BRIGITTE CHABROL
JOSETTE MANCINI
OLIVIER DULAC
GÉRARD PONSOT
MICHEL ARTHUIS

Neurologie pédiatrique

3e édition

Médecine-Sciences
Flammarion

NEUROLOGIE PÉDIATRIQUE

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection

Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique, par A.-M. Prieur, P. Quartier, B. Bader-Meunier et C. Glorion
Pneumologie pédiatrique, par J. de Blic et C. Delacourt
Cancers de l'enfant, par C. Kalifa, O. Oberlin, F. Pein, O. Hartmann et J. Lemerle
Allergologie pédiatrique, par P. Scheinmann et J. de Blic
ORL de l'enfant, par E.-N. Garabédian, S. Bonin, J.-P. Monteil et J.-M. Triglia
Les troubles du rythme cardiaque chez l'enfant, par J. Kachaner et E. Villain
Pathologie anorectale de l'enfant et de l'adolescent, par R. Reding
Les maladies osseuses de l'enfant, par P. Maroteaux et M. Le Merrer
Gastro-entérologie pédiatrique, par J. Navarro et J. Schmitz
Rhumatologie pédiatrique, par A.-M. Prieur
Sénologie de l'enfant et de l'adolescente, par M. Boisserie-Lacroix, J. Bokobsa, M. Colle, C. Hoché, G. Boutet et A. Le Treut
Anesthésiologie pédiatrique, par C. Ecoffey, J. Hamza et C. Meistelman
La douleur chez l'enfant, par C. Ecoffey et I. Murat
Hématologie de l'enfant, par G. Schaison, A. Baruchel et T. Leblanc
Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques, par Y. Aujard, E. Autret et G. Lenoir
Néphrologie pédiatrique, par R. Royer, R. Habib, H. Mathieu et M. Broyer
Troubles du métabolisme phosphocalcique chez l'enfant, par M. Garabédian, R. Dumas, L. David et E. Mallet

Dans d'autres collections

Le livre de l'interne – Pédiatrie, par B. Chevallier, J.-B. Armengaud et E. Mahé
Cas cliniques en pédiatrie, par R. Perelman et S. Perelman
Imagerie pédiatrique et fœtale, par C. Adamsbaum
Guide d'interprétation de la radiographie thoracique de l'enfant, par M. Hassan et P. Valois
Radiologie pédiatrique : de l'image au diagnostic, par K.-D. Ebel, H. Blickman, E. Willich et E. Richter
La pédiatrie sociale de A à Z, par J. Jos
Atlas de neurologie, par R. Rohkamm
Les maladies à prions, par P. Beauvais
Sémiologie du système nerveux, par J. de Recondo
Atteintes neurologiques au cours des maladies systémiques, par H. Dechy, B. Wechsler, P. Hausfater, G. Rancurel et J.-C. Piette
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson, P. Cacoub et J.-C. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson
Traité de médecine hospitalière, sous la direction de J.-P. Grünfeld
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G. S. Hill
L'anglais médical, par C. Coudé et X. Coudé
Le Flammarion médical, sous la direction de M. Leporrier
Traité de santé publique, par F. Bourdillon, G. Brücker et D. Tabuteau

Brigitte CHABROL **Olivier DULAC**
Josette MANCINI **Gérard PONSOT**
Michel ARTHUIS†

NEUROLOGIE PÉDIATRIQUE

3e ÉDITION

La réalisation de cet ouvrage a bénéficié du soutien de l'AFM
(Association Française contre les Myopathies)

Médecine-Sciences
Flammarion

http://www.medecine.lavoisier.fr

1re édition, 1990
2e édition, 1998
2e tirage, 2001
3e édition, 2010

Édition : Brigitte Peyrot
Couverture : Isabelle Godenèche
Composition : Nord Compo, Villeneuve d'Ascq
Impression et brochage : Chirat, Saint-Just-la-Pendue

Médecine-Sciences Flammarion
Éditions Lavoisier
11, rue Lavoisier 75008 Paris

Pour être informé(e) de nos parutions, consultez le site :
www.medecine.lavoisier.fr

ISBN : 978-2-257-00030-9
© 2010, Lavoisier SAS

LISTE DES COLLABORATEURS

ARNAUD Eric, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

AUBOURG Patrick, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service d'Endocrinologie et de Neurologie pédiatrique, Hôpital Cochin – Saint-Vincent-de-Paul, Paris. Centre de référence des leucodystrophies, Paris. INSERM UMR745, Biothérapie et génétique des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux, Faculté de Pharmacie, Paris.

BAHI-BUISSON Nadia, MD, PhD, Maître de conférences des Universités, Unité fonctionnelle Neurologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence épilepsies rares, INSERM UMR 663 et U587, Paris.

BARTHEZ Marie-Anne, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville, CHU de Tours.

BÉNESTEAU Jacques, Praticien hospitalier, Unité de Neurologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, Toulouse. Centre de référence des troubles des apprentissages, Toulouse.

BERNABE-GÉLOT Antoinette, MD, PhD, Praticien hospitalier, Service de Neuropathologie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet, INSERM U567, Paris

BERQUIN Patrick, Professeur des Université, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, CHU Hôpital Nord, Amiens. Université de Picardie Jules-Verne, Centre de référence des troubles du langage et des apprentissages de Picardie, Laboratoire GRAMFC (Groupe de Recherche sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale) EA 4293, Amiens.

BILLARD Catherine, Praticien hospitalier, Unité fonctionnelle Rééducation neurologique pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. Centre de référence sur les troubles des apprentissages, Le Kremlin-Bicêtre.

BILLETTE DE VILLEMEUR Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris. Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Centre de référence du retard mental d'origine génétique, Centre de référence pour les maladies lysosomales, INSERM U567, CNRS UMR 8104, Paris V.

BOSDURE Emmanuelle, Praticien hospitalier, Unité de Médecine infantile, Hôpital d'Enfants la Timone, CHU de Marseille.

BOUCHIREB Karim, Pédiatre, Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

BOULAY Christophe, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des maladies neuromusculaires, Marseille.

BULTEAU-PEYRIE Christine, MD, PhD, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild. Unité de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, INSERM UMR 663 Épilepsie et Plasticité cérébrale, Paris.

BURGLEN Lydie, MD, PhD, Praticien hospitalier, Service de Génétique et Embryologie médicale, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet, Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Paris.

BURSZTYN Joseph, Praticien attaché, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris.

Caillaud Catherine, Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier, Généticien, Laboratoire de Biochimie génétique, Institut Cochin, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, Paris. Centre de référence pour les maladies lysosomales, INSERM U467, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, Paris.

Cano Aline, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Marseille.

Carrelet Patricia, Praticien hospitalier, Service de Médecine physique et de réadaptation, Centre hospitalier du pays d'Apt, Apt.

Castelnau Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie et INSERM U930, Hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville, CHU et Université de Tours.

Chabrier Stéphane, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU de Saint-Etienne. INSERM CIE3, Université de Saint-Etienne, EA3065.

Chabrol Brigitte, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants la Timone, Université de la Méditerranée, CHU de Marseille. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Marseille.

Chaix Yves, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Neurologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, Toulouse. Centre de Référence des Troubles des Apprentissages, Toulouse.

Chapon Frédérique, Praticien hospitalier, Service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpital d'Enfants la Timone, CHU de Marseille.

Charollais Aude, Praticien hospitalier, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, Service de Pédiatrie néonatale et Réanimation, CHU de Rouen. Centre de référence sur les troubles des apprentissages, Rouen.

Chéron Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service des Urgences pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, Université René Descartes-Paris V, Paris.

Chiron Catherine, Directeur de Recherche INSERM U663 Épilepsie de l'enfant et plasticité cérébrale, Université René Descartes-Paris V, Service de Neurologie et Métabolisme, Hôpital Necker, Paris.

Clément Marie-Christine, Pédopsychiatre, SESSAD de L'Essor, Paris.

Confort-Gouny Sylviane, Ingénieur de recherche au CNRS, Centre de Résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

Cormier-Daire Valérie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Génétique et INSERM U781, Université 2 Paris-Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Cournelle Marie-Anne, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie, Centre hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Cozzone Patrick J., Professeur, Centre de Résonance magnétique biologique et médicale, Directeur de l'UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

Cuisset Jean-Marie, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille. Centre de référence des maladies neuromusculaires, Lille.

Deiva Kumaran, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie ; Centre de référence national des maladies inflammatoires du cerveau de l'enfant (NIE) ; INSERM U802 et U822 (Équipe « Épidémiologie de la reproduction et du développement de l'enfant »), Faculté de Médecine Paris-Sud XI, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Delalande Olivier, Neurochirurgien, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Unité de Neurochirurgie pédiatrique, Paris.

de Lonlay Pascale, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Hôpital Necker-Enfants malades, Université René Descartes-Paris V, Paris. Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte, Paris.

de Saint-Martin Anne, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie 1, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Centre de référence des épilepsies rares, Centre de référence des troubles du langage et des apprentissages, Strasbourg.

Desguerre Isabelle, MD, PhD, Praticien hospitalier, Clinique des Maladies du Développement, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence des maladies neuromusculaires, INSERM U467, Paris.

des Portes Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon. Centre de référence « Déficiences intellectuelles de causes rares : X fragile et autres RMLX », Lyon.

Di Rocco Federico, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Dorison Nathalie, Praticien attaché, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.

Dorfmüller Georg, Neurochirurgien, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Unité de Neurochirurgie pédiatrique, Paris.

Doummar Diane, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Paris.

DUFOUR Christelle, Pédiatre, Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

DULAC Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Responsable de l'unité de Neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Coordonnateur du Centre de référence des épilepsies rares, INSERM UMR 663, Paris.

DUPRÉ Thierry, Praticien hospitalier, Service de Biochimie métabolique et cellulaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris.

ECHENNE Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Gui de Chauliac, CHRU de Montpellier. UFR de Médecine, Université de Montpellier. Centre de référence des maladies neuromusculaires du grand Sud-ouest, Montpellier.

EISERMANN Monika, MD, PhD, Praticien hospitalier, Service d'Explorations fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

ENJOLRAS Odile, Dermatologue, Praticien attaché, Centre des angiomes superficiels de l'enfant, Service de Chirurgie maxillo-faciale et Chirurgie plastique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.

ESPIL-TARIS Caroline, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, Bordeaux.

FAESCH Sabine, Praticien contractuel, Service des Urgences pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Université René Descartes-Paris V, Paris.

FOHLEN Martine, Unité de Neurochirurgie pédiatrique, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Paris.

GAREL Catherine, Praticien hospitalier, Service de Radiologie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris.

GIRARD Nadine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

GOLSE Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pédopsychiatrie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Université Paris-Sud et Université René Descartes-Paris V, INSERM U669, UMR-S0669, Paris.

GRESSENS Pierre, Praticien attaché, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris. INSERM U676, Université Paris VII, Faculté de Médecine Denis Diderot, Paris.

GRILL Jacques, MD, PhD, Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif. Centre de référence pour les tumeurs du système nerveux de l'enfant et de l'adolescent, CNRS UMR 8302 « Vectorologie et traitements anticancéreux », Villejuif.

GUËT Agnès, Praticien hospitalier contractuel, Hôpital de Courbevoie, Neuilly-sur-Seine, Hôpital Louis Mourier, Colombes.

HABIB Michel, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Marseille.

HÉRON Bénédicte, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence pour les maladies lysosomales, INSERM U467, Paris.

HUGONENQ Catherine, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Marseille.

HURTEVENT Jean-François, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, Service des Explorations fonctionnelles du système nerveux, Hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, Université Lille II.

JAMBAQUÉ Isabelle, Psychologue, Professeur de Psychologie, Institut de Psychologie, Laboratoire Psychologie et Neurosciences cognitives INSERM U633, CNRS UMR 8189, Université René Descartes-Paris V, Paris.

JOLY-POTTUZ Barbara, Neuropsychologue, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Marseille.

KAMINSKA Anna, Praticien hospitalier, Service d'Explorations fonctionnelles, Neurophysiologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence des épilepsies rares, INSERM UMR 663, Paris.

KEMLIN Isabelle, Praticien attaché, Service de Neuropédiatrie et Pathologie du développement, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des neurofibromatoses Île-de-France.

LAGRUE Emmanuelle, Chef de clinique des Universités, Assistante des Hôpitaux, Service de Neuropédiatrie et INSERM U930, Hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville, CHU et Université de Tours.

LAIGLE Christophe, Praticien hospitalier, Centre de résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille. Pôle Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, CHU d'Amiens.

LAROCHE Cécile, Praticien hospitalier, Département de Pédiatrie médicale, Hôpital Dupuytren, Limoges.

†LASJAUNIAS Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, coordonnateur du CNMR des Maladies neurovasculaires malformatives de l'enfant et responsable du Pôle neurosciences, CHU de Bicêtre, Université Paris XI, Le Kremlin-Bicêtre.

LAUGEL Vincent, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie 1, UF 6826, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Le Fur Yann, Ingénieur de recherche au CNRS, Centre de résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

Lemaitre Marie-Pierre, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Pôle Enfant, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Lille.

Le Merrer Martine, Docteur INSERM, Département de Génétique, INSERM U781, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Lena Gabriel, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

Livet Marie-Odile, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie, Centre hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Maincent Kim, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence de l'Est parisien de diagnostic et de suivi des maladies neuromusculaires, Paris.

Mancini Josette, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Marseille.

Marret Stéphane, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie néonatale et Réanimation, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, CHU de Rouen. Équipe Avenir INSERM (IFR 23), Institut hospitalo-universitaire de recherche biomédicale, Université de Rouen.

Maurey Hélène, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Mayer Michèle, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Coordonnateur du Centre de référence de l'Est parisien de diagnostic et suivi des maladies neuromusculaires, Paris.

Michel Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Pédiatrie et Hématologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

Mignot Cyril, MD, PhD, Praticien attaché, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Centre de référence pour les maladies lysosomales, INSERM U467, Paris.

Mikaeloff Yann, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Centre de référence national des maladies inflammatoires du cerveau de l'enfant (NIE), INSERM U802 et U822, Faculté de Médecine Paris-Sud IX (Équipe « Épidémiologie de la reproduction et du développement de l'enfant »), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Milh Mathieu, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de compétence épilepsies rares, Marseille.

Moncla Anne, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Génétique médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

Motte Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Unité de Neurologie pédiatrique, Service de Pédiatrie A, American Memorial Hospital, CHU de Reims. Centre de référence des épilepsies rares, Reims.

Moutard Marie-Laure, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des malformations et des maladies congénitales du cervelet, Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Paris.

Nabbout Rima, MD, PhD, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence épilepsies rares, INSERM UMR 663, Paris.

Nguyen The Tich Sylvie, MD, PhD, Praticien hospitalier, Unité de Neuropédiatrie, Pôle Enfant, CHU d'Angers. Centre de référence des maladies neuromusculaires, Angers.

Nicollas Richard, Praticien hospitalier, Service ORL pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

Nouyrigat Valérie, Praticien hospitalier, Service des Urgences pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, Université René Descartes-Paris V, Paris.

Oliver Viviana, MD, PhD, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Unité de Neurochirurgie pédiatrique, Paris.

Ouss-Ryngaert Lisa, Pédopsychiatre, Praticien attaché, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Pandit Florence, Psychologue, Service de Neuropédiatrie, Pôle Enfant, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Parain Dominique, Praticien hospitalier, Service de Neurophysiologie, CHU Charles-Nicolle, Rouen.

Paz Paredes Armando, Praticien adjoint contractuel, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

Pedespan Jean-Michel, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, Bordeaux.

Philip Nicole, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Département de Génétique médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille. Centre de Référence des anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique, Marseille.

Pinabiaux Charlotte, Psychologue, Doctorante en Neuropsychologie, Université René Descartes-Paris V, Institut de Psychologie, Laboratoire Psychologie et Neurosciences cognitives, CNRS UMR 8189, Paris.

PINEAU Sandrine, Chef de clinique-Assistante, Service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

PINTON Florence, Praticien hospitalier, Unité fonctionnelle Rééducation neurologique pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. Centre de référence sur les troubles des apprentissages, Le Kremlin-Bicêtre.

PLOUIN Perrine, Praticien hospitalier, Service d'Explorations fonctionnelles, Neurophysiologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence épilepsies rares, INSERM U663, Paris.

PONSOT Gérard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie et Pathologie du développement, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.

RANJEVA Jean-Philippe, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine, Marseille.

RENALDO Florence, Chef de clinique-Assistante, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris.

RENIER Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Université René Descartes-Paris V, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

RICHELME Christian, Praticien hospitalier, Unité de Neurologie pédiatrique, Hôpital l'Archet, Nice. Centre de Référence des maladies neuromusculaires, Nice.

RIVIER François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Gui de Chauliac, CHRU de Montpellier. Université Montpellier 1, UFR de Médecine, Montpellier. Centre de référence des maladies neuromusculaires du grand Sud-ouest, Montpellier.

RODRIGUEZ Diana, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris. Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet, Centre de référence des maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adulte, Centre de référence des neurofibromatoses Île-de-France, Paris.

ROMAN Stéphane, Praticien hospitalier, Service d'ORL pédiatrique et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

ROUBERTIE Agathe, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, INSERM U827, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier.

ROUJEAU Thomas, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, INSERM U745, Paris.

SACCO Sylvia, PhD, Psychologue spécialisée en neuropsychologie, Service de soins et d'éducation à domicile (SESSAD), l'ADAPT, Paris.

SCAVARDA Didier, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

SÉBIRE Guillaume, Professeur titulaire de Pédiatrie, Service hospitalier et universitaire de Neuropédiatrie, Laboratoire de Neuropédiatrie, Université de Sherbrooke, Canada.

SEEGMULLER Caroline, Neuropsychologue, Unité d'Explorations fonctionnelles des épilepsies, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Centre de référence des épilepsies rares, Strasbourg.

SETA Nathalie, Praticien hospitalier, Service de Biochimie métabolique et cellulaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université René Descartes-Paris V, Paris.

SEVIN Caroline, Praticien hospitalier, Service d'Endocrinologie et de Neurologie pédiatrique, Hôpital Cochin – Saint-Vincent-de-Paul, Paris. Unité INSERM U745, Paris.

SOUFFLET Christine, MD, Praticien hospitalier, Unité de Neurophysiologie, Necker-Enfants malades – Saint-Anne, Paris.

TARDIEU Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. Université Paris Sud IX, INSERM U802, Paris. Centre national de référence des maladies inflammatoires du cerveau, Le Kremlin-Bicêtre.

TRIGLIA Jean-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service ORL pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

VALAYANNAPOULOS Vassili, Praticien hospitalier, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte, Paris.

VALLÉE Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Pôle Enfant, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Centre de référence des troubles des apprentissages, Université Lille II.

VANHULLE Catherine, Praticien hospitalier, Centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant, Service de Pédiatrie néonatale et Réanimation, CHU de Rouen.

VANIER Marie T., INSERM U820, Métabolomique et maladies métaboliques, Faculté de Médecine RTH Laennec, Lyon. Laboratoire de Neurobiologie Gillet-Mérieux, Hôpitaux de Lyon.

VILLE Dorothée, Praticien hospitalier, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU de Lyon.

VILLENEUVE Nathalie, Praticien hospitalier, Hôpital Henri Gastaud, et Service de Neurologie pédiatrique, Centre de compétence Épilepsies rares, Hôpital d'Enfants de la Timone, CHU de Marseille.

VIOLA Angèle, Chargée de recherche au CNRS, Centre de Résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

VIOUT Patrick, Technicien, Centre de Résonance magnétique biologique et médicale, UMR CNRS 6612, Faculté de Médecine la Timone, Université de la Méditerranée, Marseille.

ZERAH Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université René Descartes-Paris V, INSERM U745, Paris.

SOMMAIRE

Préfaces à la troisième édition, par O. Dulac, G. Ponsot, B. Chabrol et J. Mancini XVII

Préface à la première édition, par S. Thieffry XIX

Préface à la deuxième édition, par M. Arthuis, N. Pinsard XXI

Chapitre 1. Développement du système nerveux, par A. Bernabe-Gélot 1

Chapitre 2. Développement psychomoteur de l'enfant 41

Développement du système nerveux et motricité : apports de l'examen neurologique, par G. Ponsot, S. Sacco et J. Mancini 41

Développement du langage oral, par M.-O. Livet 48

Chapitre 3. Examens complémentaires en neuropédiatrie : modifications développementales 51

Aspects développementaux normaux de l'EEG, par P. Plouin, A. Kaminska, M.-L. Moutard et C. Soufflet 51

Explorations électriques neuromusculaires, par M. Mayer 61

Étude des potentiels évoqués, par M. Mayer 63

Liquide céphalorachidien, par M. Milh 69

Imagerie structurelle, par N. Girard, S. Confort-Gouny, A. Viola, F. Chapon, J.-P. Ranjeva, S. Pineau et Y. Le Fur 71

Imagerie fonctionnelle cérébrale, par C. Chiron 84

Exploration in vivo du neurométabolisme par spectroscopie de résonance magnétique, par A. Viola, Y. Le Fur, C. Laigle, P. Viout, B. Chabrol, N. Girard, P. J. Cozzone et S. Confort-Gouny 88

Chapitre 4. Orientation diagnostique des maladies neurologiques infantiles, par B. Chabrol, O. Dulac, J. Mancini et G. Ponsot 97

Chapitre 5. Malformations cérébrales, médullaires et crâniennes 111

Malformations cérébrales, par D. Rodriguez, J. Mancini, L. Burglen et A. Gelot 111

Malformations médullaires, par D. Scavarda, A. Paz Paredes et G. Lena 137

Craniosténoses, par V. Cormier-Daire, F. di Rocco, E. Arnaud, M. le Merrer et D. Renier 146

Kystes arachnoïdiens intracrâniens, par G. Lena, D. Scavarda et A. Paz Paredes 156

Chapitre 6. Hydrocéphalies, par F. Pinton et G. Ponsot 162

Chapitre 7. Neuroectodermoses 173
Sclérose tubéreuse de Bourneville, par J. Mancini 173
Neurofibromatose de type I, par D. Rodriguez 180
Maladie de Sturge-Weber, par R. Nabbout 187
Autres neuroectodermoses, par O. Enjolras 190
Neuro-ichtyoses, par O. Enjolras 193

Chapitre 8. Embryofœtopathies 194
Embryofœtopathies environnementales, par B. Chabrol et P. Gressens 194
Embryofœtopathies infectieuses, par J. Mancini 200

Chapitre 9. Pathologie périnatale acquise du fœtus et du nouveau-né prématuré et à terme, par S. Marret, A. Charollais, C. Vanhulle et S. Chabrier 208

Chapitre 10. Diagnostic prénatal en neuropédiatrie, par M.-L. Moutard, C. Garel et T. Billette de Villemeur 221

Chapitre 11. Tumeurs du système nerveux central, par J. Grill, T. Roujeau, K. Bouchireb, C. Dufour et M. Zerah 241

Chapitre 12. Pathologie vasculaire cérébrale, par S. Chabrier, G. Sébire, P. Lasjaunias et J. Mancini 262

Chapitre 13. Épilepsies 273
Maturation cérébrale et épilepsie, par O. Dulac et M. Milh 273
Épilepsie : classification et épidémiologie, par S. Nguyen The Tich 278
Démarche diagnostique en présence d'une épilepsie de l'enfant, par J. Mancini et M. Milh 288
Crises épileptiques occasionnelles, par J. Motte 292
Convulsions néonatales, par P. Plouin, A. Kaminska, C. Soufflet et M. Eisermann 297
Épilepsies du nourrisson, par N. Villeneuve et D. Ville 308
Épilepsies de l'enfant, par O. Dulac, P. Plouin et C. Bulteau 325
État de mal épileptique, par O. Dulac 344
Génétique des épilepsies et épilepsies dans les syndromes génétiques, par R. Nabbout et N. Bahi-Buisson 349
Principes généraux des traitements antiépileptiques, par C. Chiron 357
Traitement chirurgical de l'épilepsie rebelle de l'enfant, par O. Delalande, G. Dorfmüller, M. Fohlen, V. Oliver, D. Parain et C. Bulteau-Peyrie 362
Épilepsie : autres possibilités thérapeutiques, par N. Villeneuve 369
Troubles neuropsychologiques et épilepsies, par A. de Saint-Martin et C. Seegmuller 372
Retentissement psychosocial des épilepsies, par M.-O. Livet, M.-A. Cournelle et N. Villeneuve 377

Chapitre 14. Phénomènes paroxystiques non épileptiques 382
Céphalées, migraines, hypertension intracrânienne, par D. Parain et M. Mihl 382
Mouvements anormaux paroxystiques non épileptiques, par D. Doummar 389

Chapitre 15. Malaises du nourrisson, par G. Chéron, S. Faesch et V. Nouyrigat 398

Chapitre 16. Pathologie infectieuse, inflammatoire, parasitaire et transmissible du système nerveux 403
Méningites bactériennes de l'enfant et complications, par E. Bosdure 403
Borréliose de Lyme, par C. Hugonenq 417
Botulisme, par C. Hugonenq 419
Collections suppurées intracrâniennes et médullaires, par G. Ponsot 420
Méningites aseptiques, par G. Ponsot 424
Méningites tuberculeuses, par G. Ponsot 428
Encéphalites aiguës démyélinisantes, par M. Tardieu 431
Encéphalites aiguës primitives (encéphalites aiguës virales avec réplication virale intracérébrale), par B. Héron 437
Maladies subaiguës du système nerveux central inflammatoires et transmissibles, par G. Ponsot 449
Atteintes du système nerveux central au cours des déficits immunitaires acquis ou d'origine génétique, par M. Tardieu et H. Maurey 454
Polyradiculonévrites acquises, par M.-A. Barthez 460
Polyradiculonévrites aiguës ou syndrome de Guillain et Barré 460
Polyradiculonévrites inflammatoires subaiguës ou chroniques (CIDP) 464
Myélopathies aiguës de l'enfant, par M.-A. Barthez 466
Sclérose en plaques, par Y. Mikaeloff, K. Deiva et M. Tardieu 472
Localisations cérébrales des vascularites chez l'enfant, par G. Ponsot et A. Guët 479
Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies à prion, par T. Billette De Villemeur 483
Parasitoses du système nerveux central, par J.-M. Pedespan et C. Espil-Taris 486

Chapitre 17. Retard mental 495
Retard mental syndromique et anomalies chromosomiques, par A. Moncla, J. Mancini, M.-O. Livet et N. Philip 495
Déficiences intellectuelles liées au chromosome X, par V. Des Portes 510

Chapitre 18. Maladies neurométaboliques et neurodégénératives 523
Quand penser à une maladie neurométabolique et neurodégénérative devant un trouble neurologique chez l'enfant ? par G. Ponsot et B. Chabrol 523
Maladies neurométaboliques 534
Maladies du métabolisme intermédiaire, par B. Chabrol et A. Cano 534
Introduction aux maladies lysosomales par C. Caillaud 540
Maladie de Krabbe, par B. Chabrol 543
Leucodystrophie métachromatique, par C. Sevin 544
Maladie d'Austin, par B. Chabrol 549
Gangliosidose GM1, par I. Desguerre 550
Gangliosidose GM2, par I. Desguerre 551
Maladie de Gaucher, par C. Mignot et T. Billette de Villemeur 553
Maladies de Niemann-Pick, par M.T. Vanier et B. Chabrol 556
Maladie de Fabry, par A. Cano 560
Maladie de Schindler et déficit en alpha-*N*-acétylgalactosaminidase, par C. Mignot 561
Maladie de Wolman, par B. Chabrol 564
Maladie de Farber, par B. Chabrol 565
Maladies de surcharge avec sialurie libre, maladie de Salla et sa forme infantile sévère, la sialurie, par G. Ponsot 566
Mucopolysaccharidoses et glycoprotéinoses, par B. Héron et B. Chabrol 569
Céroïde-lipofuscinoses neuronales, par B. Chabrol et C. Caillaud 578
Maladies peroxysomales, par P. Aubourg 583

Expression neurologique des déficits énergétiques chez l'enfant, par I. Desguerre, B. Chabrol, N. Dorison et G. Ponsot 593
Leucodystrophies, par D. Rodriguez 604
Maladie de Menkes, par G. Ponsot 621
Maladies métaboliques de l'homocystéine, des folates, de la vitamine B_{12} ou cobalamines, par F. Renaldo 622
Pathologies des neurotransmetteurs, par D. Doummar 629
Dystrophie neuroaxonale infantile, maladie d'Hallervorden-Spatz et autres neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer, par D. Rodriguez, A. Gélot et L. Burglen 636
Porphyries aiguës chez l'enfant, par G. Ponsot 640
Anomalies congénitales de la glycosylation, par P. de Lonlay, T. Dupré, V. Valayannapoulos et S. Seta 643
Déficit en transporteur du glucose, déficit en créatine, troubles du métabolisme des acides nucléiques, par B. Chabrol et A. Cano 649
Maladies neurodégénératives
Ataxies cérébelleuses progressives, par I. Desguerre 652
Mouvements anormaux de l'enfant : syndromes primitifs et maladies neurodégénératives, par A. Roubertie et B. Echenne 658
Paraplégies spastiques héréditaires, par G. Ponsot 666
Maladies de la réparation de l'ADN, par V. Laugel et V. des Portes 672

Chapitre 19. Maladies neuromusculaires 683
Éléments cliniques et paracliniques orientant vers une maladie neuromusculaire, par M. Mayer 683
Arthrogrypose multiple congénitale, par M. Mayer 689
Dystrophies musculaires progressives de l'enfant, par I. Desguerre 693
Dystrophies musculaires congénitales, par B. Echenne et F. Rivier 700
Neuropathies périphériques et myopathies métaboliques chez l'enfant, par I. Desguerre et B. Chabrol 714
Myasthénie et syndromes myasthéniques congénitaux, par J.-M. Cuisset et J.-F. Hurtevent 720
Neuropathies héréditaires sensitivomotrices ou maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), par G. Ponsot ... 724
Neuropathies héréditaires sensitives et autonomes (NHSA), par G. Ponsot 735
Neuropathies héréditaires motrices ou amyotrophies spinales et bulbaires, par M. Mayer 740
Canalopathies du muscle squelettique (myotonies non dystrophiques, paralysies périodiques) et syndrome de Schwartz-Jampel, par F. Rivier et B. Echenne 751
Dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert, par M. Mayer 761
Myosites et dermatomyosites, par C. Richelme 767
Paralysies des paires crâniennes non inflammatoires congénitales et néonatales, par M. Mayer et G. Ponsot 771

Chapitre 20. Traitement des maladies musculaires et des encéphalopathies chroniques et progressives 778
Traitement symptomatique 778
Atteinte respiratoire des maladies neuromusculaires, par K. Maincent et M. Mayer 778
Prise en charge des troubles respiratoires dans les encéphalopathies, par I. Desguerre 783
Prise en charge neuro-orthopédique, par C. Boulay et P. Carrelet 785
Traitement symptomatique des maladies musculaires et des encéphalopathies chroniques et progressives, par B. Héron 802
Traitement symptomatique des douleurs 802
Traitement symptomatique de l'ostéoporose 804
Traitement symptomatique des troubles nutritionnels 805

Traitement spécifique 808
Place de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies métaboliques héréditaires, par G. Michel 808
Enzymothérapie substitutive des maladies lysosomales, par C. Mignot, D. Doummar, B. Héron, I. Kemlin et T. Billette De Villemeur 812
Perspectives thérapeutiques nouvelles dans les maladies lysosomales, par C. Caillaud 814

Chapitre 21. Handicaps neurologiques 819
Déficiences et handicaps d'origine neurologique chez l'enfant, par G. Ponsot 819
Aspects éducatifs et législatifs du handicap neurologique, par B. Chabrol 827
Handicap auditif, par S. Roman et J.-M. Triglia 830

Chapitre 22. Manifestations neurologiques des pathologies pédiatriques, par P. Castelnau et E. Lagrue 831
Pathologies endocriniennes et système nerveux 831
Pathologies cardiaques et système nerveux 833
Pathologies hépatodigestives et système nerveux 835
Pathologies rénales et système nerveux 835

Chapitre 23. Fonctions cérébrales supérieures 839
Examen neuropsychologique, par I. Jambaqué et C. Pinabiaux 839
Troubles du langage oral, leur classification, troubles spécifiques du développement (« dysphasies »), par C. Billard 844
Dyslexie, par M. Habib et B. Joly-Pottuz 855
Dyscalculies développementales, par Y. Chaix et J. Bénesteau 863
Dyspraxies et troubles d'acquisition de la coordination, par P. Berquin 869
Troubles mnésiques, par I. Jambaqué et C. Pinabiaux 874
Cervelet et cognition, par J. Mancini 878
Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), par L. Vallée, F. Pandit et M.-P. Lemaitre 881

Chapitre 24. Pédopsychiatrie 888
Naissance de la pensée (des pensées au penser), par B. Golse 888
Autisme et troubles envahissants du développement : diagnostic et prise en charge, par L. Ouss-Ryngaert 892
Autisme et neuropédiatrie, par M.-O. Livet, M.-A. Cournelle, N. Villeneuve et A. Moncla 905
Place de la pédopsychiatrie en neuropédiatrie, par M.-C. Clément 911
Conversion de l'enfant et de l'adolescent, par L. Ouss-Ryngaert 914

Chapitre 25. Pathologie neurosensorielle 920
Neuro-ophtalmologie, par J. Bursztyn et M. Mayer 920
Surdité de l'enfant, par S. Roman, R. Nicollas et J.-M. Triglia 930

Chapitre 26. Pathologie acquise des nerfs crâniens en dehors du II (nerf optique), par C. Laroche 940

Chapitre 27. Pathologie traumatique 946
Traumatismes crâniens chez l'enfant, par G. Lena, A. Paz-Paredes et D. Scavarda 946
Syndrome du bébé secoué, par T. Billette de Villemeur 955

PRÉFACES À LA TROISIÈME ÉDITION

La neurologie pédiatrique est fascinante par l'extraordinaire complexité de l'organe en cause, le cerveau, aussi bien dans son développement, son fonctionnement que dans ses dérèglements. Les maladies neurologiques infantiles constituent l'un des plus graves problèmes de la pathologie pédiatrique et cela dès la période anténatale, en raison de leur fréquence (8 à 10 p. 100 de la pathologie pédiatrique) et plus encore en raison de la gravité de leurs conséquences sur le développement psychomoteur des enfants atteints, retentissant très souvent sévèrement sur leur insertion scolaire et sociale.

Pour toutes ces raisons il nous a paru indispensable de réaliser cette 3e édition 12 ans après la précédente. Elle a été entièrement réécrite pour rapporter les progrès extrêmement rapides apparus ces dernières années en neurologie infantile dans divers domaines tels que la génétique moléculaire, la neurophysiologie, la biochimie et l'imagerie, ainsi que la thérapeutique.

Nous voudrions dire notre amitié et notre reconnaissance aux professeurs Brigitte Chabrol et Josette Mancini, pour avoir coordonné avec nous cette nouvelle édition, travail long et difficile.

Notre reconnaissance va aussi aux 72 équipes soit cent trente deux neuropédiatres, pédiatres, pédopsychiatres, neurochirurgiens, généticiens, radiologues, neuropsychologues qui, malgré leur emploi du temps surchargé, ont accepté de participer à cette 3e édition en apportant leurs connaissances reconnues nationalement et internationalement dans les différents sujets qu'ils ont traités.

Nous exprimons notre gratitude aux professeurs Michel Arthuis et Nicole Pinsard, maintenant disparus, qui avaient coordonné les deux précédentes éditions et qui, avec les professeurs Stéphane Thieffry, Gilles Lyon, Jean Aicardi, sont à l'origine de la Neuropédiatrie qui existe maintenant dans toutes les villes universitaires de France et de la formation de très nombreux neuropédiatres, dont la nôtre.

Nous remercions les professeurs Hubert Ducou Le Pointe (Hôpital Trousseau), Gabriel Kalifa (Hôpital Saint-Vincent de Paul), Nadine Girard (Hôpital la Timone, Marseille) et leurs équipes qui ont réalisé un grand nombre de documents radiologiques illustrant cette nouvelle édition.

Notre reconnaissance à Andrée Piekarski (éditions Flammarion Médecine-Sciences) qui nous a encouragés en 2007 à faire cette nouvelle édition, et à Brigitte Peyrot (éditions Lavoisier/Flammarion Médecine-Sciences) qui a réalisé un travail considérable pour améliorer la qualité de cet ouvrage.

Nous remercions l'AFM (Association Française contre les Myopathies) qui, comme pour la précédente, a apporté son soutien à cette nouvelle édition.

Nous souhaitons que cette 3e édition de *Neurologie pédiatrique* soit utile à tous les personnels – soignants, médecins et non médecins, techniques, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes – concernés par cette spécialité pour le diagnostic, le traitement des maladies neurologiques de l'enfant, l'accompagnement des enfants atteints et de leurs familles, et attire vers la neurologie infantile le plus grand nombre de jeunes médecins, de chercheurs, pour continuer et amplifier les progrès remarquables déjà obtenus dans cette discipline.

Professeur Olivier Dulac
Professeur Gérard Ponsot

Écrire une nouvelle mise à jour du livre *Neurologie pédiatrique*, dont la 2e édition est parue aux éditions Flammarion Médecine-Sciences il y a plus de 10 ans, était une nécessité absolue. De nombreux chapitres de la version précédente étaient devenus obsolètes du fait de l'explosion des connaissances dans notre discipline et de son extension. Par ailleurs, de nouvelles thérapeutiques spécifiques qui suscitent un très grand espoir dans ces pathologies souvent lourdes sont apparues. Nous pensions à ce besoin et nous avons donc répondu favorablement à la sollicitation de Gérard Ponsot, fières et honorées de participer à cette 3e édition.

La parution de l'édition précédente avait été la dernière satisfaction professionnelle de Nicole Pinsard… Les révisions successives de cet ouvrage s'inscrivent dans le chemin tracé par les pionniers de la neurologie pédiatrique dont elle faisait partie. Nous leur sommes profondément reconnaissantes, conscientes que leurs efforts initiaux nous ont permis de travailler à notre tour dans cette discipline et de participer à l'individualisation de certains domaines au sein de cette vaste spécialité.

Nos remerciements vont aussi aux différents collaborateurs qui ont consacré leur temps à la rédaction des multiples chapitres de cet édifice, à Olivier Dulac qui l'a coordonné avec nous, et nous exprimons toute notre gratitude à Gérard Ponsot qui en a été le maître d'œuvre.

Qu'un meilleur savoir dans le domaine de la neurologie pédiatrique contribue à traiter plus efficacement les enfants atteints des diverses pathologies rassemblées ici et à aider leurs familles ! Ainsi, à côté de ces nouvelles approches, l'organisation de la prise en charge et du suivi des enfants porteurs de handicap reste et restera une priorité absolue pour les neuropédiatres.

Professeur Brigitte Chabrol
Professeur Josette Mancini

PRÉFACE À LA PREMIÈRE ÉDITION

Je suis très touché que le Professeur Michel ARTHUIS, parlant, je le sais, au nom des très nombreux élèves qui m'ont aidé à jeter les bases d'une neurologie pédiatrique, m'ait invité à commenter et à inaugurer ce livre.

Sa réalisation démontre, en effet, que la neurologie est aujourd'hui insérée officiellement au sein de l'hôpital d'enfants. Elle constitue une des charges majeures du praticien confronté à une pathologie longtemps inconnue, méconnue ou négligée par le médecin de famille. La lecture attentive de ce livre permettra pour chaque affection de « récolter » une description magistrale, un inventaire précis de la sémiologie et, aujourd'hui, des investigations paracliniques utiles à l'imagerie révélatrice du siège, de la nature et de l'importance du substratum pathologique dans une affection neurologique donnée, précisée.

Il n'est pas question dans cette préface de se livrer à des considérations générales sur l'évolution neuropsychique de l'enfant magistralement évoquée dans ce livre. Je voudrais plus simplement présenter quelques réflexions de vieux et d'ancien pédiatre, concernant la pratique de la neurologie infantile. Elle ne doit pas, comme on le voit trop souvent, se confondre avec l'engagement systématique du malade dans la filière des examens dits complémentaires de plus en plus sophistiqués. Mais le malade doit être examiné systématiquement suivant un véritable rituel, immuable. On trouvera précisément dans ce livre les éléments valables et précis d'orientation dans chaque cas de pathologie neurologique. On n'oubliera jamais que la base d'un diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, sur le colloque singulier (ici évidemment élargi à la famille !), à la recherche du symptôme révélateur et sur l'examen clinique neurologique complet à la recherche du ou des signes déterminants.

Dans chaque cas, au terme de cet interrogatoire précis et du bilan sémiologique méthodique, il appartiendra, comme il est indiqué dans ce livre, d'orienter les examens complémentaires pour préciser le diagnostic et poser les indications thérapeutiques.

Ce n'est qu'au terme de cette démarche systématique du pédiatre, confronté à une affection aujourd'hui connue, reconnue et classée, que l'on pourra, avec la compréhension et l'accord de parents honnêtement informés, préparer pour le handicapé la meilleure insertion familiale, scolaire et sociale ultérieure.

Je profite ici de l'occasion qui m'est donnée pour rappeler l'importance et la qualité des œuvres paramédicales et médicosociales qui concourent à la prise en charge, à l'adaptation et au traitement de catégories bien définies de handicapés moteurs, psychomoteurs et mentaux. Mais je me permets de rappeler que ces œuvres ne doivent, à aucun titre, se priver de conseillers médicaux permanents, compétents et motivés.

Je me permets aussi, dans cette préface, de parler d'une maladie aujourd'hui disparue dans notre pays : la poliomyélite. Ceux qui ne l'ont pas vécue imaginent difficilement ce que fut la vie de services comme le Pavillon Duchenne de Boulogne qui hébergea en 10 ans 2 000 paralysies infantiles. Dans le monde entier, des équipes et un personnel spécialisés, en liaison étroite et permanente, s'attachaient aux problèmes de diagnostic, de pronostic, de traitement et à la prise en charge effective totale de tout sujet suspect de « polio » ou atteint de paralysie confirmée. Si, dans cette préface, j'évoque avec émotion cette maladie disparue, inconnue de la plupart des lecteurs de ce livre, c'est qu'en vérité elle a joué un rôle capital dans les problèmes de diagnostic, de technique d'examen, de traitement des maladies neurologiques de l'enfant. Qu'on en juge. On lui doit : l'identification précise des muscles paralysés ou déficients, l'établissement d'un bilan musculaire objectif, chiffré et systématique, les principes d'une rééducation motrice efficace, la prévention

des attitudes vicieuses. Bien plus, cette maladie nous a révélé l'importance de la détection et du traitement rationnel des détresses et des paralysies respiratoires, les principes et les techniques de rééducation générale et respiratoire et, en vérité, ouvert la porte à la réanimation polyvalente urgente dans certaines affections neurologiques de l'enfant et à une prise en charge effective, compétente de tout malade neurologique.

Il faut remercier tous les auteurs de ce livre d'avoir, avec leur expérience et leur compétence, fourni au lecteur les bases et les moyens d'orienter ses actions et ses investigations devant un malade neurologique.

Je dois m'excuser de ce rappel insistant de la polio, maladie inconnue de la plupart des lecteurs. Mais, quand on réalise l'héritage bénéfique de cette maladie, les retombées que son étude systématique a entraînées dans l'attitude du pédiatre confronté à un malade neurologique, on se prend à rêver : serait-ce là le bon usage des maladies, dont parle le philosophe ?

Professeur Stéphane Thieffry†
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

PRÉFACE À LA DEUXIÈME ÉDITION

Il me revient l'honneur de présenter, comme me l'ont demandé les signataires, la deuxième édition du livre de neurologie pédiatrique. Son but est de donner un aperçu le plus complet possible de la pathologie neurologique de l'enfant. L'expérience des équipes qui ont réalisé cet ouvrage, le nombre important de collaborateurs qui y ont participé, ayant chacun une compétence dans ce domaine, ont permis de présenter un ouvrage qui traite de l'ensemble de cette pathologie. Les auteurs ont eu le double souci de fournir au lecteur des éléments très bien établis et durables, ainsi que des données récentes, fondamentales, bien que sujettes à révision pour aborder les grands thèmes de la pathologie neurologique.

Il s'agit d'une médecine souvent mal connue, pourtant importante en pratique, autant pour le pédiatre que pour le généraliste puisque plus de 10 p. 100 des enfants hospitalisés le sont pour des affections neurologiques. Dans tous les chapitres le lecteur dispose de données essentielles, mais aussi d'une riche iconographie moderne, et de données bibliographiques qui lui fournissent un instrument de travail sûrement très utile. Il découvrira qu'il s'agit d'une pathologie en plein essor, comme en témoigne l'importance de ce nouveau volume si on le compare à la première édition. Tout ce qui touche le système nerveux fait l'objet de recherches qui contribuent à mieux protéger le cerveau des enfants. Les connaissances progressent vite, en particulier en génétique et en biochimie. Mais le chemin à parcourir reste encore long et laborieux. Il faut encourager toutes les recherches car les découvertes peuvent avoir des retombées humaines très précieuses pour les enfants malades et leurs familles.

Cet ouvrage me fournit l'occasion de raconter à grands traits la genèse de la neurologie pédiatrique.

En 1945, le Pr R. Debré, titulaire de la Chaire de Clinique des Maladies des Enfants, suscite la création, au sein de la pédiatrie, de spécialités qu'il confie à des pédiatres. Le Pr Stéphane Thieffry reçoit une telle mission et c'est lui qui est le fondateur de la neuropédiatrie en France.

Tout commence aux Enfants-Malades, à la salle Baffos, alors que les premières consultations se tiennent à la Polyclinique dans un petit bâtiment où se faisait l'enseignement de la pédiatrie et où se tenaient les réunions de la Société Française de Pédiatrie. La salle Blache sera ensuite le lieu des consultations. Tous ces bâtiments n'existent plus. Ils se trouvaient dans un site occupé actuellement par la Clinique Robert-Debré. Durant cette période, entre 1945 et 1956, c'était l'époque de la poliomyélite. En 1953, un nouveau bâtiment a été édifié. Il portera le nom de Pavillon Duchenne de Boulogne avec la salle Clovis-Vincent au rez-de-chaussée pour les poliomyélites respiratoires et au premier étage la salle Darré pour la neuropédiatrie.

Ayant eu le privilège de participer aux premiers pas de cette neurologie pédiatrique, notre orientation s'est fixée définitivement en 1954. Au tout début, l'équipe du Pr Thieffry était composée de Mme le Docteur Charlotte Martin et de Michel Arthuis. Les années suivantes, elle s'est enrichie de la venue de Gilles Lyon et Jean Aicardi qui ont apporté une contribution importante au développement de la neuropédiatrie. En 1960, nous avons eu la chance de connaître Nicole Pinsard qui est devenue une amie pour toujours. Elle a fréquenté régulièrement le service pendant des années. Elle a créé la neuropédiatrie à Marseille. En 1964, le Pr Thieffry, quittant les Enfants-Malades pour devenir titulaire de la Chaire de Pédiatrie de Saint-Vincent-de-Paul, crée le premier service de neuropédiatrie. Nous avons eu l'honneur de lui succéder en 1979 et avons eu la chance d'avoir à nos côtés de remarquables collaborateurs, Gérard Ponsot et Olivier Dulac. C'est désormais Gérard Ponsot qui dirige le service car nous avons pu assurer à la neurologie pédia-

trique une continuité qui remonte à 53 ans. La réanimation, qui existait au sein du service depuis 1945 pour les poliomyélites respiratoires, devient vite polyvalente à partir de 1956, et en 1964, elle est confiée à Gilbert Huault qui crée la réanimation néonatale. L'hôpital de La Roche-Guyon a été rattaché au service en 1986.

La neurologie pédiatrique a eu de bonne heure des liens avec la neurologie. Le Pr Thieffry, ancien interne de Clovis-Vincent, nous en parlait souvent. Nicole Pinsard a été l'élève et la collaboratrice du Pr H. Gastaut. Nous-même avons été interne et élève du Pr Garcin et, pendant plusieurs années aux Enfants-Malades, nous avons eu des entretiens privilégiés aux lits des enfants hospitalisés avec A. Tournay, ancien interne de Babinski et avec le Pr J. Hageneau.

Dès 1945, le Dr Edith Farkas-Bargeton, élève de Yvan Bertrand, de J. Gruner et du Dr L. Van Borgaert, crée le laboratoire de neuropathologie, dirigé ensuite par Olivier Romain.

À l'occasion de la sortie de cette deuxième édition, nous voulons remercier à nouveau nos anciens internes et chefs de clinique, et tous ceux qui ont été nos élèves pendant très longtemps.

Un grand merci à Mme Le Dr Andrée Piekarski et son équipe et à Flammarion Médecine-Sciences.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à Pierre Royer qui nous a quittés en 1995. Grande figure de la pédiatrie française et mondiale, nous lui devons en tant que responsable de la collection « Pédiatrie » des Éditions Flammarion Médecine-Sciences, le fait que ce volume ait pu voir le jour pour la première fois en 1990. Nous avons pour Stéphane Thieffry une pensée fidèle très émue. Il nous a quittés en 1990. Fondateur de la neuropédiatrie, il nous a transmis le message que nous avons passé à Gérard Ponsot qui assure avec compétence une continuité remontant à plus d'un demi-siècle. Nous le remercions pour ce magnifique ouvrage, ainsi que son adjoint Olivier Dulac, et Josette Mancini et leurs collaborateurs.

Ma dernière pensée va vers nos lecteurs. Cet ouvrage s'adresse aux pédiatres, à tous les médecins, aux étudiants en médecine, aux médecins responsables de la Santé publique, également aux chercheurs et aux Comités d'éthique. Nous souhaitons que ce volume leur apporte une aide pour mieux identifier les maladies, afin de protéger ces enfants, de mieux les soigner et d'aider également la société à accueillir ceux qui sont différents et qui ont besoin d'un accompagnement particulier ainsi que leurs familles, avec l'aide des associations qui se penchent sur eux avec tant d'amour pour les éduquer.

Michel Arthuis
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

La deuxième édition de cet ouvrage de « Neurologie Pédiatrique » paraît environ sept ans après la première qui avait connu un franc succès.

Pourquoi une nouvelle édition en moins de dix ans et dont le volume impressionnant sera d'environ le double de celui de la précédente ?

Cette deuxième édition et son importance ne se justifient que par une prodigieuse évolution de la neuropédiatrie dont témoigne la croissance de cette discipline et du nombre de ses adepte dans toute la France, aussi bien en province qu'à Paris.

La dernière décade a vu la progression presque explosive de certains domaines de la neuropédiatrie, notamment en génétique et en pathologie métabolique et moléculaire. Mais cette spécialité de la pédiatrie recouvre un très grand nombre de domaines médicaux, psychologiques et sociaux.

Répondre à cette diversité, à l'abondance des thèmes demandait la participation de nombreux auteurs pour leur compétence dans chaque domaine. La coordination, tâche particulièrement difficile, a été assurée par Gérard Ponsot et Josette Mancini qu'il faut chaleureusement remercier.

Elle témoigne de la vitalité, du dynamisme des jeunes écoles parisienne et marseillaise qu'ils animent.

La qualité de ces travaux permet d'envisager avec sérénité l'avenir de la Neurologie Pédiatrique et sa place dans la pédiatrie.

Professeur Nicole Pinsard

1

DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

A. BERNABE-GÉLOT

Mais j'ai le souci de ne pas piétiner l'ombre des fleurs de prunier.
LU YU, 1125-1210

LA GENÈSE DU CERVEAU : GASTRULATION, INDUCTION, NEURULATION

À la fin de la deuxième semaine de gestation (SG), l'embryon humain est un disque à deux feuillets (épiblaste superficiel et hypoblaste profond) quand se creuse sur son tiers caudal un sillon, la ligne primitive, dont la présence signale l'imminence de l'apparition du système nerveux central (SNC) [42].

Gastrulation

Aspects morphologiques

La mise en place de la ligne primitive est le reflet de l'initiation du phénomène de gastrulation (Figure 1-1), une succession de mouvements cellulaires qui vont transformer le disque embryonnaire bilaminaire en disque à trois feuillets, l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme, et mettre en place deux structures médianes, la notochorde (NC) et la plaque pré-chordale (PPC). Ces deux structures avec le nœud de Hensen (NH) constituent les centres organisateurs précoces du futur SNC : elles vont induire l'apparition du tissu nerveux (neurulation) en transformant l'ectoderme sus-jacent et immédiatement à leur contact en plaque neurale.

Données expérimentales

Elles éclairent ces événements précoces d'une approche moléculaire. Le phénomène de gastrulation est induit par l'activation, à la partie dorsale de l'embryon, de la voie de signalisation Wnt [20] lors de la rotation corticale qui suit la fécondation. Wnt est une glycoprotéine sécrétée qui se lie au récepteur cellulaire Fz, ce qui active la phosphoprotéine intracellulaire dishevelled (Dsh) à partir de laquelle trois voies de signalisation complémentaires sont possiblement activables, toutes impliquées dans le phénomène de gastrulation (Figure 1-2) : la voie Wnt/caténine, la voie Wnt/PCP ou de polarisation planaire et la voie Wnt/Ca^{++}. La voie de la caténine active la transcription des gènes des centres organisateurs qui en retour sécrètent des suppresseurs de Wnt, à localisation rostrale. L'activation de cette voie contribue ainsi à l'apparition de l'axe dorsal de l'embryon ainsi qu'à la mise en place de la polarisation rostro-caudale avec l'émergence de la polarité antérieure de l'embryon et notamment les structures de la tête [32, 53]. La voie de la polarisation planaire cellulaire (PCP) agit sur les mouvements des cellules du mésoderme lors de la gastrulation. Dans ces cellules en migration, Dsh a une localisation polarisée, membranaire (et non cytoplasmique qui est requise pour la voie de la caténine), au niveau des lamellipodes caudaux [52]. Le même phénomène de PCP interviendra plus en avant au cours du développement lors de la migration neuronale et de l'axonogenèse. Chez l'homme, le syndrome OFD1 (oro-facial-digital) qui comporte une dysmorphie faciale, des anomalies des extrémités, des fentes médianes et des reins polykystiques, est lié à la mutation de OFD1, dont il a été montré

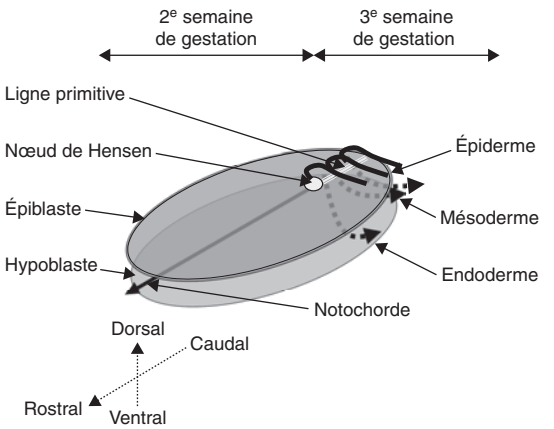


FIGURE 1-1. – Gastrulation : apparition des trois feuillets. La ligne primitive et le nœud de Hensen, une dépression située à sa partie rostrale, sont des zones médianes où viennent s'invaginer des cellules épiblastiques après qu'elles aient migré à la surface du disque embryonnaire. Les cellules qui traversent l'épiblaste le long de la ligne primitive vont se détacher et former deux feuillets situés ventralement à l'épiblaste. Les premières d'entre elles constituent l'hypoblaste, en refoulant latéralement l'entoblaste, puis les suivantes s'interposent entre l'épiblaste et l'hypoblaste pour donner naissance au mésoderme. Les cellules épiblastiques qui n'ont pas migré et demeurent à la surface du disque embryonnaire constituent l'ectoderme. Une population particulière de cellules épiblastiques s'invagine non pas le long de la ligne primitive mais au niveau du nœud de Hensen et adopte un comportement différent, puisque leur migration entre ectoderme et hypoderme sera non plus latérale mais sagittale, suivant l'axe caudo-rostral de l'embryon. Elles constituent ainsi la notochorde (NC) qui progresse jusqu'à la plaque préchordale (PPC), zone de contact direct entre endoderme et épiderme. Ces deux structures (PPC, NC), avec la ligne primitive, dont elles sont le prolongement rostral, dessinent la ligne médiane de l'embryon.

qu'elle altère les processus de convergence/extension et de polarisation planaire [12]. La dernière voie, Wnt/Ca^{++}, fait intervenir des molécules Wnt et des récepteurs Fz qui induisent la libération de Ca^{++} depuis le réticulum endoplasmique. Cette troisième voie intervient en modulant les deux voies précédentes lors la mise en place de l'axe dorsal de l'embryon (modulation négative) et les mouvements cellulaires (contrôle).

Les voies de signalisation FGF, via les sécrétions de la ligne primitive et du nœud de Hensen, interviennent durant la gastrulation [4] par des signaux chémotactiques qui coordonnent les mouvements cellulaires. En retour, une sécrétion de FGF3 localisée dans la ligne médiane de la plaque neurale va coordonner et diriger la croissance de la notochorde [43]. Ces signaux extracellulaires sont modulés par des protéoglycanes dont on connaît la participation à la transduction des signaux lors des phénomènes d'adhésion et migration cellulaires, ainsi que leur aptitude à lier les facteurs de croissance dont FGF, BMP et Wnt. La présence de Perlecan a ainsi été démontrée au sein des cellules s'invaginant dans la ligne médiane et à la surface apicale de la plaque neurale [48] ; de même, les glycipans 4 ont été localisés à la limite antérieure de la plaque neurale, un site de sécrétion d'antagonistes de Wnt et FGF, permettant l'expansion rostrale du tube neural [24]. Des mutations des glycipans 3 et 4 sont d'ailleurs associées au syndrome de Simpson-Golabi-Behmel qui comporte une macrocéphalie et une macrosomie prénatales, ainsi qu'un gigantisme post-natal [55].

Induction

Aspects morphologiques

Avec la mise en place des centres organisateurs (partie dorsale de l'embryon qui est capable d'induire un système nerveux quand elle est transplantée ventralement), le tissu nerveux peut apparaître, par transformation de l'ectoderme, en tissu nerveux. Les cellules cibles dont le destin sera nerveux vont alors s'allonger selon le plan apico-basal et former une zone plus épaisse au sein de l'ectoderme : la plaque neurale. La plaque neurale va croître le long de l'axe caudo-rostral de l'embryon grâce à l'apport continu de cellules sur la ligne médiane. Ces cellules sont issues soit des mitoses de la plaque neurale qui orientent leur plan de division de façon à ce que les cellules filles se déposent le long de l'axe longitudinal, soit à la faveur des mouvements cellulaires de convergence/extension comme pour les structures mésodermiques sous-jacentes. À l'extrémité rostrale de la plaque neurale s'individualise un centre organisateur supplémentaire : le sillon neural antérieur (SNA).

Données expérimentales

Il était classiquement admis que cette transformation (de l'ectoderme en tissu nerveux) requérait l'inhibition du processus actif de devenir épidermique des cellules de l'ectoderme, lié à leur expression de BMP (*bone morphogentic proteins*), des protéines de la superfamille des TGF-bêta [16]. Il apparaît actuellement que le processus de neurulation est un processus séquentiel qui fait appel à plusieurs voies de signalisation dont les effets sont variables en fonction de leur date d'intervention [50]. En premier lieu, si l'activation précoce de la voie Wnt au pôle dorsal de l'embryon met en place les éléments nécessaires à l'éclosion de la gastrulation (les centres organisateurs et les mouvements cellulaires), la voie de la caténine pourrait de plus « conditionner » le tissu dorsal à répondre aux signaux d'induction neurale en provenance des centres organisateurs. Les centres organisateurs précoces sécrètent des inhibiteurs des BMP (Noggin, Chordin, Follistatine, fstl2, Noggin1), qui restreignent l'expression de ces derniers (BMP 2, 4 et 7) dans la partie ventrale de l'embryon, où ils agissent comme inducteurs du devenir épidermique, et par cela même permettent l'émergence de l'identité dorsale de l'embryon, potentiellement nerveuse. La gastrulation génère le mésoderme et l'ectoderme ; l'ectoderme sécrète des BMP, le mésoderme latéral Wnt : l'émergence du tissu neural demandera l'inhibition focale de leurs effets. Cette inhibition implique plusieurs systèmes et à plusieurs niveaux. Les centres organisateurs, relayés par le mésoderme axial, interviennent directement par inhibition compétitive des BMP et indirectement via leur sécrétion de FGF ; ces

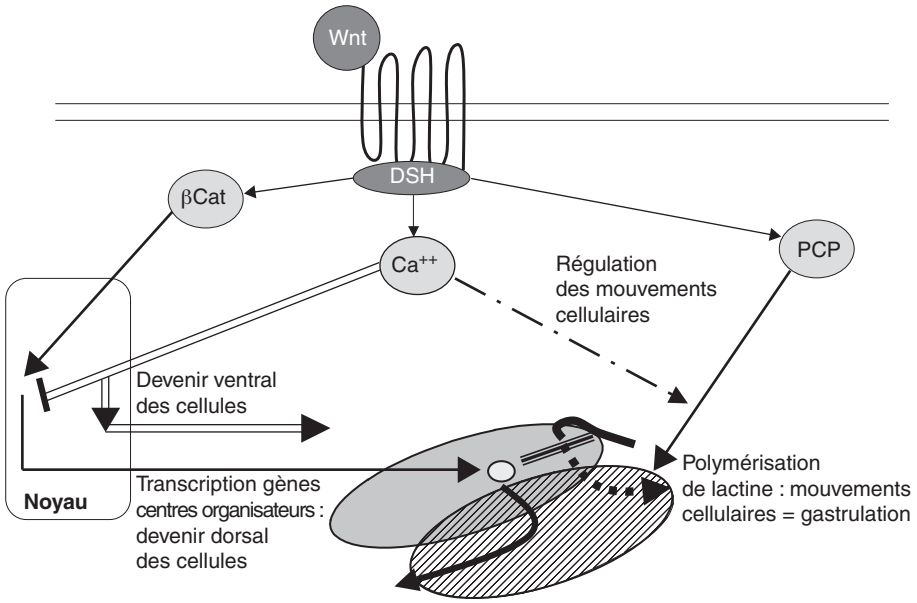


FIGURE 1-2. – Gastrulation : les voies de signalisation de Wnt. βCat : la voie de la caténine active la transcription des gènes des centres organisateurs qui en retour sécrètent des suppresseurs de Wnt. PCP : la voie de la polarisation planaire cellulaire agit sur l'organisation du cytosquelette de l'actine et intervient dans la modulation de la morphologie, de la polarité et des mouvements des cellules du mésoderme lors de la gastrulation. Ces dernières ont un mouvement de convergence vers la ligne médiane où elles s'intercalent, ce qui contribue à la croissance du mésoderme (et de l'embryon) selon l'axe rostro-caudal et à la mise en place de la NC. Ces mouvements sont possibles du fait de la polarisation coordonnée (distribution asymétrique des composants membranaires et cytoplasmiques de la voie de signalisation) des cellules du mésoderme selon l'axe rostro-caudal (perpendiculaire à leur axe apico-basal, dite polarisation planaire), ce qui permet une distribution spatiale orientée. La dernière voie, Ca^{++}, fait intervenir des molécules Wnt et des recepteurs Fz qui induisent la libération de Ca^{++} depuis le réticulum endoplasmique. Durant la gastrulation et dans les sites concernés, il existe des augmentations focales du Ca^{++} intracellulaire. L'augmentation du Ca^{++} intracellulaire active des proteines Ca^{++} sensibles comme PKC et CamKII, qui interviennent respectivement dans la régulation du processus de séparation tissulaire (mise en place des feuillets supplémentaires lors de la gastrulation) et l'activation de facteurs de transcription de voies antagonistes de celle de la caténine ou de voies orientant les cellules vers un devenir ventral (flèches double trait : effet inhibiteur).

derniers interviennent plus en amont, en induisant la phosphorylation de Smad1, un inhibiteur de la voie de signalisation des BMP. La gastrulation per se est inductrice : la dissociation cellulaire induit la phosphorylation de Smad1. Une inhibition supplémentaire, celle de Wnt, est exercée à la partie la plus rostrale du tube neural, le SNA, par FGF8. La plaque neurale émerge ainsi au sein de l'ectoderme, fruit de l'inhibition axiale exercée par les centres organisateurs, relayée par la NC sous-jacente et exacerbée en son pôle antérieur par le SNA. Cette dernière inactivation ajoute à l'orientation sagittale de la plaque neurale un gradient rostro-caudal avec une plus forte expansion rostrale permettant le développement céphalique. Le processus de neurulation ne peut donc pas se réduire à l'inactivation des BMP ; il apparaît plutôt comme l'acquisition séquentielle d'une aptitude au devenir neural (Wnt, FGF), où l'inhibition de l'activité des BMP intervient secondairement comme stabilisateur de l'identité neurale.

Gastrulation/induction (Figure 1-3)

Il est intéressant de considérer comment survient, au sein de l'épiblaste, la ségrégation entre cellules qui s'invaginent et deviennent ainsi mésodermiques et celles qui vont demeurer à la surface, être soumises à l'induction et avoir un destin neural. Ces deux populations cellulaires sont intiment liées avant la gastrulation : les cellules épiblastiques adjacentes à la partie la plus antérieure de la ligne primitive génèreront le neuroectoderme et le mésoblaste para-axial, tandis que les cellules de la future moelle, des futurs somites et de la NC sont identifiées autour du NH. SOX2, un marqueur précoce des cellules neurales, est d'ailleurs exprimé par les cellules épiblastiques bordant la partie antérieure de la ligne primitive, suggérant que cette ségrégation est concomitante à la gastrulation. La ligne primitive et le nœud de Hensen sont des sites d'expression de FGF et d'acide rétinoïque (RA). FGF agit en favorisant l'invagination des cellules de l'épiblaste et donc la formation de mésoderme. Cet effet est modulé par RA qui favorise le devenir ectodermique et l'induction [24] tout en atténuant la formation de tissu mésodermique et donc les signaux qui en émanent. De plus, alors que FGF maintient les cellules qui s'invaginent dans un stade indifférencié, RA sécrété par les somites parasagittaux va contrer cet effet et permettre aux neurones de débuter leur différenciation.

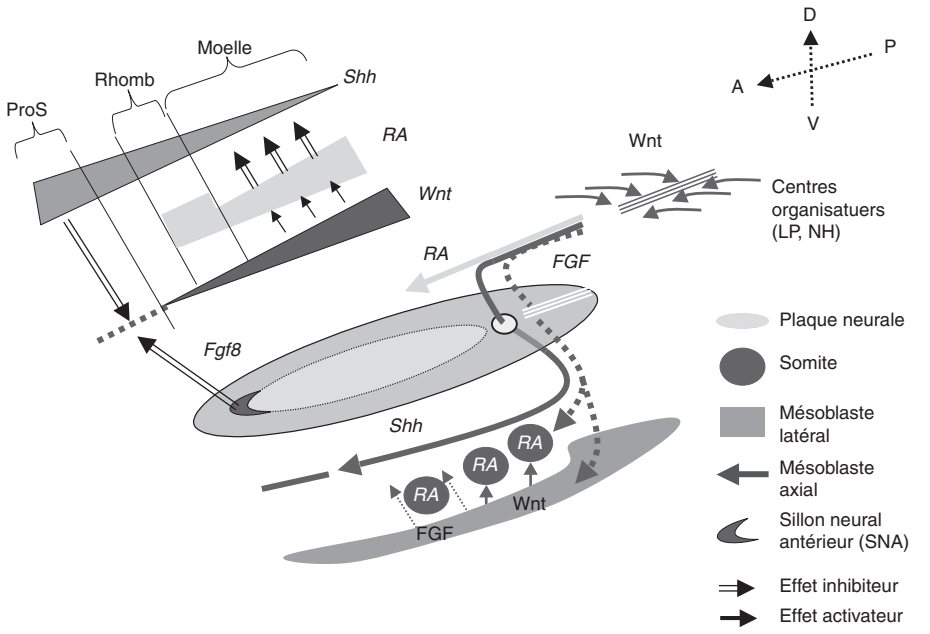


FIGURE 1-3. – Gastrulation/induction/polarisation. Les voies de signalisation Wnt/FGF/RA/Shh : les acteurs de l'axe A/P. Les centres organisateurs (ligne primitive LP et nœud de Hensen NH) sont le lieu de la première empreinte de l'axe A/P : la LP détermine un devenir rostral et le NH un devenir caudal. Leurs voies de signalisation permettent dans un premier temps de contrôler la ségrégation des cellules qui s'invaginent (RA et devenir neural ; Wnt, FGF et devenir mésodermique). Leur diffusion planaire crée un gradient de concentration décroissant P/A au sein de la plaque neurale. Les structures issues de la gastrulation expriment ces trois voies de signalisation (mésoderme para-axial : RA ; mésoderme latéral : Wnt et FGF) auxquelles s'ajoutent la voie de Shh exprimée dans le mésoderme axial ou notochore (NC) et FGF8 exprimé par le sillon neural antérieur (SNA). Ces structures complètent le gradient A/P initial : FGF va organiser la segmentation du mésoderme para-axial en somites tandis que Wnt va augmenter l'expression de RA par les somites en inhibant l'enzyme de dégradation CYP26 ; la NC sécrète Shh dont l'antagonisme par RA met en place un gradient décroissant A/P ; le SNA accentue le gradient P/A de Wnt. La résultante de ces effets est la superposition de gradients d'expression des molécules de « base » de la morphogenèse cérébrale : Shh (identités rostrales et ventrales), RA (identités caudales), Wnt (identités caudales et dorsales), identité prosencéphalique par inhibition de Wnt, identité rhombencéphalique en réponse à des taux élevés de RA. FGF agit par « touches » pour imprimer une identité focale. Ainsi naît un canevas d'identités A/P et D/V, lit de la compartimentalisation cérébrale.

Neurulation (Figure 1-4)

Aspects morphologiques

Simultanément à sa croissance, la morphologie de la plaque neurale va évoluer du fait de l'élévation de ses berges latérales (gouttière neurale) qui se replient et finalement fusionnent sur la ligne médiane (tube neural). Les trois feuillets participent à cette transformation : le mésoderme sous-jacent prolifère et produit de l'acide hyaluronique ce qui soulève les bords de la plaque neurale ; l'ectoderme au sein duquel s'est différenciée la plaque neurale va croître et refouler la plaque neurale contre la ligne médiane et de ce fait va contribuer à la soulever ; les berges de la plaque neurale se creusent de sillons (un médian, deux latéraux) le long desquels elles pourront se plier pour venir se joindre sur la ligne médiane. Les sillons se creusent à la faveur de transformations focales de la morphologie des cellules de la plaque neurale. Il existe une constriction de leur pôle apical, dépendante de réorganisations focales du cytosquelette actine/myosine et un étalement de leur pôle basal par leur noyau en mitose bloqué du fait de l'allongement du cycle cellulaire concomitant à la neurulation. Chez l'homme, le sillon médian de la plaque neurale est visible dès la 3e SG (embryon : 1 mm) en avant de la ligne primitive [33], et les trois segments (prosencéphale, mésencéphale, rhombencéphale) et la courbure mésencéphalique sont discernables le long de la gouttière neurale dès 3,5 SG. Dès 4 SG (embryon : 3 mm), la fermeture de la gouttière neurale débute, à la jonction cervico-bulbaire. À ce terme, on peut distinguer d'ores et déjà au sein du prosencéphale le diencéphale et le télencéphale médian (plateau chiasmatique). Le front de fusion progresse de part et d'autre de ce point initial sous la forme de neuropore antérieur et neuropore postérieur. Le neuropore antérieur se ferme, selon deux progressions centripètes et simultanées : une progression dorsale depuis la jonction entre le mésencéphale et le diencéphale et une progression ventrale depuis la région télencéphalique, au contact du chiasma qui est la limite rostrale du tube neural. Un sillon bilatéral, parasagittal, s'individualise à la face interne du tube neural caudal jusqu'au mésencéphale inclus. Il s'agit du sulcus limitans, qui sépare les aires ventrales (basales) des

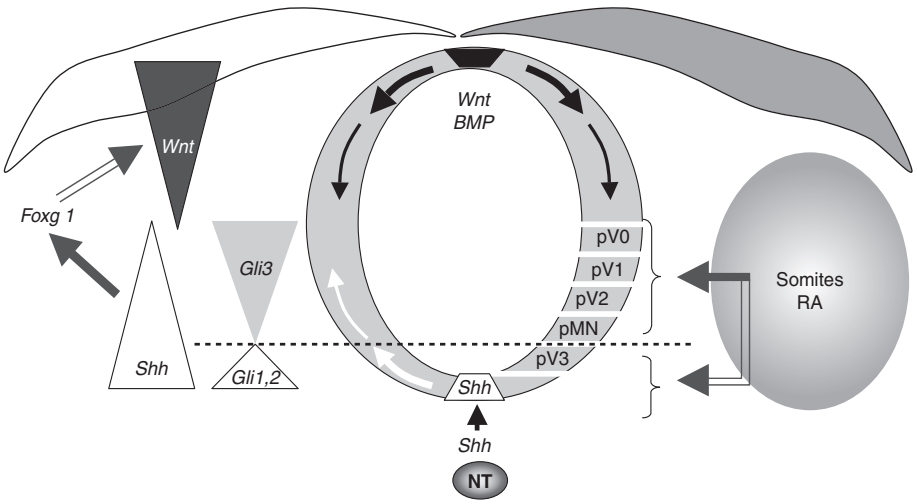


FIGURE 1-4. – Neurulation : mise en place des lignes médianes ventrales et dorsales. À la fin de la neurulation les pôles ventral et dorsal du tube neural sont constitués par des zones cellulaires amincies : respectivement le plancher et le sommet du tube neural. La zone périventriculaire (ZV) ou zone germinative est une zone où prolifèrent les progéniteurs neuronaux avant de migrer et d'atteindre leur site définitif (cortex en superficie ou noyaux en position périventriculaire). Dans la moelle, il existe 11 sites d'identités distinctes le long de l'axe D/V dans la ZV qui se retrouvent dans les neurones post-mitotiques des noyaux médullaires. Shh est initialement produit dans la notochorde puis induit sa production dans le plancher du tube neural. Shh détermine le devenir ventral des progéniteurs neuronaux selon un mode gradient dépendant (les plus fortes concentrations induisent les identités les plus ventrales), médié par les facteurs de transcription que sont les protéines de la famille Gli. En l'absence de Shh, ces protéines ont une forme tronquée qui agit comme un répresseur de transcription ; en présence de Shh, elles agissent comme activateurs de transcription. Gli1, exclusivement, et Gli2, essentiellement, sont activateurs de transcription tandis que Gli3 est majoritairement répresseur. Gli1 et 2 interviennent directement sur l'acquisition des identités ventrales : FoxA2 (cellules du plancher) et Nkx2.2 (interneurones ventraux). Gli3 contrôle le devenir moteur (pMN) et des interneurones ventro-médians (pV0-pV2).

aires dorsales (alaires) et qui témoigne de la polarisation ventro-dorsale (efférente/afférente) du tube neural.

Études expérimentales

Des études expérimentales récentes ont permis une approche du décryptage moléculaire du phénomène de neurulation.

La neurulation s'organise autour d'un axe de construction de l'embryon, perpendiculaire à l'axe rostro-caudal (axe A/P) : l'axe ventro-dorsal (axe D/V). Alors que la gastrulation s'est appuyée sur l'axe dorso-médian (sagittal) de l'embryon et a mis en place un gradient rostro-caudal, la neurulation quand à elle requiert un axe D/V, généré par les structures sagittales issues de la gastrulation. Ces deux axes sont interactifs entre eux : dans le tube neural rostral, futur télencéphale, le facteur de transcription Foxg1 est un effecteur de Shh dans l'acquisition de l'identité ventrale du futur tube neural et un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt/caténine dont il limite l'effet « dorsalisant » à la partie la plus dorsale et rostrale du tube neural [9]. L'étude de la neurulation chez la souris [54] révèle que la gouttière neurale comporte un sillon médian dans sa partie rostrale, deux sillons latéraux dans sa partie caudale avec une coexistence dans sa partie moyenne.

L'apparition du sillon médian est directement liée à la présence de Shh (dont la concentration diminue au fur et à mesure de la progression caudale de la neurulation) tandis que celle des sillons latéraux est réprimée par les BMP ectodermiques. L'existence des sillons latéraux est associée d'une part à l'expression à l'extrémité dorsale des berges de la gouttière, appelées à fusionner, d'un antagoniste des BMP, la Noggine, et d'autre part à la fusion du revêtement ectodermique. Shh, de localisation ventrale, au contact de la notochorde, réprime l'expression de Noggine, ce qui explique la localisation sélective de celle-ci aux bords dorsaux de la gouttière et l'absence des sillons latéraux en position rostrale où la concentration de Shh est forte. En revanche, en progressant caudalement, l'expression de Noggine est possible et stimulée par les BMP sécrétées par l'ectoderme sus-jacent. Ainsi les souris mutantes ZIC2 ont un défaut d'expression d'antagonistes des BMP (Noggine et neuraline), une absence de sillons latéraux et une anomalie de fermeture du tube neural. Une fois rapprochées par les courbures nées de la rotation autour des sillons, les berges de la gouttière neurale vont pouvoir fusionner dorsalement pour former le tube neural. La présence à l'apex des berges de la gouttière neurale de protéines de membrane glycosylées et de leurs récepteurs, juste avant la fusion dorsale du tube neural, montre que la fusion est sous-tendue par des phénomènes de reconnaissance entre molécules d'adhésion et leurs récepteurs. La survenue d'anomalies de fermeture du tube neural chez les souris dépourvues de récepteurs EphrinA-Ephrin corrobore cette hypothèse [1].

Le phénomène de neurulation met en place les lignes médianes ventrales et dorsales (respectivement plancher du tube neural et sommet du tube neural) (*voir* Figure 1-4) qui à leur tour seront des centres de signalisation D/V.

ÉMERGENCE DES IDENTITÉS SPATIALES : COMPARTIMENTALISATION, MORPHOGENÈSE

Compartimentalisation

Aspects anatomiques

Alors que sa fermeture n'est pas encore complète, des subdivisions transversales ou neuromères sont visibles le long de l'axe rostro-caudal du tube neural [33]. On dénombre 16 neuromères dans le cerveau embryonnaire humain qui apparaissent durant les 4e et 5e SG au sein des subdivisions déjà existantes, soit en progression rostrale (rhombencéphale, mésencéphale, prosencéphale) : 8 rhombomères, l'isthme du rhombencéphale, 2 neuromères mésencéphaliques, 4 neuromères diencéphaliques et le télencéphale. À la 5e SG, 5 subdivisions sont identifiables au sein du tube neural (Tableau 1-I) : 2 dans le rhombencéphale (myélencéphale caudal et métencéphale rostral), le mésencéphale, le diencéphale et le télencéphale. À ces 5 subdivisions alignées le long de l'axe rostro-caudal du tube neural (Figure 1-5), vont s'ajouter deux structures supplémentaires qui se développent dans des plans perpendiculaires à cet axe sagittal : le cervelet à la face dorsale du rhombencéphale (4,5 SG) et dans un plan tangentiel, et les vésicules télencéphaliques (6 SG), futurs hémisphères cérébraux, à la partie la plus rostrale du prosencéphale et dans un plan frontal. Le volume cérébral est d'emblée, et bien avant la fermeture des neuropores, plus important en rostral (prosencéphale) qu'en caudal (rhombencéphale et moelle). La construction cérébrale est complétée par l'apparition de courbures,

Tableau 1-I. – Origine embryologique et devenir.

Terme	*3,5 SG*	*4SG*	*5 SG*			
Site d'origine	Gouttière neurale Courbure mésencéphalique	Neuropore antérieur et postérieur	Tube neural fermé			
Prosencéphale	Limite rostrale du tube neural = Chiasma optique Diencéphale	Télencéphale médian = paroi antérieure du V3	Pallium = 2 vésicules télencéphaliques dorsales	**Neurogenèse périventriculaire : neurones glutamatergiques**	**Migration radiaire**	**Neurones pyramidaux Cortex et hippocampe**
			Subpallium = éminence latérale	*Interneurones du BO*		
				Neurogenèse périventriculaire : neurones GABAergiques Striatum	Noyau caudé Putamen / Noyau lenticulaire	Noyaux de la base
			Subpallium = éminence médiane	**Neurogenèse périventriculaire :** pallidum		
		Diencéphale Thalamus ventral		**Neurogenèse périventriculaire :** noyaux amygdaliens		
				Interneurones du prosencéphale	*Pallium : IN cortex, hippocampe*	
					Subpallium : IN striatum, pallidum	
			Thalamus	Thalamus		
Mésencéphale	Mésencéphale	Mésencéphale	Mésencéphale	Dorsal : TQA, TQP		
				Ventral : locus niger, noyau rouge		III, IV
Rhombencéphale	Rhombencéphale	Métencéphale	Cervelet	**Neurogenèse periventriculaire : neurones GABAergiques**	***Interneurones des noyaux profonds***	
					Cellules de Purkinje	Cortex
					Interneurones du cortex	
				Lèvre rhombique : Neurones glutamatergiques	CGExternes →CGInternes	
					Interneurones du cortex	
					Noyaux profonds	PCSupérieur →Nx Rouge
			Pont	Neurogenèse périventriculaire	Noyaux des nerfs crâniens	V, VI, VII, VIII
				Lèvre rhombique	Noyaux du pont	PCMoyen →CGInternes
		Myélencéphale	Bulbe	Lèvre rhombique	Noyaux olivaires	PCInférieur →Purk
				Neurogenèse PV	Noyaux des nerfs crâniens	IX, X, XI, XII

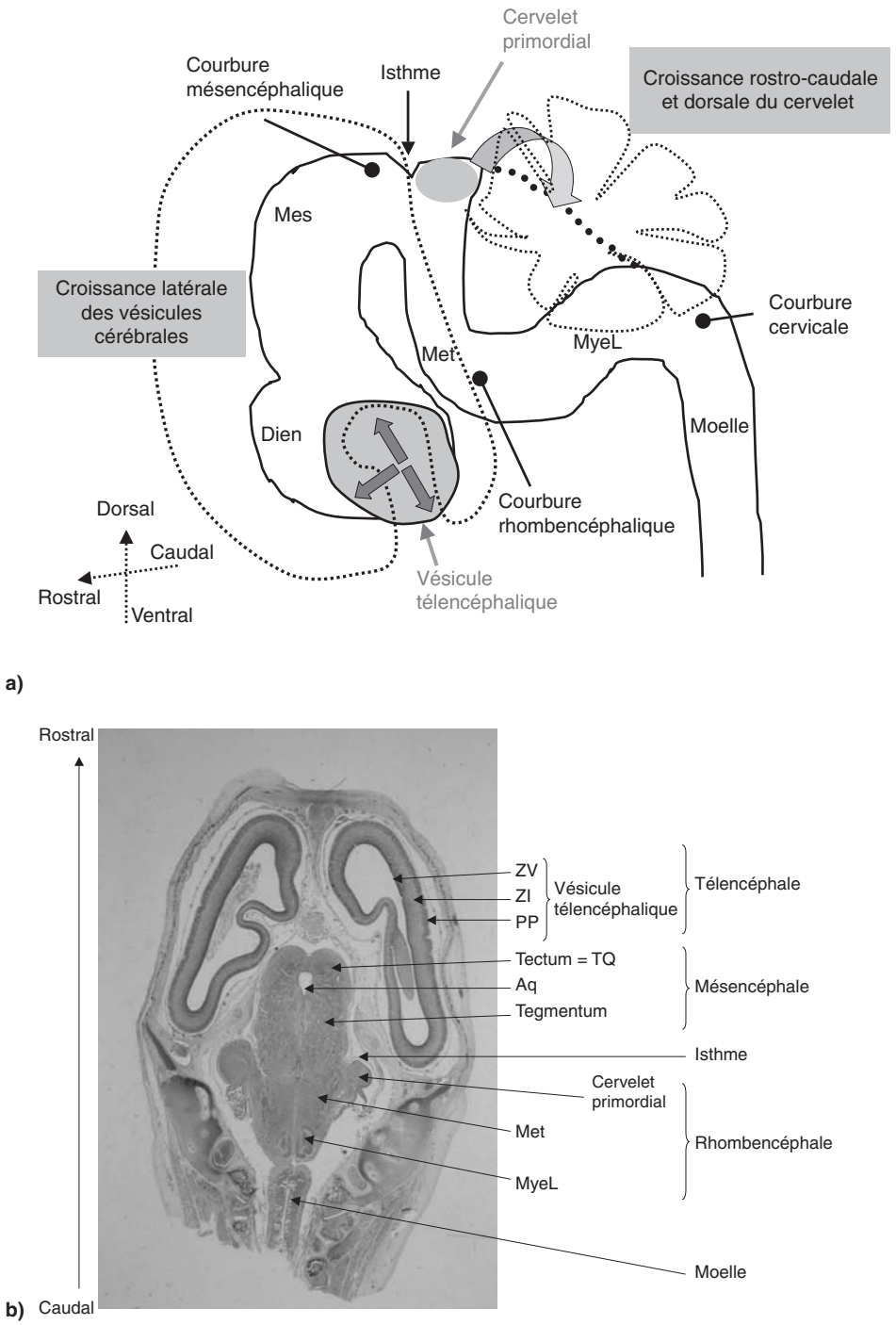


FIGURE 1-5. – Régionalisation et croissance. **a)** Schéma d'un cerveau humain à 5 SG montrant les subdivisions initiales, soit en progressant rostralement : la moelle, le rhombencéphale, le mésencéphale, le prosencéphale constitué à ce terme par le diencéphale. En pointillés sont représentées les régions cérébrales qui vont se former secondairement : les vésicules cérébrales (télencéphale) et le cervelet. **b)** Coupe coronale d'un cerveau humain à 65 jours (9 SG). Les subdivisions sont visibles selon l'axe rostro-caudal ; dans le prosencéphale, seul le télencéphale caudal (lobes occipitaux) est visible sur la coupe du fait de la courbure mésencéphalique qui projette le diencéphale vers l'avant. Les vésicules télencéphaliques arborent la cytoarchitecture de base du tube neural : zone ventriculaire (ZV), site de mitoses ; zone intermédiaire (ZI), zone de migration des neurones post-mitotiques au sein de laquelle apparaîtra la zone sub-ventriculaire (zone de mitoses para-ventriculaires) ; pré-plaque (PP) ou futur cortex. TQ : tubercule quadrijumeau ou tectum ; Aq : aqueduc de Sylvius ; Met : métencéphale (futur pont) ; Myel : myélencéphale (futur bulbe) ; Mes : mésencéphale ; Dien : diencéphale.

à la jonction des divers segments. La courbure cervicale, à voussure dorsale, se situe à l'interface entre la moelle et le myélencéphale. La courbure mésencéphalique (entre métencéphale et mésencéphale) s'articule autour d'un rétrécissement : l'isthme du mésencéphale. Enfin, la courbure pontique, au niveau du rhombencéphale, à voussure profonde et ventrale, est associée à un amincissement extrême de la paroi dorsale du tube neural, réduite à une fine membrane, et à un étalement latéral des bords antérieurs. L'ensemble contribue à faire apparaître une cavité : la fosse rhomboïde, limitée ventralement par le rhombencéphale ventro-latéral, et dorsalement par la lame rhomboïde. C'est le long de cette lame dorsale que va croître le cervelet d'avant en arrière jusqu'à recouvrir totalement la cavité qui deviendra le 4e ventricule (V4). Le tube neural dans sa totalité est centré par une cavité ventriculaire, née lors de la fusion des berges dorsales de la gouttière neurale. Cette cavité se décline, d'arrière en avant, en V4 (fosse rhomboïde recouverte par le cervelet), aqueduc de Sylvius (mésencéphale), V3 (diencéphale) et ventricules latéraux (vésicules cérébrales). Les zones périventriculaires sont, quelle que soit la région cérébrale, des zones de mitose durant le développement.

Aspects expérimentaux

La signification et les conséquences de cette segmentation ont été étudiées chez l'animal [18, 34, 47]. Ainsi, le SNC de l'oiseau apparaît comme une mosaïque de compartiments (zones de restriction d'identité cellulaire) séparés les uns des autres par des frontières (zones de restriction de mouvements cellulaires).

Ces zones « frontières » ont une double fonction [18] (Figure 1-6) : 1) elles déterminent des compartiments cellulaires au sein desquels les cellules destinées à une région de l'embryon se multiplient sans se mélanger aux cellules des compartiments adjacents ; 2) elles stabilisent des centres de signalisation qui émettent des signaux à destination des cellules des compartiments adjacents pour les informer de leur position le long de l'axe AP et induire leur « devenir ». Les zones frontières sont d'abord identifiables dans le rhombencéphale (limites entre les rhombomères), à la jonction entre le rhombencéphale et le mésencéphale (isthme mésencéphalique) et dans le prosencéphale – qui à ce stade ne renferme que le diencéphale – de part et d'autre de la future zone limitante intra-thalamique (ZLI). Ultérieurement, quand le cervelet apparaît à la face dorsale du rhombencéphale, les zones frontières n'impliqueront plus que les rhombomères du tronc cérébral ventral, tandis que le développement du prosencéphale (apparition du télencéphale) s'accompagne d'un glissement antérieur des zones frontières qui deviennent toutes prosencéphaliques : jonction entre mésencéphale et diencéphale, zones situées de part et d'autre de la ZLI et, dans le télencéphale, à la jonction entre l'éminence ganglionnaire latérale (subpallium) et le pallium.

Ces zones frontières apparaissent à l'interface de deux zones d'expression génique différentes (Figure 1-7) : limites de rhombomères correspondant à des limites rostrales

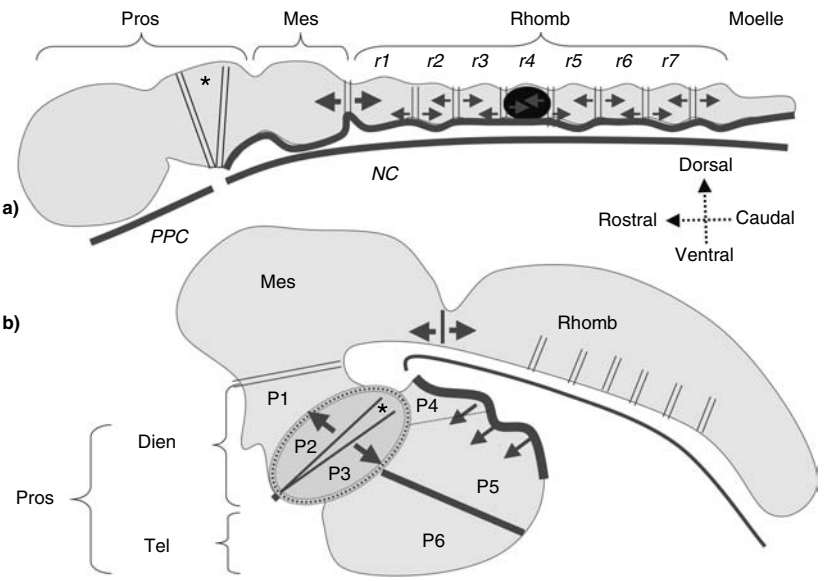


FIGURE 1-6. – Compartimentalisation dans le SNC de l'oiseau (d'après [34]). **a)** Les premières zones frontière (trait double) impliquent majoritairement les structures caudales (rhombencéphale, mésencéphale) où elles délimitent les rhombomères, la jonction rhombencéphale/mésencéphale et les berges de la future zone intrathalamique (*), stabilisant ainsi des centres de signalisation (flèches et traits noirs), respectivement les limites entre les rhombomères, le 4e rhombomère et la jonction rhombencéphale/mésencéphale (isthme) et la partie la plus basale du tube neural ou plancher. **b)** Ultérieurement, les zones frontières demeurent entre les rhombomères mais investissent le prosencéphale : la jonction entre mésencéphale et diencéphale, le pourtour de la zone intra-thalamique et la jonction pallium/subpallium. Quant aux zones de signalisation stabilisées, elles se situent essentiellement dans le prosencéphale : jonction mésencéphale/diencéphale, zone intra-thalamique et ligne médiane ventrale. Rhomb : rhombencéphale ; Mes : mésencéphale ; Pros : prosencéphale ; Dien : diencéphale ; Tel : télencéphale. NC (notochorde) et PPC (plaque préchordale) sont des centres de signalisation extra-neuraux (gradient D/V).

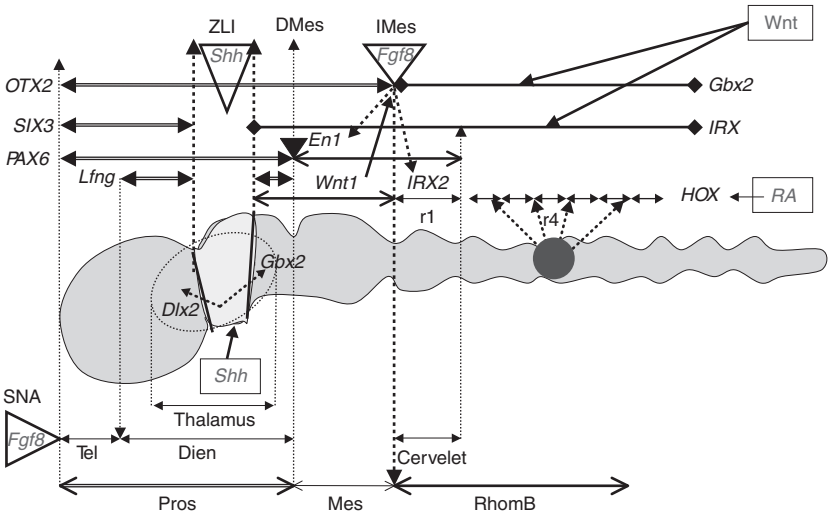


FIGURE 1-7. – Zones frontières et signaux de compartimentalisation. La partie la plus antérieure du tube neural (sillon neural antérieur = SNA), future hypophyse et noyaux olfactifs, est un centre de signalisation qui induit l'apparition des progéniteurs télencéphaliques via la sécrétion d'antagonistes de Wnt puis de ligands de FGF. La ZLI a pour signal Shh qui s'exprime secondairement dans tout le croissant dorsal LFNG(–), d'où il va moduler le devenir des zones adjacentes selon leur compétence : les zones caudales IRX(+) répondent à Shh par l'expression de GBX2 et la répression de PAX6, et inversement les zones rostrales IRX(-) par celle de DLX1 et l'augmentation de celle de PAX6. Ainsi la ZLI apparaît comme le centre organisateur de la construction du thalamus dorsal postérieur (GBX2+/PAX6–) et ventral antérieur (DLX2+/PAX6+). L'isthme mésencéphalique sécrète FGF8 qui induit l'apparition du tectum (tubercules quadrijumeaux) dans les zones Wnt1+ rostrales, et du cervelet dans les zones IRX2+ caudales. FGF8 induit également l'apparition de la jonction diencéphale/mésencéphale en induisant l'expression de En1 de part et d'autre de l'isthme. Dans le rhombencéphale, r4, le premier rhombomère à apparaître, exprime FGF3 et FGF8 et contribue à l'organisation métamérique du rhombencéphale en amont et en aval de ses limites. SNA : sillon neural antérieur ; ZLI : zone limitante interthalamique ; DMes : frontière diencéphale/mésencéphale ; IMes : isthme mésencéphalique ; Pros : prosencéphale ; Dien : diencéphale ; RhomB : rhombencéphale.

d'expression de combinaisons de gènes HOX ; isthme mésencéphalique entre OTX2 rostral et Gbx2 caudal ; jonction mésencéphale/diencéphale entre PAX6 rostral et En1 caudal ; ZLI entre le domaine d'expression de SIX3 (rostral) et de IRX (caudal) ; jonction pallium/subpallium (PSP) entre Shh ventral et BMP/Wnt dorsaux.

Une compartimentalisation cérébrale apparaît ainsi chez les vertébrés, le long de l'axe A/P, soit, en progressant rostralement depuis la courbure cervicale (*voir* Figure 1-6) : 8 rhombomères dans le tronc cérébral, un compartiment dans le mésencéphale, 6 prosomères dans le prosencéphale dont 3 dans le diencéphale (P1 : prétectum, P2 : thalamus et P3 : préthalamus) et 3 dans le prosencéphale secondaire (hypothalamus : P4 et dans le télencéphale : subpallium ou éminence latérale : P5, et pallium : P6). Cette compartimentalisation annonce les futures régions cérébrales ; elle met en place des zones qui ont une compétence focale à générer une région cérébrale donnée en réponse à des signaux répartis le long des axes A/P et V/D.

Ces zones de compétence correspondent à des domaines d'expression focale de gènes dont l'organisation se superpose à celle de la compartimentalisation. Ainsi, le prosencéphale primitif (= diencéphale) exprime diffusément LFNG hormis dans un croissant dorsal (future ZLI) où s'exprime Wnt8B ; en avant de la ZLI, le prosencéphale primitif et secondaire exprime SIX3, en arrière de la ZLI, le tube neural exprime IRX. Wnt1 s'exprime initialement en arrière de la ZLI et dans l'ensemble du mésencéphale ; En1 apparaît dans le mésencéphale et dans le premier rhombomère, IRX2 apparaît dans r1 (futur cervelet) ; tandis qu'à partir de r2, les rhombomères sont le site d'une combinaison d'expression de gènes HOX. La suppression de ces domaines d'expression se solde par la disparition de la région cérébrale correspondante : ainsi la suppression de Wnt1 entraîne la disparition du mésencéphale et celle de IRX2 résulte en une absence de cervelet.

La plupart des zones frontières sont des centres de signalisation, c'est-à-dire des structures qui ont l'aptitude de modifier l'identité des structures adjacentes via des facteurs qu'elles sécrètent, y compris lorsqu'elles sont appliquées en des sites ectopiques. Chacune des zones frontières agit avec une molécule de signalisation propre qui va induire une transformation d'identité dans des zones de compétences limitées par la compartimentalisation.

Dans chacune des zones ainsi définies, l'empreinte des signaux induit l'expression de gènes spécifiques qui vont contrôler, dans leur territoire d'expression, la neurogenèse, la migration et la différenciation des neurones qui y sont produits et par cela même vont participer à la construction de la région cérébrale correspondante.

Aspects moléculaires

Cette compartimentalisation est sous-tendue par l'expression organisée dans le temps et dans l'espace de molécules de signalisation (*voir* Figure 1-3).

Mise en place du gradient A/P

Le processus d'induction met en place un tissu nerveux d'identité rostrale sur lequel vont agir des facteurs postériorisants (RA, Wnt et FGF) afin de définir un gradient d'identités rostro-caudales. Ces facteurs postériorisants sont synthétisés au niveau de la ligne primitive et du nœud de Hensen à partir desquels la diffusion planaire instaure un premier gradient décroissant caudo-rostral pour les trois.

La mise en place des trois feuillets permet d'affiner ce gradient initial en générant des nouveaux sites de signalisation ; ainsi, le mésoderme para-axial, somitique (caudal) et pré-somitique sécrète RA ; le mésoderme latéral sécrète FGF et Wnt, tandis que le mésoderme axial (PPC et NC) puis le plancher du tube neural sécrètent Shh.

Le développement des structures caudales (rhombencéphale et moelle) est en relation avec la modulation spatio-temporelle de l'expression de RA, résultant de l'équilibre d'expression entre enzymes de synthèse (Raldh1, Raldh2 et Raldh3) et enzymes de dégradation (Cyp26a1, Cyp26b1 et Cyp26c1). Les effets précoces de RA (centres organisateurs) sont en relation avec sa synthèse (Raldh2), alors que ses effets plus tardifs (mésoderme) résultent d'une balance entre synthèse – au niveau des somites et du mésoderme pré-somitique (Raldh2) – et dégradation – dans les somites les plus caudaux (Cyp26a1). Cela concourt à l'instauration d'un gradient d'expression de RA maximal en regard du futur rhombencéphale (où il agit comme un agent postériorisant) et moindre dans la moelle (où il agit comme un facteur de neurogenèse) : les mutants Raldh2–/– possèdent un tissu nerveux anormalement fin [40]. Wnt complète l'instauration de ce gradient de RA en inhibant CYP26 dans les somites caudaux, et concourt ainsi au maintien d'une activité caudale de RA.

Le développement des structures rostrales (télencéphaliques) requiert l'inhibition de Wnt par le SNA, ce qui accentue le gradient caudo-rostral de Wnt né de la diffusion depuis les centres organisateurs caudaux. Wnt et RA ont des fonctions complémentaires dans l'organisation du gradient A/P [32]. Alors que Wnt intervient pour définir les pôles rostral (faible expression) et caudal (forte expression), RA, qui apparaît plus tardivement au cours de la phylogenèse, intervient en définissant la position relative entre ces extrémités.

Le gradient A/P de RA va laisser son empreinte sur le tube neural via ses interactions avec Shh [40] FGF et Wnt [32, 40]. RA réprime l'un des facteurs de transcription de la voie Shh, Gli2, ce qui concourt à l'instauration d'un gradient A/P de Shh en diminuant l'activité caudale de Shh. De plus, il permet au tissu neural caudal de répondre au signal Shh, via l'inhibition de la voie de signalisation des FGF (qui maintient les futurs neurones dans un état indifférencié). Cela explique le gradient de maturation qui s'exprimera ultérieurement dans le tube neural, avec une maturation plus précoce des structures caudales (moelle).

Mise en place du gradient dorso-ventral (DV)

Ce gradient A/P est complété par un gradient ventro-dorsal (V/D) (*voir* Figure 1-4).

La NC ventrale sécrète Shh qui induit sa propre sécrétion au sein du plancher du tube neural, tandis que le sommet du tube neural sécrète des BMP et des Wnt. Shh diffuse à partir du plancher du tube neural et Wnt et BMP depuis le sommet, ce qui génère des gradients de concentration ventro-dorsaux inverses pour ces trois molécules. Ces gradients induisent l'apparition de 11 sites d'identités distinctes le long de l'axe D/V. Les sites du tube neural soumis à des taux élevés de Shh acquièrent une identité ventrale (motrice). Les sites du tube neural soumis à des taux élevés de Wnt et BMP acquièrent une identité dorsale (sensitivo-sensorielle).

Shh agit via l'activation des Gli, Gli1 et 2 étant des activateurs de transcription, Gli3 un répresseur, qui s'expriment sous la forme de gradients inverses (décroissant ventro-dorsal pour Gli1et 2 ; croissant ventro-dorsal pour Gli3) et concourent in fine à une forte activité ventrale de Shh qui diminue progressivement dorsalement. Gli1 et 2 déterminent directement le devenir des deux populations les plus ventrales (plancher et pV3) tandis que Gli3 contrôle le devenir des quatre populations ventro-dorsales (motoneurones à pV0). Ce gradient de concentration de Shh est ciselé par les interventions des facteurs dorsalisants exprimés par le pôle dorsal du tube neural (Wnt, FGF) ou les somites para-axiaux. RA intervient dans le gradient D/V en induisant les facteurs ventro-dorsaux (pMN-PV0) et en réprimant les plus ventraux (pV3 et plancher). Wnt, par la voie de la β-caténine, induit l'expression de Gli3 et donc l'atténuation de l'activité Shh.

Dans les structures caudales, Shh a besoin pour agir de la coopération de RA [40] sans lequel il n'y a pas d'effet ventralisant, RA permettant aux cellules de débuter leur différenciation. Dans les structures rostrales (prosencéphale) au contraire, Foxg1, un gène cible de Shh maintient les cellules dans un état indifférencié, prolongeant la neurogenèse et par là même augmentant la production de progéniteurs (et le volume télencéphalique ultérieur). De plus Shh inhibe via Foxg1 les activités dorsalisantes de Wnt et BMP [9], permettant l'émergence d'une identité télencéphalique ventrale (éminences latérales, futur striatum).

Mise en place des zones frontières

Les zones frontières qui vont délimiter les divers compartiments cérébraux résultent de l'instauration du gradient A/P par des effets seuils et des effets de gradient [18] (Figure 1-7). Wnt stimule l'expression des gènes postérieurs Gbx2 et IRX tandis qu'il réprime celles des gènes rostralisants OTX2 et SIX3. L'expression de ces derniers apparaîtra pour des seuils donnés de concentration de Wnt. En revanche, le gradient de concentration de RA induira l'expression séquentielle des gènes HOX en deçà du deuxième rhombomère. Les zones frontières du prosencéphale sont quant à elles déterminées par Shh. Au niveau de la ZLI, l'expression focale de Shh complète la segmentation entre SIX3 et IRX, tandis qu'au niveau de la jonction pallium/subpallium, c'est le gradient de concentration de Shh institué via Foxg1 qui intervient dans l'instauration d'une zone de restriction d'identité D/V, la seule du

tube neural, toutes les autres zones frontières s'exprimant le long de l'axe A/P.

Il existe donc une intrication des axes D/V et A/P dans le processus de morphogenèse, intrication qui va générer un « canevas » initial d'identités qui à leur tour vont contrôler le devenir des progéniteurs neuronaux (en mitose) puis des précurseurs neuronaux (post-mitotiques).

Morphogenèse

À la 10e SG, toutes les régions cérébrales sont en place, à la phase de construction va pouvoir succéder celle de croissance puis de maturation. La croissance est sous-tendue par l'augmentation du nombre de cellules dans le cerveau (mitoses générant des neurones, des astrocytes, des oligodendrocytes) et de leur volume, notamment pour les neurones qui au cours de leur développement émettent de longs prolongements axonaux vers leurs cellules efférentes et qui développent un arbre dendritique destiné à recevoir ces afférences. La croissance est rythmée par les étapes de maturation des cellules neuronales et gliales : phase de multiplication (neurogenèse essentiellement durant la première partie de la grossesse et périventriculaire, gliogenèse continue et périventriculaire puis sub-ventriculaire), phase de migration vers la destination définitive de la cellule (plateau cortical et futur cortex si la migration se fait vers la surface, noyaux périventriculaires ou profonds si les neurones demeurent proches de leur site de genèse), phase de maturation (synaptogenèse pour les neurones, myélinisation pour la glie). La maturation va suivre un gradient caudo-rostral, les structures caudales (rhombencéphale, à l'exception du cervelet) atteignant leur taille définitive durant la période prénatale, au contraire des structures télencéphaliques et du cervelet qui continueront de croître durant la période postnatale.

Morphogenèse du prosencéphale

ASPECTS ANATOMIQUES (Figures 1-8 à 1-12)

L'évagination latérale des vésicules cérébrales apparaît à 6 SG, à l'aplomb des bulbes olfactifs ventraux et à la partie dorsale du prosencéphale, représentée à ce terme par le diencéphale. La continuité entre le V3 diencépha-

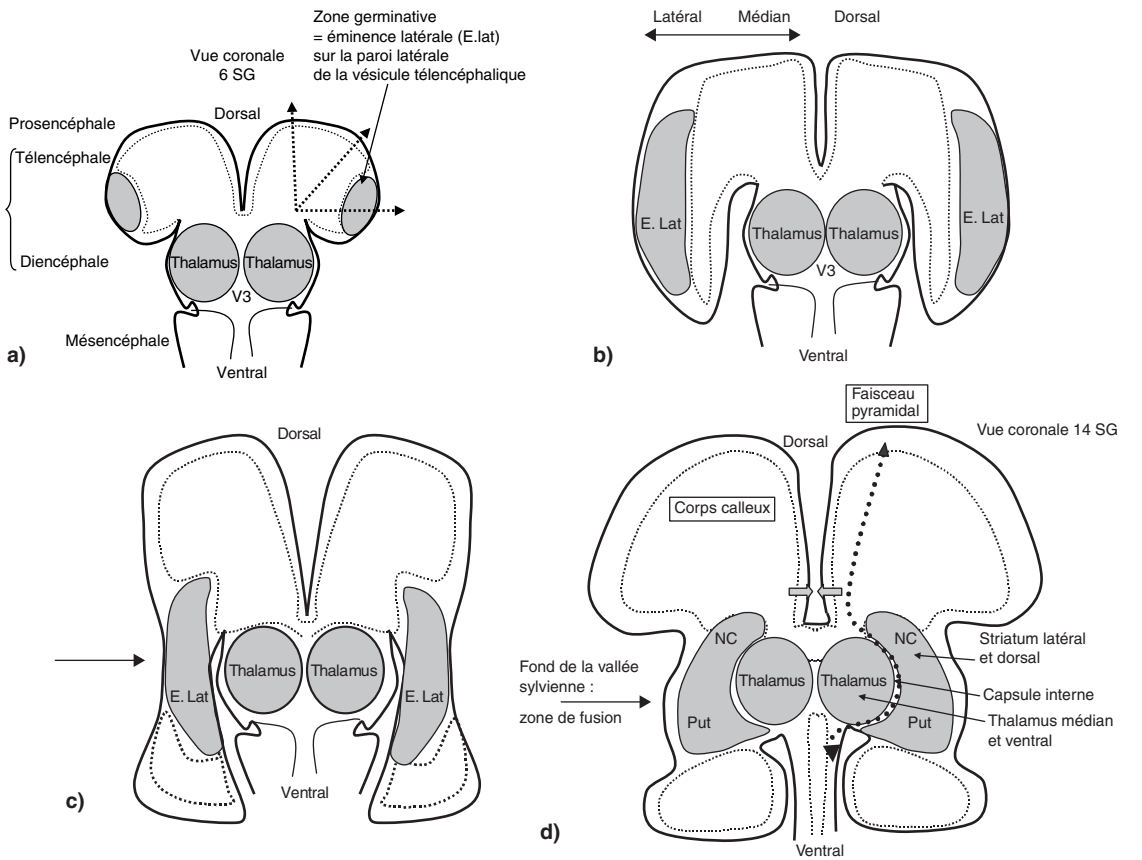


FIGURE 1-8. – Croissance des vésicules cérébrales. **a)** Évagination latérale et dorsale des vésicules cérébrales. **b)** Enfouissement du diencéphale et apposition médiane des faces internes des vésicules. **c)** Rapprochement des berges de la vésicule hémisphérique en regard du diencéphale. **d)** Fusion latérale de la partie moyenne des vésicules cérébrales contre le thalamus ; le faisceau pyramidal empruntera cette zone de fusion pour rejoindre le pédoncule cérébral moyen. La face interne des hémisphères fusionne pour former le lit de commissuration des futurs axones calleux.

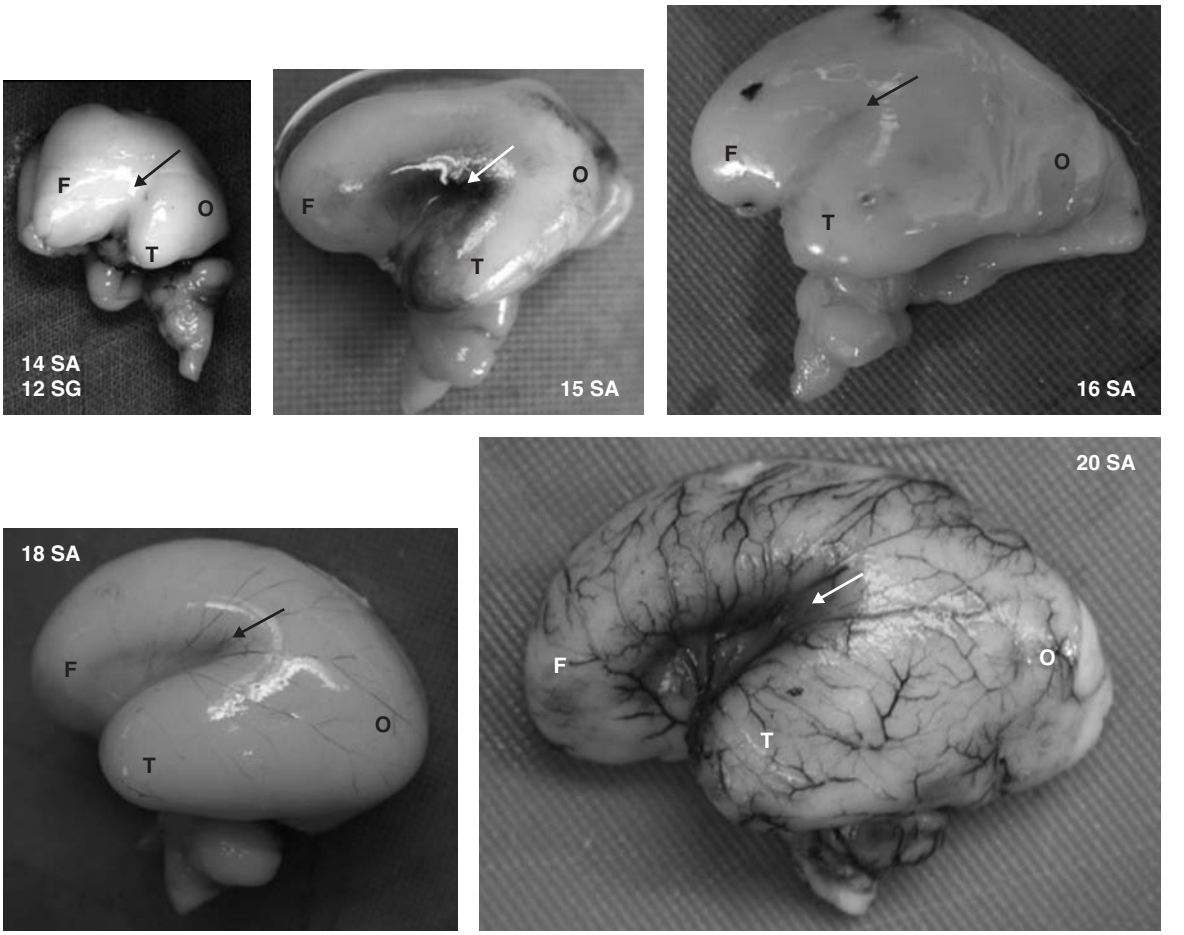


FIGURE 1-9. – Rotation hémisphérique et temporalisation. La concomitance d'une zone fixe (zone de fusion diencéphalique corps calleux dorsal) au sein des vésicules cérébrales dont la croissance continue entraîne un enroulement ventro-rostral de la partie caudale des vésicules cérébrales avec pour conséquence l'émergence du pôle temporal, l'apparition de la vallée sylvienne (zone d'accolement avec le thalamus) et son creusement puis son enfouissement. F : lobe frontal ; T : lobe temporal ; O : lobe occipital.

lique, bordé latéralement par les thalamus et les cavités des vésicules cérébrales, futurs ventricules latéraux, est assurée par les orifices autour desquels naît l'évagination : le trou de Monro. Les vésicules cérébrales vont croître dans le plan frontal et s'épanouir vers la ligne médiane, allant ainsi recouvrir progressivement la face dorsale du diencéphale au-dessus duquel elles s'apposent pour former la scissure interhémisphérique, de part et d'autre de la faux du cerveau. Leur extension est également centrifuge et para-sagittale orientée simultanément vers le pôle rostral (futur pôle frontal) et caudal (futur pôle occipital), l'ensemble de ces mouvements aboutissant à l'enfouissement total du diencéphale dont seule la partie basale – plancher du V3 – demeure visible. Tandis qu'elles se développent, une polarisation ventro-dorsale apparaît au sein des vésicules cérébrales sous la forme d'un épaississement focal de la paroi, latéro-basal : il s'agit des éminences latérales, des zones de neurogenèse qui vont donner naissance aux futurs ganglions de la base (*voir* Tableau 1-I). Parallèlement, un épaississement semblable apparaît à la partie dorsale du diencéphale, latéralement par rapport au thalamus, l'éminence médiane, une formation dont la croissance débordera du diencéphale pour gagner le télencéphale et qui génèrera la plupart des noyaux amygdaliens et le globe pâle. De la 6^{e} à la 12^{e} SG, les vésicules cérébrales vont croître dorsalement et latéralement par rapport au diencéphale ventral (*voir* Figures 1-8, 1-9 et 1-11). À compter de la 12^{e} SG, elles s'apposent contre le diencéphale en leur partie moyenne qui fait face au thalamus. Il survient alors une fusion progressive de leur face interne avec la face externe du diencéphale, ainsi que de leurs parois interne et externe, occluant ainsi la cavité ventriculaire médiane. Cette fusion a pour conséquence d'interrompre la communication entre les cavités ventriculaires dorsales (futurs ventricules latéraux fronto-pariétaux) et ventrales (futur ventricule latéral temporal). Elle entraîne également l'apposition entre la partie moyenne des éminences latérales (futur putamen) et les éminences médianes et le thalamus. Ainsi se met en place l'organisation

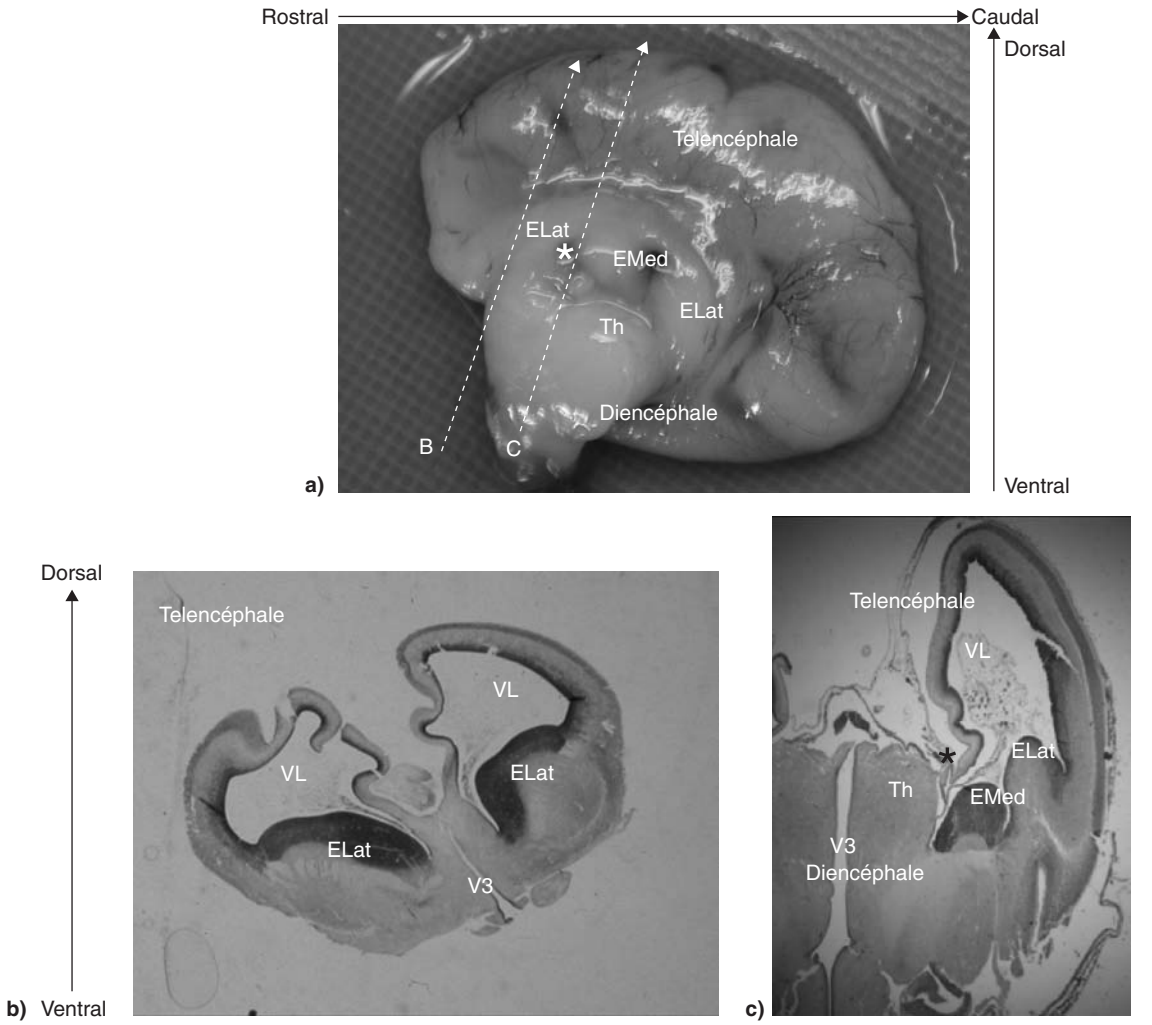


FIGURE 1-10. – Évagination latérale des vésicules télencéphaliques et polarisation dorso-ventrale. **a)** Vue de la face interne du prosencéphale à 11 SG. **b)** et **c)** Coupes coronales du prosencéphale à 10 SG. (**a**) en situation rostrale, en avant du diencéphale, seule la partie la plus rostrale du V3, en avant des thalamus est visible ; (**b**) coupe par le diencéphale ventral et le télencéphale dorsal ; à ce niveau, l'éminence ganglionnaire (EG) est visible, entre le thalamus et l'éminence latérale. On peut observer l'évagination latérale et dorsale de la vésicule cérébrale qui porte à sa partie ventrale un épaississement : l'éminence latérale (E.Lat), futurs striatum et pallidum. Le thalamus (Th) est diencéphalique, ventral et paramédian. L'éminence médiane (E.Med) est diencéphalique et télencéphalique et génèrera le futur pallidum. (*) Trou de Monro ou orifice d'évagination.

des noyaux de la base, avec le thalamus, le globe pâle et les noyaux amygdaliens ventraux et paramédians et le striatum (noyau caudé et putamen) dorsaux et latéraux. La surface de la vésicule cérébrale en regard de la zone de fusion deviendra le fond de la vallée sylvienne. Cette région est le centre du gradient de maturation télencéphalique. En effet, c'est de façon centrifuge par rapport au fond de la vallée sylvienne qu'apparaitront les premières vagues de migration neuronale, que se formeront les premiers faisceaux d'axones émis par les neurones en migration, que débutera la synaptogenèse dans le cortex et que s'instaurera la myélinisation de la substance blanche sous-jacente. Cette zone de fusion latérale crée une zone fixée dans un ensemble qui demeure en mouvement du fait de l'augmentation constante de volume des vésicules cérébrales. Elle devient dès lors un axe de rotation autour duquel s'enroule la vésicule cérébrale lorsqu'elle croit dans le plan para-sagittal et permet le développement du pôle temporal en situation caudo-ventrale (temporalisation) et des pôles frontaux en situation rostrale. De même, la croissance des vésicules cérébrales dans le plan coronal verra apparaître le creusement progressif de la vallée sylvienne dont le fond est fixé aux noyaux de la base (*voir* Figure 1-9).

Simultanément à la fusion latérale, débute une fusion à la partie la plus rostrale des faces internes des vésicules télencéphaliques, qui fera le lit des fibres commissurales du futur corps calleux [36] (*voir* Figures 1-8d et

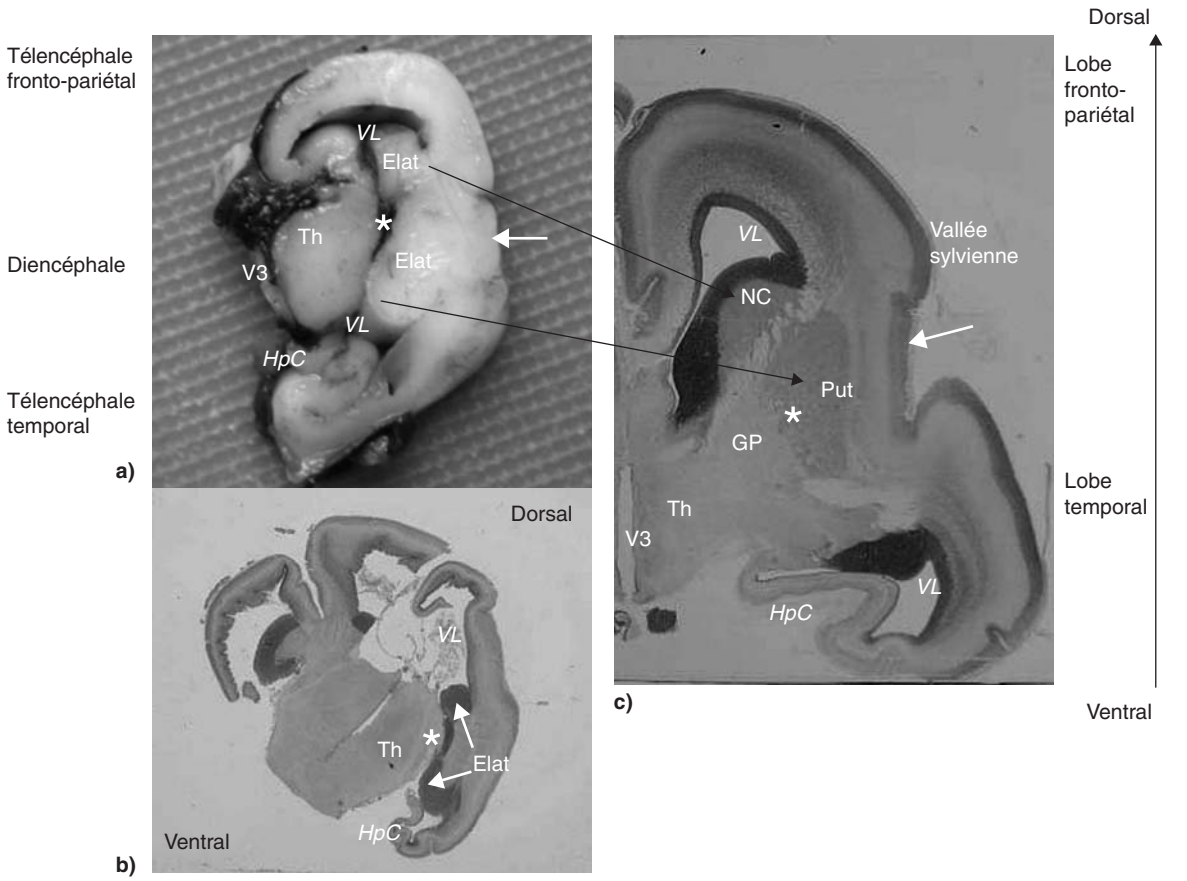


FIGURE 1-11. – Rotation hémisphérique, accolement latéral et formation des noyaux gris centraux. Coupes coronales du prosencéphale à 13 SG (**a**, **b**) et 16 SG (**c**). **a)** et **b)** La vésicule cérébrale s'est développée dorsalement par rapport au diencéphale (Th, V3), puis l'a recouvert latéralement, mettant en contact l'éminence latérale et le thalamus. Sa partie ventrale porte l'hippocampe (HpC). **c)** Les noyaux télencéphaliques du striatum : noyau caudé (NC) et putamen (Put) sont en position dorsale et latérale par rapport aux noyaux diencéphaliques, le thalamus (Th) et le globe pâle ou pallidum (GP). (*) Zone de continuité entre les ventricules latéraux dorsaux et ventraux, qui disparaîtra lors de l'accolement entre la vésicule cérébrale et le diencéphale.

1-12). Cette fusion survient dans une zone située dorsalement à la lamina terminalis, la partie la plus rostrale du prosencéphale, qui surmonte la plaque chiasmatique. Cette région, appelée lamina réuniens ou plaque commissurale accueillera toutes les commissures prosencéphaliques : commissure blanche antérieure (entre les deux noyaux amygdaliens), commissure hippocampique (entre les deux formations hippocampiques) et le corps calleux (entre les deux hémisphères cérébraux). Durant la 8e SG, les deux éminences ganglionnaires médianes fusionnent dans la partie la plus ventrale de la plaque commissurale (*voir* Figure 1-8) et il apparaît une prolifération gliale au site de fusion qui émet des signaux d'attraction pour les axones. Dès la 10e SG, les premiers axones issus des éminences médianes vont traverser la ligne médiane et constituer ainsi la commissure blanche antérieure (CBA) qui sera définitivement formée deux semaines plus tard dans la zone qui deviendra l'aire septale antérieure. Entre 10 et 11 SG, c'est au tour des fibres du trigone primordial de franchir la ligne médiane, dorsalement par rapport à la CBA pour constituer la commissure hippocampique (CH) ; elles proviennent de l'hippocampe primordial qui apparaît à la partie dorsale de la plaque commissurale et au-delà à la base de l'insertion des vésicules cérébrales sur le toit du diencéphale ; les fibres du trigone se dirigent vers l'avant, vers la CBA. À 11 SG, un sillon médian, en continuité avec la fissure interhémisphérique (FIH) se creuse à la face dorsale de l'hippocampe primordial, et le sépare en deux parties para-sagittales. Les berges de ce sillon vont se soulever puis se rejoindre sur la ligne médiane, formant ainsi une zone d'attraction pour les axones commissuraux du télencéphale et initier ainsi la formation du corps calleux (CC), au contact de et dorsalement à la CH, et au sein de l'hippocampe primordial qui sera alors séparé en portions sus- et sous-calleuses. La plaque commissurale ainsi constituée renferme les trois commissures prosencéphaliques alignées dans le même plan coronal, soit ventro-dorsalement : la CBA, la CH et le CC. À partir de la plaque commissurale rostrale,

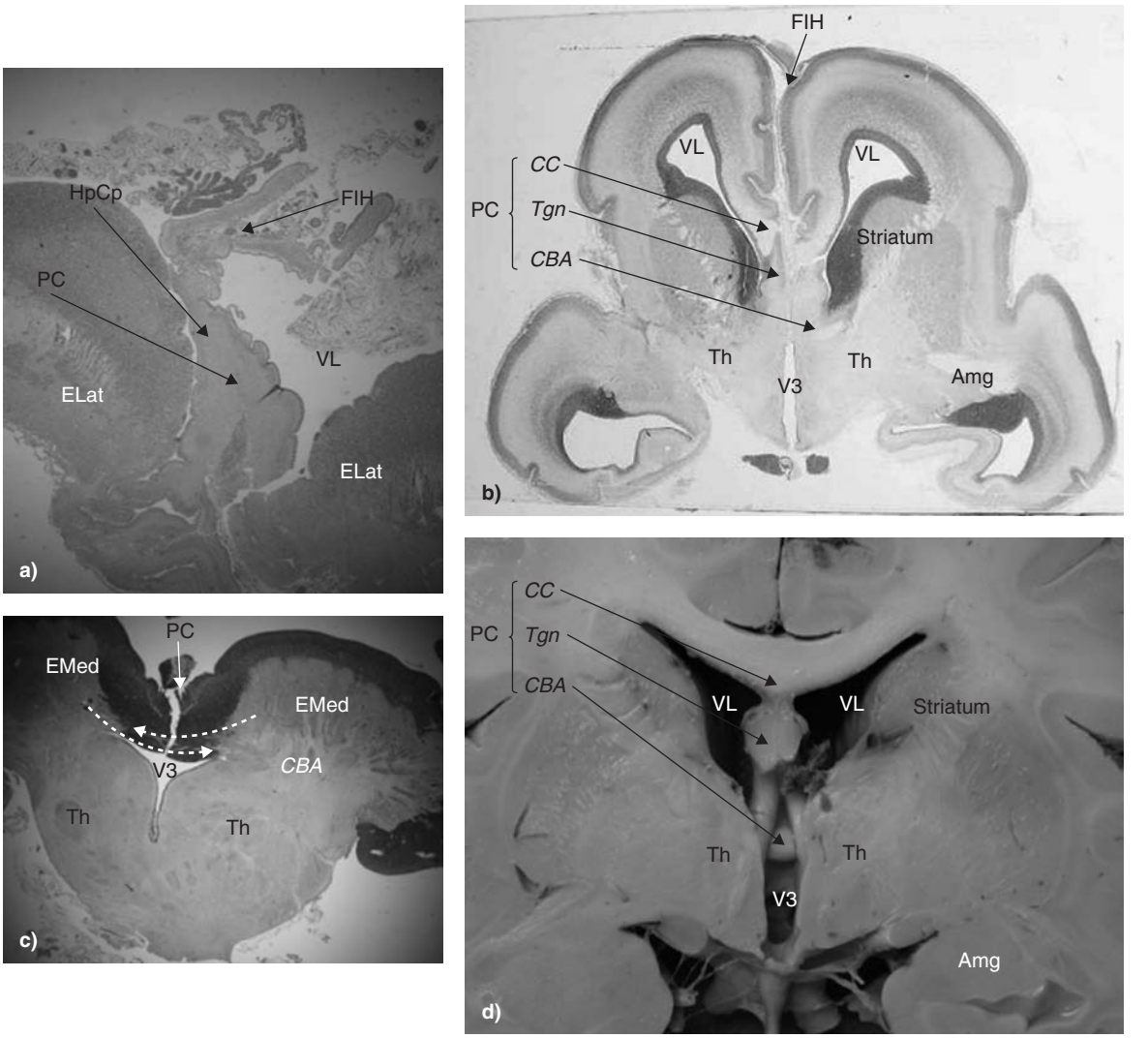


FIGURE 1-12. – Commissuration. Coupes coronales **a)** et **c)** à 10 SG, **b)** à 16 SG, **d)** à terme. Les trois commissures prosencéphaliques se développent à partir de la plaque commissurale (PC), née de la fusion des faces internes des hémisphères et qui renferme l'hippocampe primordial (HpCp), à la base de la fissure interhémisphérique (FIH) (**a**) ; la partie ventrale de la PC est constituée par la fusion des éminences médianes (E.Med). L'organisation ventro-dorsale initiale dans la PC se retrouve lorsque les 3 commissures sont en place (**c**) et à terme (**d**) ; les fibres du trigone (Tgn), qui initialement plongent vers l'aire septale où se situe la fusion des E.Med , passent à l'arrière de la commissure blanche antérieure (CBA) pour rejoindre les corps mamillaires à la base du V3. E.Lat : éminence latérale ; VL : ventricule latéral. CC : corps calleux.

la zone de fusion des faces internes des vésicules cérébrales progresse avec la croissance et le mouvement des vésicules cérébrales, avec une rotation rostro-caudale de la zone d'accolement avec la CH et un développement des fibres du trigone dans la paroi interne des hémisphères, en position infracalleuse restant appendues à la face ventrale du CC au fur et à mesure de son développement. L'hippocampe primordial sera séparé en parties infra-calleuse et supra-calleuse, réduites à des vestiges ; en revanche, au niveau du pôle temporal, où il n'y aura pas de commissuration, l'hippocampe est présent et développé à sa face la plus interne. L'espace compris entre le CC dorsal, les fibres du trigone ventrales, et les parois internes des hémisphères cérébraux constitue le septum pellucidum ou kyste du septum.

ASPECTS MOLÉCULAIRES (Figures 1-13 et 1-14)

L'induction du prosencéphale [17] est le fait de la plaque préchordale (PPC), la zone de signalisation rostrale née de la fusion entre ectoderme et endoderme. La PPC exprime TGF-β qui, par l'intermédiaire de Foxh1, va induire la sécrétion de FGF8 par le sillon neural antérieur (SNA), contrôler la synthèse de RA et simultanément inhiber focalement l'expression de Wnt en provenance du mésoderme latéral et de l'ectoderme caudal (*voir* Figure 1-3). La résultante des effets de la PPC

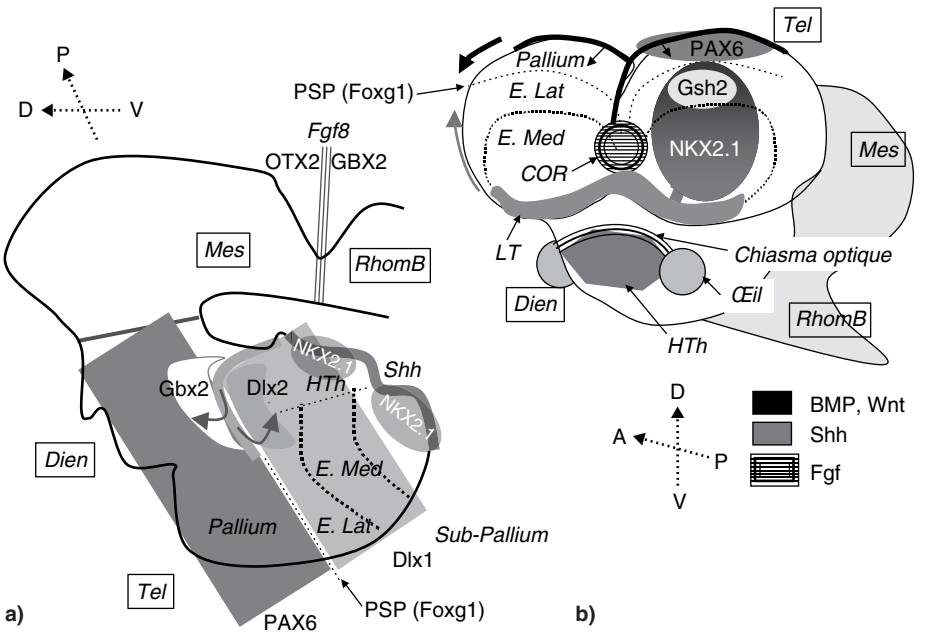


FIGURE 1-13. – Compartimentalisation du prosencéphale. **a)** Vue latérale avec la compartimentalisation A/P et D/V (comparer avec Figure 1-6). Signal ventral : au niveau du diencéphale, Shh est d'abord sécrété par la partie rostrale de la NC puis par le plancher du V3 (hypothalamus) avec un pic dorsal au niveau de la future ZLI qui induit au sein du futur thalamus (*voir* Figure 1-7) l'expression rostrale de Dlx2 (thalamus ventral) et l'expression caudale de GBx2 (thalamus dorsal). Au niveau du télencéphale, Shh est d'abord sécrété par la PPC puis par le subpallium (aire préoptique, éminence ganglionnaire médiane : E.Med). En présence de fortes concentrations de Shh, le prosencéphale exprime des gènes de type II (induits par Shh) : Nkx2.1 et Dlx. Signal dorsal : Wnt et BMP ont une expression restreinte à la ligne médiane dorsale du fait des effets répressifs de Shh via Foxg1 et de l'expression dorsale de RA. Les zones à faible concentration de Shh expriment des gènes de type II : PAX6. **b)** Vue rostrale et ventrale : les centres organisateurs du prosencéphale : - COR : centre organisateur rostral (future plaque commissurale) sécrète FGF8 ; - centre caudo-dorsal ou « ourlet cortical » (*cortical hem*) au niveau de la ligne médiane dorsale sécrétant BMP et Wnt ; - centre latéral, à la jonction du pallium dorsal et du subpallium ventral : PSP (= jonction cortex/éminence ganglionnaire latérale : E.Lat) ou « anti-hem » qui sécrète FGF7, FGF15, des neurorégulines, Tgfβ et l'antagoniste de Wnt, Sfrp2 ; - LT : lamina terminalis exprimant Shh. Shh induit Nkx2.1 au niveau de l'hypothalamus (diencéphale) et de la partie basale du subpallium (télencéphale). L'expression de Nkx2.1 délimite les domaines ventraux des zones germinatives (aires pré-optique et entopédonculaire, éminence ganglionnaire médiane) tandis que PAX6 détermine les domaines dorsaux ; PAX6 instaure avec Nkx2.1 un gradient D/V dans le subpallium et la frontière entre éminence ganglionnaire latérale (striatum et interneurones du bulbe olfactif) et éminence ganglionnaire médiane (pallidum et interneurones télencéphaliques).

est : 1) une restriction de l'expression de FGF8 au centre organisateur rostral (COR) localisé a la face antérieure du tube neural, au niveau du septum et future plaque commissurale (*voir* Figure 1-13) ; 2) l'induction et le maintien de l'identité neurale antérieure (effet neuralisant de FGF8) ; 3) la mise en place des centres de signalisation prosencéphaliques : outre la COR, le contrôle de la synthèse de RA permet la restriction des expressions de Shh (ventrales) de Wnt (ligne médiane dorsale) et de BMP (rostrales).

Shh intervient dans l'établissement du gradient D/V. Shh ventral réprime Wnt et BMP dorsaux et stimule l'expression rostrale de FGF8. En présence d'un excès de Shh, il existe une expression dorsale de Shh, une diminution sévère de l'expression de Wnt et BMP et une augmentation de l'expression de FGF8, ce qui se traduit anatomiquement, par l'apparition d'une troisième éminence ganglionnaire dorsale par rapport à l'E.Lat et une hypoplasie du cortex. Shh intervient par ailleurs sur la prolifération des cellules du pallium (cortex) et l'évagination latérale des vésicules cérébrales. A contrario, FGF8 intervient dans la prolifération, la survie, la différenciation cellulaires et l'organisation des structures ventrales.

Le PSP (jonction pallium/subpallium) sécrète des molécules de la famille des EGF et des FGF qui se comportent à la fois comme des frontières et comme des centres de signalisation. En l'absence de cette zone de signalisation, il n'y a plus de frontière entre les territoires d'expression dorsale et ventrale, il existe une hypoplasie télencéphalique rostrale et latérale et une augmentation du nombre d'interneurones subpalliaux migrant dans le pallium (*voir* plus loin, Migration tangentielle). PAX6 et Gsh2 ont une expression dorsale, au contact du PSP, respectivement dans la paroi latérale du pallium et la partie dorsale de l'E.Lat.

Au sein du pallium, l'expression de Foxg1et de Lhx2 spécifie le devenir néocortical versus archicortical (hippocampique). En revanche, les BMP et Wnt semblent de bons candidats pour induire le devenir archicortical, d'autant que leur site d'expression (sillon interhémisphé-

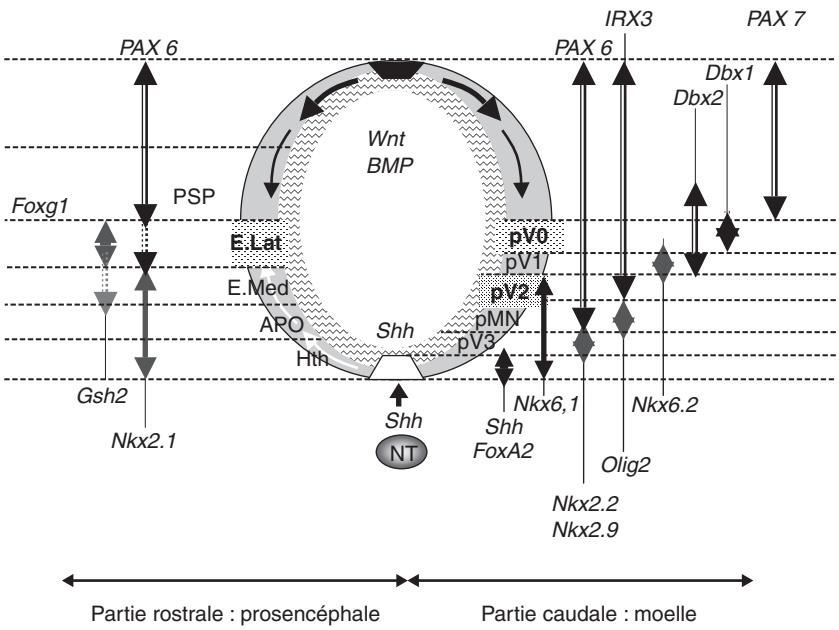


FIGURE 1-14. – Compartimentalisation D/V de la moelle et du prosencéphale (d'après [9]). À droite : dans le tube neural caudal, future moelle, le gradient D/V s'instaure à partir du plancher (sécrétion de Shh) et de l'équilibre entre gènes induits par Shh (Nkx, Olg2) et gènes réprimés par Shh (PAX6, Dbx). A contrario, BMP et Wnt dorsaux induisent PAX6 et IRX. Le gradient d'identité des neurones ventraux s'acquiert séquentiellement dans le temps, avec l'augmentation des concentrations de Shh, à partir de deux populations de progéniteurs pV0 et pV2 donnant naissance à des progéniteurs toujours plus ventraux. Les progéniteurs pV0 exprimant Dbx1 vont donner naissance aux neurones V0 et V1 ; les progéniteurs V2 vont donner naissance successivement à pV2, motoneurones, pV3 et neurones du plancher. À gauche : dans le télencéphale, Shh induit Nkx2.1 à la partie ventrale du prosencéphale et l'apparition de l'E.Med. En revanche, Gsh2 apparaît indépendamment de Shh (comme V0 et V1 dans la moelle) et détermine l'E.Lat. L'interface Nkx/PAX6 définit la frontière E.Lat et E.Med.

rique) correspond au site d'apparition de la formation hippocampique.

Morphogenèse du rhombencéphale

ASPECTS ANATOMIQUES (Figures 1-15 et 1-16)

Le rhombencéphale, partie caudale du cerveau, va donner naissance à deux régions cérébrales distinctes, toutes deux contenues dans la fosse postérieure : le tronc cérébral ventral avec le pont rostral et le bulbe caudal, et le cervelet dorsal [36].

À 5 SG, le rhombencéphale a une morphologie proche de celle du tube neural : il est allongé selon l'axe A/P, il est centré par une cavité ventriculaire bordée par une zone de mitoses (ZV) et il arbore une zone basale (ventrale) et une zone alaire (dorsale) séparées par le sulcus limitans. Cependant, sa morphologie tubulaire a été modifiée par l'amincissement extrême de sa paroi dorsale et l'épaississement de sa paroi ventrale, sa cavité ventriculaire s'est élargie et a déployé les lames alaires dorsales vers une position latérale. L'ensemble confère au rhombencéphale un aspect aplati, centré par la fosse rhomboïde dont le toit est une membrane, s'insérant sur les lames alaires, latérales qui, avec les lames basales, paramédianes, constituent le plancher du futur V4. Les nerfs crâniens sont visibles, en position périventriculaire, et organisée : les noyaux moteurs en position paramédiane (ventrale) et les noyaux sensoriels en position latérale (dorsale) dans la zone intermédiaire. Ces noyaux dessinent des colonnes orientées longitudinalement (A/P) dans les lames alaires et basales.

À 8 SG, la ZV du V4 est épuisée, tous les noyaux des NC ont été générés. Il apparaît alors une zone germinative subventriculaire, secondaire, la lèvre rhombique, qui va générer les neurones donnant sa configuration adulte au tronc cérébral en lui adjoignant des formations ventrales, les noyaux du pont, et dans le bulbe les olives et les noyaux arqués (*voir* Figure 1-16).

La lèvre rhombique se développe au niveau de l'insertion du toit membraneux de la fosse rhomboïde sur la lame alaire. Elle possède plusieurs caractéristiques. D'une part, il s'agit d'une zone germinative transitoire, qui comporte une mosaïque de territoires, générant des populations différentes selon leur disposition le long de l'axe rostro-caudal et la date de genèse des précurseurs (les olives caudales se forment plus précocement que le pont rostral). D'autre part, les cellules post-mitotiques migrent au sein de structures matures et s'y insèrent. Pour cela, elles empruntent deux trajets. Le premier, superficiel et le plus important, va mettre en place les noyaux olivaires inférieurs, les noyaux arqués et les noyaux du pont. Ce ruissellement de cellules immatures à la surface latérale puis ventrale du rhombencéphale est visible entre la 8^{e} et la 20^{e} SG et constitue une structure transitoire, le tractus ponto-bulbaire. Le deuxième trajet est profond

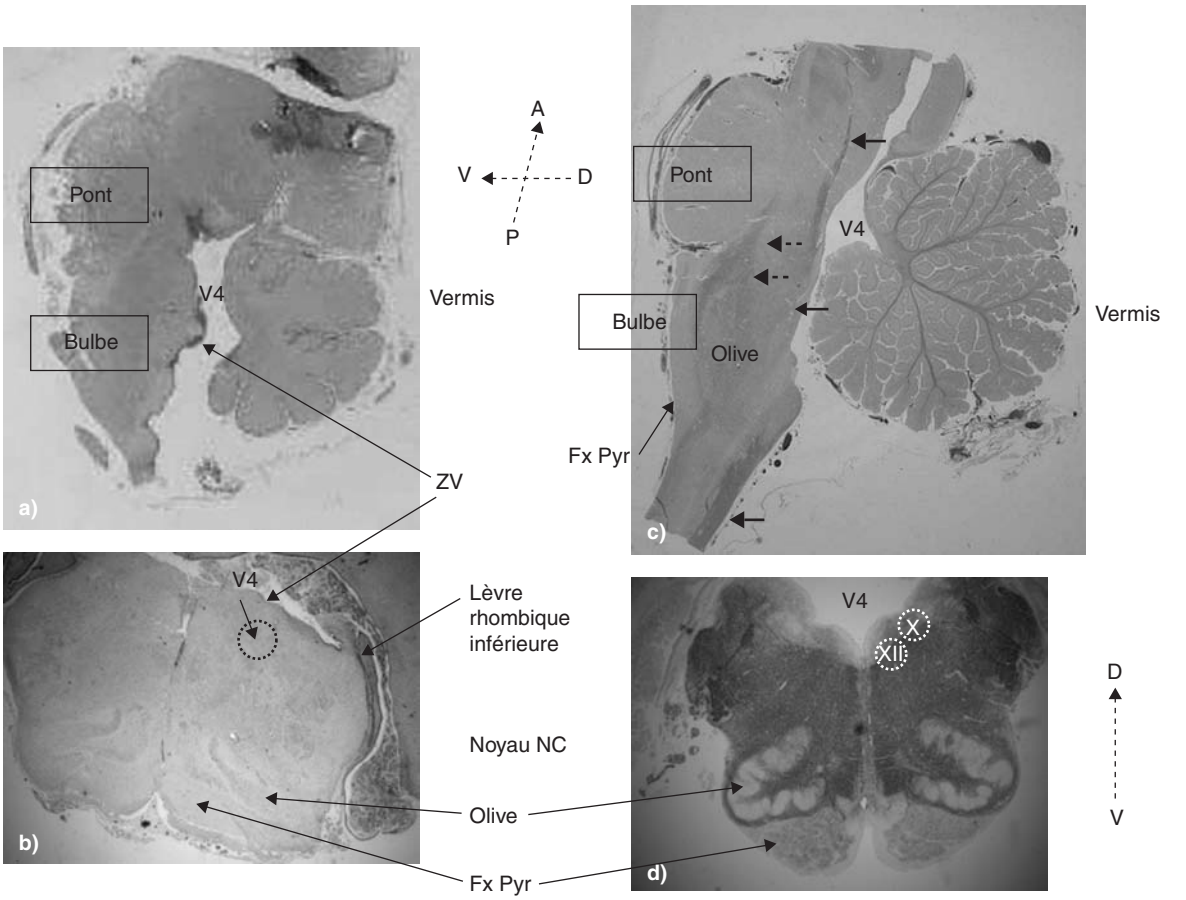


FIGURE 1-15. – Anatomie pré- et postnatale du tronc cérébral et cervelet. **a** et **b)** 18 et 16 SA, **c** et **d)** 41 SA. **a** et **c)** coupes sagittales ; **b** et **d)** coupes horizontales par le bulbe. La neurogenèse du rhombencéphale (**a** et **b**) mobilise deux zones distinctes : précocement la zone périventriculaire (ZV) que les neurones post-mitotiques quitteront par migration radiaire, et la lèvre rhombique (LR) qui sera le point de départ de vagues de migration tangentielles. Noter l'aspect pachygyrique de l'olive à 16 SA en comparaison à l'aspect ourlé de l'olive à terme. En **c** et **d**, la myéline apparaît en sombre et concerne les voies afférentes (cordon postérieur puis lemisques médians et latéraux) (flèches continues), le pédoncule cérébelleux inférieur naissant de l'olive (flèche en pointillés) et la substance blanche vermienne.

et met en place les noyaux olivaires accessoires et de façon inconstante la partie médiane des noyaux olivaires inférieurs. Après qu'ils aient atteint leur destination, les neurones correspondants vont établir des synapses ce qui se reflète par l'acquisition par l'olive inférieure, jusqu'alors pachygirique, de contours ondulés, entre 15 et 20 SG (17 et 22 SA). Les neurones olivaires émettent des axones qui croisent la ligne médiane, se dirigent vers le cervelet dorsal en empruntant le pédoncule cérébelleux inférieur, traversent la substance blanche cérébelleuse et finalement gagnent le cortex cérébelleux superficiel pour établir des synapses avec le corps cellulaire des cellules de Purkinje (fibres grimpantes). Dans la partie ventrale du pont, les premiers neurones qui se détachent du tractus ponto-bulbaire adoptent une position paramédiane, tandis que les suivants se disposent en vagues concentriques, de plus en plus latérales et ventrales. Simultanément, les axones émis par les neurones télencéphaliques en cours de migration cheminent à travers le télencéphale ventral (entre noyau caudé et putamen), le diencéphale (entre putamen et thalamus), le mésencéphale ventral (pédoncules cérébraux) et atteignent la partie ventrale du pont alors que le tractus ponto-bulbaire y délivre des neurones. Aux vagues concentriques, dorso-ventrales, des neurones pontiques vont de mêler les afflux successifs des axones cortico-pontiques et cortico-spinaux qui traversent le pont dans des faisceaux à disposition de plus en plus ventrale et latérale. À l'orée de la 22^{e} SA, la prolifération cellulaires s'épuise dans la lèvre rhombique et le tractus ponto-bulbaire se tarit et disparaît. Entre temps, la myélinisation des racines des nerfs crâniens a débuté à partir de 18 SA pour le VIII, à partir de 22 SA pour les V, X et XII. Au même moment se myélinisent également le fascicule longitudinal médian, les faisceaux tectobulbaires et tectospinaux, le corps trapézoïde et le lemnisque latéral ; à partir de 24 SA débutera la myélinisation du lemnisque médian, qui progressera rostralement vers le thalamus atteint entre 30 et 34 SA.

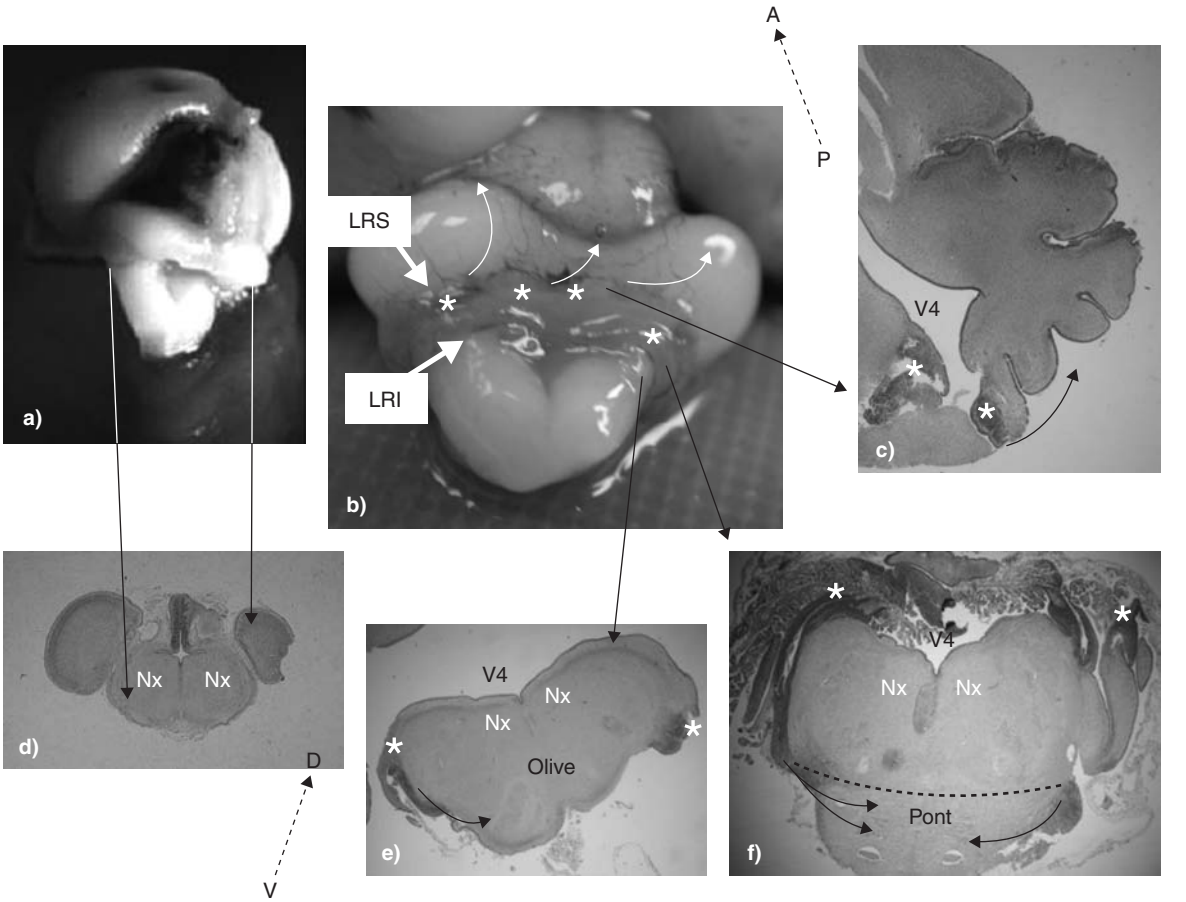


FIGURE 1-16. – Anatomie du tronc cérébral et cervelet : apport neuronal secondaire. Les composants de la lèvre rhombique (*) apposent des structures complémentaires sur le « canevas » généré lors de la migration radiaire (dorsal : cervelet primordial ; ventral : noyaux des nerfs crâniens périventriculaires). Ainsi la lèvre rhombique inférieure (LRI) génère des neurones à destination du pont et du bulbe (**e** et **f**) tandis que la lèvre rhombique supérieure (LRS) génère des neurones à destination du cortex cérébelleux (**d**). **a** et **b** : 10 SG ; **c**, **d**, **e** et **f** : 14 SG ; Nx : noyau de nerf crânien.

ASPECTS MOLÉCULAIRES

Le rhombencéphale (Figure 1-17) est une illustration de la segmentation du tube neural selon l'axe A/P. Très tôt au cours du développement, on y discerne une succession de renflements et de constrictions qui dessinent 8 rhombomères. Les rhombomères sont des segments, au sens embryologique du terme [18] : les zones de prolifération, de neurogenèse et les aires de projection axonales sont organisées de manière identique dans chaque rhombomère et répétées le long de l'axe A/P ; chaque rhombomère est séparé des autres par des zones qui ne sont franchies ni par les cellules, ni par leurs projections ; les limites entre rhombomères sont des zones de restriction de mitoses qui émettent des signaux spécifiques ; les gènes HOX sont exprimés dans le rhombencéphale de façon ordonnée et focale et chaque limite de rhombomère coïncide avec des limites d'expression de ces gènes. Chaque combinaison d'expression de gènes HOX génère une identité locale propre (reflétée par le noyau de nerf crânien correspondant) mais dont l'organisation se répète : ainsi chaque rhombomère contrôle la motricité et reçoit les informations sensorielles d'un arc brachial déterminé. La segmentation n'est pas identique le long de l'axe V/D, puisqu'elle est complète en dorsal et incomplète en ventral où surviennent les migrations des nerfs crâniens. Il s'agit plus d'un facteur temporal que d'un facteur spatial, puisque les cellules qui « transgressent » les frontières des rhombomères sont des cellules post-mitotiques, qui ont déjà acquis leur identité, alors que les cellules en mitose, dont l'identité reste à acquérir, restent confinées dans leur rhombomère.

La lèvre rhombique se développe à l'interface entre la partie dorsale du rhombencéphale et le toit du rhombencéphale. Elle possède deux composantes (Figure 1-18) : la première dorsale (lèvre rhombique supérieure, LRS), dont la neurogenèse sera à destination cérébelleuse apparaît au niveau du premier rhombomère ; la deuxième, ventrale (lèvre rhombique inférieure LRI), dont la neurogenèse sera à destination du tronc cérébral apparaît sur les territoires des 2^{e} au 8^{e} rhombomères. On

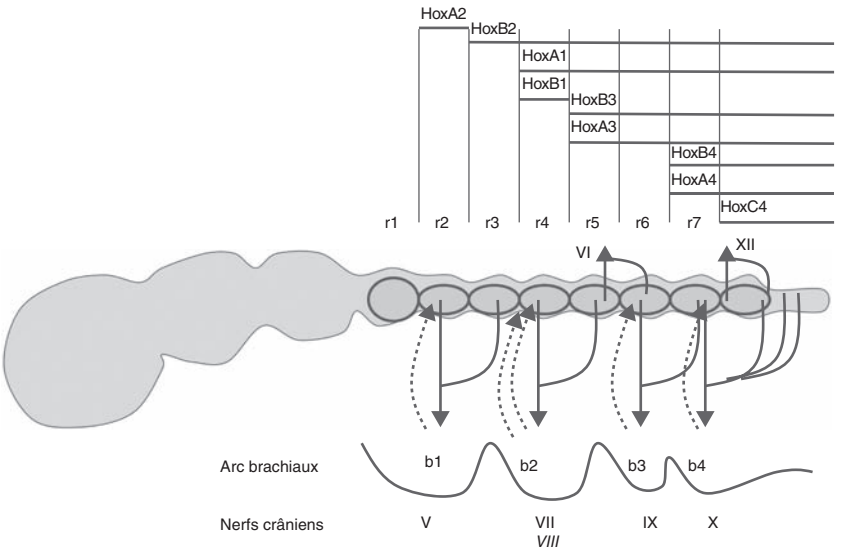


FIGURE 1-17. – Compartimentalisation du tronc cérébral et gènes HOX (d'après [9]). Chaque combinaison d'expression de gènes HOX génère une identité locale propre (reflétée par le noyau de nerf crânien correspondant) mais dont l'organisation se répète : ainsi chaque rhombomère contrôle la motricité et reçoit les informations sensorielles d'un arc brachial déterminé. Cette identité peut être transformée en modifiant le site d'expression des gènes HOX correspondants. Ainsi, le rhombomère 4, qui est sous le contrôle exclusif de Hoxb1, a des caractéristiques morphologiques propres : il donne naissance au nerf crânien VII qui secondairement migre dans le rhombomère 6, ainsi qu'au paquet vestibulo-acoustique qui franchit la ligne médiane et migre dans le rhombomère 4 controlatéral. Chez la souris Hoxb1–/–, les noyaux du VII et du VIII, plutôt que d'emprunter leur voie de migration spécifiques, migrent en position dorso-latérale comme le fait le noyau du V dans le rhombomère II ; l'absence de Hoxb1 a donc entraîné une « rostralisation » du rhombencéphale, par perte d'un signal positionnel.

sait que les noyaux du pont dérivent des rhombomères 2 à 8 et les noyaux olivaires du rhombomère 8 et de la partie la plus antérieure de la moelle. La migration ventrale des dérivés de la LRI est guidée par la Nétrine, exprimée par la ligne médiane ventrale rhombencéphalique et qui exerce un effet attractif. La LRI [21] se déploie d'avant en arrière le long des berges du V4 et renferme une mosaïque d'identités organisées selon l'axe D/V : la partie la plus dorsale génèrera les plexus choroïdes du V4, la partie moyenne les neurones du pont, la partie ventrale et caudale les neurones olivaires. Le territoire de la LRI, défini par l'expression de Wnt1, renferme des domaines d'identité distinctes : les berges dorsales sont le site d'expression de Lmx1a et Gdf7, la partie intermédiaire exprime Math1 et détermine l'apparition des fibres moussues du cervelet (axones des neurones pontiques faisant synapse avec les cellules des grains internes) et enfin la partie la plus ventrale (et caudale) exprime Ngn1 qui définit le phénotype de fibre grimpante (axone des neurones olivaires qui font synapse avec le corps cellulaire des fibres de Purkinje). Ce maillage d'identités D/V est sous la dépendance du facteur dorsalisant PAX6 qui contrôle réprime l'expression de Ngn1 et accentue celle Math1.

Morphogenèse du cervelet

ASPECTS ANATOMIQUES

(*voir* Figure 1-16 ; Figures 1-19 et 1-20) [38]

Les premiers « prémices » du cervelet apparaissent à la 5e SA à la face dorsale du 1er rhombomère sous la forme du tubercule cérébelleux primordial. Le tubercule cérébelleux primordial croît d'avant en arrière à la face dorsale du rhombencéphale à la faveur d'événements développementaux étroitement liés à ceux qui impliquent le tronc cérébral.

À la 5e SG, à la partie rostrale de la courbure pontique et à la partie dorsale du premier rhombomère (*voir* Figure 1-5) apparaît le tubercule cérébelleux sous la forme d'un épaississement de la bordure antérieure de la fosse rhomboïde, en forme de V orienté vers l'avant auquel est attaché le toit membraneux du V4. Durant la 6e SG, survient une croissance rapide qui se solde par un épaississement des bras latéraux et caudaux du tubercule cérébelleux primordial qui bombent alors dans le V4. De 7 à 8 SG, la croissance s'intensifie, le tubercule bombe vers l'intérieur et l'extérieur du V4 ; la ligne d'attachement du toit du V4 sur le tubercule différencie la partie interne (épendymaire) de la partie externe (piale) et correspond au composant cérébelleux de la lèvre rhombique. La partie médiane du tubercule cérébelleux croît plus tard, entre 8 à 12 SG, et comble la partie médiane du V formé par les futurs hémisphères. Après 12 SG le cervelet va croître latéralement et rostralement par rapport à la zone d'attachement à la toile choroïdienne : la nouvelle forme du cervelet est une barre de tissu transversale couvrant le V4, encore petite par rapport aux tubercules quadrijumeaux (mésencéphale rostral).

À partir de la 12e SG apparaît la foliation cérébelleuse d'abord dans le vermis puis dans les hémisphères,

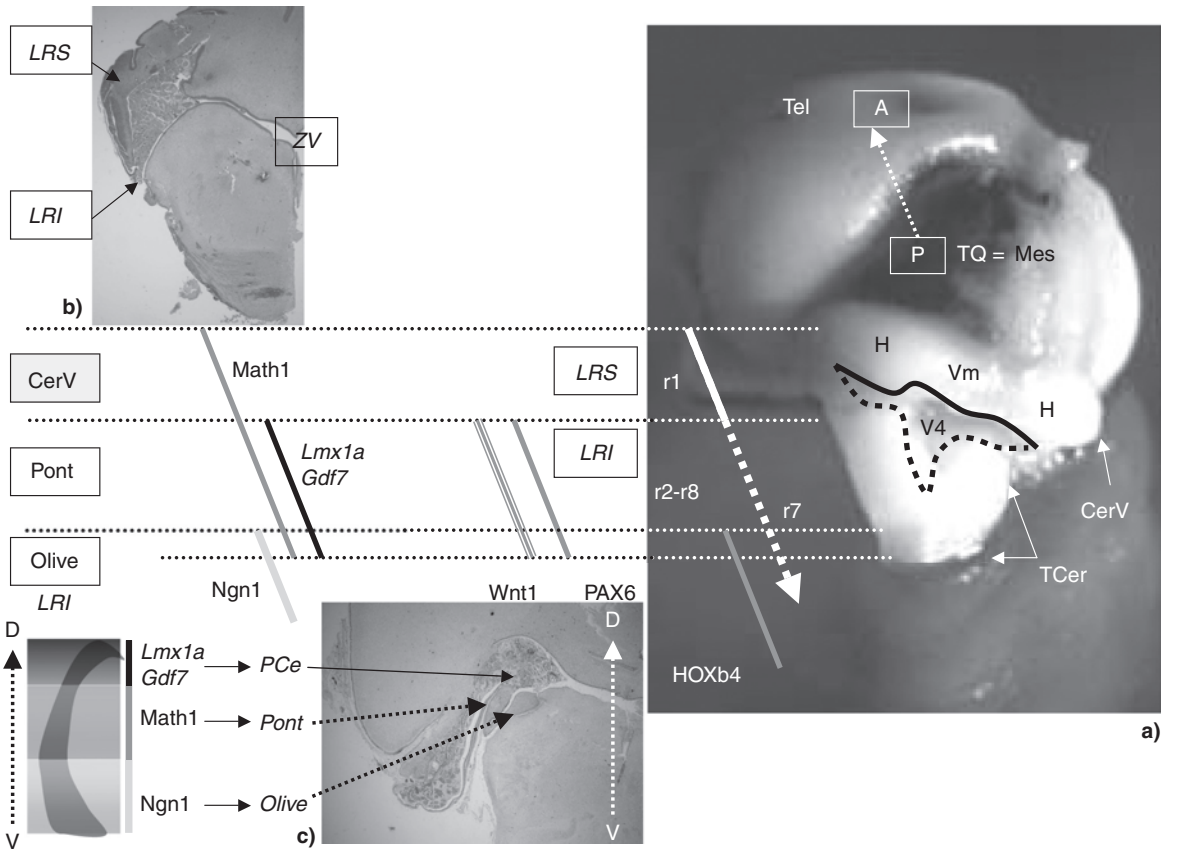


FIGURE 1-18. – Compartimentalisation des lèvres rhombiques. **a)** Vue dorsale 10 SA ; **b** et **c)** coupes horizontales par le cervelet primordial (**b** : 14 SA) et le tronc cérébral (**c** : 16 SA). Les marqueurs de la LR sont Math1 (LRS et noyaux du pont) pour les composants du premier rhombomère et PAX6 pour la LRI. Les progéniteurs de la LRS ont un phénotype qui varie selon la date de genèse, ceux de la LRI sont tributaires du gradient D/V et A/P. Tel : télencéphale ; Mes : mésencéphale ; TQ : tubercules quadrijumeaux ; Cerv : cervelet primordial ; TCer : tronc cérébral ; LRS : lèvre rhombique supérieure ; LRI : lèvre rhombique inférieure ; H : hémisphère cérébelleux ; Vm : vermis cérébelleux.

selon la séquence suivante : à 12 SG, la première fissure est une fissure à orientation selon l'axe A/P : fissure postéro-latérale qui sépare le flocculus latéral du nodulus médian ; à 13 SG, fissure primaire qui sépare le lobe antérieur du vermis du lobe postérieur ; à 14 SG, fissure préculminée (culmen/lobe ant.) ; à 16 SG, fissure précentrale (lobule central/lingula).

Parallèlement, la surface cérébelleuse mesurée au niveau du vermis va croître en deux temps : de 15 à 22 SA elle sera multipliée par 2, tandis que de 22 à 40 SA le facteur de multiplication sera de 12. Durant la période postnatale (jusqu'au 7e mois postnatal) la vitesse de croissance s'atténue, puisque la surface est multipliée par 2.

ASPECTS HISTOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

La zone germinative périventriculaire (4 à 8 SG) génère les neurones des noyaux des nerfs crâniens pour le tronc cérébral, les neurones de Purkinje et des noyaux profonds qui vont coloniser le toit du rhombencéphale dans sa partie la plus rostrale pour former le tubercule cérébelleux primordial (jusqu'à 12 SG).

La lèvre rhombique cérébelleuse ou lèvre rhombique supérieure (LRS) est une zone germinative qui produit des cellules qui vont migrer à la surface du tubercule cérébelleux primordial jusqu'à le recouvrir totalement et former la couche des grains externes (CGE).

Ces cellules sont elles-mêmes des cellules en mitose qui continuent à se multiplier à la surface cérébelleuse. Au terme de leur cycle mitotique, les cellules post-mitotiques migrent en profondeur vers les cellules de Purkinje pour constituer la couche des grains internes (CGI).

Jusqu'à 30 SG, la production de CGE puis la mise en place de CGI sont continues mais modérées. Parallèlement, les axones des neurones olivaires, après avoir traversé la ligne médiane dans le rhombencéphale, cheminent et se fasciculent en pédoncule cérébelleux inférieur et gagnent le tubercule cérébelleux. Ils y établissent des synapses (fibres grimpantes) avec les cellules de Purkinje situées dans le vermis (axones issus des olives accessoires) et dans les hémisphères (olive inférieure). La mise en place de synapses avec les cellules de Purkinje contribue à l'apparition d'une foliation primaire. L'activité

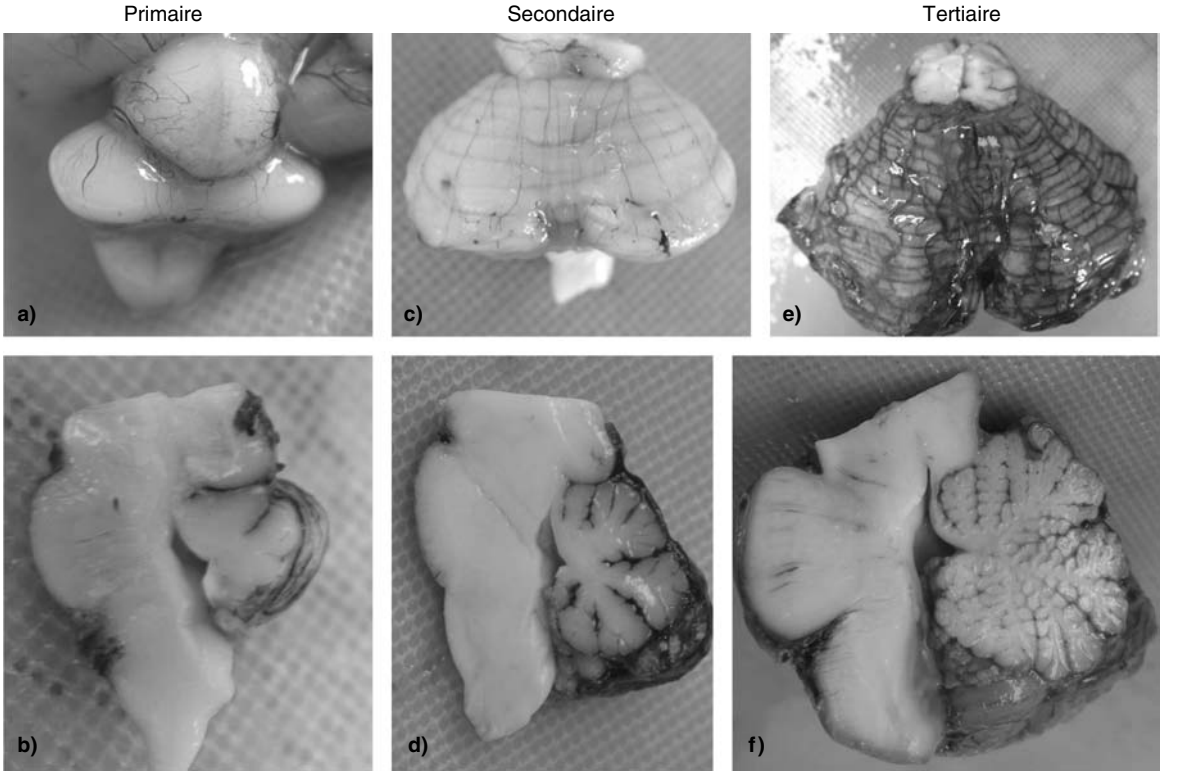


FIGURE 1-19. – Foliation cérébelleuse. **a** et **b** : 15 SA ; **c** : 23 SA ; **d** : 29 SA ; **e** et **f** : 39 SA. **a** et **b :** Durant le premier trimestre apparaît la lobulation avec la mise en place des fissures primaires (primaire, prépyramidale et secondaire), la surface cérébelleuse est lisse. **c** et **d** : La foliation secondaire s'installe durant le deuxième trimestre avec des digitations perpendiculaires au grand axe des lobules. Une foliation est visible à la surface du cervelet, étagée le long de l'axe antéropostérieur. **e** et **f :** La foliation tertiaire est perpendiculaire à l'axe de la foliation secondaire, la striation horizontale visible à la surface du cervelet devient plus fine et plus dense.

mitotique au sein de la CGE va s'intensifier après 30 SG et demeurer ainsi jusqu'à la fin de la première année postnatale. Cela aboutit à un épaississement de la CGE, et à une production importante de neurones post-mitotiques qui vont migrer et mettre en place une CGI dense. Les neurones de la CGI, une fois leur destination définitive atteinte, établissent des synapses avec les cellules de Purkinje ce qui va entraîner la différenciation de celles-ci avec développement de leur arbre dendritique, augmentation de la surface cérébelleuse et apparition de la foliation cérébelleuse tertiaire.

ASPECTS MOLÉCULAIRES (Figure 1-21) [45]

• **Construction de l'isthme.** Le cervelet se développe dans la partie du rhombencéphale immédiatement adjacente et caudale à l'isthme du mésencéphale. L'apparition de l'isthme est subordonnée à l'existence d'une interface entre OTX2 rostral et GBX2 caudal, elle-même sous le contrôle des gradients de concentration de WNt (*voir* Figure 1-7). L'isthme du mésencéphale est une zone frontière et un centre de signalisation dont FGF8 est la première molécule exprimée : l'ablation de l'isthme ou la suppression de l'expression de FGF8 se soldent par une absence de cervelet et de tectum (partie dorsale du mésencéphale) tandis que leur greffe ou expression hétérotopiques peuvent induire l'apparition soit d'un tectum (identité rostrale du tissu hôte) soit d'un cervelet (identité caudale du tissu hôte). L'expression de FGF8 est dépendante de Wnt1, sécrété antérieurement à FGF8 en avant de l'isthme et jusqu'à la ZLI et qui, sans être inducteur, établit une zone de compétence à l'apparition soit du tectum, soit du cervelet. L'expression de Wnt1 se restreint ensuite au bord antérieur de l'isthme et à la ligne médiane dorsale du cerveau antérieur. Le positionnement des domaines d'expression de FGF8 et Wnt1 est défini par respectivement par OTX2 et Gbx2, mais c'est l'expression de FGF8 qui va stabiliser secondairement la frontière d'expression entre ces deux dernières molécules. D'autres molécules sont exprimées dans l'isthme, d'abord diffusément de part et d'autre du futur isthme et ensuite de façon plus restreinte au sein de l'isthme. C'est le cas de Wnt1, En1 et PAX2 qui sont exprimées (diffusément) avant FGF8, alors que En2 et PAX5 qui sont exprimés après FGF8. PAX2 est exprimé de part et d'autre de l'isthme dans le mésencéphale et le métencéphale (r1, r2), tandis que PAX6 est exprimé de part et d'autre de PAX2, dans le prosencéphale (dorsal), le tube neural caudal, le métencéphale (dans la ZV intermédio-ventrale) et dans la

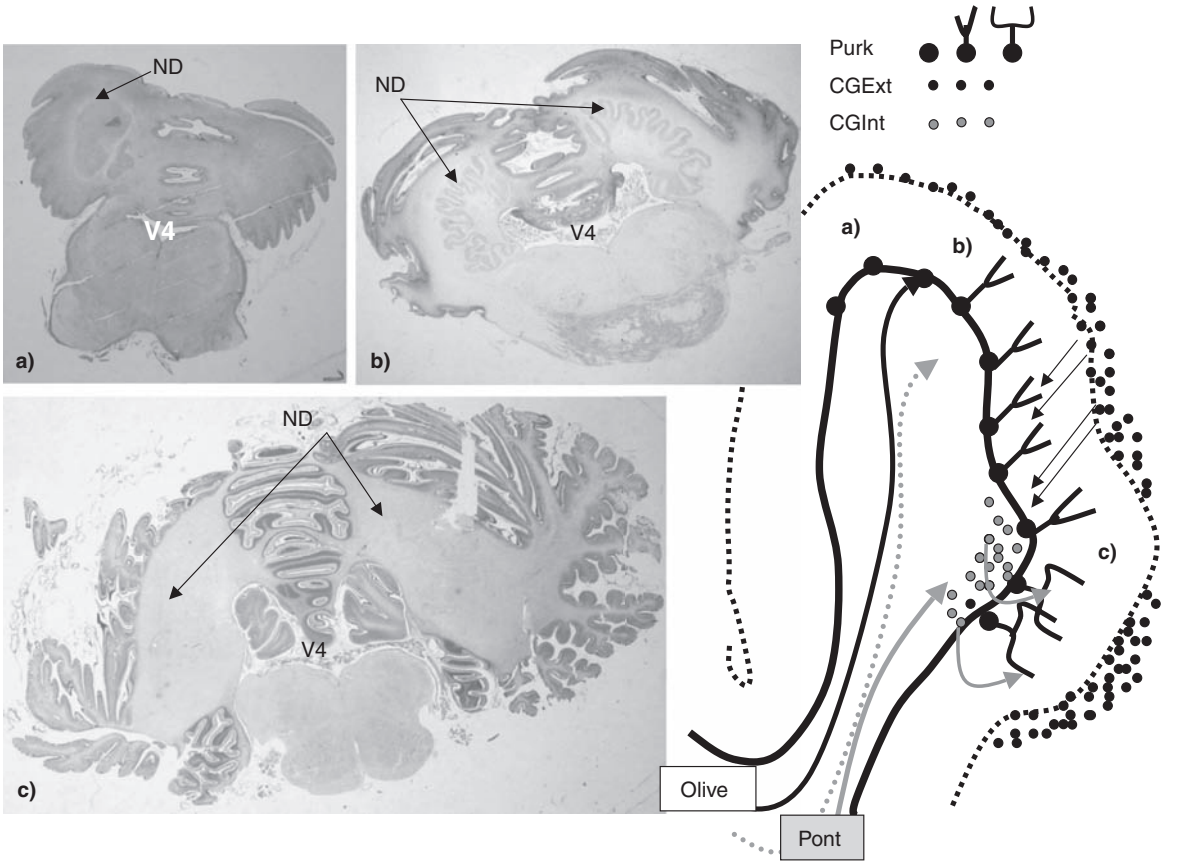


FIGURE 1-20. – Foliation cérébelleuse et histogenèse. **a** : 19 SA ; **b** : 23 SA ; **c** : 39 SA. **a)** La foliation primaire correspond au cortex cérébelleux sans apport de la LRI. **b)** Durant le deuxième trimestre de grossesse, la mise en place des neurones de la LRI permet aux axones olivaires (trait plein, noir) d'établir les premières synapses avec les cellules de Purkinje (fibres grimpantes) et à la foliation secondaire d'apparaître ; les axones pontiques (grisé pointillé) sont en attente dans la lamina dissecans car leur cible – la couche de grains internes – n'est pas en place. **c)** Au cours du troisième trimestre, la multiplication des cellules des grains externes à la surface cérébelleuse puis leur migration centripète permet aux axones pontiques (grisé plein) d'établir des synapses avec la couche des grains internes : les grains internes à leur tour font synapse avec les cellules de Purkinje dont l'arborisation dendritique se développe et ainsi apparaît la foliation tertiaire. Déroulement de la corticogenèse cérébelleuse chez l'homme : à 12 SG, les cellules de Purkinje sont en place, toute la population est déjà générée, la CGExt apparaît durant la 8e SG, des cellules germinales de la zone subventriculaire migrent, traversent la lèvre rhombique et gagnent la couche sous-piale. De 8 à 12 SG : début de la prolifération de ces cellules qui recouvrent toute la surface cérébelleuse et forment la CGE. De 12 à 16 SG : la prolifération des cellules de la CGE étant plus importante que la croissance cérébelleuse, la CGE s'épaissit et comporte jusqu'à 9 couches cellulaires. Après 16 SG : l'épaisseur de la CGE demeure constante, adaptée à la croissance de la surface cérébelleuse. La morphologie des cellules de Purkinje est le reflet de la mise en place des circuits synaptiques. À 13 SG : elles sont bipolaires. À 16 SG : les corps cellulaires forment plusieurs couches. À 21 SG : plus alignées mais pas encore en une seule couche, il existe des synapses entre elles et les fibres grimpantes mais au niveau du corps cellulaire de Purkinje. De 25 à 30 SG : elles sont alignées en une seule couche, avec un grand développement de l'arbre dendritique qui établit les premières synapses avec les fibres grimpantes (les premières synapses à apparaître) ; apparition des épines et synapses nombreuses avec les fibres parallèles (CGI). Entre 20 et 30 SG : cortex à 5 couches du fait de l'existence de la lamina dissecans : plexus d'axones afférents, dont les fibres moussues pontiques.

LRI. PAX2 induit l'expression de FGF8, tandis que En1/2 la maintient, mais il semble que le premier initiateur de l'isthme soit Lmbx1b, dont l'expression dans le territoire du futur isthme est contemporaine de Otx2 et Gbx2 et dont la suppression se solde par une hypoplasie globale et sévère du tectum et du cervelet. On observe notamment une disparition du tectum caudal (tubercule quadrijumeau inférieur), une agénésie vermienne et une fusion entre cervelet hypoplasique et tubercule quadrijumeaux supérieur. Limxb1 est un gène impliqué dans le développement des bourgeons des membres, il est connu en pathologie humaine pour le « *nail patella syndrome* » (hypoplasie ou agénésie de la rotule, anomalies des ongles et du squelette) ne comportant pas de malformation cérébrale rapportée mais pourvoyeur d'épilepsie dans 6 p. 100 des cas [10]. La mise en place de l'isthme permet donc de déterminer de façon dépendante le devenir du mésencéphale caudal et du cervelet en imposant un gradient d'expressions A/P (Wnt1, Otx2, PAX6 : rostral, mésencéphalique ; FGF8, Gbx2, PAX2 : caudal, cérébelleux).

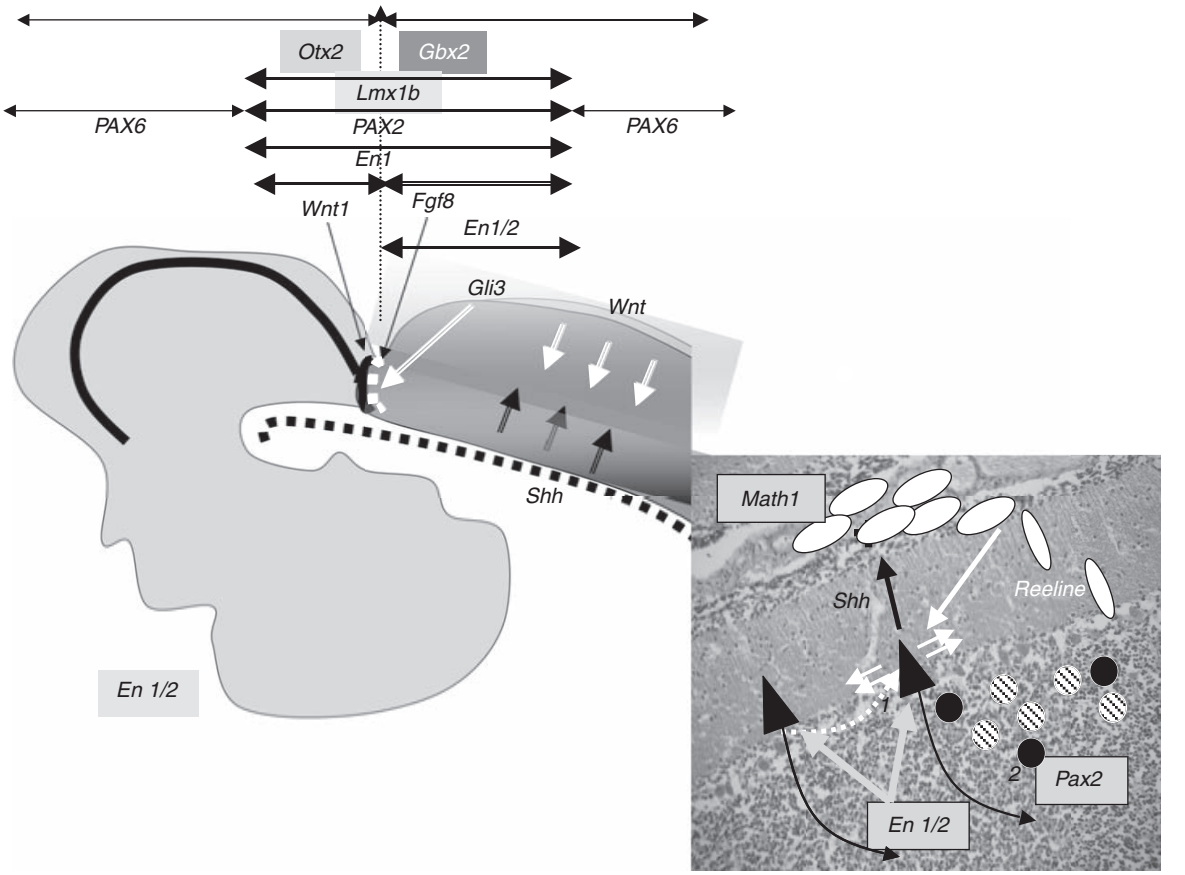


FIGURE 1-21. – Morphogenèse cérébelleuse. FGF8 est positionné par l'interface entre Otx2 et Gbx2 et construit l'axe A/P. Shh détermine le gradient D/V et le site d'expression de Gli3. Limbx1b contrôle la mise en place de l'isthme et l'expression des gènes associés (PAX, En, Wnt1). Gli3 contrôle le domaine d'expression dorsal de FGF8. Chez les mutants Gli3-/-, il existe des anomalies du tectum et du cervelet : une mauvaise individualisation entre le cervelet et le tectum, une hypertrophie de l'isthme qui renferme des cellules ectopiques, une hypoplasie du cervelet et une hypertrophie du tectum et, paradoxalement, un tegmentum (partie ventrale) sans anomalie. Gli3 régule les fonctions de FGF8 en confinant son expression à l'isthme, ce qui permet de réguler la croissance du tectum (diminution des mitoses, augmentation de l'apoptose), la mise en place du cervelet rostral, et le développement de la foliation cérébelleuse (en évitant aux cellules de Purkinje de pénétrer dans le tectum et en permettant la migration de la couche des grains externes). En1/2 représentent un domaine de compétence pour le devenir cérébelleux et déterminent les champs de projection des centres pré-cérébelleux selon l'axe médio-latéral. Dans le cortex, Shh détermine la lobulation, Shh et Reeline participent à la foliation.

À ce gradient A/P se superpose, comme dans les autres régions cérébrales, le gradient D/V qui s'exprime dans la région isthmique via le gradient d'expression de Shh. Shh est sécrété par la NC puis la ligne médiane ventrale tandis que son facteur de transcription Gli3 a une répartition inverse, dorsale. Ce dernier, s'il intervient dans la morphogenèse dorsale (tectum et cervelet), est également impliqué dans l'organisation de la morphogenèse selon l'axe A/P. De fait, Gli3 régule les fonctions de FGF8 en confinant son expression à l'isthme [3, 46].

• **Phénotypage des neurones cérébelleux.** Tous les neurones GABAergiques (cellules de Purkinje, interneurones inhibiteurs du cortex et des noyaux profonds du cervelet, neurones de projection vers les olives) sont générés dans la ZV dorsale du V4, tandis que tous les neurones glutamatergiques du cervelet (CGE, neurones des noyaux profonds, interneurones glutamatergiques du cortex) sont générés dans la LRS [23]. Dans le cervelet, contrairement au cortex télencéphalique, le type de neurone (de projection ou interneurone) ne préjuge pas du type de neuromédiateur : les neurones de projection du cortex (Purkinje) sont GABAergiques, les neurones de projection des noyaux profonds sont glutamatergiques ; le cortex cérébelleux possède des interneurones GABAergiques et glutamatergiques, en revanche, comme pour le cortex télencéphalique, une même structure sera composée de neurones d'origines différentes, issues de la migration tangentielle et radiaire. Les noyaux profonds du cervelet ont une double origine : LR (neurones de projection) et ZV (interneurones) [23]. Les modalités de spécification des neurones issus de la ZV et adoptant une migration radiaire vers le cortex (cellules de Purkinje, interneurones autres que les CGI, neurones des noyaux profonds) sont

peu connues ; le gradient D/V peut cependant être incriminé dans le cervelet comme dans les autres structures cérébrales : des expérimentations chez le *zebrafish* [28] démontrent l'existence d'un gradient d'interactions entre Shh ventral (répresseur) et Wnt1 dorsal (inducteur) qui détermine l'apparition de neurones olig2, correspondant probablement à l'équivalent des neurones des noyaux profonds du cervelet. Les interneurones GABAergiques dérivent des cellules PAX2(+) dans la ZV qui vont générer successivement les interneurones des noyaux profonds, de la couche des grains, de la couche des Purkinje et enfin de la couche moléculaire.

Dans la LRS [25], les précurseurs neuronaux expriment Math1, comme ceux de la LRI et En1, et selon la date de genèse, ils vont donner successivement naissance aux neurones de projection des noyaux profonds, à des neurones (cholinergiques) de la partie rostrale du tronc cérébral (métencéphale) et enfin aux cellules des grains. Les cellules des grains vont d'abord peupler la surface du cervelet antérieur puis progresser rostro-caudalement. Les précurseurs issus de la LRS sont guidés par la résultante des effets attractifs de la Nétrine (sécrétée par la ligne médiane ventrale) et des effets répulsifs de Slit2 (sécrété par la ligne médiane ventrale et la LRS) [14]. Les précurseurs les premiers générés sont sensibles à la Nétrine mais dépourvus de récepteurs Robo2 (pour Slit2), ils vont donc migrer dans la partie ventrale de r1 et émettre un axone vers la ligne médiane (ce sont des neurones post-mitotiques, pontiques) ; les précurseurs générés plus tardivement ne sont plus sensibles à la Nétrine et expriment Robo2 : ils vont donc migrer dorsalement à la surface du cervelet primordial et entrer en mitose (ce sont des précurseurs des CGE).

• **Corticogenèse.** Les neurones de projection (cellules de Purkinje dans la ZV et neurones des noyaux profonds dans la LRS) sont générés les premiers, suivis par les interneurones (glutamatergiques ou GABAergiques). La foliation cérébelleuse se fait en deux temps : apparition des fissures primaires puis foliation. La première pourrait être sous la dépendance de facteurs mécaniques, les fissures apparaissant dans les zones d'ancrage de la surface cérébelleuse à la profondeur par le biais des axones des cellules de Purkinje projetant sur les noyaux cérébelleux profonds ; cela suppose qu'il existe des populations différentes de cellules de Purkinje. De fait, il existe dans le cervelet des gradients d'expression selon l'axe A/P (Shh-dépendants) et médiolatéraux (molécules d'adhésion) qui pourraient sous-tendre l'hétérogénéité des cellules de Purkinje nécessaire à l'apparition des fissures. La foliation découle de la phase de prolifération puis de migration intracorticale des cellules des grains externes (CGE) qui va permettre une synaptogenèse intracorticale intense. La prolifération des CGE est induite par Shh sécrété par les cellules de Purkinje ; en retour, les CGE sécrètent de la Reeline qui permet la dissociation des cellules de Purkinje depuis une organisation pluristratifiée en une organisation laminaire monocouche, cette dernière permettant l'augmentation de la surface corticale, le déploiement de leur arbre dendritique et l'établissement de synapses moussues. Le cervelet est organisé anatomiquement en lobules se succédant le long de l'axe A/P et en domaines d'identités para-sagittales qui correspondent à l'alternance de zones de synapse des fibres moussues (pontiques) ou grimpantes (olives) avec des cellules de Purkinje générées au même moment. L'organisation selon l'axe médio-latéral est sous la dépendance des gènes En1/2.

LES OUTILS DE LA CONSTRUCTION CÉRÉBRALE : NEUROGENÈSE, MIGRATION, CORTICOGENÈSE, SYNAPTOGENÈSE, MYÉLINISATION

L'histogenèse 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 de 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 synaptogenèse 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 giration cérébrale et de la myélinisation.

Neurogenèse

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 débuter 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 (S, G2 pour la synthèse des composants cytoplasmiques, et M pour la division). 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 molécules peuvent agir sur le cycle cellulaire :

– celles 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. Ainsi, en cas d'ablation des surrénales chez la rate gestante, on observe chez les ratons des zones germinales plus épaisses et avec une activité mitotique plus prolongée ;

– celles 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 [8].

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 [11].

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 (VI, V et IV), ceux générés tardivement les couches superficielles (III et II). Cependant, des 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 précurseur (pour les interneurones corticaux : dans l'E.Med) et phénotype intracortical subordonné à la date d'apparition du neurone post-mitotique : les interneurones générés précocement dans l'E.Med 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 [51].

Migration (Figures 1-22 et 1-23) [15, 27, 29]

Les deux types de migration

Le neurone post-mitotique, pourvu 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, expression matérielle de cet axe, et 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. Alors que la migration radiaire est monodirectionnelle et monopartenaire (glie radiaire), la migration tangentielle est multidirectionnelle et ira d'une cellule à l'autre. Lors de la migration radiaire, le neurone se déplace à la vitesse de 14 µm/h, et deux fois plus vite en migration tangentielle (30 µm/h). 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).

Ces deux types de migration ont des fonctions complémentaires. La migration radiaire est essentiellement le mode de déplacement des neurones générés dans la ZV, la migration tangentielle est le lot des neurones produits dans les 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 et représentent 20 à 35 p. 100 de la population des neurones corticaux chez les rongeurs).

D'un point de vue développemental, la migration radiaire respecte les frontières phénotypiques instaurées dans la zone ventriculaire via les gradients A/P et D/V, 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 neuronaux particuliers générés en des sites restreints spécifiques : l'éminence ganglionnaire latérale (interneurones GABAergiques du bulbe olfactif), l'éminence ganglionnaire médiane (interneurones GABAergiques corticaux), placode nasale (neurones LHRH des noyaux hypothalamiques), la lèvre rhombique (cellules de grains internes du cervelet, noyaux pontiques et olivaires). Pour autant, la migration tangen-

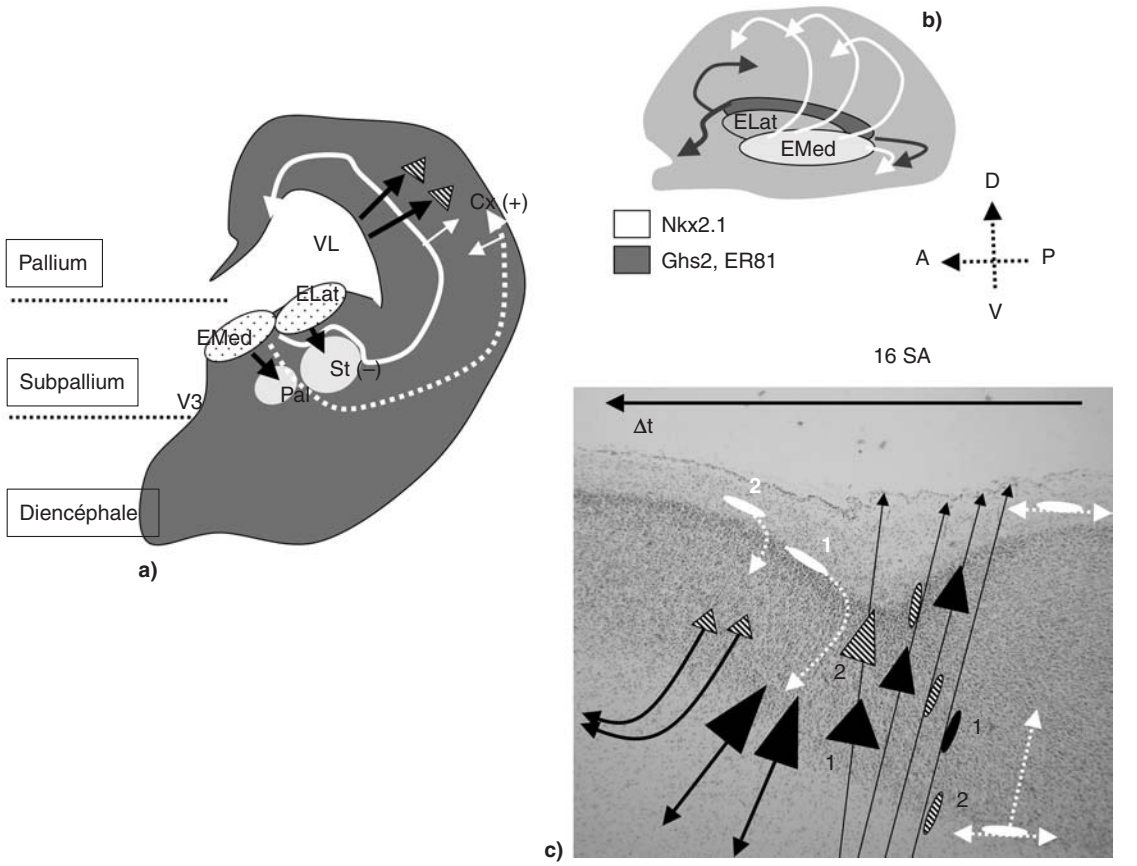


FIGURE 1-22. – Migration et corticogenèse. **a)** Schéma d'une coupe coronale (rongeur). Les interneurones corticaux sont générés dans l'éminence médiane (E.Med) et vont gagner le plateau cortical par plusieurs voies selon leur date de genèse. Les interneurones générés les premiers (pointillés) vont coloniser la portion latérale du pallium et la zone marginale du plateau cortical. Les interneurones générés par la suite (traits pleins) gagnent la partie médiane du pallium (ZSV) et pénètrent dans le plateau cortical. La ségrégation entre interneurones striataux et corticaux, tous deux générés par l'E.Med, est le fait de l'expression différentielle des récepteurs neuropilines : les interneurones corticaux en possèdent et répondent à l'effet répulsif des sémaphorines striatales, les interneurones striataux en sont dépourvus et pénètrent dans le striatum. Le passage dans le pallium semble résulter de l'activité attractive des aires corticales : le cortex embryonnaire exprime des neurorégulines (qui sont également présentes le long de tout le trajet de migration tangentielle) reconnues par le récepteur ErbB4 des neurones en migration. Les méninges embryonnaires expriment SDF1 reconnu par le récepteur CXCR4 des neurones en migration, récepteur dont l'absence induit l'appauvrissement des couches superficielles du cortex en interneurones et leur surreprésentation dans les couches profondes. Quand ils ont atteint leur site cortical définitif, les interneurones par migration radiaire (centrifuge et centripète) gagnent leur couche corticale. **b)** Schéma (d'après [31]) d'un cerveau de rongeur avec visualisation des éminences ganglionnaires médiane (gris clair), latérale, et la portion dorsale de l'éminence latérale (gris sombre) montrant la répartition des identités selon les axes A/P et D/V (*voir* également Figure 1-13). L'E.Med (ventrale) exprime Nkx2.1 et génèrera des neurones GABA(+) et somatostatine(+) ou parvalbumine(+) ; la partie dorsale de l'E.Lat exprime Gsh2 et ER81 et génère des neurones GABA(+) et calretinine(+) à destination du bulbe olfactif et du plateau cortical ; la partie la plus caudale des éminences ganglionnaires produit ces 3 types d'interneurones à destination du cortex caudal, notamment hippocampique. **c)** Corticogenèse intégrant la migration radiaire (traits noirs) et tangentielle (traits blancs). Les interneurones pénètrent dans la pré-plaque par migration tangentielle avant que la migration radiaire n'ait débuté. La migration radiaire divise la pré-plaque en couche marginale (couche 1) et sous-plaque. À l'organisation « inside-out » des neurones de projection se superpose celle des interneurones qui ne pénètrent dans le plateau cortical que lorsque le contingent pyramidal est en place.

tielle 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.

D'un point de vue moléculaire, la migration neuronale requiert l'intervention de facteurs motogéniques (initiant le mouvement), dynamiques du cytosquelette (permet-

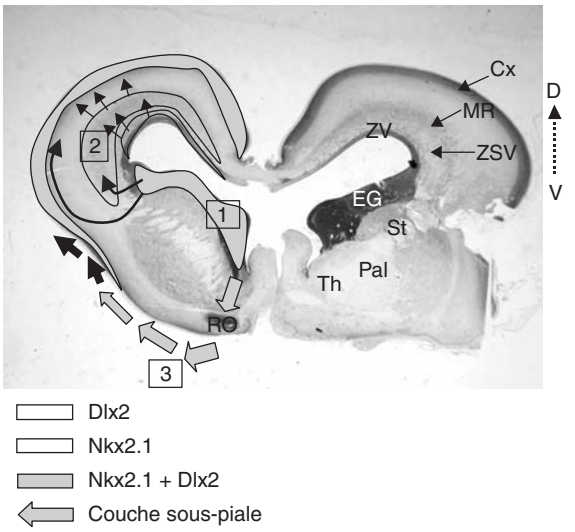


FIGURE 1-23. – Origine des interneurones chez l'homme (d'après [38]). Coupe coronale, 19 SA. Les domaines d'expression des marqueurs des interneurones (Dlx2 et Nkx2.1) sont indiqués : tous deux sont exprimés au niveau de la EG, du plateau cortical, du flot reliant l'EG à la RO et la couche sous-piale ; en revanche, Dlx2 est exprimé dans la ZV télencéphalique et Nkx2.1 dans la ZSV. Les 3 zones de production des interneurones corticaux sont ainsi définies : (1) GE d'où émanent des vagues de migration tangentielle à destination du plateau cortical (DLx2), de la ZSV (Nkx2) et possiblement la couche sous-piale. (2) La ZSV renferme des interneurones issus de la EG et de la ZV, en migration radiaire et en migration tangentielle, bipolaire. C'est le point de départ de la colonisation corticale centrifuge. (3) La couche sous-piale est une source transitoire d'interneurones qui migrent à la surface cérébrale puis pénètrent dans le plateau cortical par migration radiaire centripète. Cx : plateau cortical ; MR : vague de migration radiale ; ZSV : zone subventriculaire ; ZV : zone ventriculaire ; EG : éminence ganglionnaire ; St : striatum ; Pal : pallidum ; Th : thalamus ; RO : région olfactive.

tant le mouvement), d'attraction/répulsion (permettant d'orienter le mouvement) et d'adhésion cellulaire (donnant un support au déplacement). 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 DCX pour la migration radiaire, XLAG pour la migration tangentielle) [7].

Migration radiaire (modèle de la migration radiaire télencéphalique)

La glie radiaire apparaît dans le tube neural dès l'apparition de la ZV après que les cellules gliales, dont le soma est dans la ZV, aient émis un prolongement qui traverse toute l'épaisseur de la paroi du tube neural, et parvient à la surface piale où il se fixe à la membrane basale. Ce guide glial sera le « rail » le long duquel le neurone généré dans la ZV se déplacera pour atteindre son site cortical définitif. Lorsque la neurogenèse sera tarie, les cellules gliales rompront leurs attaches ventriculaires et piales, rétracteront leurs prolongements et deviendront des astrocytes potentiellement mobiles.

Le neurone en migration radiaire a un prolongement apical libre, non lié à la membrane basale et un déplacement saltatoire le long de la fibre gliale avec alternance de phases de déplacement du noyau vers le prolongement cytoplasmique apical et de phases de repos. Le centrosome contrôle la formation d'un réseau de microtubules tendu entre lui et le noyau qu'il encorbelle (cage périnucléaire). Le déplacement du centrosome se solde par une déformation de la trame de microtubules, et une mise sous tension qui engendrera finalement le déplacement du noyau vers le prolongement apical où est localisé le centrosome.

La migration radiaire requiert l'intégrité du réseau radiaire, ainsi que la fonctionnalité du cytosquelette et des phénomènes de reconnaissance intercellulaire entre des substances sécrétées par les neurones et les récepteurs exprimés par les neurones et la glie radiaire. Toute altération de l'un de ces paramètres pourra se solder par un trouble de la migration. PAX6 et Notch1 favorisent la différenciation de la glie radiaire, les neurorégulines permettent son élongation et sa maintenance, tandis que les laminines et intégrines, impliquées dans la formation de la membrane basale piale, sont garantes du maintient du réseau glial et pour l'intégrine alpha3 de la non-transformation de la glie radiaire en astrocytes. L'astrostatine est un récepteur exprimé par les neurones post-mitotiques qui leur permet de se lier aux cellules gliales et de migrer le long des prolongements : les souris mutantes nulles pour l'astrotactine ont des liaisons astrogliales de mauvaise qualité et une migration ralentie. La Filamine-1 est une phosphoprotéine intracellulaire qui, lors de la reconnaissance récepteur/ligand, induit une réorganisation du réseau d'actine, donc un déplacement de la cellule concernée. Dans les cas humains avec mutation de ce gène, il existe des hétérotopies de neurones en position périventriculaire, c'est-à-dire sur leur site de genèse, et une désorganisation des fibres radiaires, témoins de l'altération du processus de migration. La protéine LIS 1 intervient dans le secteur intracellulaire, en contrôlant les mouvements du cytosquelette : elle régule la protéine cytoplasmique dynéine qui intervient dans les mouvements du centrosome et du noyau. Elle intervient donc, outre la migration radiaire, dans les divisions cellulaires et la morphogénèse cellulaire. En son absence partielle, apparaissent des troubles de la migration et de la morphologie des cellules neuronales et gliales. La double cortine est une protéine liée aux microtubules dont elle stabilise les réseaux ; elle est exprimée au cours du développement par les neurones post-mitotiques en migration et dans le système nerveux adulte par les neurones matures, qui ont conservé l'aptitude à construire des synapses. La Reeline est une protéine extracellulaire sécrétée par les cellules de Cajal-Retzius (cCR). La fonction de la Reeline est de stopper la migration des neurones en rompant la liaison neurone/glie. Les neurones doivent donc aller au contact de la couche I pour que leur migration cesse et pour cela traversent les couches déjà en place, renfermant les neurones générés plus précocement. En cas d'ablation des cCR durant la formation du plateau cortical, on observe un arrêt de la migration des neurones générés le plus tardivement avec une disparition trop précoce de la glie

radiaire, du fait de sa transformation en astrocytes. Ces faits indiquent que les domaines d'intervention de la Reeline dans le processus de migration sont multiples.

Il existe un deuxième type de migration radiaire, qui survient précocement et ne requiert pas de guide glial : la translocation somatique. Les premiers neurones générés vont se déplacer au travers de la paroi cérébrale encore mince en fixant leur prolongement apical à la membrane basale piale puis glisser vers la surface a la faveur de la rupture de leur attache ventriculaire. Ce mode de migration est continu et non saltatoire et met en place la préplaque, première « pierre » du futur néocortex, alors que la migration radiaire gliale est le support des vagues neuronales ultérieures, dont la distance à parcourir a augmenté avec l'accroissement de l'épaisseur de la paroi cérébrale. C'est aussi le mode de migration adopté par les neurones ayant emprunté la voie radiaire lorsqu'ils ont atteint la surface cérébrale. Il est intéressant de noter que si les pathologies de la membrane basale perturbent le déroulement des deux types de migration – et donc la mise en place de l'ensemble des neurones corticaux – les anomalies affectant spécifiquement la migration radiaire gliale n'interfèrent pas sur la mise en place de la pré-plaque.

Migration tangentielle

Des voies de migration tangentielle ont été identifiées chez les mammifères dans le prosencéphale et le rhombencéphale.

Les interneurones GABAergiques du bulbe olfactif sont générés dans la région dorsale de l'éminence latérale (E.Lat), durant la période fœtale, et dans la zone sub-ventriculaire télencéphalique (ZSV), durant toute la période postnatale, dont la population de progéniteurs dérive en partie de l'E.Lat. Ils atteignent leur destination via une migration tangentielle, diffuse et éparse durant la période fœtale mais devenant, durant la période postnatale, une voie de migration plus restreinte – le flot de migration rostrale dans la ZSV télencéphalique – refermant des chaînes de neurones en migration accolés les uns aux autre et glissant entre des arceaux d'astrocytes.

Les interneurones GABAergiques du prosencéphale sont générés dans l'éminence médiane et se distribuent dans le striatum et le pallium adjacents ainsi que dans le cortex et l'hippocampe, en empruntant deux voies de migration tangentielle : initialement à la surface de la pré-plaque et dans un deuxième temps (après que l'apport de la migration radiaire ait scindé la pré-plaque) dans les couches marginale et sous-plaque et la ZSV, d'où ils gagneront leur place dans le futur cortex par migration radiaire.

Les neurones des grains du cervelet (interneurones), ainsi que les neurones du complexe précérébelleux (structures qui projettent exclusivement sur le cortex cérébral les neurones du pont et des noyaux olivaires) sont générés au sein de la lèvre rhombique (LR), une zone de neurogenèse qui borde l'ouverture du V4, à l'interface avec la toile rhomboïde qui forme le toit du V4. La lèvre rhombique a deux composantes. La composante cérébelleuse, ou lèvre rhombique supérieure (LRS), produit les cellules des grains externes qui vont migrer tangentiellement à la surface du cervelet, s'y multiplier puis gagner leur site cortical définitif en pénétrant dans le cortex sous-jacent par migration radiaire centripète. La composante rhombencéphalique, ou lèvre rhombique inférieure (LRI), génère quant à elle des neurones qui vont migrer à la face ventrale du tronc cérébral et emprunter pour gagner leur site définitif soit une voie superficielle (neurones du pont) soit une voie profonde (neurones olivaires).

Le neurone en migration tangentielle a une morphologie bipolaire, avec un long prolongement apical coiffé d'un cône de croissance orienté vers la cible et un court prolongement basal. Il alterne phases de repos, durant lesquelles le cône de croissance développe de nombreux branchements au contact de plusieurs cellules et phases de mouvement, avec sélection d'un contact cellulaire et régression de l'arborisation. Comme dans la migration radiaire, il existe au sein de la cellule des déplacements réciproques du centrosome et du noyau mais dans ce cas de figure, la distance qui les sépare est plus importante (jusqu'à 30 µm), ces derniers ne sont reliés l'un à l'autre que par un fin prolongement cytoplasmique et le centrosome et l'appareil de Golgi sont contenus dans un renflement rostral. Cette phase de dissociation spatiale entre noyau et centrosome est une phase de remodelage de l'arborisation neuritique. La mise sous tension nécessaire au déplacement du noyau pourrait requérir d'autres mécanismes que la déformation de la cage périnucléaire de microtubules, comme les filaments d'actomyosine accumulés dans le compartiment périnucléaire durant la phase de repos.

Bien que non gliale, la migration tangentielle utilise des supports cellulaires : les neurones se déplacent soit le long d'axones en croissance (migration axonophilique des neurones LHRH le long des axones voméro-nasaux), soit se regroupent en coulées de neurones (migration neuronophilique des interneurones GABAergiques du bulbe olfactif dans le flot migratoire rostral). En ce qui concerne les interneurones GABAergiques corticaux, certains d'entre eux se déplacent individuellement (interneurones corticaux dans la moléculaire), d'autres en migration neuronophilique (inteneurones générés tardivement migrant dans la ZSV) et enfin en association avec les axones cortico-fugaux qui expriment TAG1 dans la couche marginale et de la zone intermédiaire (interneurones GABAergiques corticaux générés précocement).

Les facteurs de contrôle de la migration tangentielle [31] des interneurones sont de trois types : motogéniques, substrats de la migration et signaux guidant la migration. Les premiers sont des facteurs de croissance et neurotrophiques (BDNF, NT4) qui augmentent le nombre de neurones qui vont migrer notamment via les récepteurs TrkB, dont l'activation se solde par l'apparition d'hétérotopies neuronales dans la zone marginale du cortex. Les deuxièmes sont des composants de la matrice extracellulaire : les neurones en migration tangentielle ont en commun l'aptitude à répondre à certaines des molécules participant au guidage axonal et notamment à la PSA-NCAM (forme polysialylée de la NCAM), qui participe à la migration neurophilique et axonophilique, et aux intégrines qui sont exprimées le long des voies de migration tangentielle. Enfin les signaux guidant la migration tangentielle sont de type répulsion/attraction et permettent

successivement le choix d'une migration dans les structures dorsales (activité répulsive des aires diencéphaliques ventrales), puis la ségrégation entre neurones striataux ou pallidaux et neurones corticaux (effet répulsif striatal) et enfin le passage dans le pallium [activité attractive des aires Emx(+) définissant le pallium] (*voir* Figure 1-13).

Au-delà de ces facteurs organiques (signalisation spatiale par les régions cérébrales ou des cellules), des facteurs fonctionnels – activité neuronale – modulent la migration via la sensibilité des cônes de croissance aux taux de calcium intracellulaire. C'est ainsi que le glutamate libéré par les axones corticaux efférents peut agir sur les neurones en migration via leurs récepteurs NMDA et AMPA ; l'activation de ces derniers dans des cultures entraîne une rétraction des neurites des cellules en migration. La dopamine, dont les concentrations sont élevées dans le subpallium, module la direction de la migration tangentielle corticale via les effets antagonistes de l'activation des récepteurs D1 et D2 sur la migration.

Migration et morphogenèse

La migration radiale permet une correspondance point par point entre ZV, où les morphogènes s'expriment dans les neurones en mitose, et plateau cortical, où les neurones post-mitotiques vont se placer et se différencier selon l'identité conférée par ces morphogènes. Ainsi, les gradients A/P et D/V s'exprimant dans la ZV seront-ils reproduits dans le plateau cortical. Dans le télencéphale, les neurones issus de la ZV du pallium constituernt les neurones de projection du néocortex et de l'hippocampe, tandis que ceux générés dans le subpallium constitueront le contingent efférent du striatum et du pallidum. Dans le télencéphale (dorsal), les neurones de projection seront glutamatergiques, dans le subpallium (ventral), les neurones de projection seront GABAergiques et dans la partie la plus ventrale du subpallium, cholinergiques.

La migration tangentielle, par définition (genèse focale et sites définitifs diffus) ne permet pas ce transfert point par point des identités portées par la ZV. Elle n'est cependant pas dépourvue de message d'identité structuré.

Ainsi, dans le subpallium (*voir* Figures 1-13 et 1-23) la frontière d'expression entre PAX6 (dorsal) et Nkx2.1 (ventral) détermine les éminences respectivement latérale et médiane et par là même les sites de localisation définitive des interneurones après migration tangentielle (bulbe olfactif et pallium) [35]. L'expression de Nkx2.1 requiert Shh. Au sein de l'E.Lat, l'expression dorsale de Ghs2, détermine la frontière entre pallium et E.Lat puisque la perte de fonction de Ghs2 se solde par une spécification corticale des neurones de l'E.Lat [26, 31].

En fonction de leur site d'origine selon les axes D/V et A/P, les interneurones auront un phénotype – et un devenir cortical – différent [31] (*voir* Figure 1-22). Dans l'axe D/V, la partie dorsale de l'E.Lat exprime Gsh2 et ER81 mais pas Nkx2.1 et génère des neurones GABA(+) et calretinine(+) à destination du bulbe olfactif et du plateau cortical. En revanche, l'E.Med exprime Nkx2.1 et génèrera des neurones GABA(+) et somatostatine(+) ou Parvalbumine(+) à destination du cortex. Le long de l'axe A/P, la partie la plus caudale des éminences ganglionnaires possède une partie dorsale [Gsh2 et ER81(+) et Nkx2.1(-)] qui produit les interneurones GABA(+) et calretinine(+), et une partie ventrale générant des interneurones GABA(+) et somatostatine(+) ou parvalbumine(+), le tout à destination du cortex caudal, notamment hippocampique, le contingent rostral du cortex étant quandt à lui pourvu par l'E.Med et l'E.Lat.

Migration et cytoarchitecture cérébrale

Néocortex (*voir* Figure 1-22)

La migration tangentielle débute avant la formation du plateau cortical et se poursuit, alors que la migration radiaire met en place le plateau cortical.

La première vague de migration radiaire forme la préplaque à la surface des vésicules cérébrales et au contact de la pie-mère. La pré-plaque renferme des cellules de morphologie neuronale, polymorphes, éparses. Les neurones des vagues de migration ultérieures vont scinder la pré-plaque en deux parties : la couche marginale en superficie et la sous-plaque en profondeur. La première contient les neurones de Cajal-Retzius (cCR), des neurones qui persistent et peupleront la couche I à l'état mature. À l'inverse, la sous-plaque est une couche transitoire du cortex, qui disparaîtra lorsque le plateau cortical sera complètement formé. Au fur et à mesure que les neurones migrants atteignent le plateau cortical, ils s'intercalent entre la moléculaire et la sous-plaque en adoptant à chaque fois la position la plus superficielle possible (ils s'arrêtent au contact des cCR) et donc en refoulant les neurones déjà en place vers la profondeur. La mise en place des couches du plateau cortical selon le gradient « inside-out » nécessite l'expression coordonnée de deux molécules. La Reeline exprimée par les cCR superficielles stoppe la migration des neurones au contact de la couche I et rompt la liaison neurone/glie radiaire, libérant ainsi le guide glial pour les neurones migrant ultérieurement. La protéine kinase Cdk5 inhibe la formation de liaisons intercellulaires entre les neurones déjà en place, et permet aux neurones parvenant au plateau cortical de traverser les couches déjà formées et d'atteindre une position superficielle [2]. Ce scénario explique que tant chez les mutants Reeler que chez les mutants Cdk5, la constitution du cortex est inversée, les neurones les premiers formés se trouvant au contact de la couche I.

Les interneurones corticaux sont générés dans l'E.Med. Les sites de genèse des interneurones (ZSV des éminences ganglionnaires) expriment Dlx1/2 et Mash1 qui sont des facteurs de transcription permettant la différenciation des interneurones. Mash1 intervient dans les phases précoces de la neurogenèse, Dlx plus tardivement. Les gènes Dlx interviennent lors de la neurogenèse (ils favorisent l'émergence d'interneurones plutôt que d'oligodendrocytes), la migration (ils inhibent la croissance neuritique et contrôlent l'expression des récepteurs neuropiline) ; en revanche Arx est essentiel pour le mouvement [7]. Les données expérimentales montrent que les neurones post-mitotiques se divisent en deux contingents, l'un à destination du striatum et l'autre à destination palliale. La première vague de neurones, après avoir contourné latéralement le striatum, gagne la pré-plaque corticale

où les cellules demeurent dans la couche marginale sans envahir le cortex. La vague suivante contourne le striatum de part et d'autre puis se divise en deux courants : l'un gagne la couche marginale et l'autre se place dans la sous-plaque d'où les cellules envahissent le cortex ; cette vague est contemporaine de la vague de migration issue de l'E.Lat vers le bulbe olfactif. La dernière vague de migration puise ses composants dans les deux éminences Med et Lat et la vague de migration majoritaire est plus profonde, au sein de la ZSV. Avant d'envahir le cortex, les interneurones « plongent » vers la ZV où ils observent une pause, puis regagnent à nouveau le plateau cortical par migration radiaire. Cette sortie transitoire du plateau cortical est interprétée comme nécessaire à l'acquisition par ces interneurones d'informations sur leur positionnement intracortical futur [31]. Les interneurones générés les premiers (exprimant Mash1) vont coloniser la portion latérale du pallium et gagner la zone marginale du plateau cortical ; les interneurones générés par la suite (exprimant Dlx) gagnent la partie médiane du pallium par la ZSV, pénètrent dans le plateau cortical où ils continuent leur trajet de migration tangentielle. Les méninges embryonnaires par l'effet attractif de SDF1 qu'elles expriment (ligand du récepteur CXCR4 des interneurones) concourent à maintenir ces derniers dans la couche marginale et donc à prolonger la durée de leur migration tangentielle, peut-être le temps que les neurones de projections soient en place dans le plateau cortical. Chez la souris, la migration centripète dans le plateau cortical depuis la couche marginale survient alors que l'expression méningée de SDF1 décroît. Les interneurones gagnent leur couche corticale par migration radiaire (centrifuge et centripète) qui, comme pour les neurones de projection, met en jeu Cdk5 [37] alors que le rôle de la Reeline est controversé [35]. Dans le plateau cortical, les interneurones se positionnent selon le même gradient que les neurones de projection (« inside out ») et dans la couche refermant les neurones de projection générés à la même date. Les facteurs contrôlant le positionnement intracortical des interneurones sont peu connus, des signaux en provenance des neurones de projection déjà en place et générés à la même date semblant de bons candidats.

Chez l'homme, la première vague de migration radiaire telencéphalique (7^{e} SA) se fait par translocation somatique, depuis la ZV. Entre la 7^{e} et la 25^{e} SA, les neurones atteignent le plateau cortical par vagues de migration radiaires successives et instaure le gradient « inside-out ». En revanche, la migration tangentielle, dont il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'un apport phylogénétique à la migration radiaire, n'est pas superposable, chez les primates général et chez l'homme en particulier, à celle observée chez les rongeurs [22, 38].

Chez l'homme, les interneurones corticaux sont générés dans des zones plus vastes que chez le rongeur (*voir* Figure 1-23) : en plus de l'EG (ventrale), la ZV/ZSV palliale (dorsale) et la couche sous-piale (rostrale) prodiguent des interneurones au cortex cérébral. Deux sites de neurogenèse ont été décrits : l'éminence ganglionnaire (EG) qui donne naissance à des neurones Dlx1/2 (35 p. 100 des interneurones GABAergiques corticaux) migrant tangentiellement, et les ZV/ZSV palliales qui génèrent des neurones Dlx1/2, Mash1 (65 p. 100 des interneurones GABAergiques corticaux), migrant tangentiellement dans ZV/SVZ et radiairement dans la ZI. Cette extension des zones de neurogenèse est associée à une extension des zones d'identité ventrale : en effet, l'expression de Nkx2.1, le marqueur de l'E.Med chez les rongeurs, déborde de l'EG et s'exprime dans la ZV du pallium. Enfin, une troisième source d'interneurones corticaux existe chez l'homme, en la forme de la couche sous-piale, une couche transitoire du cortex (11 SA à 27-29 SA) qui prend naissance dans la ZSV de la région olfactive (jonction pallium/subpallium) puis migre tangentiellement et ventro-dorsalement à la surface cérébrale jusqu'à la couvrir totalement. La couche sous-piale est constamment abreuvée en interneurones, possiblement par un flot provenant de l'EG et se déversant dans la ZSV de la région olfactive, certainement par les mitoses qui s'y déroulent. Elle disparaîtra lorsque les interneurones qu'elle renferme [GABA(+) et de grandes CcR Reeline(+)] pénètreront dans le plateau cortical. La mise en place du cortex cérébral suit les étapes suivantes :

– à 5 SG, les vésicules cérébrales sont constituées de deux couches, la ZV et la pré-plaque qui renferme des neurones à orientation radiaire et n'exprimant pas les marqueurs du subpallium (Nkx2.1, Dlx) et donc d'origine palliale. En revanche, Nkx2.1 est exprimé dans les ZV du subpallium et du diencéphale tandis que l'expression de Dlx s'étend plus dorsalement, dans la pré-plaque du paléocortex ;

– à 7 SG, la pré-plaque renferme déjà des neurones GABA(+), alors que la migration radiaire n'a pas débuté. Ces neurones ont une orientation tangentielle et expriment Nkx2.1 et Dlx ; leur origine est subpalliale (EG) et palliale (ZV/ZSV). Les neurones exprimant la Reeline ont une double origine : ZV palliale dans les régions rostrales, EG dans les régions caudales ;

– à 11 SG, la couche sous-piale apparaît dans la couche marginale du plateau cortical ventral par migration tangentielle de neurones provenant de la région du bulbe olfactif ; à 13 SG, elle couvre toute la surface cérébrale. Elle est constituée de petits neurones GABA(+) et de grandes CcR Reeline(+) ;

– de 17 à 22 SG, Dlx et Nkx2.1 sont exprimées dans la ZV/ZSV du pallium, dans l'EG, dans une coulée reliant l'EG et la région olfactive et dans toutes les couches du plateau cortical. La présence préférentielle des neurones Nkx2.1 dans les couches profondes suggère une migration tangentielle profonde préférentielle pour les neurones générés dans l'E.Med. La ZV/ZSV rostrale est particulièrement développée à ce terme et renferme des neurones avec une migration radiale bidirectionnelle, suggérant que des neurones présents dans la couche marginale puissent migrer vers la ZV afin d'y puiser les informations nécessaires à leur positionnement intracortical comme décrit chez le rongeur. Les CcR Reeline(+) sont particulièrement abondantes dans les régions ventrales, proches de la région olfactive, et prolifèrent dans la couche sous-piale ;

– à 27-29 SG, la couche sous-piale disparaît, sans processus d'apoptose, suggérant que les cellules la constituant ont gagné le plateau cortical par migration centripète.

Striatum (*voir* Figure 1-22)

Les neurones épineux GABAergiques du striatum (90 p. 100 de la population neuronale) sont générés dans la ZV de l'éminence ganglionnaire latérale et migrent radialement en position latérale pour constituer le futur striatum. Un réseau glial radiaire relie l'E.Lat et le futur striatum mais l'absence d'altération de la construction de ce dernier chez la souris Reeler suggère que d'autres mécanismes interviennent dans la migration radiaire, comme par exemple les effets répulsifs de la Netrine (exprimée dans la ligne médiane ventrale et plus particulièrement dans la ZV de l'E.Lat) sur les cônes de croissance des axones en migration, orientant leur déplacement centrifuge.

Les interneurones striataux (10 p. 100 de la population) proviennent de l'E.Med par migration tangentielle, avec les interneurones télencéphaliques. Dans un premier temps, la migration hors de l'E.Med serait liée aux effets répulsifs sur les cônes axonaux de Slit1, une protéine diffusible fortement exprimée dans les ZV des E.Lat et E.Med et permettant l'éloignement de la ligne médiane. L'expression de sémaphorines par le striatum en formation permet la ségrégation entre interneurones corticaux (possédant des récepteurs neuropiline et répondant aux effets répulsifs des sémaphorines) et les interneurones striataux qui en sont dépourvus. Les neurones précurseurs qui entrent dans le futur striatum expriment Nkx2.1, ils se différencient ultérieurement en les diverses sous-populations d'interneurones non épineux (acéthylcholinergiques, et calrétinine ou parvalbumine positifs).

Mise en place des faisceaux d'axones

Données expérimentales

Dès le début de la phase de migration, les neurones émettent leur axone qui va se diriger vers sa cible, à la faveur de signaux de reconnaissance intercellulaires (entre le cône de croissance : extrémité de l'axone en croissance, et les protéines de la matrice extracellulaire, sécrétées par les cellules environnantes, gliales et neuronales). Certains de ces signaux sont attractifs, comme les molécules d'adhésion cellulaire (CAM et particulièrement la glycoprotéine L1), d'autres ont un effet répulsif comme les protéines Nogo ou MAG sécrétées par les neurones. Le site de projection d'un neurone est l'un des paramètres de sa différenciation phénotypique (avec le type de neuromédiateur sécrété), il est déterminé dès le stade de neurone post-mitotique dans la ZV ; la croissance axonale qui se produit au cours de la migration aboutit donc d'emblée à la formation de faisceaux distincts. La fasciculation d'axones homotypiques et la ségrégation entre axones d'origines différentes est également sous la dépendance de protéines de la matrice extracellulaires sécrétées par les axones d'un type donné et qui ont pour effet de repousser les axones d'autres types.

Données chez l'homme

Les faisceaux cortico-spinaux, émis par les axones de la couche V [13] dès 8 SG, sont formés par des axones à progression rostro-caudale, qui cheminent au travers des noyaux gris centraux puis dans le rhombencéphale où ils s'apposent à la face ventrale du tube neural, mêlés aux noyaux pontiques puis en avant des olives bulbaires. Les axones calleux, émis par les neurones situés dans la couche III, se dirigent vers la ligne médiane à partir de la 12^{e} SG, guidés par les interactions entre les signaux émis par la glie de la ligne médiane et les protéines qu'ils expriment. Les axones thalamo-corticaux contactent dès la 8^{e} SG les neurones de la sous-plaque, dans l'attente de la mise en place de leur neurones cibles dans le plateau cortical (neurones de la couche IV). Dans le rhombencéphale, les axones des faisceaux cérébelleux inférieur et moyen vont gagner le cortex cérébelleux au fur et à mesure que leurs neurones d'origine sont générés, à savoir respectivement les neurones du pont et des olives, entre la 8^{e} et la 20^{e} SG.

Giration

Déroulement de la giration durant la période fœtale chez l'homme

Plusieurs études anatomiques ont étudié son déroulement [6] 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 (entre le néocortex et le cingulum) et calleux (entre le cingulum et le corps calleux) entre lesquels apparaît 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, apparition du sillon temporal et du 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'effec-

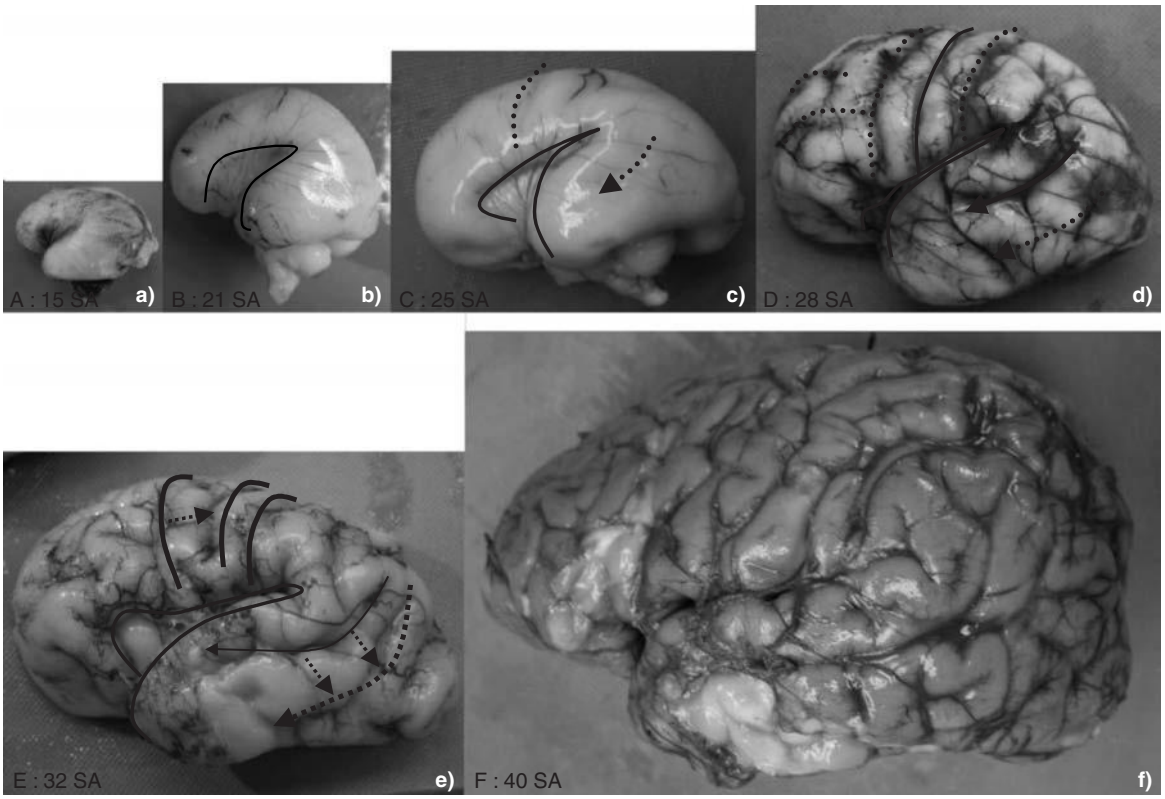


FIGURE 1-24. – Giration. La giration se développe de façon centrifuge par rapport au centre de rotation télencéphalique matérialisé par le fond de la vallée sylvienne. **c)** Centrale et temporale supérieure ; **d)** pré- et post-centrales, temporale inférieure ; **e)** apparition des sillons secondaires ; **f)** aspect à terme.

tue jusqu'aux premiers mois post-natals ; contrairement aux sillons primaires, les sillons secondaires et tertiaires s'expriment avec une variabilité entre individus croissante.

Données expérimentales

THÉORIE DE LA CROISSANCE DIFFÉRENTIELLE DES COUCHES INTRACORTICALES

Certains auteurs ont proposé une théorie mécanique [41] pour expliquer le phénomène de giration, décrivant le processus de plissement cortical comme une réponse à la coexistance au sein du ruban cortical de deux couches (l'une superficielle renfermant les couches I à III, l'autre profonde, les couches IV à VI), superposées et interconnectées, qui au cours du développement acquièrent des épaisseurs différentes (la partie superficielle devenant la plus épaisse). Cette hypothèse a été vérifiée chez le singe rhésus où les aires corticales possédant l'index de giration le plus élevé sont celles où les différences d'épaisseur sont les plus marquées.

THÉORIE DE LA GIROGENÈSE

Dans cette théorie, le plissement cérébral est présenté comme résultant de la différence de vitesse de croissance non plus entre deux couches en un site donné, mais entre deux zones corticales données. Cette théorie est basée sur l'immobilité relative du fond des sillons par rapport à la crête des gyri au cours du développement, ce qui évoque une croissance centrifuge des sillons depuis le fond des sulci jusqu'au sommet des gyri. Il a ainsi été démontré que, dans le cortex cérébelleux, la neurogenèse est plus intense dans les zones produisant les neurones destinés aux sommets des gyri que dans celles produisant les neurones des fonds des sulci. De plus, la mort neuronale au cours du développement est plus marquée dans les zones situées au fond des sulci que dans celles situées au sommet des gyri.

Enfin, certains supposent que la giration découle du besoin de rapprocher deux aires cérébrales interconnectées afin de réduire les distances à franchir. Dans cette conception, une aire apparaît d'autant plus girée qu'elle est plus riche en interconnexions.

La giration donc peut se concevoir comme l'expression à la surface cérébrale des phénomènes développementaux qui se sont déroulés en amont (neurogenèse, migration/corticogenèse, synaptogenèse).

Myélinisation

Aspects anatomiques

PROGRESSION TEMPORO-SPATIALE NORMALE DE LA MYÉLINISATION [5, 19]

La myélinisation a surtout été étudiée durant la vie postnatale car il s'agit d'un phénomène majoritairement

postnatal dans le télencéphale qui, à la naissance, n'a pas encore achevé sa maturation corticale. En revanche, la moelle et le tronc cérébral ont une myélinisation prénatale, la myéline apparaissant dans les noyaux des nerfs crâniens durant le premier trimestre de gestation, dans les faisceaux ascendants (lemnisques médian et latéral) durant le deuxième et dans la substance blanche cérébelleuse, vermienne durant le troisième. La seule structure télencéphalique myélinisée à la naissance est le bras postérieur de la capsule interne.

Principes généraux

L'apparition de la myéline dans le SNC durant la période postnatale ne survient pas de manière homogène dans toutes les régions cérébrales chez l'homme. Ainsi, la date d'apparition de la myéline est d'autant plus précoce : 1) que la région considérée a une situation plus caudale le long de l'axe antéropostérieur du névraxe : à la naissance, toutes structures médullaires et du tronc cérébral ont entamé leur myélinisation, à l'exception de la décussation des pédoncules cérébraux ; dans les hémisphères cérébraux, la myéline apparaît plus précocement dans les aires péri-sylviennes et le lobe occipital que dans les pôles frontaux puis temporaux ; 2) qu'il s'agit de la portion proximale de l'axone, proche du corps cellulaire ; 3) qu'il s'agit d'une structure sensorielle (chiasma, tractus optique, radiations optiques et cortex calcarin ; bras du tubercule quadrijumeau inférieur, radiations auditives, gyrus de Heschl) plutôt que motrice (capsule interne, faisceau pyramidal du pont, du bulbe et médullaire) ; 4) et/ou à vocation de projection (faisceaux pyramidaux) plutôt qu'associative (corps calleux et fibres en U).

La progression de la myélinisation est toujours positive : il n'existe pas de phénomène régressif dans le processus de myélinisation comme c'est le cas pour la synaptogenèse ou le nombre de cellules nerveuses par exemple. Dans un faisceau donné, la myélinisation progresse en général de façon antérograde (en référence à la progression de l'influx nerveux).

L'acquisition d'un taux de myéline mature se fera selon des profils différents selon les structures, la date d'apparition de la myéline ne préjugeant pas du mode évolutif rapide ou lent.

Dans les hémisphères cérébraux, la myélinisation est plus rapide dans la moitié caudale (le pôle occipital et les régions pariéto-frontales postérieures) que dans les pôles frontaux et temporaux plus rostraux, cette séquence s'appliquant aux faisceaux issus de ces régions à savoir la capsule interne (le bras postérieur débute et termine sa myélinisation avant le bras antérieur) et le corps calleux (le splénium et le corps plus précocement et plus rapidement que le genou et le bec). Les fibres en U, quant à elles, se myélinisent plus tard que la substance blanche sous-jacente, mais pas selon la même séquence : d'abord dans le pôle occipital, puis temporal, puis frontal.

La myélinisation est plus rapide dans les structures sensorielles que motrices, dans les structures de projection que d'association, dans les structures proximales (par rapport à l'aire d'origine) que distales.

Gradients de maturation de la myéline

Durant les 8 premiers mois postnatals, sont concernées les structures les plus caudales et de projection (dans le tronc cérébral, pédoncules cérébelleux inférieurs et moyens, faisceaux pyramidaux), les structures de projection caudales dans leur portion proximale (bras postérieur de la capsule interne), les structures sensorielles et proximales (radiations auditives, chiasma et tractus optique) et dans les hémisphères cérébraux les structures situées autour de la vallée sylvienne (corps et splénium du corps calleux, substance blanche périsylvienne).

Entre 8 mois et 2 ans, sont concernées les structures caudales plutôt associatives (substance blanche cérébelleuse, faisceaux limbiques) ; les structures plus rostrales, hémisphériques, correspondant aux parties antérieures des structures de projection (bras antérieur de la capsule interne), et aux parties distales des structures sensorielles (gyrus de Heschl), aux parties caudales de la substance blanche hémisphérique (occipito-pariéto-frontale).

Au-delà de 2 ans postnatals, sont concernées les structures associatives (fibres en U, commissure blanche antérieure et autres structures limbiques télencéphaliques) et les structures hémisphériques les plus rostrales (substance blanche des pôles frontaux et temporaux) ou les structures de projection plus distales (faisceaux pyramidaux dans la moelle lombaire).

En résumé, la date d'apparition de la myélinisation est fonction de la date de neurogenèse de l'aire d'origine, donc de synaptogenèse (précoce dans les structures caudales et autour de la vallée sylvienne) qui permet la différenciation des précurseurs oligodendrogliaux en oligodendrocytes myélinisants (entre autres, suppression de l'expression de Jagged1 par les axones). La vitesse de progression de la myélinisation est fonction du type de circuit (circuits de projection plus rapidement myélinisés que les circuits associatifs : synaptogenèse plus prolongée ?), de l'identité régionale des circuits (faisceaux issus des aires caudales plus rapidement myélinisés que les faisceaux issus des aires rostrales ; faisceaux issus des aires dorsales sensorielles plus rapidement que les faisceaux issus des aires ventrales motrices). Il semble donc que si l'initiation de la myélinisation est dépendante du degré de maturation de l'aire cérébrale d'origine, sa progression est sous le contrôle de facteurs environnementaux.

Aspects histologiques

Le processus de myélinisation peut être scindé en deux parties durant lesquelles les oligodendrocytes suivent un schéma évolutif bien déterminé : la phase de mise en place des cellules dévolues à la myélinisation (genèse et migration des précurseurs oligodendrogliaux) et la phase d'acquisition de l'aptitude à myéliniser. Ces phases sont en balance constante du fait d'interactions cellulaires continues entre futurs oligodendrocytes, neurones, astrocytes et cellules microgliales. Les interactions cellulaires peuvent être de nature physique – contacts intercellulaires, construction de réseaux de guidage astrocytaires pour les prolongements oligodendrogliaux, enroulement de prolongements oligodendrogliaux autour des axones – ou chimiques – sécrétion de cytokines, reconnaissance

de protéines de la matrice extracellulaire, activation de récepteurs membranaires lors des contacts intercellulaires, etc.

Première étape

La première étape du processus de myélinisation est celle du recrutement des oligodendrocytes nécessaires à l'apposition des gaines de myéline sur les axones. Ce recrutement est à la fois quantitatif (prolifération) et spatial (migration vers les sites de myélinisation) et il concerne des progéniteurs oligodendrogliaux qui expriment, entre autres, CNP, DM20 et les récepteurs au PDGF. Si la zone germinative est le site d'apparition des précurseurs oligodendrogliaux, leur site de prolifération est quasi-exclusivement intraparenchymateux, c'est-à-dire à distance de la zone germinative. Expérimentalement, il a été démontré qu'il existait plusieurs sites de genèse des précurseurs oligodendrogliaux le long du tube neural [40]. Chez l'embryon humain, il existe au moins deux sites : la zone subventriculaire et l'éminence ganglionnaire [39]. Les progéniteurs des oligodendrocytes vont migrer jusqu'au site où ils subiront une différenciation. Les neurones exercent un contrôle sur la prolifération des progéniteurs oligodendrogliaux en la stimulant (sécrétion de PDGF, de GGF), en l'adaptant au nombre d'axones à myéliniser et par le biais de l'activité électrique. La migration des progéniteurs est guidée par des protéines de la matrice extracellulaire sécrétées par les astrocytes ; elle est permise du fait de la sécrétion de PSA-NCam par les précurseurs oligodendrogliaux. L'interaction des récepteurs Notch1 des précurseurs oligodendrogliaux avec les ligands Jagged1 exprimés par les axones qu'ils rencontrent maintient les progéniteurs à l'état indifférencié et leur permet de continuer leur migration. Quand il existe un déficit en Notch1, cette inhibition est levée et on observe une augmentation de la synthèse des protéines de la myéline et du nombre des axones myélinisés. Pareillement, dès que la synaptogenèse débute, l'activité électrique inhibe l'expression de Jagged1 et les progéniteurs entament leur différenciation en oligodendrocytes.

Maturation des oligodendrocytes

Elle dote la cellule des constituants de la myéline. Les préoligodendrocytes expriment O4, tandis qu'ils perdent leurs récepteurs PDGF et leur faculté à migrer ; ils s'alignent le long des faisceaux d'axones et leurs prolongements se développent. Les oligodendrocytes sont définis par l'apparition de l'expression de GalC, ils deviennent matures en exprimant PLP et MBP. La croissance de leurs prolongements se poursuit vers l'axone, guidée par les prolongements astrogliaux. Les oligodendrocytes deviennent myélinisants en exprimant MAG. La protéine MAG possède un domaine extracellulaire proche de celui des immunoglobulines et des N-CAM, ce qui lui confère des propriétés de récepteur de surface dont les gangliosides axonaux semblent être les ligands. MAG intervient dans les phénomènes de reconnaissance entre oligodendrocytes myélinisants et axones non myélinisés : les animaux mutants négatifs MAG possèdent des axones recouverts de plusieurs gaines de myéline. MAG intervient également dans l'initiation de la myélinisation par l'intermédiaire de l'activation d'une protéine kinase, Fyns qui contrôle notamment le niveau d'expression de MBP. Le contact axono-oligodendroglial est associé à une augmentation de l'expression des protéines de la myéline. Les mutants MAG(-) et Fyns(-) ont une hypomyélinisation et des altérations structurales de la myéline. De même, les animaux avec une altération des gangliosides ont une myélinisation anormale. La myélinisation sera d'autant plus rapide que le niveau d'expression de MAG sera plus élevé, plus retardée si le niveau d'expression de MAG est bas. Lors du contact avec l'axone, l'expression de PLP devient prépondérante par rapport à celle de DM20, ce qui permet le début de l'enroulement et de la compaction. MOG apparaît de façon retardée par rapport à l'expression de MBP et est exprimée exclusivement par les oligodendrocytes myélinisants, qui ont entamé la formation de la gaine de myéline, mais indépendamment du contact avec l'axone. MOG est exprimée à la face externe de la gaine de myéline en fin de myélinisation. Les prolongements oligodendrogliaux qui n'ont pas établi de contact avec un axone dégénèrent ; si aucun contact n'a été établi, l'oligodendrocyte meurt par apoptose. Ainsi, chez les mutants négatifs MAG où le contact axone/oligodendrocyte est altéré, les oligodendrocytes dégénèrent par un processus rétrograde toxique initié dans la partie distale de leurs prolongements. Toutes ces étapes sont liées : un défaut d'expression des galactocérébrosides ou de MBP altère l'expression de MAG ; inversement, un défaut dans la chaîne d'activation se répercute sur le profil d'expression ultérieur de MBP.

Formation des gaines de myéline

Les premières gaines de myéline formées ne sont pas compactées ; elles sont minces et de faible longueur. Toutes n'iront pas jusqu'à la maturation (compaction, augmentation des tours de spire, allongement) : certaines d'entre elles seront éliminées, permettant à celles qui persistent de s'allonger et de s'épaissir. Leur élimination survient avant la compaction et est liée à la rétraction des prolongements oligodendrogliaux, voire à la mort des oligodendrocytes. La compaction survient au-delà de trois tours de spire et débute par les couches denses mineures (faces externes) tandis qu'il persiste un espace clair entre les faces cytoplasmiques correspondant à la future ligne dense majeure.

La myélinisation d'un axone est progressive et non uniforme. En début de myélinisation, il coexiste le long des axones des zones nues et des zones couvertes de gaines de myéline dont le degré de compaction varie. Selon la région cérébrale, pour un même axone, le stade de maturation de la gaine de myéline sera différent et les longueurs pour lesquelles la compaction survient également. Ces différences peuvent être liées à l'origine différente des oligodendrocytes impliqués ainsi qu'à la chronologie de myélinisation propre à chaque région cérébrale. L'élimination des gaines de myéline en début de myélinisation pourrait correspondre à la présence de microglie amœboïde et d'une surcharge en esters de cholestérol qui sont observées dans la substance blanche dans la phase précédant la myélinisation.

Turnover de la myéline

Dans le système nerveux central le turnover des protéines et des lipides de la myéline est faible : par exemple, le turnover du cholestérol dans le SNC représente 0,9 p. 100 de celui de cholestérol total. Le turnover de la myéline implique que les membranes « usagées » quittent la gaine de myéline et soient remplacées par de nouvelles membranes, le tout via des phénomènes d'exocytose/endocytose. L'exocytose est suggérée par la présence de corps myélinoïdes détachés situés au niveau des paranodes et à l'intérieur des astrocytes et de la microglie. Mais il n'existe pas d'élément suggérant comment les composants de la myéline nouvellement formée pourraient s'insérer dans la gaine de myéline. L'hypothèse d'un transfert de lipides depuis l'axone jusqu'à la gaine de myéline a été proposée. Les corps myélinoïdes sont associés préférentiellement avec les paranodes des fibres myélinisées de grand calibre. Ils proviendraient de l'individualisation des replis de la gaine de myéline observés autour des zones paranodales et seraient le site de catabolisme de la myéline, via une captation par les prolongements astrocytaires puis un transfert à la microglie qui les catalyserait et qui transfèrerait les produits de dégradation à l'oligodendrocyte qui les utiliserait pour la synthèse de nouvelles membranes.

Il existe un pool de lipides à turnover rapide (phosphatidyls) et un autre pool plus lent, d'une demi-vie de l'ordre de plusieurs mois (galactolipides, cholestérol, sphingomyéline, phosphatidyl-éthanolamine). Pris individuellement, chacun des constituants a une courbe biphasique, indiquant qu'il existe deux compartiments dans la myéline, l'un avec un turnover rapide, l'autre plus lent. Plus le constituant a été incorporé tôt dans la gaine de myéline, plus il est stable ; plus il aura été intégré tardivement, plus il sera accessible à la dégradation. Ainsi pour les jeunes animaux, le compartiment à turnover rapide est moins développé que pour les animaux plus âgés, les molécules incorporées durant les phases précoces de la myélinisation sont plus stables que celles incorporées chez les animaux plus âgés. Selon les molécules, le turnover peut varier d'une semaine à un mois (phospholipides) ou de 2-3 semaines à une durée non mesurable (PLP, MBP).

Effets de l'environnement sur les séquences de la myélinisation

L'identité régionale interfère sur le processus de myélinisation. L'apparition des précurseurs oligodendrogliaux se fait sous l'influence du gène morphorégulateur précoce Shh, qui confère au tube neural une identité ventrale, contrôle l'activité mitotique dans les zones germinales périventriculaires et permet l'apparition des précurseurs des oligodendrocytes en des sites restreints. Les progéniteurs des oligodendrocytes vont migrer et suivront ensuite une différenciation plus ou moins rapide selon leur position caudale (aires ventrales de la moelle à différenciation précoce) ou rostrale (aires ventrales mésencéphaliques, striatales et hémisphériques à différenciation retardée). L'identité régionale contrôle également : 1) la distance et le site de migration (les oligodendrocytes générés dans la partie basale du rhombencéphale migrent sur de courtes distance, uniquement dans le cerveau caudal ; ceux qui sont générés dans la partie dorsale du prosencéphale migrent dans le télencéphale, sur de longues distances) ; 2) le nombre de précurseurs générés ; 3) la vitesse de myélinisation.

Lors du développement, les facteurs de croissance sont sécrétés par les neurones et les astrocytes, selon un profil d'expression qui participe au contrôle des diverses phases du processus de myélinisation PDGF, qui stimule la prolifération des progéniteurs oligodendrogliaux à un pic d'expression précédant l'apparition de la MBP ; le pic d'expression d'IGF, qui est un facteur de survie et de myélinisation (il favorise l'expression des protéines myéliniques et l'apparition des gaines de myéline) survient lors des phases précoces de la myélinisation ; enfin, FGF, qui contrôle le transport des protéines de la myéline vers les prolongements oligodendrogliaux, a une expression continue au cours de la myélinisation. La spécificité de chacun des facteurs de croissance s'exprime lors de processus pathologiques, où ils sont sécrétés en réponse à une lésion tissulaire ; expérimentalement, l'hyperexpression de FGF induit une activation astrocytaire, microgliale et des oligodendrocytes non myélinisants, tandis que la perfusion d'IGF après une ischémie réduit la perte oligodendrocytaire et active les astrocytes, la microglie et la maturation oligodendrogliale.

De multiples autres facteurs de l'environnement cérébral peuvent interférer sur la myélinisation, tels que les hormones thyroïdiennes (qui modulent le stade de différenciation oligodendrogliale ; l'hypothyroïdie freine la synthèse des protéines de la myéline, l'hyperthyroïdie l'accélère), les corticoïdes, l'alcool (diminue la synthèse des protéines de la myéline), l'hyperphenylalaninémie [retarde l'initiation de la myélinisation en conférant un phénotype non myélinisant, GFAP(+) aux oligodendrocytes].

EXPRESSION VISIBLE DES PROGRAMMES INVISIBLES

Le système nerveux mature porte les empreintes des programmes développementaux qui l'ont modelé. La prise en compte de ces programmes donne un éclairage nouveau à l'anatomie cérébrale.

Ainsi, la construction complexe des éléments parasagittaux télencéphaliques et diencéphaliques (Figure 1-25) incluant les ventricules latéraux, le trigone, les noyaux gris centraux, le corps calleux, devient plus compréhensible dès lors que l'on prend en compte le phénomène de rotation des vésicules cérébrales autour du diencéphale qui entraîne en un même mouvement les structures télencéphaliques (ventricules latéraux, striatum, corps calleux) et laisse en position profonde les structures médianes (thalamus et pallidum).

Le tronc cérébral porte les stigmates de la construction du rhombencéphale en deux temps et huit rhombomères (Figure 1-26) : émergence étagée des nerfs crâniens, disposition ventrale du pont et des olives, dissociation des

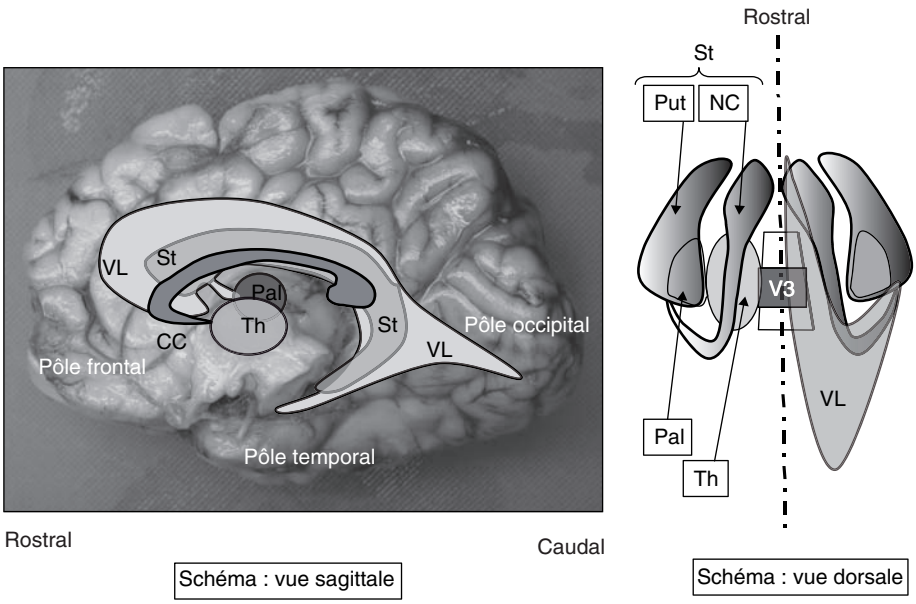


FIGURE 1-25. – Structures parasagittales et rotation hémisphérique. Les structures télencéphaliques (parasagittales) ont un mouvement d'enroulement autour des structures diencéphaliques (sagittales). NC : noyau caudé ; Put : putamen ; St : striatum ; Th : thalamus ; VL : ventricule latéral.

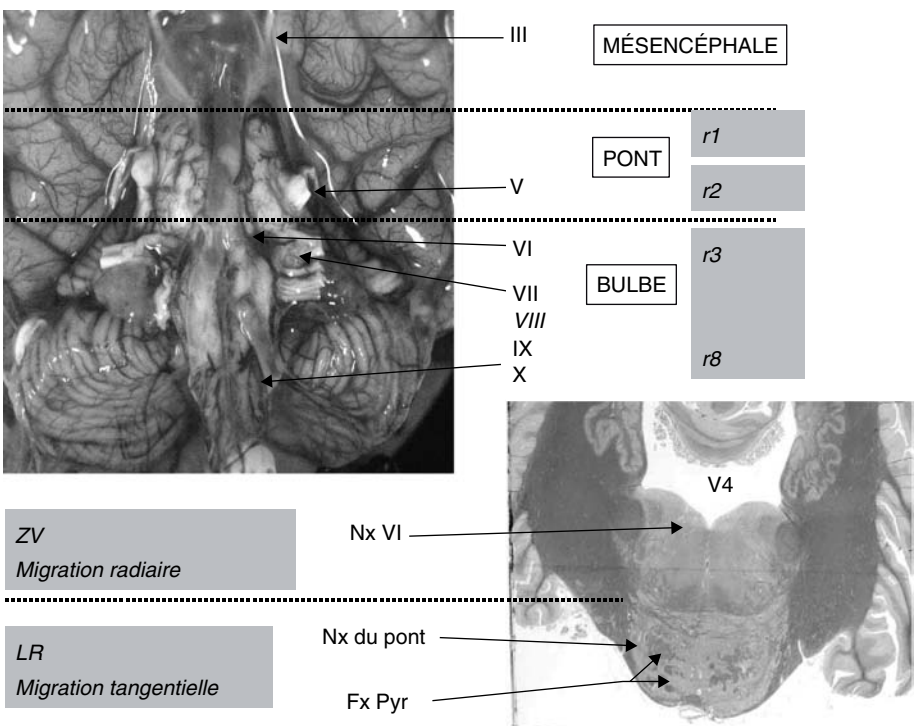


FIGURE 1-26. – Tronc cérébral et construction du rhombencéphale (comparer avec Figures 1-16 à 1-18). L'émergence étagée des nerfs crâniens à la face ventrale du tronc cérébral témoigne de la segmentation en rhombomères : le nerf V fait issue dans le pont (métencéphale issu des rhombomères r1 et r2), les nerfs crâniens suivants du bulbe ; à noter le III, mésencéphalique. La position ventrale des noyaux (Nx) du pont est liée à l'apposition secondaire des dérivées de la lèvre rhombique à la face ventrale du rhombencéphale.

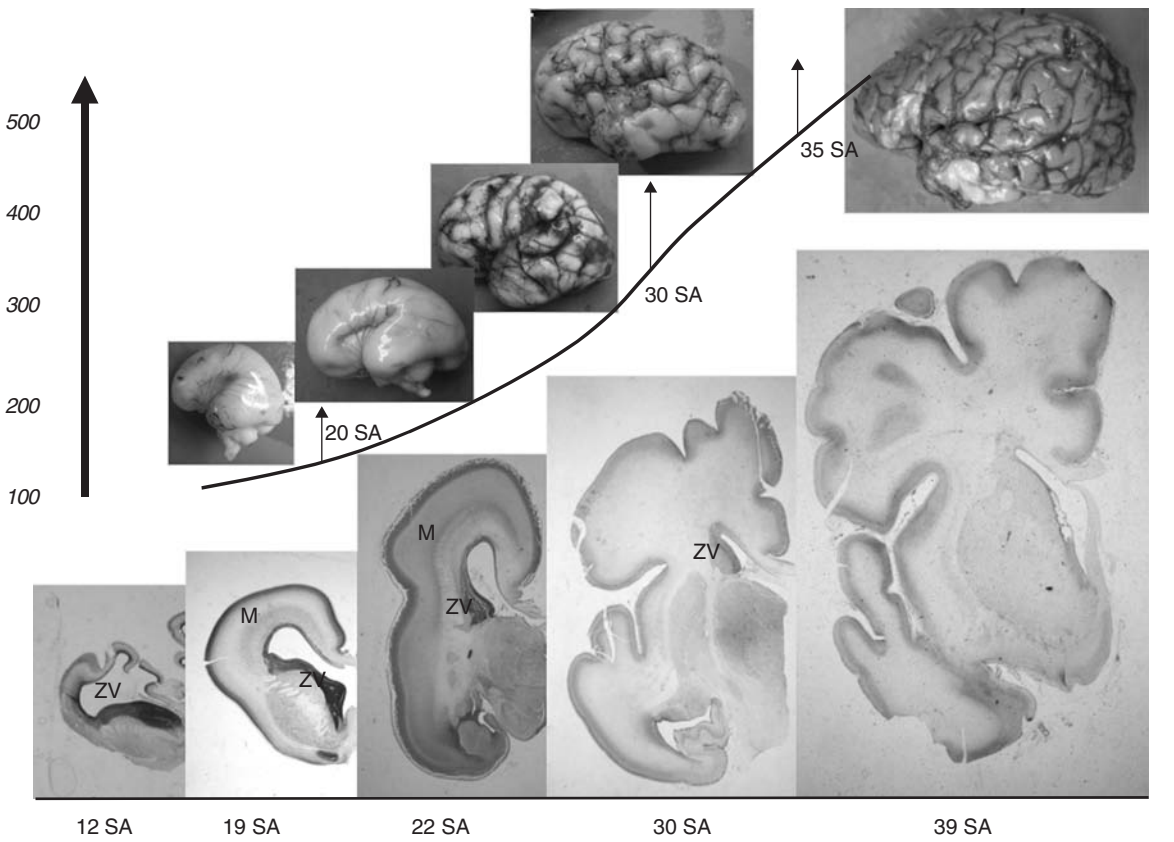


FIGURE 1-27. – Croissance cérébrale et giration. La courbe est celle du poids cérébral qui indique une augmentation de la vitesse de croissance au-delà de 30 SA. L'alignement inférieur de coupes coronales de cerveaux prénatals montre la succession et l'intrication de : 1) la phase de neurogenèse, attestée par la visibilité des zones germinales (ZV) ; 2) la phase de migration (M = vagues de migration) ; 3) l'apparition secondaire de la giration.

faisceaux pyramidaux par les noyaux du pont qui témoignent des vagues successives de migration de la lèvre rhombique. Enfin (Figure 1-27) le mode de progression de la giration est le reflet de tous les événements cellulaires successifs : le volume cérébral augmente sans giration durant les deux premiers trimestres car il s'agit d'une phase de neurogenèse et de migration mais de peu de synaptogenèse ; l'augmentation rapide du poids cérébral lors du troisième trimestre s'accompagne d'une giration floride, conséquence de la synaptogenèse entre les cellules pyramidales en place et les interneurones qui gagnent alors le cortex.

La connaissance des phénomènes développementaux prend toute sa dimension dans l'abord éclairé de l'anatomie du cerveau mais également dans la compréhension des malformations ou des phénomènes dégénératifs. Les programmes invisibles ne doivent donc être ni oubliés ni occultés, car on prend alors le risque de ne pas comprendre ce qui est visible.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDUL-AZIZ NM, TURMAINE M, GREENE ND, COPP AJ. EphrinA-EphA receptor interactions in mouse spinal neurulation : implications for neural fold fusion. Int J Dev Biol, 2009, *53 (4)* : 559-568.
2. ABOITIZ F, MONTIEL J, LOPEZ J. An hypothesis on the early evolution of the development of the isocortex. Brain Res Bull, 2002, *57 (3-4)* : 481-483.
3. BLAESS S, STEPHEN D, JOYNER AL. Gli3 coordinates three-dimensional patterning and growth of the tectum and cerebellum by integrating Shh and Fgf8 signaling. Development, 2008, *135 (12)* : 2093-2103.
4. BÖTTCHER RT, NIEHRS C. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. Endocr Rev, 2005, *26 (1)* : 63-77. [Review]

5. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J Neuropathol Exp Neurol, 1987, *46 (3)* : 283-301.
6. Chi JG, Dooling EC. Gyral development of the human brain. Trans Am Neurol Assoc, 1976, *101* : 89-90.
7. Colasante G, Collombat P, Raimondi V et al. Arx is a direct target of Dlx2 and thereby contributes to the tangential migration of GABAergic interneurons. J Neurosci, 2008, *28 (42)* : 10674-10686.
8. Craig C, Tropepe V, Morshead C et al. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell population in adult mouse brain. J Neurosci, 1996, *16* : 2649-2658.
9. Danesin C, Peres JN, Johansson M et al. Integration of telencephalic Wnt and hedgehog signaling center activities by Foxg1. Dev Cell, 2009, *16 (4)* : 576-587.
10. Dunston JA, Reimschisel T, Ding YQ et al. A neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine Lmx1b expression. Eur J Hum Genet, 2005, *13 (3)* : 330-335.
11. Estivill-Torrus G, Pearson H, van Heyningen V et al. Pax6 is required to regulate the cell cycle and the rate of progression from symmetrical to asymmetrical division in mammalian cortical progenitors. Development, 2002, *129 (2)* : 455-466.
12. Ferrante MI, Romio L, Castro S et al. Convergent extension movements and ciliary function are mediated by ofd1, a zebrafish orthologue of the human oral-facial-digital type 1 syndrome gene. Hum Mol Genet, 2009, *18 (2)* : 289-303.
13. Galea MP, Darian-Smith I. Post-natal maturation of the direct cortico-spinal projections in the macaque monkey. Cereb Cortex, 1995, *5 (6)* : 518-540.
14. Gilthorpe JD, Papantoniou EK, Chédotal A et al. The migration of cerebellar rhombic lip derivatives. Development, 2002, *129 (20)* : 4719-4728.
15. Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. Neuronal cell migration for the developmental formation of the mammalian striatum. Brain Res Brain Res Rev, 2003, *41 (1)* : 1-12. [Review]
16. Harland R. Neural induction. Curr Opin Genet Dev, 2000, *10 (4)* : 357-362. [Review]
17. Hoch RV, Rubenstein JL, Pleasure S. Genes and signaling events that establish regional patterning of the mammalian forebrain. Semin Cell Dev Biol, 2009, *20 (4)* : 378-386.
18. Kiecker C, Lumsden. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. Anat Rev Neurosci, 2005, *6 (7)* : 553-564.
19. Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. J Neuropathol Exp Neurol, 1988, *47 (3)* : 217-234.
20. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. Organogenesis, 2008, *4 (2)* : 68-75.
21. Landsberg RL, Awatramani RB, Hunter NL et al. Hindbrain rhombic lip is comprised of discrete progenitor cell populations allocated by Pax6. Neuron, 2005, *48 (6)* : 933-947.
22. Letinic K, Zoncu R, Rakic P. Origin of GABAergic neurons in the human neocortex. Nature, 2002, *417 (6889)* : 645-649.
23. Leto K, Carletti B, Williams IM et al. Different types of cerebellar GABAergic interneurons originate from a common pool of multipotent progenitor cells. J Neurosci, 2006, *26 (45)* : 11682-11694.
24. Luxardi G, Galli A, Forlani S et al. Glypicans are differentially expressed during patterning and neurogenesis of early mouse brain. Biochem Biophys Res Com, 2007, *352 (1)* : 55-60.
25. Machold R, Fishell G. Math1 is expressed in temporally discrete pools of cerebellar rhombic-lip neural progenitors. Neuron, 2005, *48 (1)* : 17-24.
26. Marín O, Rubenstein JL. A long, remarkable journey : tangential migration in the telencephalon. Nat Rev Neurosci, 2001, *2 (11)* : 780-790.
27. Marín O, Rubenstein JL. Cell migration in the forebrain. Annu Rev Neurosci, 2003, *26* : 441-483. [Review]
28. McFarland KA, Topczewska JM, Weidinger G et al. Hh and Wnt signaling regulate formation of olig2+ neurons in the zebrafish cerebellum. Dev Biol, 2008, *318 (1)* : 162-171.
29. Métin C, Vallee RB, Rakic P, Bhide PG. Modes and mishaps of neuronal migration in the mammalian brain. J Neurosci, 2008, *28 (46)* : 11746-11752. [Review]
30. Nadarajah B, Alifragis P, Wong RO, Parnavelas JG. Ventricle-directed migration in the developing cerebral cortex. Nat Neurosci, 2002, *5 (3)* : 218-224.
31. Nakajima K. Control of tangential/non-radial migration of neurons in the developing cerebral cortex. Neurochem Int, 2007, *51 (2-4)* : 121-131.
32. Onai T, Lin HC, Schubert M et al. Retinoic acid and Wnt/beta-catenin have complementary roles in anterior/posterior patterning embryos of the basal chordate amphioxus. Dev Biol, 2009, *332 (2)* : 223-233.
33. O'Rahilly R, Müller F. Significant features in the early prenatal development of the human brain. Ann Anat. 2008, *190 (2)* : 105-118. [Review]
34. Pasini A, Wilkinson DG. Stabilizing the regionalisation of the developing vertebrate central nervous system. Bioessays, 2002, *24 (5)* : 427-438.
35. Pla R, Borrell V, Flames N, Marín O. Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. J Neurosci, 2006, *26 (26)* : 6924-6934.
36. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. J Comp Neurol, 1968, *132 (1)* : 45-72.
37. Rakic S, Yanagawa Y, Obata K et al. Cortical interneurons require p35/Cdk5 for their migration and laminar organization. Cereb Cortex, 2009, *19 (8)* : 1857-1869.
38. Rakic S, Zecevic N. Emerging complexity of layer I in human cerebral cortex. Cereb Cortex, 2003, *13 (10)* : 1072-1083.
39. Rakic S, Zecevic N. Early oligodendrocyte progenitor cells in the human fetal telencephalon. Glia, 2003, *41 (2)* : 117-127.
40. Ribes V, Le Roux I, Rhinn M et al. Early mouse caudal development relies on crosstalk between retinoic acid, Shh and Fgf signalling pathways. Development, 2009, *136 (4)* : 665-676.
41. Richman DP, Stewart RM, Hutchinson JW et al. Mechanical model of brain convolution development. Science, 1975, *189* : 18-21.
42. Sadler TW. Embryology of neural tube development. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2005, *135C (1)* : 2-8. [Review]
43. Shi W, Peyrot SM, Munro E, Levine M. FGF3 in the floor plate directs notochord convergent extension in the Ciona tadpole. Development, 2009, *136 (1)* : 23-28.
44. Sidman S, Rakic P. Development of the human central nervous system. *In* : W Haymaker, RD Adams. Histology and histopathology of the nervous system. Springfield, Thomas, 1982 : 1-24.
45. Sillitoe RV, Joyner AL. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum. Annu Rev Cell Dev Biol. 2007, *23* : 549-77.
46. Sillitoe RV, Stephen D, Lao Z, Joyner AL. Engrailed homeobox genes determine the organization of Purkinje cell sagittal stripe gene expression in the adult cerebellum. J Neurosci, 2008, *28 (47)* : 12150-12162.
47. Simeone A. Otx1 and Otx2 in the development and evolution of the mammalian brain. EMBO J, 1998, *17 (23)* : 6790-6798. [Review]
48. Soulintzi N, Zagris N. Spatial and temporal expression of perlecan in the early chick embryo. Cells Tissues Organs, 2007, *186 (4)* : 243-256.
49. Spassky N, Goujet-Zalc C, Parmantier E et al. Multiple restricted origin of oligodendrocytes. J Neurosci, 1998, *18 (20)* : 8331-8343.

50. Stern CD. Neural induction : 10 years on since the « default model ». Curr Opin Cell Biol, 2006, *18 (6)* : 692-697. [Review]
51. Valcanis H, Tan SS. Layer specification of transplanted interneurons in developing mouse neocortex. J Neurosci, 2003, *23 (12)* : 5113-5122.
52. Wada H, Okamoto H. Roles of planar cell polarity pathway genes for neural migration and differentiation. Dev Growth Differ, 2009, *51 (3)* : 233-240. [Review]
53. Yamaguchi TP. Heads or tails : Wnts and anterior-posterior patterning. Curr Biol, 2001, *11 (17)* : R713-724.
54. Ybot-Gonzalez P, Gaston-Massuet C, Girdler G et al. Neural plate morphogenesis during mouse neurulation is regulated by antagonism of Bmp signalling. Development, 2007, *134 (17)* : 3203-3211.
55. Young EL, Wishnow R, Nigro MA. Expanding the clinical picture of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Pediatr Neurol, 2006, *34 (2)* : 139-142

2

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT

DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX ET MOTRICITÉ : APPORTS DE L'EXAMEN NEUROLOGIQUE

G. PONSOT, S. SACCO et J. MANCINI

Le développement du système nerveux se traduit par des transformations considérables au niveau du développement psychomoteur. Nous envisagerons d'abord le retentissement du développement du système nerveux sur la motricité.

L'examen neurologique méthodique du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant, comportant d'abord une inspection (motricité spontanée), puis l'étude du tonus, de la force motrice, des réflexes et enfin de la motricité fonctionnelle, permet de bien évaluer le développement moteur.

CHEZ LE FŒTUS

De nombreuses données ont été obtenues in utero grâce à l'échographie. La motricité spontanée apparaît chez l'embryon dès la 8e semaine d'aménorrhée et progressivement se constitue un répertoire moteur très riche.

CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Examen de l'activité motrice spontanée

L'activité motrice spontanée varie considérablement selon l'état du nouveau-né : au cours du sommeil on note des sursauts, des petits mouvements au niveau des extrémités. Chez le nouveau-né éveillé, elle consiste en des mouvements de flexion-extension au niveau des membres survenant plutôt sur un mode alternatif, de vitesse et d'intensité moyennes. On note aussi des mouvements de rotation latérale spontanée de la tête. Il existe très souvent un tremblement de haute fréquence et de basse amplitude lors des pleurs (trémulations) prédominant au niveau de la face (menton) et des avant-bras qui a d'autant moins de valeur pathologique que le nouveau-né est plus jeune. Les différents mouvements observés chez le nouveau-né peuvent être regroupés de la façon suivante : mouvements de progression, mouvements symétriques, sursauts, mouvements liés à des activités réflexes, mouvements faciaux, mouvements athétoïdes [4].

Récemment, divers auteurs ont insisté sur la valeur pronostique de cette activité motrice spontanée. En effet, l'enregistrement vidéo spontané du nouveau-né puis du nourrisson permet l'analyse et la quantification de ces mouvements. Une motricité anormale, ou a fortiori une absence de mouvements harmonieux, est très souvent le témoin d'anomalies neurologiques [20].

Étude du tonus actif

C'est la partie la plus importante de l'examen neurologique à cet âge car de ce tonus actif dépendent la motricité, la posture et différentes activités motrices du nouveau-né.

Fonctions de redressement

Elles permettent d'évaluer le tonus axial du nouveau-né.

• *Redressement de la tête :*

– étude des muscles fléchisseurs du cou (manœuvre du « tiré-assis ») (Figure 2-1) : l'enfant en décubitus dorsal est saisi par les poignets et soulevé légèrement du plan du lit. Normalement la tête se maintient un court instant dans l'axe du tronc et participe activement au mouvement imprimé puis tombe en arrière ;

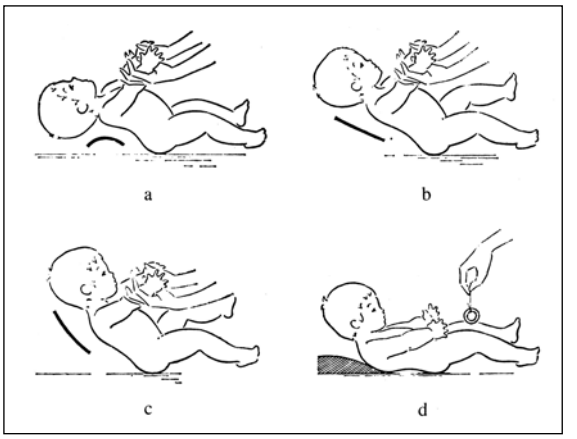


FIGURE 2-1 – «Tiré-assis» : **a)** tête ballante du nouveau-né ; **b)** à 2 mois, arrive à maintenir sa tête dans le prolongement du dos ; **c)** à 3 mois, tire sur ses avant-bras ; **d)** à 6 mois, décolle sa tête du plan du lit. (D'après Koupernic C, Dailly R. Développement neuropsychique du nourrisson. Paris, PUF, 1976. Reproduit avec autorisation.)

– étude des muscles extenseurs : leur contraction est étudiée chez le nouveau-né amené en position assise ; il est en effet capable, après un temps de latence pendant lequel sa tête demeure très fléchie, de la redresser et la maintenir un court instant dans l'axe du tronc.

• *Redressement des membres inférieurs.* Le nouveau-né placé en position verticale prend appui activement : les jambes s'étendent sur les cuisses et la diffusion de cette réaction tonique va atteindre tout le corps selon une voie ascendante.

• *Redressement global.* Ce réflexe est la suite du précédent. L'extension des membres inférieurs puis celle du bassin, du tronc et du cou amènent le nouveau-né pendant quelques instants à une station érigée et stable.

Réflexes archaïques

Il ne s'agit pas de réflexes proprement dits mais de réponses motrices qui, pour une incitation donnée, se reproduisent automatiquement et de manière identique : la qualité de la réponse contribue à affirmer l'intégrité neurologique du sujet, tout au moins, au niveau sous-cortical.

Ils existent dès la naissance et disparaissent entre 2 et 4 mois.

Le *grasping-reflex* des mains, ou réflexe d'agrippement, est souvent très vigoureux, permettant parfois de soulever le nouveau-né du plan du lit. Il disparaît progressivement à mesure que s'installe une activité manuelle volontaire à partir de 4 mois.

Le *grasping des orteils*, ou flexion forcée des orteils provoquée par une pression exercée à la base des orteils par le pouce de l'examinateur ou le manche d'un marteau à réflexes, est vif chez le nouveau-né et s'atténue pour disparaître entre 4 et 6 mois, parfois au-delà.

Le *signe de Moro* existe à la naissance. Il consiste en une extension et une abduction symétriques des membres supérieurs suivies d'une adduction réalisant un mouvement d'embrassement, les doigts étant écartés les uns des autres. Il est obtenu par des procédés différents : en frappant sur la table d'examen (Figure 2-2a) ; en soulevant brusquement le tronc en saisissant l'enfant par les deux pieds (Figure 2-2b) ; en surélevant la tête de l'enfant qu'on laisse retomber sur un coussin (Figure 2-2c). Ce signe disparaît peu à peu : d'abord la composante d'adduction, puis l'extension qui disparaît avant 4 mois.

La *marche automatique* se recherche chez le nouveau-né en position debout, en le soutenant par le tronc, le corps étant légèrement penché en avant, tandis qu'on lui fait subir de légers mouvements de rotation de droite à gauche. Des mouvements automatiques et rythmiques de marche apparaissent : le talon, puis la pointe des pieds attaquent le sol. Cette marche se fait les membres inférieurs en flexion qui se portent en circumduction un peu au-delà de la ligne médiane avec une rotation externe du pied. Elle disparaît vers 5 mois, souvent avant.

Le *réflexe des points cardinaux* disparaît vers un mois et demi. Il est obtenu en stimulant les commissures labiales, les régions médianes de la lèvre supérieure et inférieure : chaque stimulation entraîne une attraction de la langue et de la bouche puis une rotation de la tête du côté de la zone excitée.

La recherche du *réflexe tonique asymétrique de la nuque* est un examen difficile, souvent ébauché, complexe à interpréter. Il est plus net entre 2 et 4 mois et disparaît vers 4 à 6 mois.

La *réaction d'extension croisée* s'obtient en stimulant la pointe du pied. Il en résulte au niveau du membre inférieur opposé une flexion puis extension-adduction pour tenter de repousser ce stimulus. Elle disparaît avant le 3e mois.

La *réaction d'incurvation latérale du tronc* se recherche en suspension ventrale en stimulant la partie latérale du tronc. On provoque son incurvation et celle du bassin de ce côté. Elle disparaît avant 5 mois, progressivement à partir de 3 mois. Elle existe même chez les grands prématurés et disparaît autour de 6 mois.

Le *réflexe de succion* et celui de la déglutition sont coordonnés à partir de la 34e semaine. Le réflexe de suc-

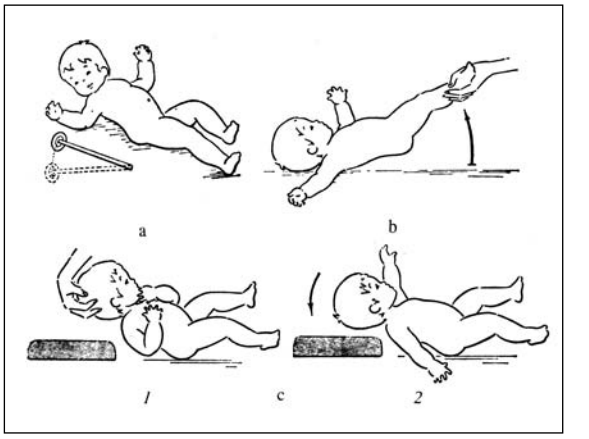


FIGURE 2-2. – Recherche du signe de Moro : **a)** en frappant sur la table d'examen ; **b)** en soulevant brusquement le nouveau-né par les deux pieds ; **c)** en laissant retomber la tête, préalablement redressée (1, 2). (D'après Koupernic C, Dailly R. Développement neuropsychique du nourrisson. Paris, PUF, 1976. Reproduit avec autorisation.)

cion est vigoureux dès la naissance, dès qu'on touche les lèvres du nouveau-né. Si on introduit le petit doigt dans la bouche, on vérifie le synchronisme de la succion et de la déglutition permettant une alimentation normale.

Le *reflexe de redressement* ou réaction de soutien des membres inférieurs est un redressement progressif, l'enfant étant tenu sous les aisselles en position verticale. Il apparaît à partir de 28 semaines, il peut disparaître ou s'atténuer entre 2 et 4 mois.

L'*enjambement* consiste à mettre le dos du pied au contact avec le rebord de la table d'examen. Le nouveau-né fléchit puis élève son membre inférieur pour que la plante de son pied vienne se mettre à plat sur la table, tandis que le membre inférieur s'étend.

Tonus postural

L'étude du tonus postural actif fait appel au changement brusque de la position du corps dans l'espace. La réponse observée évolue dans le temps : de la naissance au 7e mois, on observe des réactions en flexion. Dans la manœuvre du « tiré-assis » on remarque une flexion des membres inférieurs qui deviendra de plus en plus active jusqu'au 6e mois ; lors de la suspension ventrale, on remarque que le tronc est relativement droit, les membres sont en flexion ; de brefs efforts visent à relever la tête. La réponse est d'autant plus nette que l'enfant est plus âgé.

Le *réflexe parachute* ou *signe du plongeon* apparaît vers 7-8 mois et persiste toute la vie. L'enfant, tenu par la taille, est projeté en avant au-dessus de la table : les membres supérieurs s'étendent, doigts écartés, et prennent contact avec la table pour atténuer la chute.

Étude de la motricité libérée

Elle a été décrite par Grenier et consiste en la révélation d'une expression motrice différente par fixation manuelle de la nuque [12]. En effet, au cours des deux premiers mois de vie, des déplacements incontrôlés de la tête provoquent des réactions inévitables. La fixation manuelle de la nuque en position assise annule ces réactions parasites et « libère » des activités qu'on observe habituellement chez un nourrisson plus âgé. Après quelques minutes dans cette position, il s'établit un état de communication entre l'examinateur et l'enfant. On observe ensuite une baisse flagrante du tonus de repos, les mains s'ouvrent. Enfin, se produisent des mouvements spontanés harmonieux coordonnés. Le nouveau-né est alors capable de porter sa main jusqu'à l'objet qu'on lui présente (Figure 2-3).

Cette exploration de la motricité libérée est utile pour analyser des attitudes asymétriques des membres supérieurs et du tronc. Sur le plan théorique, les activités motrices qu'on y observe sont, non pas d'origine sous-corticale comme la plupart des réactions stéréotypées du nouveau-né, mais d'origine corticale.

CHEZ LE NOURRISSON

Il existe de grandes variations individuelles dans le développement moteur du nourrisson qui doivent être bien connues : variations chronologiques surtout, mais aussi certaines « variantes » de la norme. Ainsi le suivi des prématurés nés avant 37 SA doit-il être évalué en fonction de l'âge corrigé jusqu'à l'âge de 2 ans.

Les lésions cérébrales anté- ou périnatales peuvent rester sans expression clinique sur la motricité jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois du fait de la mise en activité « programmée » par le développement du système nerveux des différentes structures cérébrales et des nombreuses activités motrices réflexes décrites plus haut.

Examen de l'attitude et de la motricité spontanée du nourrisson

Cet examen apporte des indications importantes.

Le nourrisson jusqu'à 6 mois est d'abord observé sur le dos. La position en réflexe tonique asymétrique du cou est fréquente pendant les trois premiers mois, plus rare jusqu'au 6e mois, où elle disparaît (c'est la position dite de l'escrimeur avec un membre supérieur en extension du côté vers lequel le visage est tourné, et l'autre en flexion). Une attitude de rejet de la tête en arrière doit faire rechercher une hypertonie pathologique des extenseurs du cou. La gesticulation spontanée est le meilleur indicateur de la force musculaire. Elle doit être fréquente, vigoureuse et bilatérale. Par contre le repos complet des membres sur le plan du lit signe une hypotonie dont il faudra rechercher si elle est ou non associée à un déficit moteur. Un maintien de l'attitude en flexion d'un ou des deux membres supérieurs avec poing fermé, au-delà de l'âge de 2 mois, doit évoquer une hypertonie pathologique.

Après 6 mois le nourrisson est observé en position assise. Ensuite on ne manquera pas d'observer son mode de déplacement au sol puis sa marche : elle objective un déficit moteur mieux que l'examen segmentaire des membres inférieurs. De même, la situation de jeu en proposant des jouets à l'enfant montre bien ses capacités de motricité fine.

Principales étapes du développement

Le développement et la maturation du système moteur se réalise suivant la combinaison de deux modalités de progression, céphalo-caudale ou descendante d'une part et proximo-distale d'autre part, déterminées par la maturation anatomique (direction descendante de la myélinisation des structures corticospinales).

Contrôle postural

Le tonus axial progresse de façon céphalo-caudale : tenue de tête vers 4 à 6 semaines ; début de station assise vers 5 mois : d'abord penchée en avant, avec cyphose dorsale basse et appui des bras en avant, puis station assise stable avec le dos bien droit vers 8 mois ; et enfin station debout avec appui vers 9 mois.

Locomotion

Les premiers déplacements de l'enfant se font sur un plan horizontal, par retournement d'abord, du ventre sur le dos vers 5 mois puis du dos sur le ventre vers 6 mois. Puis la locomotion va se construire progressivement jusqu'à la marche en lien avec la maîtrise posturale qui progresse de la tête vers le bas du corps. Le ramper sur

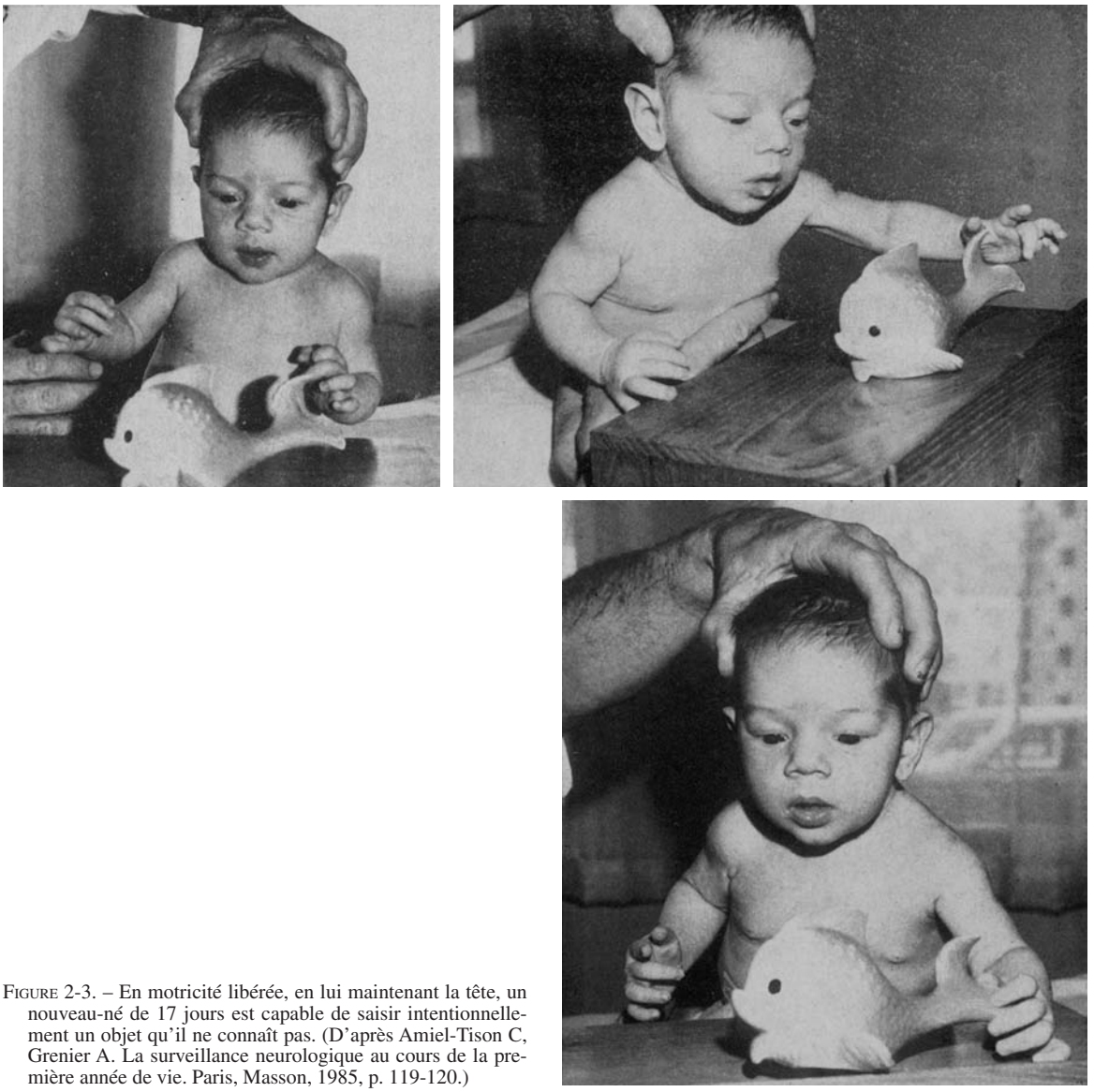


FIGURE 2-3. – En motricité libérée, en lui maintenant la tête, un nouveau-né de 17 jours est capable de saisir intentionnellement un objet qu'il ne connaît pas. (D'après Amiel-Tison C, Grenier A. La surveillance neurologique au cours de la première année de vie. Paris, Masson, 1985, p. 119-120.)

le ventre apparaît vers 6 mois : l'enfant se tire en prenant appui sur ses membres supérieurs fléchis sans s'aider des membres inférieurs au début. Le « quatre pattes » débute vers 8 mois. Cependant tous les enfants ne l'utilisent pas. Certains préfèrent se déplacer sur les fesses et auront souvent une marche tardive. À partir de 9 mois la station debout va être obtenue : l'enfant est capable de se tenir debout avec appui puis de se mettre debout en prenant appui et enfin de se déplacer avec appui. Puis il se lâche quelques instants et fait enfin ses premiers pas vers 1 an. La marche est acquise entre 9 et 18 mois.

Motricité fine

Ce terme fait référence à la motricité du membre supérieur et aux habiletés de préhension et de manipulation des objets. Elle dépend de l'intégrité d'autres systèmes et de la synchronie de leur développement : le contrôle postural, la perception visuelle à laquelle elle est étroitement liée, les capacités cognitives. C'est le contrôle de la tête puis du tronc avec relâchement des membres supérieurs qui rend possible les mouvements d'approche et de manipulation. Le relâchement progressif permet aux mains de venir vers l'avant et de se rejoindre sur la ligne médiane vers 4 mois. Puis le développement de la préhension progresse du proximal vers le distal. La première phase d'orientation-approche comprend le repérage visuel de l'objet suivi d'une extension du bras en direction de l'objet (les informations sont essentiellement proprioceptives). Puis la préhension sous contrôle visuel est réalisée lorsque la main apparaît dans l'espace visuel occupé par la cible. Elle progresse de la partie externe de la main vers la parte interne, c'est-à-dire le pouce. La prise est d'abord cubito-palmaire, puis palmaire et enfin radiale. La pince « inférieure » se fait d'abord avec les faces latérales du pouce et de l'index, puis la pince « fine » est obtenue avec les pulpes du pouce et de l'index vers 9-12 mois (Figure 2-4).

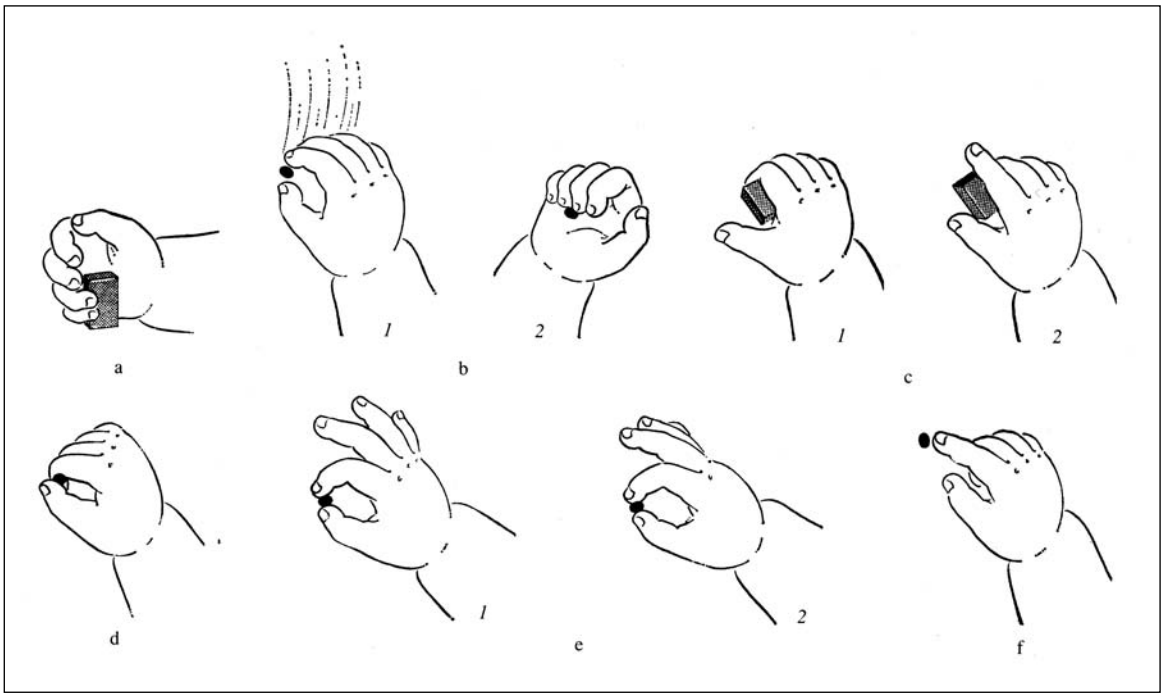


FIGURE 2-4. – Acquisition de la préhension : **a)** cubito-palmaire ; **b)** ratisse les objets pour les mettre dans la paume de la main ; **c)** entre 7 et 8 mois elle devient progressivement radio-palmaire ; **d)** début de la pince pouce-index ; **e)** pince pouce-index avec les trois derniers doigts en marche d'escalier (1) qui devient indépendante (2) à partir de 9 mois ; **f)** l'index s'individualise entre 9 et 12 mois. (D'après Koupernic C, Dailly R. Développement neuropsychique du nourrisson. Paris, PUF, 1976. Reproduit avec autorisation.)

Développement des aptitudes motrices

Le développement des aptitudes motrices ne doit pas être simplement considéré comme étant le simple reflet du phénomène de maturation cérébrale, mais plutôt la résultante de multiples processus développementaux plus complexes que la mise en place des seules performances motrices. Ainsi la posture (qui constitue l'ancrage de l'activité motrice de déplacement) et le tonus sont à la base de l'organisation et de l'exécution des praxies. L'évolution de la posture est donc un événement fondamental dans le développement psychomoteur permettant à l'enfant d'atteindre progressivement la station assise puis debout, de libérer la motricité de l'épaule et de la main, d'orienter son corps et d'initier des interactions avec l'environnement. Les processus posturaux ne doivent plus être considérés comme réflexes mais comme des constructions motrices soumises aux contraintes de l'environnement et à la perception qu'en a l'individu, soulignant ainsi le lien existant entre posture et comportement sensorimoteur [18].

Il a été également démontré que des expériences sensorimotrices nouvelles ont une influence sur les processus cognitifs utilisés dans la résolution de taches précises [22]. Chez le nourrisson, il existe une corrélation entre l'accès au déplacement autonome et la résolution d'épreuves de recherche manuelle d'objets cachés, la locomotion active et autonome étant considérée actuellement comme un important organisateur du développement psychologique en particulier dans le domaine de la cognition spatiale. Lors d'épreuves de recherche d'un objet caché, les nourrissons qui ont déjà acquis un déplacement autonome obtiennent de meilleures performances que ceux qui sont à un stade prélocomoteur (sans déplacement autonome).

Différentes hypothèses ont été formulées pour rendre compte de ces résultats :

– *hypothèse de la maturation neurologique* : les meilleures performances des nourrissons au stade locomoteur seraient liées à une maturation neurologique plus avancée. En fait cette hypothèse ne peut être retenue. Des nourrissons qui n'ont pas acquis une locomotion autonome mais à qui on fournit une aide technique de déplacement (trotte-bébé) présentent des performances spatiales supérieures à celles des bébés prélocomoteurs qui ne bénéficient pas d'une telle aide technique ;

– *hypothèse attentionnelle* : l'attention jouerait un rôle clé dans la résolution des épreuves de recherche d'objets cachés et l'attention visuelle serait accrue en cas de déplacement à quatre pattes que lors du ramper ;

– *hypothèse du flux visuel* : l'intégration des informations issues du déplacement, proprioceptives et vestibulaires, permet au nourrisson de retrouver un objet caché.

Enfin, l'acquisition de la marche est souvent présentée comme l'étape ultime d'un développement posturomoteur céphalo-caudal. En fait, lors de l'acquisition de la marche, l'enfant doit apprendre non seulement à maîtriser les forces gravitaires mais aussi à les utiliser afin d'optimiser le mouvement qui conduit à la marche, et lui permettre à tout instant une adaptation optimale aux aléas de l'environnement [3].

CHEZ L'ENFANT

Après l'âge de 2 ans, le développement se poursuit au niveau des motricités globale et fine. L'espace est de mieux en mieux appréhendé. L'enfant apprend à courir, monter puis descendre les escaliers. Vers 2 ans, il contrôle ses sphincters. Le développement progressif des habiletés manuelles et du graphisme va conduire l'enfant jusqu'à l'écriture. La copie d'un rond est acquise dès 3 ans, celle de la croix et du carré vers 4 ans. La capacité d'imiter un losange, plus complexe, n'intervient que vers 6-7 ans.

L'examen neurologique devient progressivement superposable à celui de l'adulte.

DÉVELOPPEMENT DE LA LATÉRALITÉ MANUELLE ET DE LA COORDINATION BIMANUELLE

La mise en place de la latéralité manuelle et celle de la coordination bimanuelle sont étroitement liées et dépendantes de celle des aptitudes motrices, illustrant bien, comme il a été dit plus haut, qu'il s'agit de multiples processus développementaux bien plus complexes que la mise en place des seules aptitudes motrices.

Latéralité manuelle

Généralités

Parmi les expressions de la spécialisation hémisphérique, la latéralité manuelle est l'asymétrie fonctionnelle sensorimotrice la plus évidente [7].

Elle s'évalue par la latéralité de performance qui exprime la préférence ou plus rarement l'absence de préférence pour l'utilisation d'une main, et par la performance en comparant celle d'une main par rapport à l'autre dans la réalisation d'une tâche donnée [1]. De nombreux questionnaires et tests adaptés à l'âge permettent d'étudier ces deux aspects de la latéralité [2].

Entre 70 et 90 p. 100 de la population humaine présente une préférence manuelle droitière [7].

Développement de la latéralité manuelle

Plusieurs observations montrent que les asymétries manuelles sont déjà présentes in utero [14]. Une étude portant sur 75 fœtus a montré qu'il y avait une préférence pour la succion du pouce qui était corrélée avec la préférence manuelle exprimée à l'âge de 10-12 ans à hauteur de 100 p. 100 pour la main droite et de 67 p. 100 pour la main gauche [15].

Dès la naissance on constate une asymétrie pour la force, les réflexes, les mouvements coordonnés (coordination main-bouche), mais surtout pour les postures comme le réflexe asymétrique de la nuque : lorsque le bébé tourne la tête d'un côté, il tend la main et la jambe ipsilatérales et fléchit les membres controlatéraux avec une prédominance droitière dans 70 à 90 p. 100 des cas [11].

Pour nombre d'auteurs, l'asymétrie posturale conditionnerait l'asymétrie manuelle, les bébés bougeant d'autant plus la main qu'ils la voient [23]. Par la suite, la préférence manuelle est observable dès l'émergence du geste de préhension volontaire vers l'âge de 5 à 6 mois, mais elle ne deviendrait stable qu'après l'âge de 2 ans [6, 7].

L'épreuve d'Annett – déplacement de chevilles d'une colonne à l'autre, évaluant la différence de performance – montre que dès 3 ans et demi 75 à 80 p. 100 des enfants sont plus rapides avec leur main droite [1].

Corrélation anatomique et asymétrie manuelle

Il est démontré qu'il existe une forte corrélation entre l'aire motrice (plus développée à gauche) et l'asymétrie manuelle [24].

La prédominance hémisphérique gauche pour le contrôle de la motricité est bien montrée après lésion : en cas de lésion hémisphérique droite on observe des déficits mineurs touchant la main ipsilatérale (droite), en revanche des lésions de l'hémisphère gauche entraînent des troubles moteurs bilatéraux lors de séquences motrices complexes [19].

Le corps calleux joue un rôle important sur les asymétries fonctionnelles cérébrales [13]. Il a été montré chez l'animal comme chez l'homme, avec des sujets normaux et d'autres ayant une anomalie du corps calleux (agénésie calleuse, callosotomie), que le corps calleux avait une action modulable, inhibitrice ou excitatrice sur la transmission interhémisphérique, entre les deux hémisphères préalablement spécialisés. Cette action rend possible la coopération entre les deux hémisphères dans l'exécution des tâches et son caractère modulable leur permet de fonctionner de façon indépendante ou coordonnée selon le type de tâche à exécuter.

Coordination bimanuelle

Développement de la coordination bimanuelle

Dès la naissance on observe des mouvements bilatéraux de nature réflexe, comme dans le réflexe de Moro [17]. Pour la motricité volontaire les gestes sont dans un premier temps plus souvent unimanuels que bimanuels.

Entre 2 et 3 mois, avec la disparition du réflexe asymétrique de la nuque, des mouvements bilatéraux apparaissent en particulier dans les gestes d'approche vers l'objet [5]. La bilatéralité manuelle cohabite avec l'unilatéralité manuelle jusqu'au début de la deuxième année, avec des fluctuations, elle diminue vers 7 à 8 mois pour redevenir fréquente vers la fin de la première année [5].

Plusieurs facteurs interviennent dans les fluctuations de la « manualité » : les changements posturaux [16], les changements dans les contrôles du geste, et enfin les changements dans l'anticipation de la manipulation de l'objet [9, 10]. Vers 2 à 3 mois, l'apparition d'une posture plus symétrique favorise les mouvements des mains en miroir. Dans le même temps l'exploration buccale favorise l'émergence du soutien de l'objet coordonnée avec l'ouverture de la bouche. Entre 5 à

6 mois la position assise favorise la prédominance de l'unimanualité constatée à cette période [8]. L'acquisition de la marche en sollicitant les deux bras pour le maintien de l'équilibre favorise la bimanualité aux dépens de la stratégie d'approche unimanuelle constatée préalablement [5].

La maturation de la motricité constitue un autre facteur important intervenant dans l'évolution de la manualité chez les bébés. La maturation proximale qui précède la maturation distale favoriserait une stratégie d'approche bimanuelle qui deviendrait progressivement unimanuelle au cours de la maturation distale (utilisation des doigts) puisque la voie corticospinale responsable des gestes distaux est à grande majorité croisée contrairement aux voies responsables de la motricité proximale.

Progressivement, on constate le passage des mouvements bimanuels indifférenciés aux gestes asymétriques et complémentaires [21]. Cette différenciation du rôle de chaque main se développe à partir de la fin de la première année [10, 21].

Structures cérébrales impliquées dans la coordination bimanuelle

L'aire motrice supplémentaire (AMS) dans le cortex préfrontal a un rôle prouvé dans la coordination bimanuelle, en particulier en raison de ses connexions à tous les niveaux du système nerveux central et des interconnexions entre les deux AMS à travers le corps calleux.

Les ganglions de la base avec le thalamus contrôlent la manualité par leurs projections sur des zones impliquées dans la planification de l'action (désorganisation de la coordination bimanuelle en cas de lésion, comme dans la maladie de Parkinson).

Le cervelet exerce un rôle dans l'organisation temporelle, très importante dans le cadre de gestes bimanuels. Enfin, comme on l'a vu plus haut, le corps calleux par son action modulable sur la transmission interhémisphérique permettant l'indépendance ou, au contraire, la coordination entre les deux hémisphères a un rôle très important dans l'exécution des tâches bimanuelles [10, 13].

CONCLUSION

Les données de l'examen neurologique reflètent bien les étapes du développement du système nerveux. La mise en activité fonctionnelle progressive des différentes structures cérébrales explique les particularités de cet examen, durant les deux à trois premières années et surtout la première année. À cet âge, il se résume principalement à l'étude du tonus (tonus axial et des membres) et à ses modifications en cas d'événement pathologique, ce qui fait qu'il est souvent difficile d'identifier avec précision le niveau de l'atteinte neurologique même en s'aidant d'une démarche clinique rigoureuse et complète (*voir* chapitre 4 et chapitre 19 section « Éléments cliniques et paracliniques orientant vers une maladie neuromusculaire »). Cette insuffisance sémiologique ou « trou sémiologique » fait qu'il est souvent indispensable de réexaminer l'enfant avant de pouvoir faire un diagnostic, et plus encore de porter un pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annett M. The growth of manual preference and speed. Br J Psychol, 1970, *61* : 545-558.
2. Annet M. The reliability of differences between the hands in motor skill. Neuropsychologia, 1974, *12* : 527-531.
3. Bril B. La genèse des premiers pas. *In* : J Rivière. Le développement psychomoteur du jeune enfant. Marseille, Solal éditeur, 2000 : 53-85.
4. Brown JK, Omar T, O'Regan M. Brain development and the development of tone and movement. *In* : Clinics in developmental medicine. London, Spastic International Medical Publications, 1997 : 1-41.
5. Corbetta D, Thelen E. The developmental origins of bimanual coordination : a dynamic perspective. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 1996, *22* : 502-522.
6. Curt F, De Agostini M, Maccario J et al. Parental hand preference and manual functional asymmetry in preschool children. Behav Genet, 1995, *25* : 525-536.
7. Fagard J. Droitiers et gauchers : des asymétries dans tous les sens. Marseille, Solal, 2004.
8. Fagard J, Jacquet AY. Onset of bimanual coordination and symmetry versus asymmetry of movement. Infant Behav Develop, 1989, *12* : 229-236.
9. Fagard J, Lockman J. The effect of tasks constraints on infants' bi manual strategy for grasping and exploring objects. Infant Behav Develop, 2005, *28* : 305-315.
10. Fagard J, Morioka M, Wolff PH. Early stages in the acquisition of a bimanual motor skill. Neuropsychologia, 1985, *23* : 535-543.
11. Grattan MP, De Vos E, Levy J et al. Asymmetric action in the human newborn : sex differences in pattern of organisation. Child Dev, 1992, *63* : 273-289.
12. Grenier A. La « motricité libérée » par fixation manuelle de la nuque au cours des premières semaines de la vie. Arch Fr Pediatr, 1981, *38* : 557-561.
13. Hellige JB. Hemispheric asymmetry : what's right and what's left. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1993.
14. Hepper PG, Shahidullah S, White R. Handeness in the human fetus. Neuropsychologia, 1991, *29* : 1107-1111.
15. Hepper PG, Wells D, Lynch C. Prenatal thumb sucking is related to postnatal handeness. Neuropsychologia, 2005, *43* : 313-315.
16. Hopkins B, Lems W, Janssen B et al. Postural and motor asymmetries in newborns. Hum Neurobiol, 1987, *6* : 153-156.
17. Illingworth RS. Développement psychomoteur de l'enfant. Paris, Masson, 1978.
18. Jover M. Perspectives actuelles sur le développement du tonus et de la posture. *In* : J Rivière. Le développement psychomoteur du jeune enfant. Marseille, Solal éditeur, 2000 : 17-52.
19. Kimura D. Acquisition of a motor skill after left-hemispheric damage. Brain, 1977, *100* : 527-542.
20. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G et al. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. Lancet, 1997, *349* : 1361-1363.
21. Rice T, Plomin R, De Fries JC. Development of hand preference in the Colorado Adoption Project. Percept Mot Skills, 1984, *58* : 683-689.
22. Riviere J. Locomotion autonome et cognition spatiale : le paradoxe de l'amyotrophie spinale infantile. Arch Ped, 2007, *14* : 279-284.
23. Van der Meer AL, Van der Weel FR, Lee DN et al. Development of prospective control of catching moving objects in preterm at-risk infants. Develop Med Child Neurol, 1995, *37* : 145-158.
24. Volkmann J, Schnitzler A, Witte OW et al. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. J Neurophysiol, 1998, *79* : 2149-2154.

DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE ORAL

M.-O. LIVET

Le développement du langage, propre à l'espèce humaine, s'inscrit chez l'enfant dans son développement cognitif et de la communication. Il est étroitement associé à la communication non verbale : par le regard, les mimiques, les gestes intentionnels.

L'acquisition de la langue maternelle reste tout à fait fascinante : elle se fait pour l'essentiel durant les deux à trois premières années de vie, donc dans un temps remarquablement bref, sans enseignement explicite, chez tout enfant vivant avec des sujets qui parlent. Alors que l'étude d'une langue étrangère à l'âge adulte restera toujours imparfaite.

Cette construction de la langue maternelle se réalise par interaction entre des aptitudes innées d'apprentissage du langage et l'environnement, plus précisément les informations linguistiques de l'entourage, dans un contexte socioculturel. Mais la relation psychoaffective et les échanges émotionnels avec l'entourage contribuent et participent aussi de façon très importante à ce développement langagier.

QUELQUES DÉFINITIONS (Tableau 2-I)

Le langage et la parole comprennent plusieurs composantes linguistiques.

La parole comprend l'*articulation* – production des sons par les organes phonatoires – et la *phonologie* – production des sons propres à la langue (les phonèmes) et organisation de leur séquence successive à l'intérieur des mots.

Pour le langage on distingue :

– le *lexique* : vocabulaire ;

– la *syntaxe* : grammaire ou règles de combinaisons de mots de catégories différentes, noms, verbes, adjectifs par exemple ;

– la *sémantique* : sens du discours ;

– la *pragmatique* : utilisation du discours dans la communication.

La *prosodie* représente les rythmes, accentuations, intonations de la parole qui peuvent avoir une valeur linguistique (marquer des frontières de mots ou de phrases) ou non linguistique (varier suivant le type de discours, les émotions). On a montré que les nouveau-nés et les jeunes nourrissons sont particulièrement sensibles aux caractéristiques prosodiques de la parole. Nous verrons l'importance de cette aptitude perceptive précoce dans le processus d'acquisition du langage.

Le langage se développe sur deux versants : le versant réceptif comprend la perception et la compréhension ; le versant expressif est celui de la production langagière, qui évolue de façon retardée par rapport à la perception.

TABLEAU 2-I. – Langage : quelques définitions.

Prosodie : rythme, accentuation, intonation de la parole pouvant avoir une valeur linguistique (marquer les frontières de mots ou de phrases) ou non linguistique (indiquer une émotion)
Phonologie : inventaire des sons d'une langue ou phonèmes, et leurs règles d'organisation
Phonème : unité minimale de son permettant de distinguer deux mots. /p/ et /b/, /r/ et /l/ sont des phonèmes différents en français
Lexique : ensemble des mots formant la langue
Syntaxe : règles d'organisation des mots dans la phrase
Sémantique : étude du sens des mots et des phrases
Pragmatique : étude du sens des productions verbales suivant le contexte d'environnement et social

BASES BIOLOGIQUES DU DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE

Les bases biologiques du langage sont maintenant mieux connues, avec de nombreux arguments qui démontrent la spécialisation hémisphérique gauche précoce pour le langage. Ils sont en faveur d'une « *organisation cérébrale initiale* » pour le développement du langage.

Des asymétries anatomiques et fonctionnelles très précoces ont été mises en évidence : asymétrie du planum temporale, plus développé du côté gauche dès la 29e semaine de vie fœtale, spécialisation hémisphérique gauche chez les nouveau-nés pour la perception en écoute dichotique des stimulus verbaux comparés aux stimulus musicaux. Les techniques de potentiels évoqués et d'imagerie cérébrale fonctionnelle confirment cette spécialisation cérébrale très précoce dans le traitement de la parole [2, 3] puis pour le traitement du lexique et de la syntaxe [4].

La thèse générale d'un « dispositif d'acquisition spécifique pour le langage », propre à l'espèce humaine, d'abord soutenue par le linguiste Chomsky, reste dans l'ensemble admise. Ce dispositif va se spécialiser au contact des informations linguistiques de l'environnement.

Un exemple marquant est celui des compétences perceptives précoces phonologiques universelles du nouveau-né, qui vont se limiter dans la première année à la perception des phonèmes de la langue maternelle.

La *régularité du développement du langage* avec les mêmes étapes successives et prévisibles pour toutes les langues est aussi un argument en faveur de contraintes de développement innées, même si l'on connaît l'importance des variations quantitatives possibles d'un individu à l'autre.

Les différentes étapes du développement du langage montrent comment l'environnement peut être le facteur structurant de cette organisation initiale.

LES APTITUDES PERCEPTIVES PRÉCOCES POUR LE LANGAGE

Méthodes d'études comportementales

Elles ont permis dans les années 1960 de découvrir et mettre en évidence les « compétences précoces des nourrissons » concernant le langage et aussi, entre autres, la perception visuelle et tactile des objets ou la reconnaissance des visages. Elles utilisent le *paradigme d'habituation-déshabituation*, fondé sur la tendance spontanée des

bébés à s'intéresser à ce qui est nouveau et à se lasser d'un stimulus répété. La réponse, puis l'habituation, à un premier stimulus est mesurée par « succion non nutritive » avec une tétine munie d'un capteur de pression. Si un deuxième stimulus obtient une réactivation de la succion, on en déduit que le bébé l'a perçu comme différent.

La prosodie : clé d'entrée dans la langue maternelle [1]

Dès la naissance, la parole paraît un stimulus attirant pour les bébés. En fait, ils sont particulièrement sensibles à ses caractéristiques mélodiques, déjà perçues durant les dernières semaines de la grossesse.

Dès les premières heures de vie, les bébés sont plus attentifs à la voix de leur mère qu'à une voix étrangère. On a pu montrer qu'ils se fondent sur ses caractéristiques intonatives : si la mère lit un texte à l'envers, ils ne distinguent plus sa voix de celle d'une autre personne. Cette expérience reprise chez des nourrissons âgés de 2 à 3 mois, éveillés, en IRM fonctionnelle a montré que la parole à l'endroit, donc avec les contours prosodiques, provoque une activation spécifique du gyrus angulaire gauche, différente de celle de la parole à l'envers [3].

La première étape de caractérisation de la langue maternelle se fait aussi à partir des indices prosodiques. On a montré, en utilisant l'habituation-déshabituation mesurée par « succion non nutritive », que les bébés dès l'âge de 4 jours sont capables de distinguer, à partir des propriétés prosodiques, leur langue maternelle d'une langue étrangère (ou deux langues si elles ont des différences prosodiques marquées). Ils peuvent ensuite modifier leur succion de façon à obtenir des phrases de leur langue maternelle plutôt que celles d'une autre langue !

Par la suite c'est encore la prosodie qui donne une première segmentation du flux acoustique, permettant un début de repérage des mots suivant les accentuations ou baisses d'intonation sur les syllabes en début ou fin de mot.

Perception des phonèmes

On sait, depuis les travaux précurseurs d'Eimas en 1971, que les bébés sont capables de discriminer dans les quatre premiers mois tous les contrastes phonétiques des langues naturelles. Cette perception des sons de la parole se fait comme chez l'adulte de façon discontinue, catégorielle. Vers 8 à 10 mois, les nourrissons perdent cette capacité de discrimination universelle, les contrastes étrangers sont « ignorés » au profit du traitement de ceux de la langue maternelle. Déjà, à 6 mois, les bébés préféraient les voyelles de leur langue.

En parallèle, les nourrissons vont apprendre à repérer les règles d'organisation des phonèmes propres à leur langue : les successions, possibles ou non, à l'intérieur des mots, d'après leur probabilité de survenue On parle d'« apprentissage statistique » [6]. La discrimination de deux langues dont la prosodie est proche peut se faire à 9 mois à partir des indices phonétiques. Vers 9-10 mois les nourrissons sont capables de repérer les mots familiers d'après leur forme acoustique.

LA COMPRÉHENSION

Les nourrissons vont mettre en lien ces premiers mots repérés sur leur forme acoustique avec les objets perçus dans leur environnement dans les situations courantes. Leur lexique réceptif se constitue. Entre 8 et 10 mois, l'enfant comprend le « non » et réagit à l'appel de son prénom. Vers 10 mois-1 an, il comprend en moyenne 30 à 50 mots en contexte et quelques mots isolés. Puis les progrès sont rapides : compréhension de 120 mots à 14 mois, 160 à 200 mots à 16 mois [5].

L'EXPRESSION

Le babillage

Le babillage est aujourd'hui reconnu comme une production langagière à part entière et un précurseur des premières formes langagières signifiantes. L'absence de babil durant la première année doit inquiéter et faire rechercher des troubles du développement ou auditifs ; elle est souvent retrouvée a posteriori chez des enfants ayant des troubles spécifiques du langage.

On sait que la production du langage est retardée par rapport à la perception du fait de la maturation tardive de l'appareil phonatoire. Après les premières vocalisations à prédominance vocalique, apparaissent vers 4 à 6 mois des sons vocaliques et consonantiques plus soutenus, avec les premiers assemblages consonne-voyelle rudimentaires.

Entre 6 et 9 mois l'enfant commence à produire le « babillage canonique », formé de syllabes simples avec consonne-voyelle, bien identifiées, répétées et redupliquées : « ba ba ba »… Les premières syllabes à apparaître, très semblables pour toutes les langues, dépendent des contraintes de l'appareil phonatoire : « pa, da, ma ».

Vers 9-10 mois, il est progressivement remplacé par le « babillage diversifié » constitué de syllabes différentes, avec des combinaisons de sons complexes. Des modulations intonatives apparaissent.

Ces premières productions vont être très rapidement modifiées par l'environnement linguistique et interactif. Ainsi le babillage de bébés de 8 mois, français et arabes, peut être différencié par des observateurs adultes. Les éléments distinctifs paraissent d'abord être l'organisation prosodique, très précocement imitée par l'enfant, puis les phonèmes sélectionnés. Le jeu de « reprise imitation » qui s'instaure entre la mère et l'enfant est déterminant dans l'organisation de ces premières productions verbales.

Dès 9 mois des intonations vont apparaître aussi selon les intentions du bébé : appel, satisfaction, jubilation. Elles évoluent dans la relation avec l'entourage.

On va commencer à reconnaître ensuite dans ce babil les premiers mots ou formes verbales stables, en situation.

Les premiers mots

De 12 à 18 mois, on observe le début de la dénomination avec la notion de référence [5].

Vers l'âge de 9-10 mois peuvent apparaître les premières « formes verbales » ou sons phonétiquement stables que

l'enfant répète en situation rituelle. Puis la période de 12 à 18 mois est caractérisée par la production de mots isolés, des noms essentiellement, avec une progression d'abord lente : 10 mots en moyenne à 12 mois, 50 à 18 mois.

L'accès aux premiers mots suppose chez l'enfant la connaissance des objets et des événements de son environnement. Il doit aussi avoir la notion de permanence de l'objet, distinct du contexte, et celle de référence associant un son à un objet indépendamment du contexte.

Les premiers mots peuvent désigner un objet ou une catégorie d'objets, avec une surgénéralisation : par exemple le mot « chien » désigne d'autres animaux, le contexte permet de les interpréter. Ils peuvent exprimer des idées différentes : ce sont les « mots phrases » compris en fonction de la situation et de l'intonation, comme « balle » pour « donne la balle » ou « c'est ma balle ».

L'explosion lexicale

Le développement normal du langage est caractérisé par cette période de progression très rapide qui survient de 16 à 19 mois, après que le vocabulaire a atteint un seuil de 50 mots environ (ou pour d'autres vers 20-24 mois, avant l'émergence de la syntaxe). L'enfant va produire plus de 300 mots à 24 mois et 500 mots à 30 mois, avec des variations individuelles importantes. Le vocabulaire se modifie avec une augmentation de la proportion de verbes et d'adjectifs. Des attributions de qualité et des relations de sens apparaissent dans l'utilisation des mots. Par exemple un enfant de 14 mois désigne les chaussures de son père en disant « chaussures », à 18 mois il les montre en disant « papa ». Cette modification de l'usage du mot, passage de la notion de référence à celle de la prédication (signification relationnelle), coïncide avec les premières associations de mots.

L'acquisition de la syntaxe

Les associations de mots émergent typiquement entre 18 et 20 mois. Mais plus qu'à l'âge, leur apparition est corrélée à l'importance du vocabulaire, atteignant 50 à 100 mots, et à sa composition permettant d'attribuer des significations relationnelles.

À partir de 20 mois, l'assemblage des mots se met en place rapidement. Le principe dit de la « grammaire pivot » stipule que l'enfant repère la position d'un mot ou d'un groupe de mots dans les énoncés de l'adulte et tend ensuite à les utiliser à la même place dans ses propres productions. Les associations de deux mots utilisées le plus fréquemment par des enfants de 24 mois ne sont que des fragments d'énoncés d'adulte.

Dans la construction de la syntaxe l'enfant va surgénéraliser les règles qu'il apprend : par exemple « il a prendu » ou « il a prendé » pour « il a pris ».

La « longueur moyenne de l'énoncé », le nombre de mots constituant en moyenne une phrase chez l'enfant, est un indice fiable du développement du langage de 24 à 36 mois. Elle passe de 2 mots et plus entre 27 et 30 mois à des phrases de 3 mots vers 3 ans. La possibilité de construction de récits de plus de 4-5 phrases apparaît vers 4 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dehaene-Lambertz G. Comment la langue devient-elle maternelle ? Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 1998, *1* : 73-78.
2. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S. Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. Nature, 1994, *370* : 292-295.
3. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier N. Functional neuroimaging of speech perception in infants. Science, 2002, *298* : 2013-2015.
4. Frederici A. Neurophysiological markers of early language acquisition from syllables to sentencies. Trends Cogn Sci, 2005, *9* : 481-488.
5. Kern S. Le langage en émergence. ANAE, 2001, *13* : 8-12.
6. Kuhl P. Early language acquisition : cracking the speech code. Nat Rev Neurosci, 2004, *5* : 831-843.

Pour en savoir plus :

Billard C. Développement du langage oral chez l'enfant. EMC, Pédiatrie, 2008, 4-002-F-75.
Billard C, Touzin M, Gillet P. Les troubles des apprentissages, l'état des connaissances. Paris, Signes Editions, 2004.
Boysson-Bardies B. Comment la parole vient aux enfants. Paris, Odile Jacob, 2004.
Chevrie-Muller C, Narbona J. Le langage de l'enfant : aspects normaux et pathologiques. Paris, Masson, 1999.
Expertise collective INSERM. Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie. Le développement du langage oral. Paris, Les éditions de l'INSERM, 2007.
Pinker S. L'instinct du langage. Paris, Odile Jacob, 1999.

3

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES EN NEUROPÉDIATRIE : MODIFICATIONS DÉVELOPPEMENTALES

ASPECTS DÉVELOPPEMENTAUX NORMAUX DE L'EEG

P. PLOUIN, A. KAMINSKA, M.-L. MOUTARD et C. SOUFFLET

L'électroencéphalogramme (EEG) est un moyen d'exploration fonctionnelle des activités cérébrales corticales et sous-corticales. C'est un examen facile à réaliser, qui n'est pas douloureux pour l'enfant, faisable en laboratoire, au lit du patient, en unité de soins intensifs. Il peut être immédiatement interprété. À côté des données structurelles de la neuroradiologie, il apporte des données dynamiques, permettant d'apprécier le fonctionnement cérébral sur des durées allant jusqu'à plusieurs jours, en fonction de situations variées.

L'activité EEG enregistrée sur le scalp correspond au champ électrique généré par les cellules pyramidales. Une cellule pyramidale peut être considérée comme un dipôle du fait d'une polarisation (+) du soma et (–) de l'apex. Cette polarisation est liée à une distribution plus abondante des dendrites à l'apex et donc à un plus grand nombre de potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) à ce niveau. La disposition parallèle des cellules pyramidales, leur organisation en colonnes fonctionnelles, perpendiculaires à la surface du cortex, permettent l'addition des dipôles et la création d'un champ électrique suffisamment important pour être enregistré à la surface du crâne [5]. Les rythmes sont définis selon leur bande de fréquence et classés en alpha, bêta, thêta et delta (Figure 3-1). Les autres grapho-éléments ont des définitions précises que nous ne reprendrons pas ici.

L'organisation EEG varie selon les états de vigilance. Le sommeil humain se déroule par cycles composés de deux états : le sommeil calme à ondes lentes (ou sommeil lent, SL) et le sommeil paradoxal (SP). Le sommeil est un phénomène actif résultant de la mise en jeu de structures nerveuses ou de centres et de différents neuromédiateurs. Chaque stade de sommeil comporte des caractéristiques comportementales et EEG.

En pédiatrie, l'EEG est réalisé chez des enfants allant de 25 semaines d'âge, en incubateur, jusqu'à l'âge adulte. Cela signifie qu'il faut s'adapter à des conditions d'examen très différentes, d'âge bien sûr, mais aussi d'environnement, de contraintes d'asepsie, de comportement. Depuis 10 ans l'EEG numérisé (ou digitalisé) a progressivement remplacé dans les laboratoires l'EEG traditionnel sur papier. Cette révolution technologique permet des enregistrements de durée nettement supérieure et une recomposition des montages a posteriori, puisque le signal est enregistré en référentiel. Un examen EEG se réalise en plusieurs étapes : installation des électrodes par le(a) technicien(ne), déroulement de l'examen, puis interprétation par un médecin.

RÉALISATION DE L'EXAMEN

Installation

Elle doit être précise et rigoureuse.

Le *système international 10-20* comporte 21 électrodes. Chez l'enfant, le nombre d'électrodes utilisées dépend du périmètre crânien : 4 électrodes sur chaque hémisphère chez le prématuré et le nouveau-né (Fp1, Fp2, C3, C4, O1, O2, T5, T6) et une électrode de terre, éventuellement 2 électrodes au vertex (Cz, Pz). Puis le nombre d'électrodes augmente avec l'âge de l'enfant jusqu'à atteindre 21 chez le jeune adulte. L'électrocardiogramme (ECG) et les mouvements respiratoires doivent être enregistrés simultanément [3].

Les mouvements que présente l'enfant doivent être identifiés, pour définir le type de crise et de syndrome épilepti-

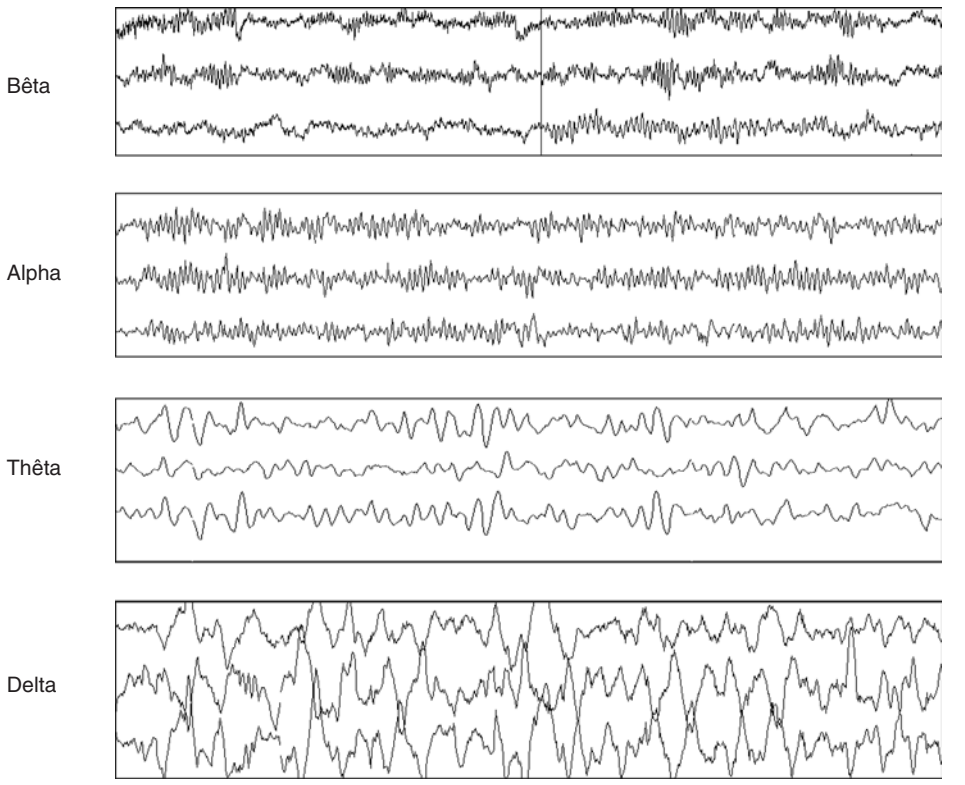


FIGURE 3-1. – Les rythmes fondamentaux de l'EEG selon leur fréquence : bêta = supérieurs à 13 Hz ; alpha = 8 à 13 Hz ; théta = 4 à 7 Hz et delta = inférieurs à 3,5 Hz.

que : mouvement unique ou crise prolongée, début unilatéral voire très focalisé, chronologie des événements. Dans ce but il faut utiliser des électrodes d'électromyogramme (EMG) de surface fixées en regard des muscles concernés. On peut aussi appliquer une technique de moyennage rétrograde pour des phénomènes brefs comme des myoclonies et étudier plus précisément le couplage électroclinique.

Déroulement de l'examen EEG standard

Le déroulement de l'examen dépend de l'âge et du degré de compréhension de l'enfant. Le rôle du technicien est primordial. Du soin qu'il met dans l'installation et de l'attention qu'il porte au comportement de l'enfant, vont en grande partie dépendre l'analyse et la conclusion de l'examen. Le sommeil doit être systématique jusqu'à 5 ans pour deux raisons : le tracé de veille peut être trop artéfacté pour être concluant, et certains grapho-éléments clés du diagnostic n'apparaissent qu'au cours du sommeil [11]. Les indications d'un sommeil de nuit complet restent rares : recherche de manifestations paroxystiques nocturnes, épileptiques ou non, organisation de l'architecture du sommeil, événements ne survenant qu'au réveil matinal de l'enfant, hypersomnie (le diagnostic de narcolepsie peut être fait lors des tests itératifs d'endormissement diurnes). L'épreuve d'hyperpnée (3 minutes au minimum, voire 5 minutes) est possible chez les enfants de plus de 3 ans et la stimulation lumineuse intermittente (SLI) est utile à partir de 1 an. La vidéo simultanée, actuellement numérisée, doit être systématique si on dispose de l'équipement, puisqu'il est aisé de ne stocker a posteriori que les données utiles.

Interprétation du tracé par le médecin

L'EEG numérisé a facilité l'interprétation visuelle de l'EEG, puisque l'on peut modifier tous les paramètres a posteriori. La somme des données s'est donc considérablement enrichie, l'apport clinique est plus précis. Des logiciels permettent cependant de « gagner du temps », l'analyse spectrale des rythmes de 0 à 30 Hz, sous chaque électrode, par période de 8 heures, avec affichage sur l'écran de 8 canaux, permet de repérer les modifications du stade de vigilance et les événements paroxystiques. Des logiciels de détection automatique des crises existent et leur application est possible dès la période néonatale. L'analyse du tracé et le compte rendu ne peuvent être réalisés qu'en connaissance du dossier de l'enfant, données cliniques, résultats des autres examens paracliniques éventuels, traitement médicamenteux en cours. Le compte rendu doit répondre à l'attente du clinicien et aux questions posées au médecin interprétateur. Le clinicien attend une aide diagnostique, parfois pronostique. Les limites de l'« inhabituel » sont larges chez l'enfant pour un âge donné. Nous verrons que certaines images peuvent ne pas être pathologiques à certains âges. Il vaut mieux se tromper par défaut qu'étiqueter un tracé « pathologique » alors qu'il ne l'est pas, quand on sait les conséquences dramatiques qu'un diagnostic erroné peut entraîner, y compris sur le plan thérapeutique.

ÉVOLUTION SPATIOTEMPORELLE DE L'EEG EN FONCTION DE L'ÂGE

Une des grandes caractéristiques de l'EEG de l'enfant est son évolution dans le temps, parallèle à la maturation cérébrale rapide à cet âge. Les modifications de l'EEG sont d'autant plus rapides que l'enfant est plus jeune et concernent l'organisation temporelle et spatiale. Elles sont perceptibles toutes les 2 semaines chez le prématuré – et permettent de ce fait de dater le terme –, puis tous les mois environ chez le nourrisson. Elles concernent l'organisation du sommeil, la morphologie des grapho-éléments (type, fréquence, amplitude) et leur organisation spatiotemporelle [12, 14, 15].

EEG normal du nouveau-né à terme

Un nouveau-né est considéré comme « à terme » à partir de 37 semaines d'AG. C'est entre 39 et 41 semaines que se définit l'organisation spatiotemporelle de l'EEG d'un nouveau-né à terme : les grapho-éléments présents à cet âge vont persister jusqu'à 3 à 4 semaines post-terme [16, 10].

Organisation temporelle

On distingue trois stades de vigilance : la veille, le sommeil agité [SA, précurseur du sommeil paradoxal (SP) de l'enfant plus âgé], le sommeil calme [SC, précurseur du sommeil à ondes lentes (SOL)]. Le nouveau-né s'endort en SA et cette situation persiste jusqu'à un âge compris entre 2 et 3 mois ; il passe 50 p. 100 de son temps de sommeil en SA, contrairement à l'adulte chez qui ce temps n'est que de 20 p. 100. La durée de chaque stade de sommeil est de 20 minutes environ, ce qui nécessite un examen d'au moins une heure si l'on veut enregistrer un cycle complet incluant veille, SA1 (sommeil agité qui précède le sommeil calme), SC et SA2 (sommeil agité qui suit le sommeil calme). Le tracé dit « d'activité moyenne » est l'activité caractéristique au cours de la veille et du sommeil agité. Il comporte une activité continue et irrégulière essentiellement constituée de rythmes thêta, prédominant sur les régions centrales, dont l'amplitude est comprise entre 25 et 50 µV, et de rythmes plus lents (delta, de 1 à 3 Hz) de même amplitude mais de localisation plus occipitale. Le tracé lent continu et le tracé alternant sont caractéristiques du SC jusqu'à 44 semaines. Le tracé alternant est constitué de bouffées et d'intervalles inter-bouffées dont la durée est équivalente (3 à 8 secondes). Les bouffées comportent des ondes delta (1 à 3 Hz) bilatérales et diffuses d'amplitude variant de 50 à 150 µV. Entre les bouffées le tracé est peu ample (25 à 50 µV), continu et surtout constitué de rythmes thêta (Figure 3-2).

Grapho-éléments

Les *encoches frontales* sont des grapho-éléments très spécifiques du nouveau-né à terme, elles se retrouvent en regard des régions frontales, soit isolées, soit regroupées en séquences de quelques secondes, dans la veille et le SA, mais sont majorées lors de l'entrée en SC.

La *dysrythmie lente antérieure* (DLA) est une activité propre au nouveau-né, présente dès 36 semaines : il s'agit de séquences brèves de quelques secondes, d'ondes delta de 1 à 3 Hz, dont l'amplitude est comprise entre 50 et 100 µV, prédominant nettement sur les régions frontales [4, 8].

EEG normal chez le nourrisson (1-12 mois)

Au-delà des trois premières semaines, l'organisation néonatale de l'EEG disparaît et se met en place une organisation spatiotemporelle propre au nourrisson et au jeune enfant. L'organisation nycthémérale se modifie, avec des périodes de plus en plus longues de veille diurne et de sommeil nocturne (les siestes diminuent en nombre et en durée).

Veille

L'activité thêta peu ample, diffuse, visible à la naissance est remplacée par une activité thêta plus régulière, dont la fréquence augmente de 4 Hz vers l'âge de 3 mois à 5 Hz vers 5 mois et jusqu'à 6-7 Hz à la fin de la première année. Ces rythmes précurseurs du rythme alpha occipital sont initialement centro-occipitaux, puis se localisent dans la région occipitale ; ils peuvent atteindre une amplitude de 75 µV. La réaction d'arrêt visuelle existe à partir de l'âge de 3 mois post-terme.

Somnolence

Chez le nourrisson et le jeune enfant il existe un stade intermédiaire entre la veille et le premier stade de sommeil lent léger, qualifié de somnolence : apparition de l'hypersynchronie d'endormissement à partir de l'âge de 6-8 mois, caractérisée par la présence d'ondes lentes (3-4 Hz), amples (100-250 µV), diffuses, à prédominance centro-pariétale et rythmiques. Cette hypersynchronie d'endormissement est quasiment constante entre 8 et 12 mois chez l'enfant normal.

Sommeil

L'organisation du sommeil comporte des « étapes clés » à cet âge :

– disparition du tracé alternant du SC vers l'âge de 3 semaines post-terme, remplacé par un tracé comportant des ondes delta polymorphes de 1 Hz, pouvant atteindre 70 à 100 mV ;

– apparition des fuseaux de sommeil (spindles) à l'âge de 6 semaines. Il s'agit de bouffées de fréquences rapides de 12 à 15 Hz avec un maximum à 14 Hz, se répétant à la fréquence de 2 à 5 par minute, de topographie centro-pariétale, souvent asynchrones dans la première année (Figures 3-3 et 3- 4) ;

– le SL profond est composé d'ondes lentes delta (0,75 à 3 Hz), amples (100-200 mV), à prédominance occipitale ;

– les pointes vertex et les K complexes (complexes diphasiques fréquemment associés à des fuseaux, spontanés ou secondaires à une stimulation) caractéristiques du stade II du SL sont présents vers l'âge de 5-6 mois ;

– la part relative du SP dans le temps de sommeil total diminue durant la première année (50 p. 100 à la naissance, 30 p. 100 vers l'âge de 1 an).

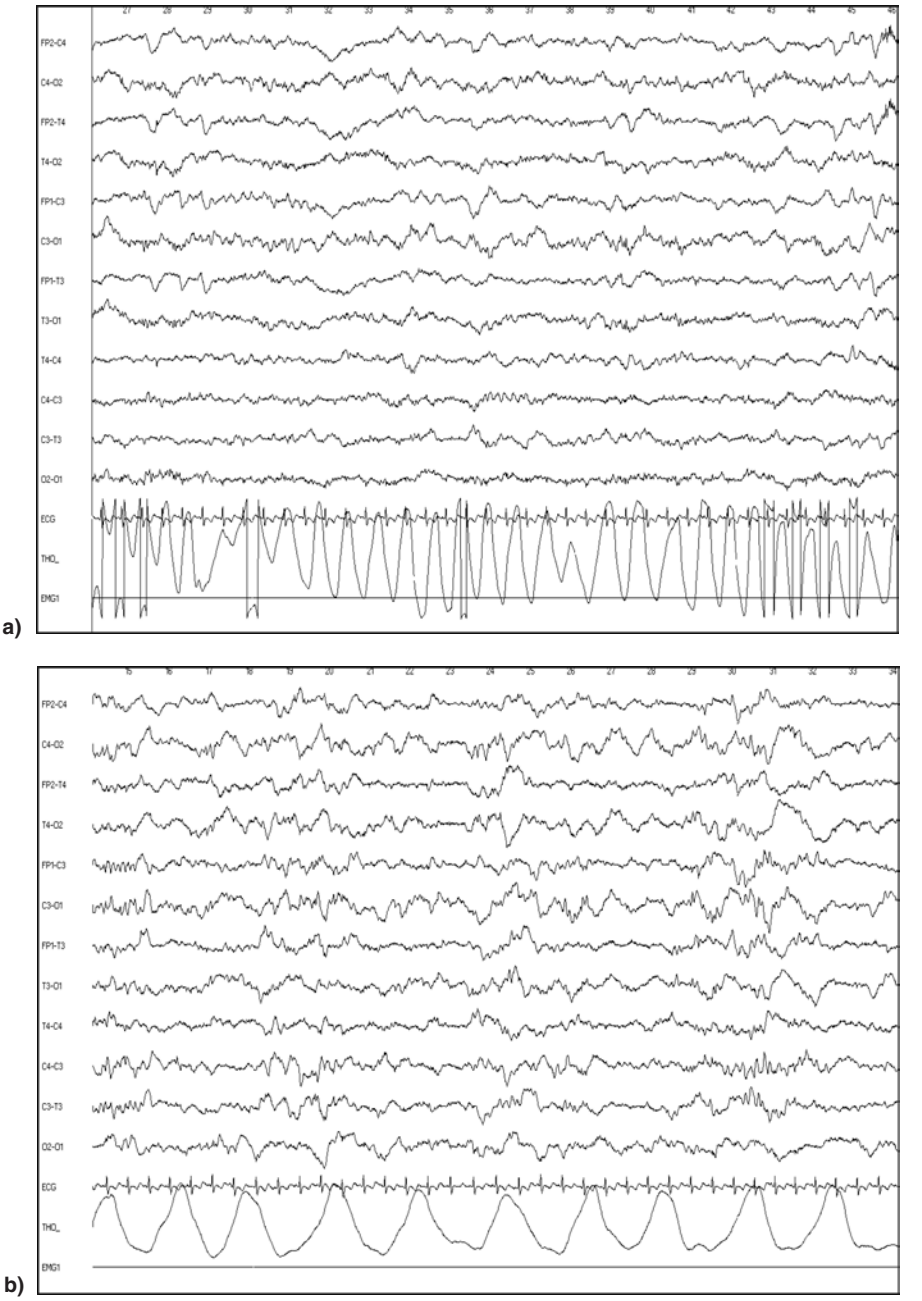


FIGURE 3-2. – Nouveau-né à terme : **a)** tracé d'activité moyenne (sommeil agité) ; **b)** tracé alternant (sommeil calme).

Réveil

À partir de l'âge de 5 mois, le tracé lors du réveil est comparable à celui de la somnolence avec une hypersynchronie diffuse.

EEG normal entre 12 et 36 mois

Veille

Le rythme de base occipital passe des fréquences rapides de la bande thêta vers les fréquences basses de la bande alpha (6-7 Hz dans la 2e année, 7-9 Hz dans la 3e année), avec une grande variabilité interindividuelle. Les rythmes thêta sont fréquents à cet âge et distribués de façon diffuse (Figure 3-5).

Somnolence

L'hypersynchronie d'endormissement diminue progressivement : 75 p. 100 entre 1 et 2 ans, 57 p. 100 entre 2 et 3 ans. D'autres modes de somnolence existent, en particulier l'aspect « thêta antérieur » constitué de ryth-

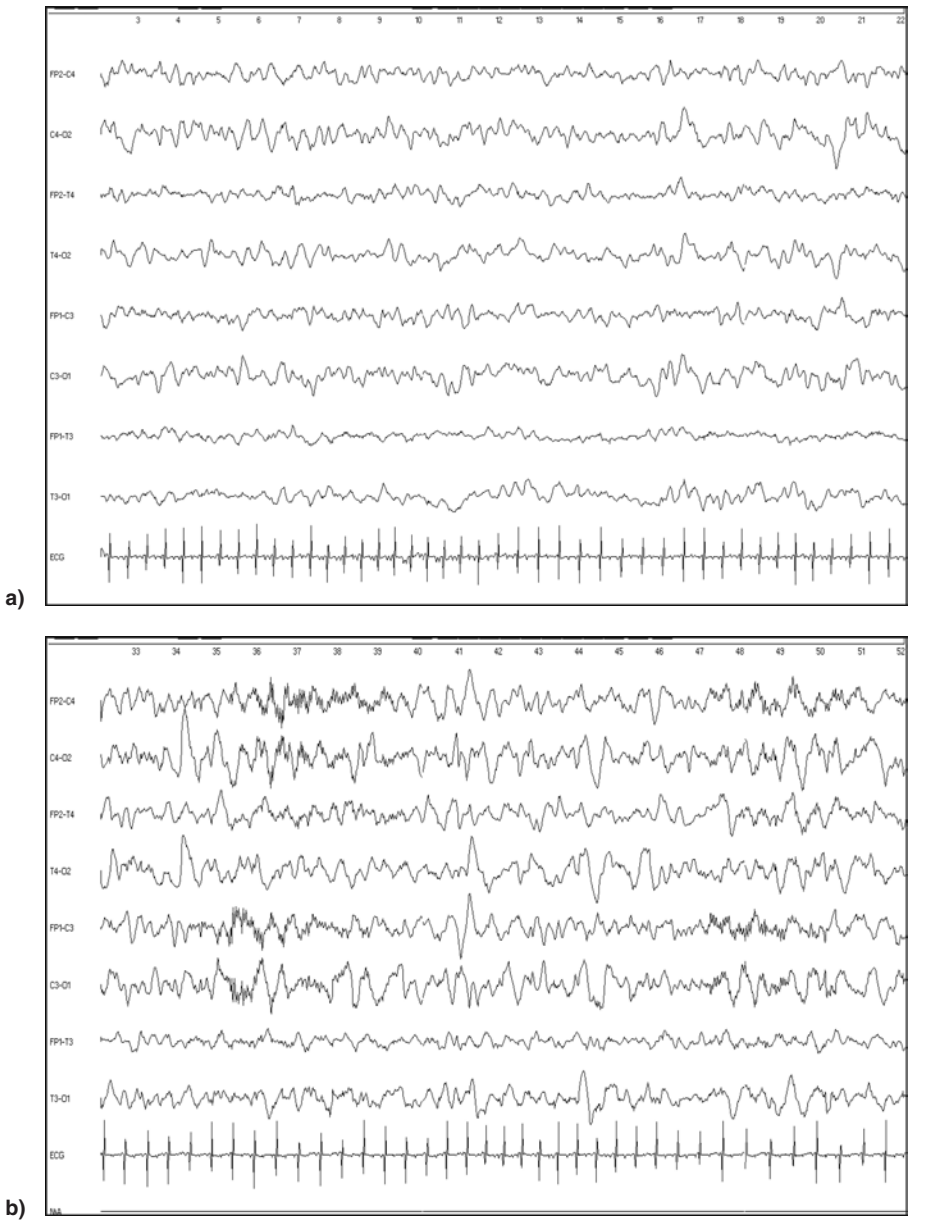


FIGURE 3-3. – Nourrisson de 3 mois : **a)** tracé de veille calme ; **b)** tracé de sommeil calme avec spindles symétriques sur les régions centrales.

mes monomorphes fronto-centraux de durée variable (9 à 12 p. 100 des enfants) [13]. Des bouffées d'ondes thêta encochées de pointes sont fréquentes à l'endormissement, elles n'ont pas de caractère pathologique [9] (Figure 3-6).

Sommeil

Les fuseaux de sommeil sont symétriques et localisés au niveau des régions centrales. Dans les stades II-III du SL, les fuseaux sont également visibles dans les régions frontales. Les pointes vertex sont des grapho-éléments isolés ou regroupés par 3 ou 4 d'une fréquence voisine de 1 Hz, de topographie centrale. À partir de 12 mois, elles peuvent apparaître en trains. Les ondes delta sont de plus en plus amples et nombreuses, à prédominance occipitale. La proportion du sommeil lent profond continue d'augmenter. Dans le sommeil paradoxal, le tracé est composé d'ondes thêta diffuses, parfois rythmiques.

Réveil

Les modalités de réveil sont variables d'un enfant à l'autre : le mode de réveil le plus habituel est une activité thêta antérieure pendant une dizaine de secondes.

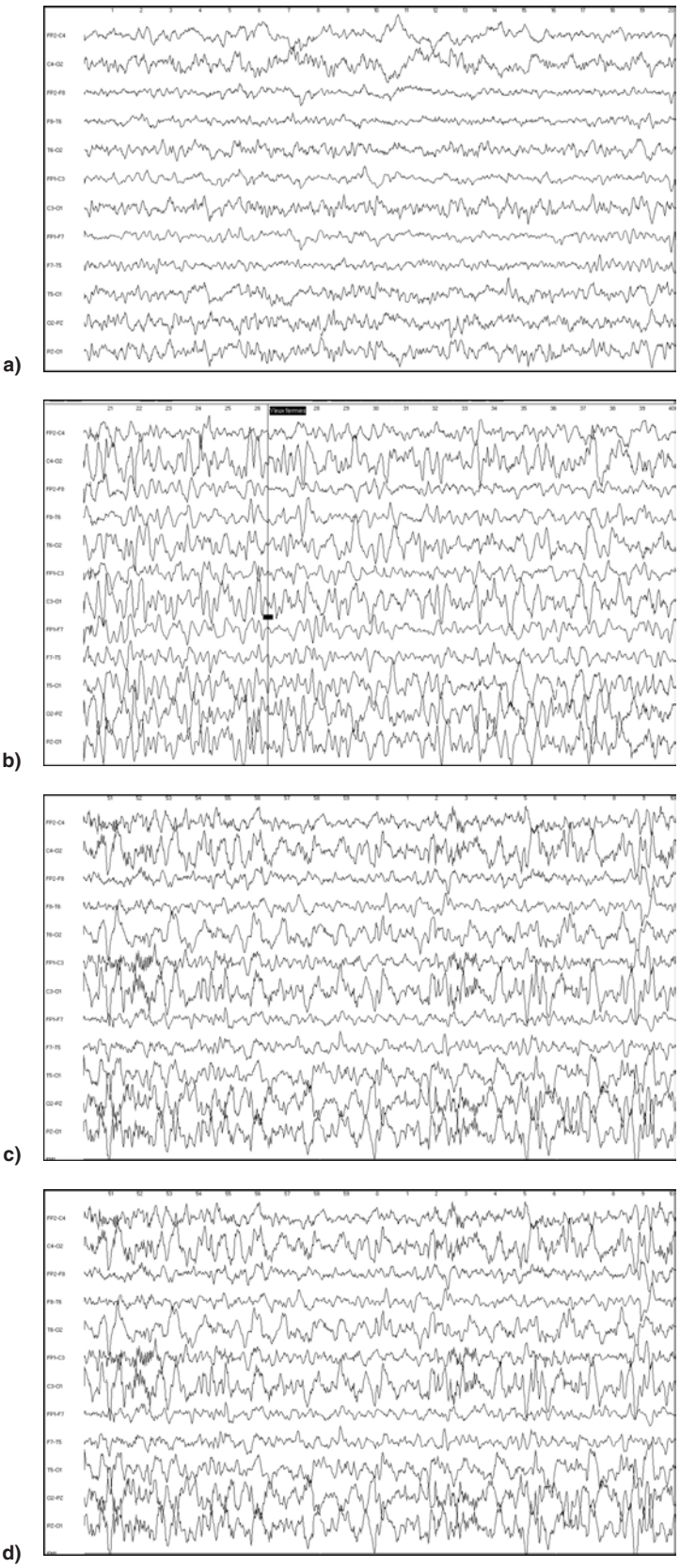


FIGURE 3-4. – Nourrisson de 9 mois : **a)** veille calme ; **b)** somnolence ; **c)** sommeil lent léger ; **d)** sommeil lent profond.

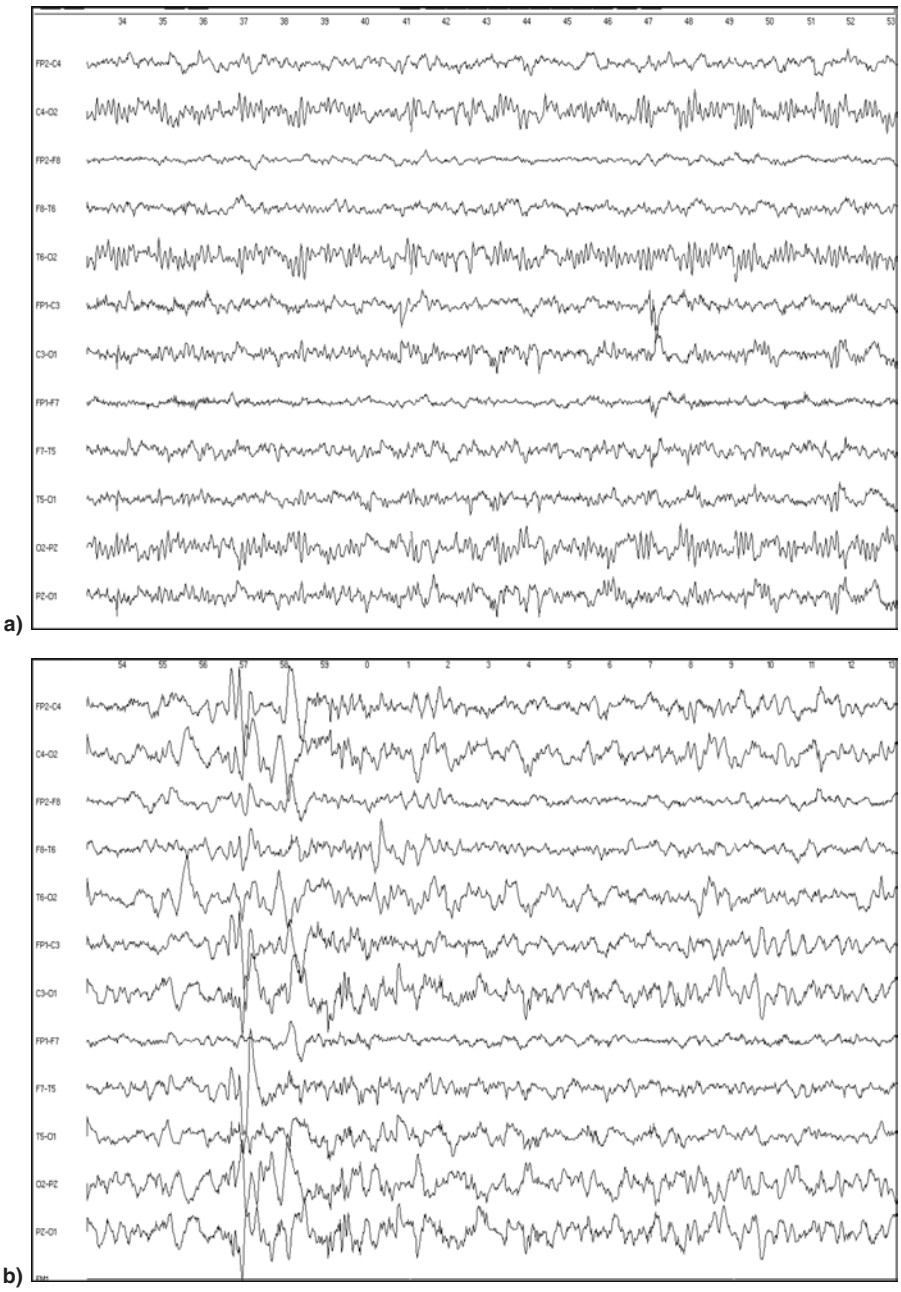


FIGURE 3-5. – Nourrisson de 24 mois : **a)** veille calme ; **b)** sommeil lent léger.

EEG normal entre 3 et 5 ans

Veille

Le rythme de base occipital comporte des fréquences de la bande alpha (8-9 Hz), mais reste souvent intriqué avec des fréquences thêta, voire delta (1,5-4 Hz), présentes aussi sur les régions postérieures.

Somnolence

L'hypersynchronie diffuse disparaît progressivement dès l'âge de 3 ans. Elle est remplacée par une activité d'ondes thêta antérieures rythmiques et amples, rarement intriquées de décharges de pointe-ondes dégradées qui ne sont pas pathologiques.

Sommeil

Le sommeil lent léger reste caractérisé par la présence de pointes vertex amples parfois aiguës et de spindles. La prédominance occipitale des ondes lentes delta du SL disparaît progressivement. Les stades III et IV du SL, caractérisés par l'abondance croissante en ondes lentes delta, sont visibles à partir de l'âge de 3 ans. Les

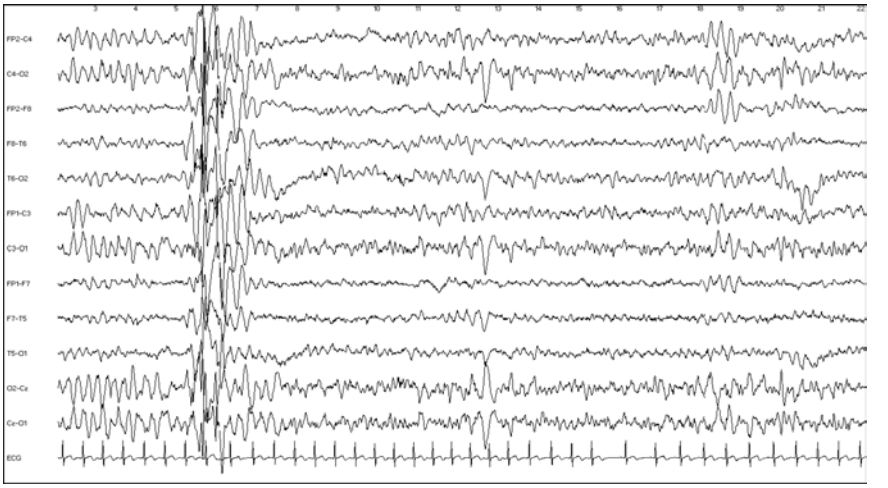


FIGURE 3-6. – Nourrisson de 2 ans, somnolence : bouffée « paroxystique » d'ondes lentes et de pointes.

complexes K sont identifiables, et maximaux au vertex spontanés ou déclenchés par une stimulation auditive. Les différents stades de sommeil sont identifiables à cet âge.

Réveil

Les réactions de réveil sont semblables à celles de l'enfant plus jeune.

EEG normal entre 6 et 12 ans

Veille

Le rythme de base occipital alpha augmente en fréquence, il atteint environ 11 Hz vers 10-11 ans. L'amplitude du rythme alpha peut atteindre 100 µV avec un maximum vers l'âge de 8-9 ans, puis diminue, souvent plus élevée sur l'hémisphère non dominant. Les rythmes thêta sont encore présents sur les régions occipitales, réagissant à l'ouverture des yeux comme le rythme alpha, et diminuant nettement à partir de l'âge de 12 ans (Figure 3-7).

Sommeil

Les bouffées de fuseaux ne dépassent pas 1 seconde, elles sont de topographie centrale mais s'étendent dans les régions frontales. Les complexes K et les pointes vertex sont mêlés aux fuseaux. Le SP comporte une activité peu ample et désynchronisée, composée de rythmes thêta, alpha et bêta.

Réveil

Il est caractérisé par une transition plus rapide entre le sommeil et la veille, et une progressive diminution en durée et amplitude des éléments thêta.

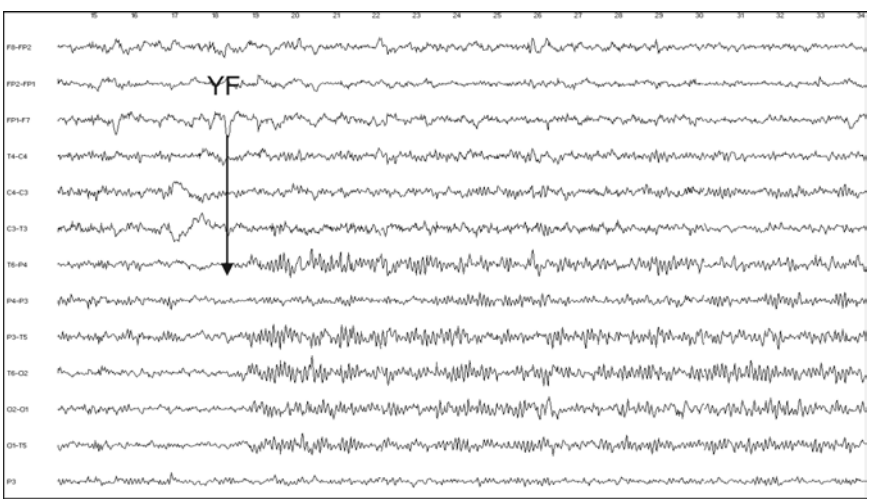


FIGURE 3-7. – Enfant de 11 ans, réaction d'arrêt visuelle : apparition du rythme alpha sur les régions occipitales à la fermeture des yeux (YF).

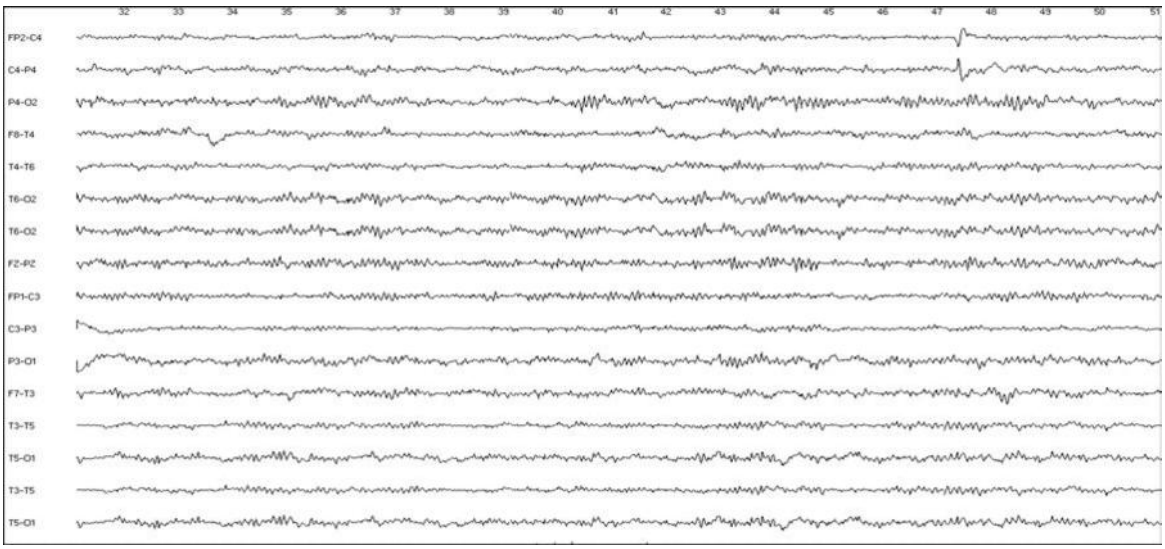


FIGURE 3-8. – Enfant de 15 ans, tracé de veille.

EEG normal entre 13 et 20 ans

Il y a peu de modification durant cette période : le rythme alpha occipital garde une fréquence moyenne de 10 Hz, d'amplitude plus faible que chez l'enfant plus jeune (Figure 3-8). L'asymétrie d'amplitude ne dépasse pas 20 p. 100, en faveur de l'hémisphère non dominant. L'activité lente postérieure diminue dans l'adolescence. Des rythmes rapides peuvent être observés dans les régions frontales. L'hyperventilation n'est active que dans 20 p. 100 des cas environ. La SLI peut provoquer un entraînement pour des fréquences rapides (6-20 Hz). L'endormissement est de type adulte avec passage de la veille vers le stade I du sommeil lent caractérisé par une désynchronisation du tracé.

Hyperpnée

L'hyperpnée est réalisable à partir de l'âge de 5 ans. Elle modifie le tracé de façon physiologique et peut favoriser l'apparition d'éléments pathologiques. La réactivité physiologique à l'hyperpnée est importante à cet âge : le rythme alpha devient plus ample et se ralentit, le tracé s'enrichit en ondes thêta et delta (1,5-4 Hz), monomorphes, à prédominance postérieure ou antérieure. L'activation physiologique par l'hyperpnée augmente entre 7 et 10 ans, diminue ensuite pour disparaître vers l'âge de 15 ans. Il existe une importante variabilité interindividuelle [18] (Figure 3-9).

Stimulation lumineuse intermittente (SLI)

Elle provoque un entraînement du rythme de base occipital pour les fréquences basses de stimulation (4 à 5 Hz) à 6-7 ans, puis progressivement pour des fréquences de stimulation plus rapides (6-16 Hz). L'absence d'entraînement n'est pas pathologique, en revanche un entraînement asymétrique peut l'être (Figure 3-10).

ACTIVITÉS EEG INHABITUELLES

Les *« extrêmes spindles »* se rencontrent dans le sommeil au niveau des régions frontales chez 0,05 p. 100 des enfants normaux : ce sont des rythmes rapides de 6 à 18 Hz, plus amples que les *spindles*.

Des *rythmes thêta* peuvent se voir à l'endormissement au niveau des régions temporales chez l'enfant, à partir de 3 ans, vestiges de l'activité thêta diffuse de l'hypersynchronie d'endormissement [7].

Les *pointes vertex* rencontrées dans le sommeil lent et localisées en centro-pariétal peuvent être très amples, voire très aiguës et regroupées en séquences de quelques secondes, réalisant un aspect de « trains de pointes vertex », entre 3 et 5 ans. Le diagnostic différentiel entre pointes vertex aiguës et pointes épileptiques localisées au vertex repose sur le fait que les pointes épileptiques sont plus acérées et plus rapides et sont plus souvent unilatérales.

Des *ondes lentes postérieures* peuvent être présentes et particulièrement abondantes dans la veille entre 6 et 12 ans, de fréquence variable (thêta ou delta), parfois précédées d'une onde aiguë ; à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, elles sont intriquées au rythme alpha [1].

Les *ondes lambda* se retrouvent à partir de 3 ans : ce sont des pointes occipitales bi- ou triphasiques peu amples (20 à 50 µV), durant 200 à 300 ms, séparées par des intervalles de 200 à 500 ms et apparaissant uniquement lors de l'ouverture des yeux [2].

Le *rythme mu* (appelé encore rythme en arceaux en raison de sa morphologie) se retrouve chez l'adolescent entre 11 et 15 ans : il s'agit de bouffées de rythmes de 10 Hz, survenant en séquences de quelques secondes, localisées au niveau des régions centrales, bilatérales, parfois alternant d'un côté à l'autre. Ce rythme persiste à l'ouverture des yeux et est bloqué partiellement ou totalement par un mouvement volontaire (on demande au patient de serrer les poings). Le blocage est bilatéral mais plus marqué au

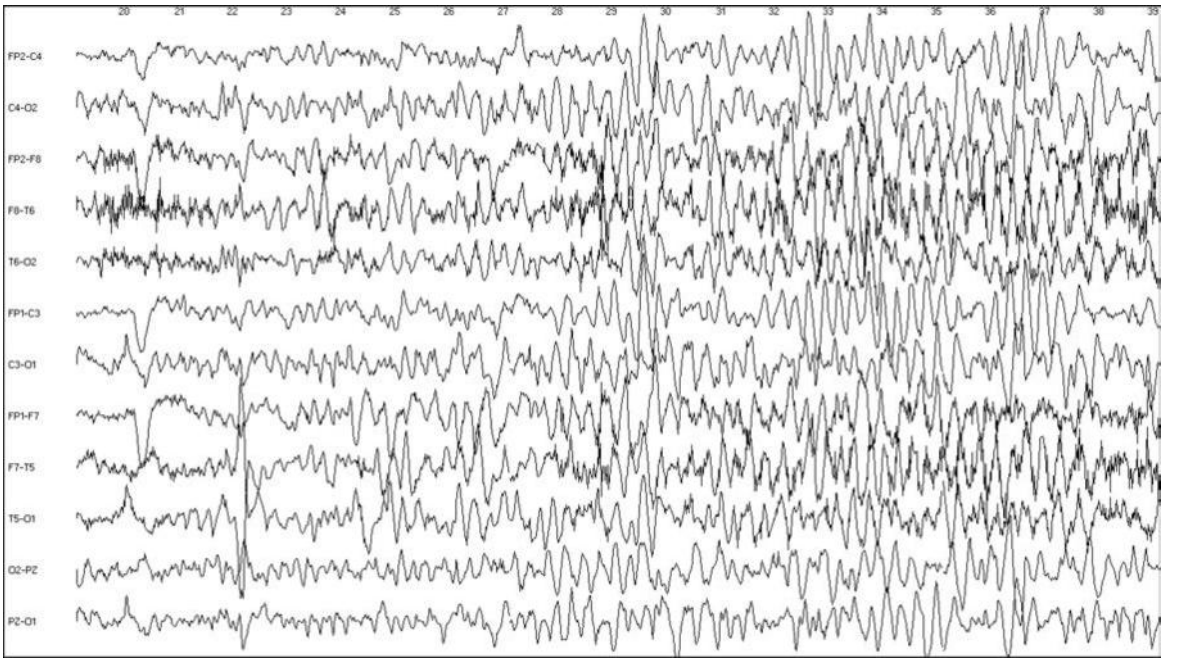


FIGURE 3-9. – Enfant de 9 ans, ralentissement diffus du tracé lors de l'hyperpnée.

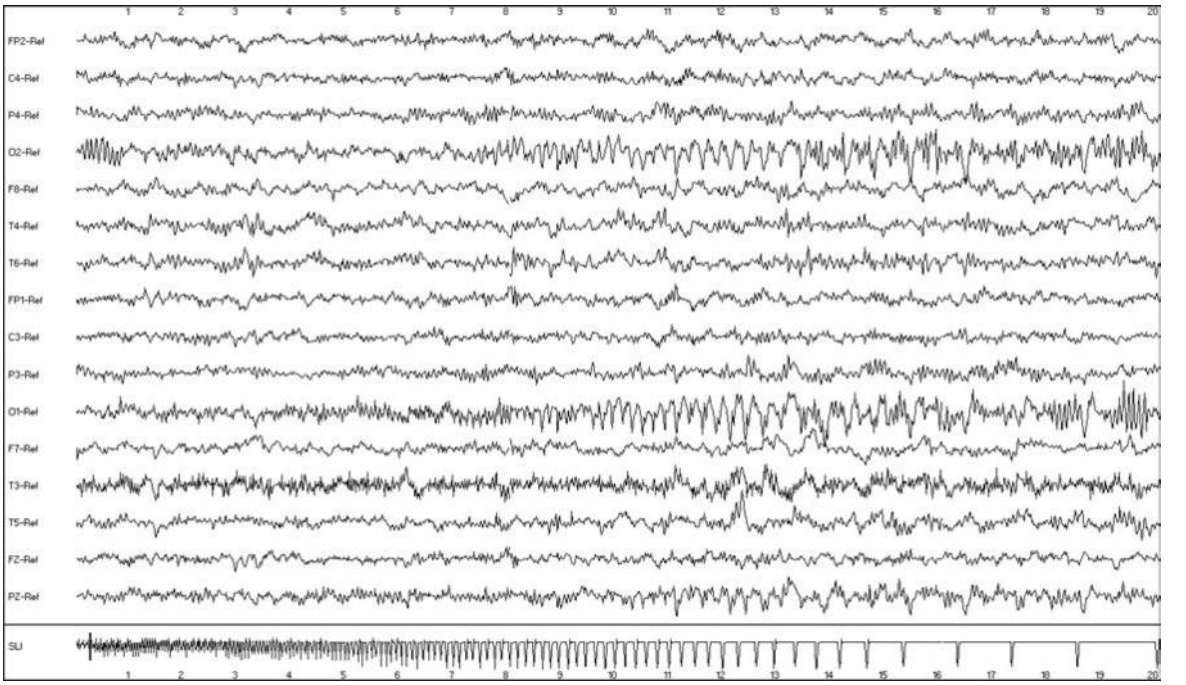


FIGURE 3-10. – Entraînement bilatéral du rythme occipital lors de la stimulation lumineuse intermittente (fréquences croissantes de stimulation).

niveau de la région centrale controlatérale à la main qui effectue le mouvement [6, 17].

Thêta psychomoteur variant : ce sont de longues séquences d'activité thêta rythmique de 5 Hz localisées au niveau des régions temporales moyennes, uni- ou bilatérales, synchrones ou non sur les deux hémisphères et apparaissant lors de baisses de vigilance, plus fréquentes chez l'adolescent.

Des *rythmes rapides* inhabituels peuvent être présents à l'endormissement chez le grand enfant et l'adulte

jeune en l'absence de toute thérapeutique, prédominant au niveau des régions antérieures et se différenciant des *spindles* par leur fréquence plus rapide (de 15 à 30 Hz).

BIBLIOGRAPHIE

1. Aird RB, Gastaut Y. Occipital and posterior electroencephalographic rhythms. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1959, *11* : 637-656.
2. Chatrian GE. The lambda waves. *In* : A Remond. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Amsterdam, Elsevier, 1976 : 123-149.
3. Deuschl G, Eisen A. Guide pratique de neurophysiologie clinique. Recommandations de la Fédération internationale de neurophysiologie clinique (traduction française : Guérit JM, Mauguière F, Plouin P). Paris, Elsevier, 2002, 434 pages.
4. Dreyfus-Brisac C. Neurophysiological studies in human premature and full-term newborns. Biol Psychiatr, 1975, *10* : 485-496.
5. Gloor P. Neuronal generators and the problem of localisation in electroencephalography : application of volume conductor theory to electroencephalography. J Clin Neurophysiol, 1985, *2* : 327-354.
6. Koshino Y, Niedermeyer E. Enhancement of rolandic mu-rhythm by pattern vision. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1975, *38* : 535-538.
7. Kuhlo W, Heintel H, Vogel F. The 4-5 Hz rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1969, *26* : 613-618.
8. Lamblin MD, Andre M, Challamel MJ et al. Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary. Neurophysiol Clin, 1999, *29* : 123-219.
9. Lerique-Koechlin A, Mises J, Arnaud MB. Les figures paroxystiques de l'EEG au cours de la somnolence et du sommeil chez le jeune enfant. Rev Neurol, 1966, *115* : 497-498.
10. Lombroso CT, Matsumiya Y. Stability in waking-sleep states in neonates as a predictor of long-term neurologic outcome. Pediatrics, 1985, *76* : 52-63.
11. Niedermeyer E. Maturation of the EEG : development of waking and sleep patterns. *In* : E Niedermeyer, F Lopes da Silva. Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields. 4th Ed. Lippincott, Williams &Wilkins, 2004, p. 189-214.
12. Petersen I, Eeg-Olofsson O. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years : non paroxysmal activity. Neuropädiatrie, 1971, *3* : 247-304.
13. Plouin P, D'Allest AM, Bour F et al. Aspects EEG de l'endormissement et du réveil chez l'enfant de 1 à 4 ans (pathologie lourde exclue). Rev EEG Neurophysiol, 1981, *11* : 45-50.
14. Plouin P, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C. L'EEG en pédiatrie. Paris, John Libbey Eurotext, 2005, 185 pages.
15. Samson-Dollfus D. Électroencéphalographie de l'enfant. Paris, Masson, 1998, 136 pages.
16. Stockard-Pope JE, Werner SS, Bickford RG. Atlas of neonatal electroencephalography, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992.
17. Storm van Leeuwen W, Wienecke G, Spoelstra P, Versteeg W. Lack of bilateral coherence of mu-rythm. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1978, *44* : 140-146.
18. Yamatani M, Konishi T, Murakami M, Okuda T. Hyperventilation activation on EEG recording in childhood. Epilepsia, 1994, *35* : 1199-1203.

EXPLORATIONS ÉLECTRIQUES NEUROMUSCULAIRES

M. MAYER

INDICATIONS

Les explorations électriques neuromusculaires regroupent l'ensemble des techniques qui étudient l'activité électrique des nerfs et des muscles : mesure de la vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive (VCNM, VCNS) et de la latence des réflexes, étude de l'électromyogramme (EMG), recherche d'un bloc neuromusculaire (BNM). Elles explorent ainsi le système nerveux périphérique, sensitif ou moteur, le système musculaire et la jonction neuromusculaire (Figure 3-11), et ce sont donc les stigmates faisant craindre l'atteinte de l'un de ces éléments qui amènent à en poser l'indication :

– une hypoesthésie tactile ou thermo-algésique, des dysesthésies ou des troubles cutanés trophiques font suspecter une atteinte sensitive ;

– une diminution de la force musculaire, une hypo- ou une aréflexie, une amyotrophie, des troubles vasomoteurs des extrémités, des rétractions ostéo-articulaires orientent vers une lésion du système nerveux moteur périphérique ou vers une pathologie musculaire ;

– une fatigabilité musculaire anormale, croissante au cours de la journée, un ptosis, une paralysie oculomotrice ou des troubles de la déglutition font craindre une anomalie de la jonction neuromusculaire.

RÉSULTATS

Étude de la conduction nerveuse

L'étude de la vitesse de conduction nerveuse motrice consiste à stimuler un nerf moteur et à recueillir la réponse d'un muscle d'aval. Celle de la vitesse de conduction nerveuse sensitive consiste à stimuler les nerfs collatéraux des doigts et à recueillir, en aval, la réponse du nerf sensitif. Le réflexe monosynaptique d'Hoffmann teste la conduction sensitivomotrice proximale et est habituellement étudié au niveau du sciatique poplité interne (SPI) : les fibres sensitives du SPI sont stimulées au niveau du creux poplité, puis, à plus forte intensité, ses fibres motrices, et on recueille

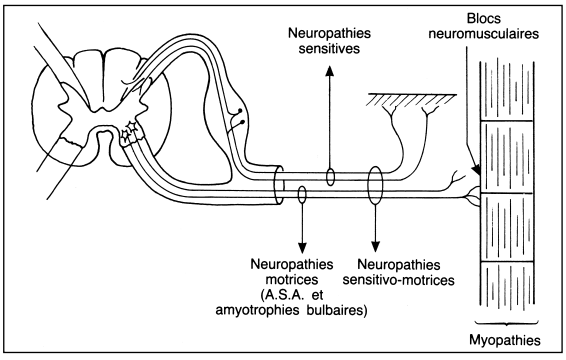


Figure 3-11. – Localisation anatomique des atteintes neuromusculaires.

la réponse du triceps, respectivement réflexe et directe. L'étude de l'onde F teste la conduction motrice proximale et consiste à stimuler un nerf moteur à une intensité supramaximale et à recueillir, sur un muscle d'aval, les réponses motrices, celle directe et celle réflexe dite onde F provenant de l'excitation des motoneurones par l'influx ayant remonté de façon antidromique le long du segment proximal du nerf. L'étude du réflexe de clignement repose sur la stimulation du nerf sus-orbitaire au rebord supérieur de l'orbite et le recueil de la réponse réflexe de l'orbiculaire de l'œil ipsi- et controlatéral : elle teste l'arc réflexe sensitivo-moteur existant entre le trijumeau et le nerf facial.

La vitesse de conduction varie selon les nerfs et, parallèlement à la myélinisation progressive de ces derniers, augmente avec l'âge : elle est mature entre 3 et 5 ans, de l'ordre de 20 à 25 m/s chez le nouveau-né, et de 50 m/s chez l'adulte. L'allongement de la latence des réponses et le ralentissement des vitesses motrices et sensitives traduisent une anomalie de la myéline le long des fibres respectivement motrices et sensitives. L'effondrement d'amplitude du potentiel évoqué sensitif traduit une atteinte de type axonal du nerf sensitif. L'effondrement d'amplitude des réponses motrices provient soit d'une perte en fibres musculaires, soit d'une perte en axones moteurs soit d'un bloc postsynaptique.

Électromyogramme

On nomme « unité motrice » l'ensemble des fibres musculaires dépendantes d'un même motoneurone et se contractant donc de façon synchrone lors de la mise en jeu de ce dernier. L'EMG est le recueil, à l'aide d'une aiguille-électrode implantée dans le muscle, des potentiels émis par les unités motrices (PUM) lors de la contraction volontaire. L'interprétation est visuelle sur un écran et sonore par des haut-parleurs.

Dans les conditions normales, il y a, au repos, silence électrique. Au fur et à mesure de l'augmentation de la force de contraction développée par le patient, le tracé s'enrichit en PUM, ce que l'on désigne sous le terme de recrutement spatial : le tracé, initialement élémentaire devient intermédiaire, puis interférentiel. Parallèlement, la fréquence de mise en jeu d'une même unité motrice augmente : ce recrutement dit temporel se traduit par une augmentation de fréquence de pulsion des PUM par unité de temps.

Les anomalies de l'aspect des PUM et celles de leurs recrutements permettent de reconnaître le tracé neurogène (tracé appauvri, accéléré et enrichi en potentiels polyphasiques, amples et larges ; apparition d'une activité de dénervation au repos : fibrillation, potentiels lents,…) et myogène (tracé trop riche par rapport à la contraction fournie, comportant des potentiels d'unités motrices polyphasiques, de faible amplitude et de durée brève). Le premier traduit une atteinte du motoneurone ou de son axone, le second une atteinte du muscle. Par ailleurs, une myotonie – difficulté de décontraction musculaire – se traduit électriquement par une activité spontanée faite de salves de potentiels dont la traduction acoustique est caractéristique, comme celle d'un avion en piqué des salves recueillies au cours de la myotonie de Steinert.

Mise en évidence d'un bloc neuromusculaire

Le dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire conduit, lors d'une stimulation répétitive d'un nerf afférent, à une diminution progressive de l'amplitude de la réponse musculaire si l'anomalie est postsynaptique (p. ex. myasthénie), ou au contraire à une augmentation de cette amplitude si le bloc est présynaptique (p. ex. botulisme).

DEMANDE D'EXPLORATION ÉLECTROMYOGRAPHIQUE ET UTILISATION DU COMPTE RENDU

L'électrodiagnostic n'est pas un examen standard : il répond à des questions qui découlent d'un tableau clinique donné et doivent être correctement précisées par le clinicien.

Tableau 3-I. – Classification électrique des atteintes musculaires et du système nerveux périphérique.

Explorations		*Atteinte musculaire*	*Atteinte axonale du nerf périphérique*			*Atteinte myélinique du nerf périphérique*
			Sensitive	*Motrice*	*Sensitivo-motrice*	
Voie motrice	EMG	Myogène	Normal	Neurogène	Neurogène	Normal ou tardivement modérément neurogène
	VCN motrice	Normale	Normale	Normale ou tardivement modérément abaissée	Normale ou tardivement modérément abaissée	Abaissée
Voie sensitive	VCN sensitive	Normale	Normale ou incalculable par effondrement d'amplitude du potentiel sensitif	Normale	Normale ou incalculable par effondrement d'amplitude du potentiel sensitif	Abaissée
	PES	Normaux	Amplitude abaissée des réponses périphériques	Normaux	Amplitude abaissée des réponses périphériques	Latence retardée des réponses périphériques

EMG : électromyogramme ; VCN : vitesse de conduction nerveuse ; PES : potentiels évoqués somesthésiques.

L'*atteinte déficitaire est localisée*, elle est dès lors neurogène :

– le niveau lésionnel peut être déjà connu (traumatisme direct d'un nerf, paralysie faciale) : l'exploration ne concerne que le territoire du nerf lésé, précise l'intensité exacte de la dénervation et permet de suivre les progrès de la réinnervation spontanée ou après intervention ;

– le niveau lésionnel n'est pas connu : l'exploration électrique doit être large. Elle confirme l'origine périphérique et permet de distinguer une atteinte localisée à un territoire tronculaire ou plexique précis, d'une atteinte non systématisée correspondant, en règle, à une atteinte de la corne antérieure (poliomyélite, atteinte ischémique médullaire, etc.).

L'*atteinte déficitaire est diffuse et constante* (Tableau 3-I) : il faut souligner ici le caractère primordial de l'exploration électrique qui seule permet de différencier des atteintes se traduisant souvent par la même symptomatologie clinique. Cette atteinte peut être :

– soit myogène : il s'agit d'une atteinte musculaire ;

– soit neurogène : il s'agit d'une neuropathie dont la classification électrique dépend, d'une part, de la localisation de l'atteinte sur le secteur moteur et/ou sensitif, et, d'autre part, de la nature de cette atteinte, myélinopathique ou axonale.

À noter que l'électromyographie précise la topographie de l'atteinte et non son étiologie (inflammatoire, toxique ou dégénérative).

L'*atteinte motrice déficitaire est variable dans la journée* : l'exploration électrique standard doit être complétée d'une recherche de bloc neuromusculaire.

Au total, les explorations électriques neuromusculaires :

– affirment le niveau périphérique d'une atteinte déficitaire ;

– précisent la topographie d'une lésion nerveuse traumatique ;

– aident au diagnostic d'atteinte myogène, neurogène ou jonctionnelle ;

– permettent la classification électrique des neuropathies ;

– permettent de suivre l'évolution et de guider la thérapeutique en matière d'atteinte inflammatoire, myasthénique ou traumatique.

Pour en savoir plus :

FOURNIER E. Examen électromyographique. Séméiologie électrophysiologique des nerfs et des muscles, 2e édition. Cachan, Editions Médicales Internationales, 2008, 858 pages.

MAYER M. ABC de potentiels évoqués et d'électromyographie en pédiatrie. Paris, Masson, 1989, 155 pages.

RAIMBAULT J. Les conductions nerveuses chez l'enfant normal. Paris, Expansion Scientifique Française, 1988, 132 pages.

ÉTUDE DES POTENTIELS ÉVOQUÉS

M. MAYER

On nomme « potentiels évoqués » l'activité électrique émise par le système nerveux périphérique (SNP) ou central (SNC), en réponse à une stimulation sensorielle. Recueillis sur la peau, en regard des nerfs concernés de la moelle et sur le scalp, ils se présentent sous la forme d'un ensemble de déflections caractérisées par une morphologie, une amplitude et une latence de survenue par rapport à la stimulation. Leur très faible amplitude nécessite, pour les extraire, d'additionner les réponses consécutives à une série de stimulations (principe du moyennage).

Leur étude constitue une méthode non invasive, exploitable dès la naissance, même prématurée, fiable, et doit être demandée chaque fois que l'on désire explorer :

– le système sensoriel, auditif ou visuel, lorsque les méthodes subjectives ne sont pas exploitables ;

– le SNP ou le SNC lorsque l'on soupçonne une lésion sur les voies auditives, visuelles ou somesthésiques.

POTENTIELS ÉVOQUÉS AUDITIFS DU TRONC CÉRÉBRAL (PEATC)

Description

Ils sont enregistrés entre une électrode posée au vertex et une autre sur les mastoïdes, à l'aide d'une stimulation par un bruit bref, appelé «clic», délivré par un casque appliqué sur l'oreille. La réponse évoquée par un clic de 90 dB est constituée d'une série de 5 pics numérotés de I à V (Figure 3-12). Le premier pic correspond à l'activation de la partie distale du nerf auditif, les 4 pics suivants correspondent à celle des relais auditifs protubérantiels. La latence des pics augmente et leur amplitude diminue lorsque décroît l'intensité de stimulation : l'onde I diminue rapidement pour disparaître dès 50 ou 40 dB, tandis que l'onde V reste identifiable tant que persiste une sensation auditive, son seuil d'apparition étant ainsi voisin, à 10 dB près, du seuil auditif subjectif : préciser le seuil de l'onde V constitue donc une méthode d'audiométrie objective.

Les PEATC sont détectables dès 25 semaines d'âge gestationnel et leur maturation morphologique se poursuit jusqu'à la 40e semaine où l'aspect devient identique à celui de l'adulte, tandis que la latence définitive des ondes I, III et V est atteinte respectivement à 3, 12 et 24 mois post-terme [2, 8, 13, 17].

Interprétation et indications

Les PEATC sont demandés en vue d'étudier l'audition

Il convient alors d'étudier les PEATC à intensité décroissante, ce qui nécessite environ 1 heure 30 d'examen et une détente complète du patient : le sommeil spontané ou induit est donc indispensable chez l'enfant, surtout en bas âge. Cet examen recherche une altération du seuil de l'onde V et permet de tirer des arguments en faveur de l'origine transmissionnelle, perceptive endo- ou rétrocochléaire d'une surdité partielle (Figure 3-13). Il est important de retenir qu'un

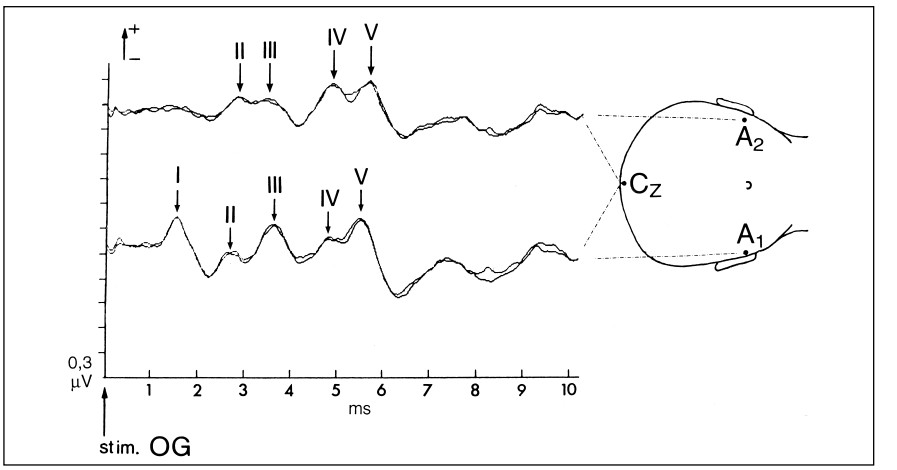


FIGURE 3-12. – Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. La réponse, recueillie au vertex en référence à la mastoïde ipsilatérale A1, lors de la stimulation de l'oreille gauche par un clic de 90 dB/HL, comporte cinq pics de I à V ; au vertex en référence à la mastoïde controlatérale A2, la réponse ne présente plus de pic I (nerf auditif).

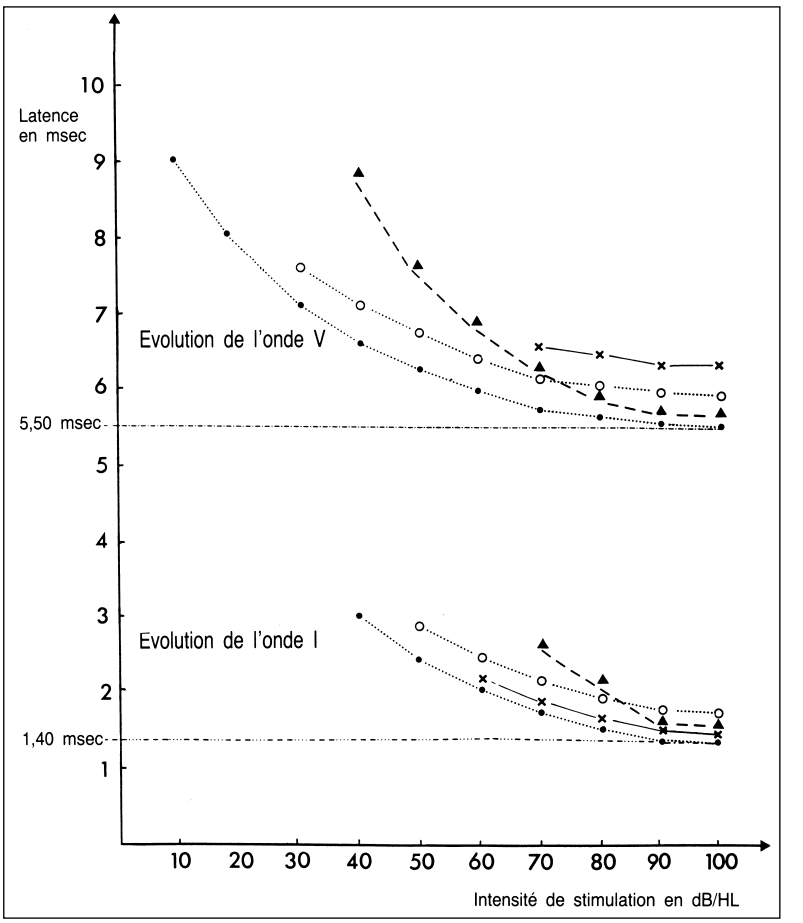


FIGURE 3-13. – Courbes de recrutement. Évolution de la latence des ondes I et V en fonction de l'intensité du clic de stimulation chez le sujet normal et en cas de trouble de transmission ou de perception : déplacement vers le haut et la droite de la courbe en cas de défaut de transmission, redressement de la pente en cas de surdité de perception endocochléaire (« hyper-recrutement »), allongement de la latence I-V ipsilatérale en cas de surdité de perception rétrocochléaire ; dans tous les cas de surdité, disparition précoce de l'onde V parallèlement à l'élévation du seuil subjectif pour la gamme 2000 à 4000 Hz. ●·····● sujet normal ; O·····O trouble de transmission ; ▲-----▲ trouble de perception endocochléaire ; ×——× trouble de perception rétrocochléaire.

PEATC normal à 90 dB n'exclut pas une surdité partielle endocochléaire parfois importante et que seule l'étude précise du seuil de l'onde V permet de parler du seuil auditif de l'enfant.

Les PEATC sont d'une aide précieuse en pédiatrie car ils déterminent à 10 dB près, même chez le prématuré, le seuil auditif de chaque oreille de façon séparée et objective, sans aucune participation active de l'enfant puisqu'ils sont étudiés au mieux durant son sommeil spontané ou induit par prémédication. Quoi qu'il en soit, ils n'étudient que l'audition dans les fréquences aiguës (2 000 à 4 000 Hz) et nécessitent une activité normale des relais auditifs du tronc cérébral : leur étude pour déterminer le seuil auditif ne sera toujours qu'un complément de l'examen ORL clinique otoscopique, des données fournies par l'impédancemétrie, de l'étude des oto-émissions et de l'audiométrie subjective chaque fois qu'elle sera possible.

Les PEATC sont demandés afin d'étudier la fonction du tronc cérébral

La simple étude du PEATC à 90 dB suffit (20 min d'examen environ). Elle recherche une altération des latences relative à l'onde I, des pics centraux (II à V), ou bien une altération de leur morphologie ou de leur amplitude traduisant une atteinte respectivement myélinique et neuro-axonale le long des relais auditifs protubérantiels. À noter que les PEATC ne sont représentatifs de l'activité de ces relais que si l'oreille fonctionne correctement à 90 dB [3]. Les principales pathologies explorables par PEATC sont le retentissement d'une hypertension intracrânienne et les affections tumorales, dégénératives, toxiques, traumatiques, inflammatoires, ischémiques, anoxiques et malformatives affectant le tronc cérébral.

ÉLECTRORÉTINOGRAMME (ERG)

Il correspond aux variations de potentiels choriorétiniens induites par une stimulation oculaire par un flash lumineux (Figure 3-14). Il est recueilli entre une électrode posée sur la cornée après anesthésie locale, et une posée sur la peau du cantus externe. L'ERG existe chez le prématuré et mature en amplitude au cours des 12 premiers mois post-terme [1, 7, 11].

Au cours de l'adaptation à la lumière, dite photopique, l'ERG est le reflet de la fonction des cônes et donc essentiellement de la rétine maculaire. Au cours de l'adaptation à l'obscurité, dite scotopique, l'ERG est le reflet de l'activité des bâtonnets, c'est-à-dire de la rétine périphérique. Les altérations de l'ERG signent l'existence d'une rétinopathie maculaire ou périphérique à la réserve près qu'il est également modifié, mais de façon artificielle, par un trouble de la transparence des milieux transparents de l'œil ou une forte myopie.

POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS (PEV)

Description

Ils sont étudiés en régions occipitales, en réponse à une stimulation soit par flash intermittent (PEVf), soit par damier reverse (PEVd), échiquier apparaissant sur un téléviseur et

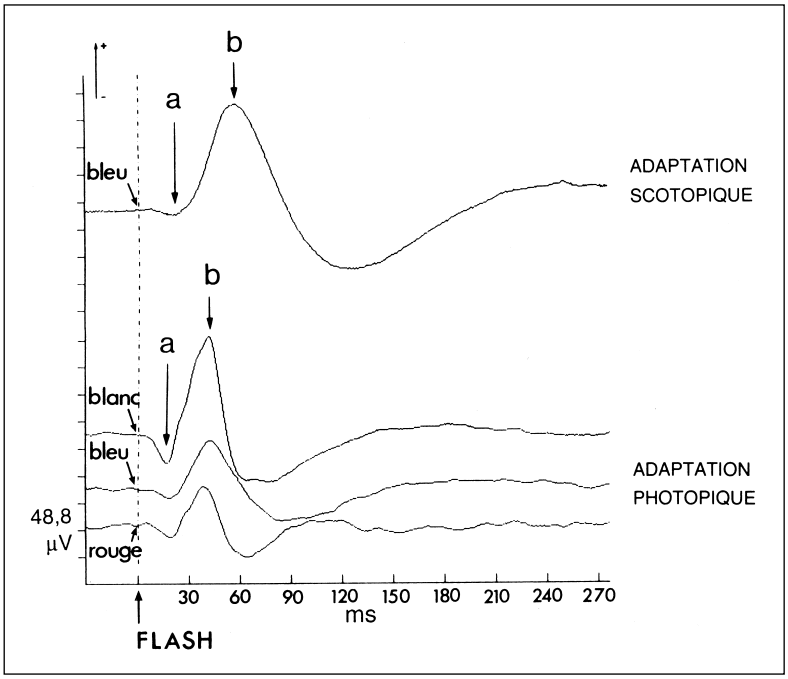


FIGURE 3-14. – Électrorétinogramme. Réponses recueillies au niveau de la cornée lors d'une stimulation par flash rouge, bleu ou blanc en adaptation à la lumière, et lors d'une stimulation par flash bleu après adaptation à l'obscurité.

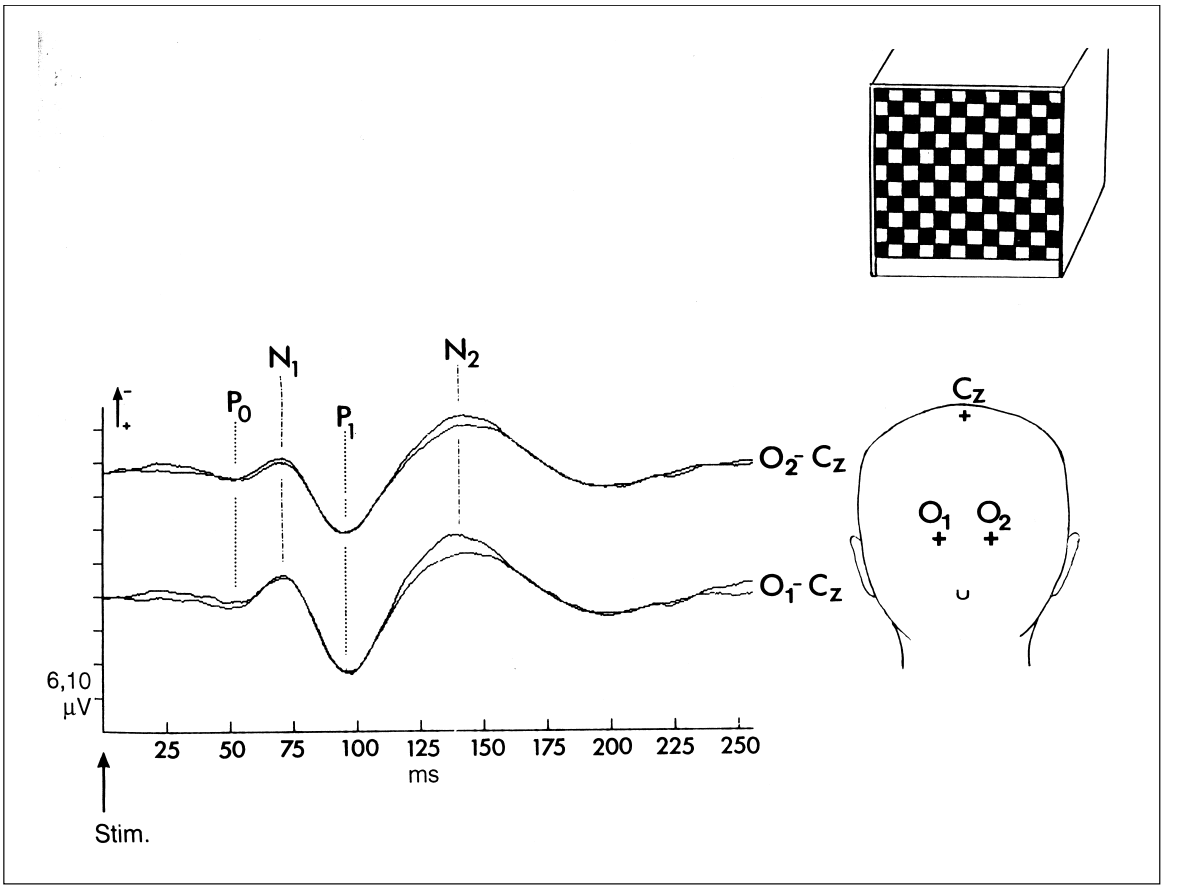


FIGURE 3-15. – Potentiels visuels évoqués par inversion d'un échiquier. Réponses recueillies en régions occipitales (référence : vertex). Le pic positif de grande amplitude P_1 est précédé et suivi d'une déflexion négative (N_1 et N_2). Une petite positivité P_0 précède inconstamment N_1.

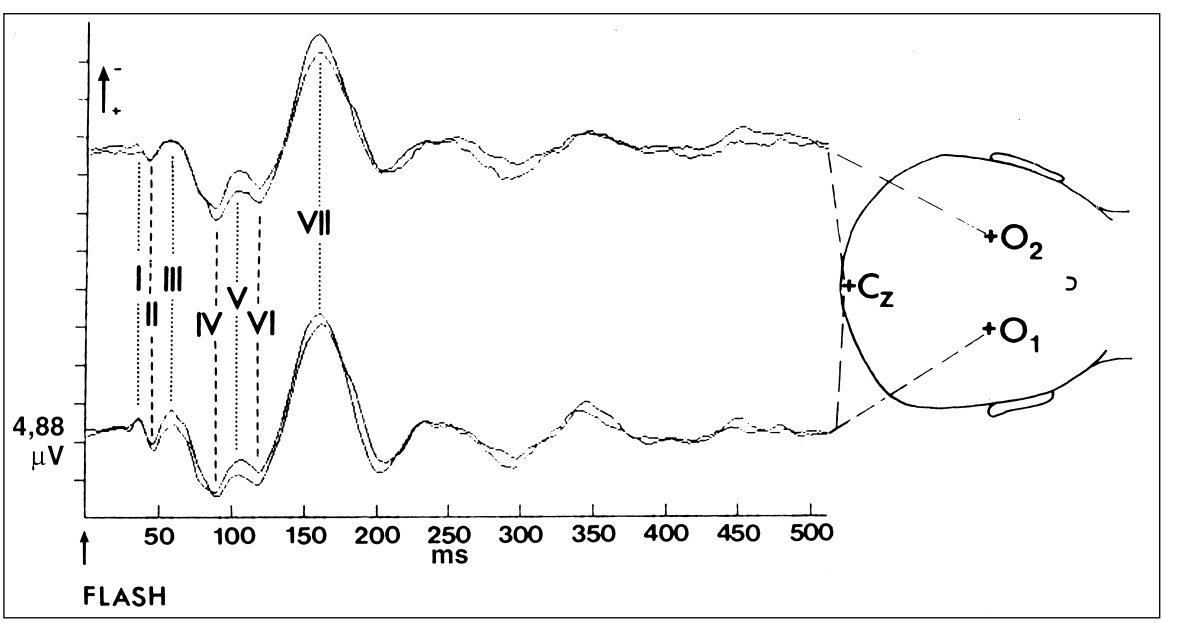


FIGURE 3-16. – Potentiels visuels évoqués par flash. Réponses recueillies en régions occipitales (référence : vertex).

dont les carrés noirs et blancs alternent régulièrement. Leur maturation s'achève à 2 ans pour les réponses au flash [11, 14, 16, 19] et entre 5 et 10 ans pour celles au damier [4].

Les *PEVd* (Figure 3-15) sont constitués d'une réponse plus précoce, dominée par une positivité survenant vers 100 ms, de grande stabilité à la fois intra- et interindividuelle. Cependant leur obtention nécessite une attention soutenue : ils sont, en pratique, impossibles à obtenir chez l'enfant intellectuellement normal avant 2 ou 3 ans, et difficiles à tout âge chez l'enfant déficient intellectuel. De plus, ils exigent l'absence de trouble de réfraction et de la motricité oculaire.

Les *PEVf* (Figure 3-16), de loin les plus utilisés chez l'enfant, sont constitués de 7 pics numérotés de I à VII ; ils surviennent dans les 250 premières millisecondes après le stimulus, s'avèrent d'une grande variabilité à la fois intra- et interindividuelle, en particulier au cours de la période maturative, et subissent une incidence marquée du cycle veille-sommeil-somnolence.

Interprétation et indications

L'étude des PEV est demandée soit devant une malvoyance, soit pour détecter une atteinte des voies visuelles rétro-rétiniennes qu'il y ait ou non malvoyance. Le PEV est un potentiel rétro-rétinien, ce qui nécessite pour son interprétation de tenir compte, d'une part, de l'état des accessoires de l'œil (trouble de réfraction, cataracte, etc.), d'autre part, de l'état de la rétine confirmé au moindre doute par l'électrorétinogramme. L'altération des PEV, sans atteinte de l'ERG, traduit une anomalie des voies visuelles rétro-rétiniennes, de type myélinique ou axonal selon qu'il s'agit d'un retard de latence des pics ou d'un effondrement de leur amplitude. On peut distinguer par ailleurs une atteinte anté-chiasmatique d'une atteinte rétro-chiasmatique :

– lorsque sont altérées les réponses lors de la stimulation monoculaire d'un seul côté, l'atteinte est anté-chiasmatique, au niveau de l'œil ou du nerf optique de ce côté ;

– lorsque les réponses sont asymétriques toujours aux dépens du même lobe occipital, l'atteinte est rétro-chiasmatique (sans que l'on puisse préciser cette fois le côté atteint).

POTENTIELS ÉVOQUÉS SOMESTHÉSIQUES (PES)

Description

L'étude des PES consiste à stimuler un nerf périphérique à l'aide d'un bref choc électrique appliqué sur la peau, et à recueillir la réponse : lors de la stimulation des membres supérieurs (Figure 3-17), en

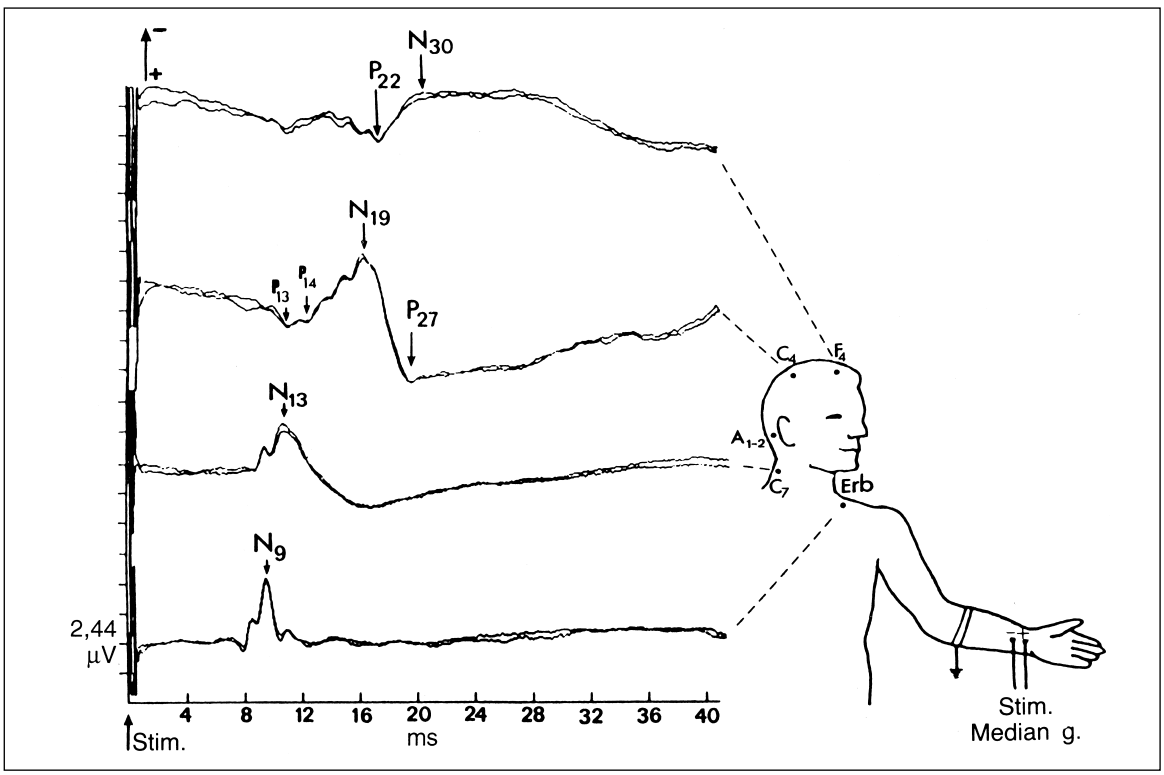


FIGURE 3-17. – Potentiels somesthésiques évoqués par stimulation du médian. Réponses recueillies au point d'Erb gauche, en région cervicale C_6-C_7 et en régions centro-pariétale et frontale droites (référence : oreilles liées) lors de la stimulation du médian gauche au poignet chez un enfant de 9 ans (1,35 m). Les déflexions sont désignées par la lettre N ou P selon qu'elles négatives ou positives, suivie de leur latence moyenne chez l'adulte exprimée en ms.

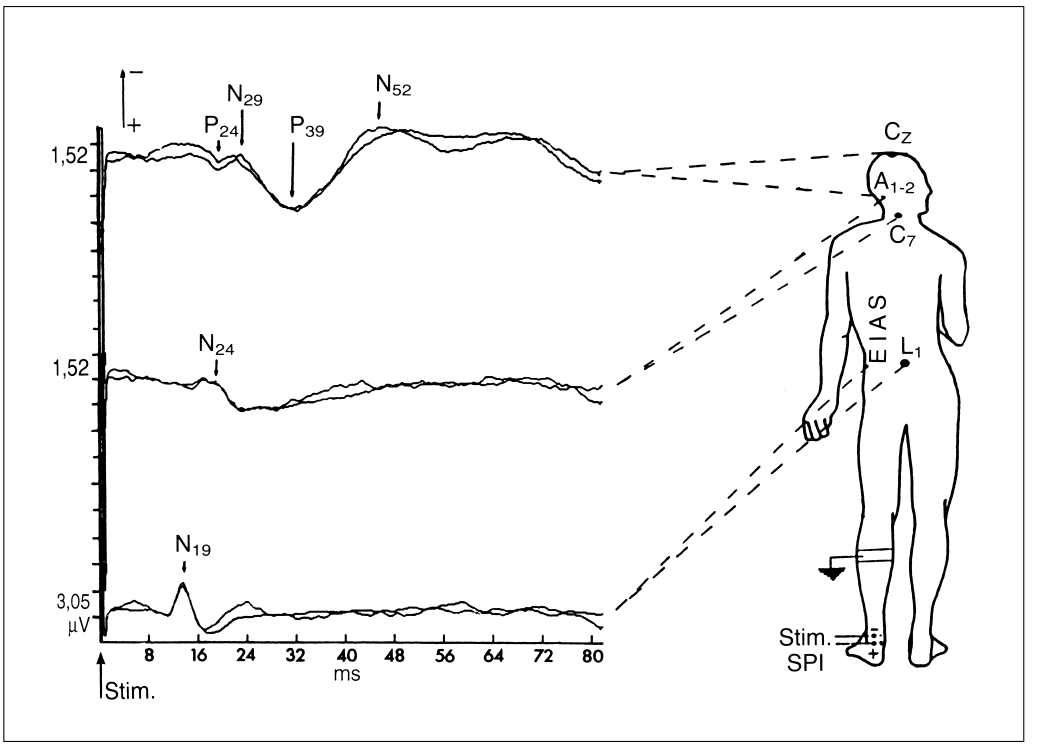


FIGURE 3-18. – Potentiels somesthésiques évoqués par stimulation du sciatique poplité interne (SPI). Réponses recueillies en région lombaire L_1-L_2 (référence : épine iliaque antéro-supérieure), en région cervicale C_6-C_7 et au vertex (référence : oreilles liées) lors de la stimulation à la cheville du SPI gauche chez un enfant de 7 ans (1,20 m). La terminologie des déflexions est identique à celle précisée figure 3-17.

regard du coude, du plexus brachial (point d'Erb), en région cervicale et en regard du cortex centro-pariétal controlatéral ; et lors de la stimulation des membres inférieurs (Figure 3-18), en regard du creux poplité, du cône lombaire, en région cervicale et au vertex. Les seules voies somesthésiques mises en jeu conduisent la sensibilité épicritique et proprioceptive et passent donc par les cordons postérieurs de la moelle. L'endormissement spontané de l'enfant facilite l'obtention des réponses périphériques et spinales mais risque d'induire une diminution d'amplitude, voire, chez de très jeunes enfants, une disparition de la réponse corticale [12] : il est indispensable de toujours contrôler dans la veille une réponse enregistrée anormale dans le sommeil ; ce risque est majoré lors de l'utilisation de prémédication, à proscrire.

Interprétation et indications

L'étude des PES permet de reconnaître une atteinte du système somesthésique au niveau périphérique, cordonale postérieure ou sus-médullaire, qu'elle soit tumorale, dégénérative, toxique, traumatique, inflammatoire, ischémique, anoxique ou malformative. Pour chacun de ces niveaux, l'atteinte se traduit par un retard de latence ou un effondrement d'amplitude des potentiels, selon qu'elle est de nature myélinique ou neuro-axonale : l'interprétation de ces paramètres nécessite de se référer à des abaques établies en fonction de l'âge et de la taille [5, 6, 9, 10, 15, 18].

BIBLIOGRAPHIE

1. BIRCH D, ANDERSON J. Standardized full-field electroretinography : normal values and their variation with age. Arch Ophtalmology, 1992, *110* : 1571-1576.
2. BRIVIO L, GRASSO R, SALVAGGIO A, PRINCIPI N. Brainstem auditory evoked response : maturation of interpeak latency I-V in the first years of life. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1993, *88 (1)* : 28-31.
3. DELTENDRE P, MANSBACH AL. Behaviour of the I-V interwave latency difference of the brainstem auditory evoked potentials across the whole range of click intensities in the paediatric population : demonstration of a major influence of the actual sensation level on the measured central conduction time. Neurophysiol Clin, 1990, *20 S* : 12s.
4. EMMERSON-HANOVER R, SHEARER DE, CREEL DJ, DUSTMAN RE. Pattern reversal evoked potentials : gender differences and age related changes in amplitude and latency. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1994, *92 (2)* : 93-101.
5. GEORGE SR, TAYLOR MJ. Somatosensory evoked potentials in neonates and infants : developmental and normative date. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1991, *80 (2)* : 94-102.
6. GIBSON NA, BREZINOVA V, LEVENE MI. Somatosensory evoked potentials in the term newborn. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1992, *84 (1)* : 26-31.

7. Kriss A, Jeffrey B, Taylor D. The electroretinogram in infants and young children. J Clin Neurophysiol, 1992, *9* : 373-393.
8. Krumholz A, Felix JK, Goldstein PJ et al. Maturation of the brainstem auditory evoked potential in premature infants. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1985, *62* : 124-134.
9. Laureau E, Majnemer A, Rosenblatt B, Riley P. A longitudinal study of short latency somatosensory evoked responses in healthy newborns and infants. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1988, *71 (2)* : 100-108.
10. Laureau E, Marlot D. Somatosensory evoked potentials after median and tibial nerve stimulation in healthy newborns. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1990, *76 (5)* : 453-458.
11. Leaf A, Green C, Esak A et al. Maturation of electroretinograms and visual evoked potentials in preterm infants. Dev Med Child Neurol, 1995, *37* : 814-826.
12. Nakano S, Tsuji S, Matsunaga K, Murai Y. Effects of sleep stage on somatosensory evoked potentials by median nerve stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1995, *96 (5)* : 385-389.
13. Pasman JW, Rotteveel JJ. Intrauterine versus extrauterine maturation of auditory evoked responses. Neurophysiol Clin, 1990, *20 S* : 11s.
14. Pryds O, Greisen G, Trojaborg W. Visual evoked potentials in preterm infants during the first hours of life. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1988, *71 (4)* : 257-265.
15. Taylor MJ, Boor R, Ekert PG. Preterm maturation of the somatosensory evoked potential. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1996, *100 (5)* : 20-27.
16. Taylor MJ, Menkies R, Mac Millan LJ et al. VEPs in normal full term and premature neonates : longitudinal versus cross-sectional data. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1987, *68* : 20-27.
17. Thivierge J. Brainstem auditory evoked response : normative values in children. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1990, *77 (4)* : 309-313.
18. Tranier S, Chevallier B, Lemaigre D et al. Potentiel évoqué somesthésique du membre inférieur chez le nouveau-né prématuré. Neurophysiol Clin, 1990, *20 (6)* : 463-480.
19. Tsuneishi S, Casaer P, Fock JM, Hirano S. Establishment of normal values for flash visual evoked potentials in preterm infants : a longitudinal study with special reference to two components of the N1 wave. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1995, *96 (4)* : 291-299.

Pour en savoir plus :

Guérit JM. Les potentiels évoqués, 3e éd. Paris, Masson, 1998, 399 pages.

Mayer M. ABC de potentiels évoqués et d'électromyographie en pédiatrie. Paris, Masson, 1989, 155 pages.

Mayer M, Guérit JM. Mort encéphalique chez l'enfant : apport des potentiels évoqués. L'évaluation neurophysiologique des comas, de la mort encéphalique et des états végétatifs. Marseille, SOLAL, Octobre 2001 : 331-341.

Mayer M, Lemaitre A, Bompard Y. Intérêt des potentiels évoqués auditifs, visuels et somesthésiques dans le suivi des prématurés. *In* : Pronostic neurologique des prématurés, 3e séminaire GUIGOZ, GENEUP-RP, Deauville 26-27 Septembre 1988. R. Paquereau, Angers, 1989 : 245-274.

LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN

M. MILH

DESCRIPTION GÉNÉRALE

Le LCR est principalement produit par les plexus choroïdes qui tapissent la paroi des ventricules latéraux, du 3e et du 4e ventricule. Il s'agit d'un tissu épithélial richement vascularisé. Les capillaires des plexus choroïdes sont fenêtrés, contrairement aux autres vaisseaux du SNC. La formation du LCR est un processus à la fois passif, par ultrafiltration du plasma, mais aussi actif, par sécrétion de protéines et d'autres molécules via des transporteurs spécifiques au sein des plexus choroïdes.

La production de LCR chez l'adulte sain est d'environ 0,35 ml/min, soit environ 500 ml/jour. Chez l'enfant, la production de LCR est moindre : 25 ml par jour chez le nouveau-né, 75 ml/jour à 1 an, 200 ml/jour à 5 ans environ. De nombreux agents modifient la sécrétion de LCR : hormone natriurétique, vasopressine, sérotonine, dopamine, ainsi que la baisse de température du corps ou l'augmentation de l'osmolarité diminuent la production de LCR, norépinéphrine et toxine cholérique l'augmentent. Les inhibiteurs de l'anydrase carbonique, comme par exemple l'acétazolamide, diminuent la production de LCR de 50 à 100 p. 100 sur des modèles animaux. Cependant, l'isoforme CAIII, la plus représentée dans les plexus choroïdes humains, est la moins sensible à l'acétazolamide, expliquant ses effets cliniques finalement modérés [1].

La circulation du LCR dans le cerveau fait une boucle principale : des ventricules latéraux, il va dans le 3e puis le 4e ventricule, il descend en arrière de la moelle épinière et remonte en avant d'elle. Ensuite il gagne les citernes de la base et gagne la convexité, où il est absorbé par le système ventriculaire. À l'équilibre, l'absorption est égale à la production de LCR. Le taux d'absorption dépend essentiellement de la pression de LCR, qui varie de façon physiologique entre 20 et 50 mmH_2O [2].

Le LCR joue un rôle protecteur pour le cerveau : protection mécanique en absorbant les forces de frottements au cours des mouvements physiologiques de la tête, protection surtout contre les décélérations au cours des traumatismes crâniens, mais aussi protection contre les variations de pression intracrânienne. Le LCR apporte de nombreuses molécules indispensables au fonctionnement cérébral. Enfin, le LCR permet la diffusion d'hormones agissant sur le SNC (p. ex. les hormones hypothalamiques) [5].

ANALYSE DU LCR

Les indications d'analyse du LCR sont nombreuses et ne se limitent pas aux suspicions d'infection du SNC. L'analyse se fait habituellement par ponction lombaire, méthode simple et sans risque majeur.

Les contre-indications à l'analyse du LCR par ponction lombaire (PL) sont rares :

– abcès ou empyème de la région lombaire ;

– risque hémorragique comme une thrombopénie inférieure à 50 000 ;

– risque d'engagement cérébral : ce risque est plus élevé en cas de masse du tronc cérébral ou d'oblitération du 4e ventricule. Généralement, il n'y a pas d'indication à faire une imagerie cérébrale avant PL en l'absence de

signe neurologique focal et/ou de signe d'hypertension intracrânienne [3].

Les complications d'une PL sont assez rares et la plupart du temps bénignes :

– douleurs et paresthésies sur le trajet d'une racine lombaire en cas de ponction trop latérale, sans risque de lésion nerveuse et transitoire ;

– hématome sous-arachnoïdien, sous-dural ou épidural peuvent entraîner une douleur locale et exceptionnellement des signes neurologiques déficitaires (moteurs ou sphinctériens) nécessitant alors une évacuation chirurgicale ;

– infections en cas de faute d'asepsie ;

– syndrome post-PL : céphalées importantes, majorées en position verticale, accompagnées de nausées et vomissements. Elles sont secondaires à la fuite de LCR par le point de ponction et par l'hypotension intracrânienne. Les symptômes sont transitoires (quelques jours) dans la grande majorité des cas. En cas de persistance des symptômes sur plusieurs semaines, le « *blood patch* » semble le traitement le plus utile. L'efficacité des traitements médicamenteux n'est pas démontrée. Pour prévenir la survenue de ce syndrome, il est recommandé d'utiliser des aiguilles atraumatisantes et de petit diamètre. Il est classique de laisser les enfants allongés après une PL, sans que cela ne prévienne le syndrome post-PL [2].

Pression du LCR mesurée par ponction lombaire

Chez l'adulte et l'adolescent, les pressions d'ouverture varient de 120 à 200 mmH_2O. Chez l'enfant plus jeune, la pression normale varie de 60 à 180 mmH_2O, et de 90 à 120 mmH_2O chez le nouveau-né.

Cellularité

Le nombre normal de leucocytes varie de moins de 10/mm^3 chez le nouveau-né prématuré, à moins de 5 chez l'adolescent et l'adulte. Il s'agit de lymphocytes à 70 p. 100 et de monocytes à 30 p. 100. La survenue de crises n'entraîne pas d'augmentation de la cellularité du LCR. La présence d'érythrocytes est la plupart du temps traumatique. La présence de sang rend l'analyse du LCR difficile. Pour retrouver le nombre réel de globules blancs, on utilise le rapport normal entre globules blancs et globules rouges dans le sang, qui est de 1 pour 700 environ.

Glucose

La glycorachie normale est d'environ deux tiers de la glycémie, si celle-ci est normale. L'hypoglycorachie est classiquement observée lors de méningites bactériennes, tuberculeuses ou parasitaires, mais a été aussi rapportée au cours d'infections virales (HSV, VZV), de neurosarcoïdose, de carcinomatose méningée, d'hémorragie sous-arachnoïdienne.

Un déficit de transport du glucose dans le LCR secondaire à une mutation du gène *SLC2A1* est responsable d'une hypoglycorachie relative (rapport inférieur à 0,6), rencontrée dans la maladie de De Vivo.

Tableau 3-II. – Protéinorachie.

Âge	*Valeurs normales de la protéinorachie*
0-28 jours	< 1 g/l
1-4 mois	< 0,7 g/l
4-12 mois	< 0,5 g/l
> 12 mois	< 0,4 g/l

Protéines du LCR

La protéinorachie varie avec l'âge (Tableau 3-II). L'électrophorèse des protéines du LCR montre un taux relatif élevé de préalbumine et bas de gammaglobulines par rapport au sang. De nombreux marqueurs protéiques peuvent être recherchés utilement dans de nombreuses pathologies inflammatoires, tumorales, dégénératives, infectieuses, etc.

Analyses immunologiques

L'augmentation du taux d'immunoglobulines (Ig), particulièrement des IgG, est le reflet de la rupture de la barrière hématoméningée et/ou de la synthèse intrathécale d'Ig.

La distribution normale des Ig du LCR est homogène ou monoclonale [8]. La présence d'un pic oligoclonal est toujours pathologique dans le LCR. L'index d'IgG permet d'affirmer la présence d'une synthèse intrathécale par la formule suivante :

[IgG(LCR)/IgG(plasma)]/[Alb(LCR)/Alb(plasma)]

Les anticorps anti-neuronaux spécifiques peuvent être trouvés dans certaines encéphalites limbiques et ataxies acquises, dont certaines sont d'origine paranéoplasique [6].

Étude du neurométabolisme

Le métabolisme énergétique cérébral peut être étudié via le dosage du lactate et du pyruvate dans le LCR.

La chromatographie des acides aminés du LCR permet, entre autres, de mesurer le taux de glycine et de sérine.

L'étude des neurotransmetteurs peut être effectuée en cas d'encéphalopathie inexpliquée, avec en particulier des crises convulsives et/ou des mouvements anormaux, des crises oculogyres et/ou des crises dysautonomiques [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Cowan F, Whitelaw A. Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow velocity and PCO2 in the newborn infant. Acta Pediatr Scand, 1991, *80* : 22.
2. Ebinger F, Kosel C, Pietz J, Rating D. Strict bed rest following lumbar punction in children and adolescent is of no benefit. Neurology, 2004, *62* : 1003.
3. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med, 2001, *345* : 1727.
4. Hyland K. The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases. Ann Neurol, 2003, *54* : S13.

5. Kozlowski GP. Ventricular route hypothesis and peptide containing structures of the cerebroventricular system. Front Horm Res, 1982, *9* : 105.
6. Vianello M, Vitalini R, Pezzani R et al. The spectrum of antineuronal antibodies in a series of neurological patients. J Neurol Sci, 2004, *220* : 29.
7. Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. Brain, 1960, *83* : 454.
8. Wurster U. The clinical significance of a monoclonal Immunoglobulin band : A follow-up study. Neurology, 2004, *62* : 1237.

IMAGERIE STRUCTURELLE

N. GIRARD, S. CONFORT-GOUNY, A. VIOLA, F. CHAPON, J.-P. RANJEVA, S. PINEAU et Y. LE FUR

INTRODUCTION

L'imagerie en neurologie pédiatrique inclut l'échographie cérébrale pendant la période néonatale, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). L'angiographie cérébrale est la technique vasculaire, beaucoup moins utilisée, et réservée au bilan de malformations vasculaires intracrâniennes qui sont rares chez l'enfant. Dans ce chapitre nous aborderons principalement l'IRM et ses différents types d'acquisition.

Cependant, l'échographie est la méthode d'imagerie de choix utilisée en période fœtale et néonatale. En période fœtale, cette technique apporte des informations morphologiques sur la ligne médiane, les ventricules, les citernes en particulier de la fosse postérieure (cisterna magna), à partir desquelles une anomalie cérébrale peut être suspectée ou diagnostiquée. Ainsi les agénésies du corps calleux, les kystes de la fosse postérieure ou suprasellaire sont aisément reconnus. L'IRM est réalisée en seconde intention lorsque l'échographie n'est pas concluante [15, 19], pour évaluer le retentissement cérébral d'une pathologie donnée [15], ou pour identifier le cortex cérébral qui est difficile à analyser en échographie [12, 13]. Pendant la période néonatale [29], l'échographie transfontanellaire (ETF) est la méthode facile d'accès au cerveau pour identifier une morphologie anormale (malformation, dilatation ventriculaire, hydrocéphalie). Plus difficile est l'accès au tissu anormal car les lésions aiguës (ischémie, hémorragie) se traduisent toutes par une hyperéchogénicité. L'ETF est cependant sensible pour détecter des hémorragies intraventriculaires ou de la zone germinative, des nodules de leucomalacie au stade de nécrose de coagulation et une leucomalacie kystique. En revanche, il est difficile de déterminer si une hyperéchogénicité parenchymateuse est due à un œdème qui peut être transitoire ou à une lésion définitive nécrotique. Les structures profondes (cervelet, tronc cérébral) et superficielles (cortex) sont difficiles à examiner, de telle sorte qu'au final 50 p. 100 des ETF du nouveau-né à terme avec une encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI) sont considérées comme normales, ce qui impose le passage à l'IRM pour faire le bilan lésionnel [16]. De même, dans les maladies métaboliques à révélation néonatale, l'IRM est plus sensible pour identifier les anomalies de la substance blanche [30]. Le Doppler transcrânien permet d'évaluer les anomalies vasculaires, responsables d'accidents vasculaires ischémiques, rencontrées dans la drépanocytose et la thalassémie, avec des implications thérapeutiques comme les transfusions [28], le traitement par hydroxyurée [8, 23, 26] et les greffes de moelle [56].

La tomodensitométrie a été largement délaissée en neurologie. Cependant c'est la seule méthode capable d'identifier de façon formelle des calcifications et une minéralisation que ce soit au niveau du cortex ou des noyaux gris et du thalamus. En effet, chez l'enfant en développement, l'IRM est peu sensible pour identifier calcifications (Figure 3-19) et minéralisation (Figure 3-20).

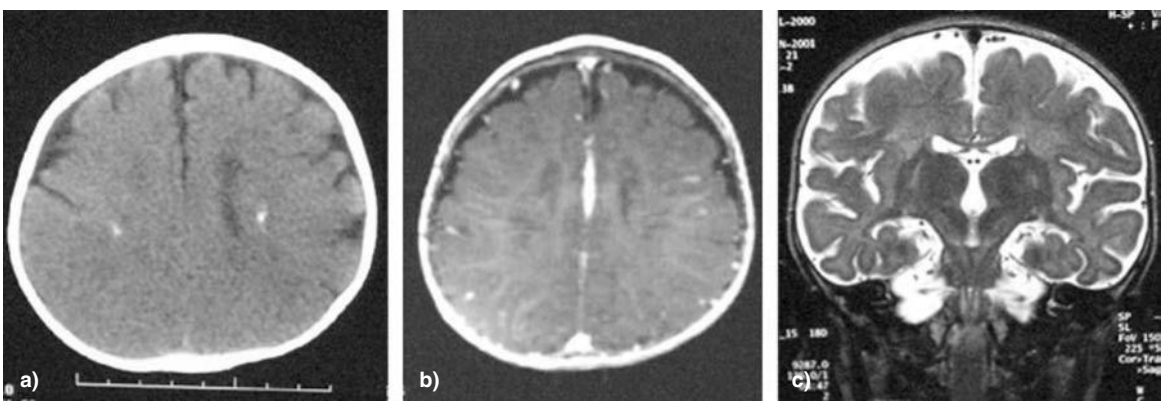


Figure 3-19. – Maladie de Krabbe, 8 mois. **a)** Scanner sans injection ; **b)** T1 axial gadolinium ; **c)** T2 coronal. Calcifications des centres semi ovale impossibles à identifier en IRM. Anomalies diffuses de la substance blanche associées à une atteinte des noyaux gris et du tronc cérébral.

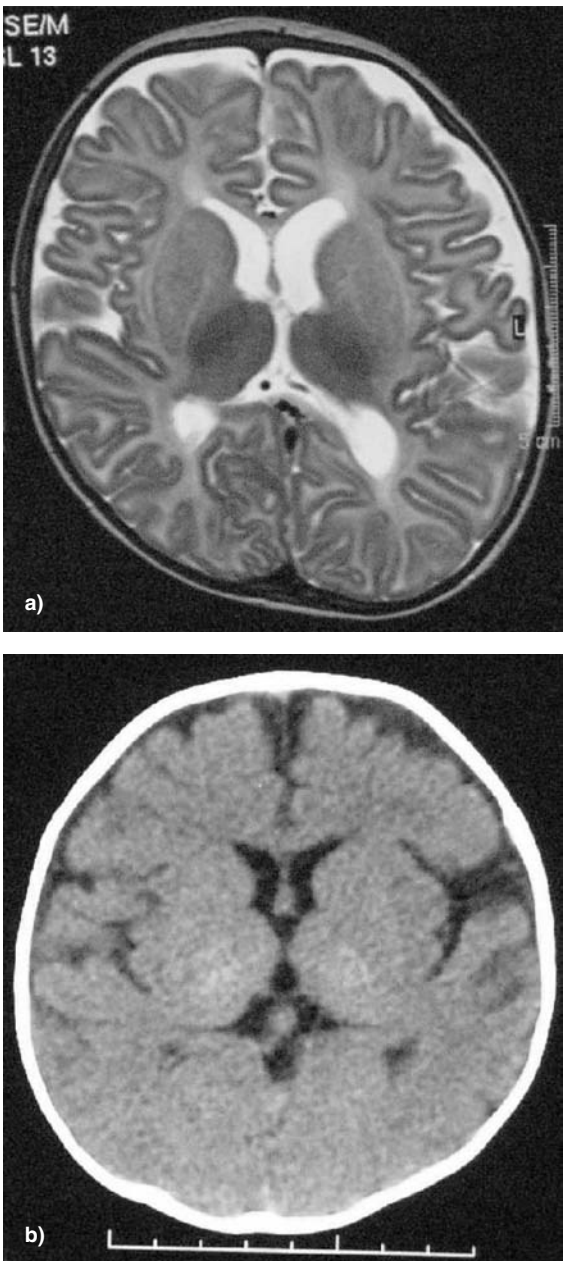


FIGURE 3-20. – Gangliosidose (Gm1), 4 mois. **a)** Image axiale T2 ; **b)** scanner sans injection. Minéralisation des thalamus impossible à identifier en IRM. Noter la maturation anormale des capsules internes.

À noter aussi qu'un œdème (cortex, noyaux gris) peut aussi être facilement identifié (Figure 3-21). De plus c'est actuellement la méthode de référence pour analyser les parois vasculaires grâce à l'apparition des scanners multibarettes, avec possibilité de reconstructions vasculaires 3D artérielle (Figure 3-22) ou veineuse. En effet, si l'IRM donne des informations sur le flux vasculaire, l'identification d'anomalies des parois est difficile comparée au scanner. Des acquisitions de type CT-perfusion

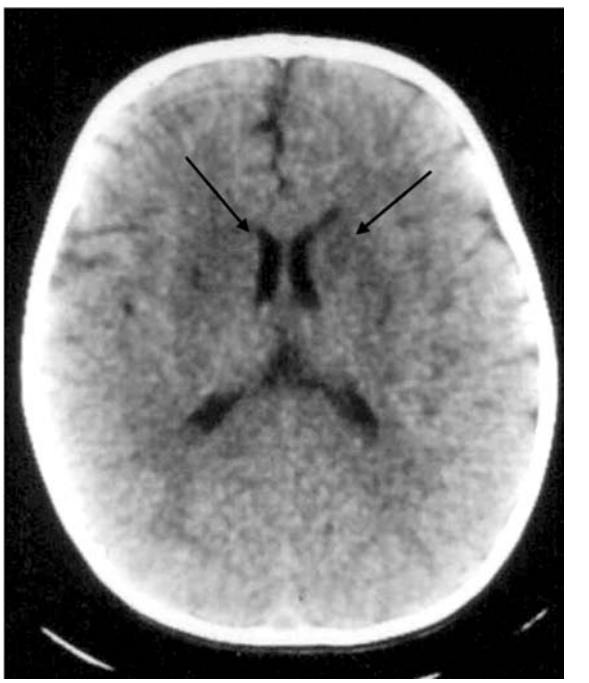


FIGURE 3-21. – Syndrome de Leigh, 6 mois. Scanner sans injection. Aspect hypodense de la tête du noyau caudé de façon bilatérale, des noyaux lenticulaires à prédominance droite, en rapport avec un œdème.

sont également disponibles et faciles à manipuler en termes de post-traitement. Chez le nourrisson et le petit enfant, il faudra adapter le volume et la force d'injection au niveau de l'injecteur automatique du fait de l'utilisation de cathéters de plus petit calibre que ceux utilisés chez l'adulte. Cela est aussi vrai pour l'IRM de perfusion. Les techniques d'étude de la perfusion sont peu utilisées en pédiatrie et pourtant uniques pour l'exploration des tumeurs (*voir* plus loin).

Imagerie par résonance magnétique nucléaire

L'IRM est la technique de choix dans l'exploration des maladies neurologiques, qu'elle soit réalisée en première ou seconde intention après les techniques précédemment décrites. En fonction de ce qui est attendu de l'IRM, on disposera de séquences dites classiques ou bien de techniques plus avancées. Cependant, pour pratiquer les techniques avancées IRM il faut être orienté par la clinique, la biologie et par une autre technique d'imagerie comme le scanner. L'IRM en tant que technique d'imagerie a pour but de caractériser une lésion et aussi d'évaluer les conséquences d'une maladie donnée sur le développement et la maturation cérébrale.

Séquences conventionnelles

Les séquences conventionnelles incluent les acquisitions pondérées T2, T1, FLAIR et T1 gadolinium. Chez

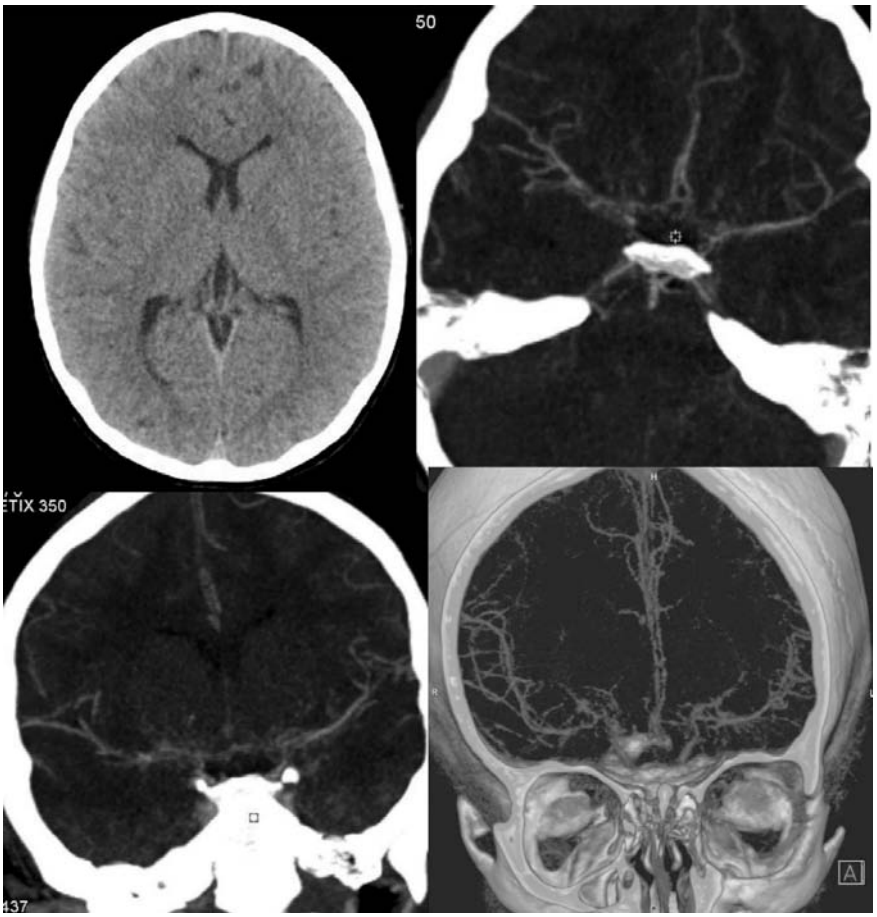


FIGURE 3-22. – Syndrome de moya-moya, 6 ans. Scanner sans et avec injection de type angioscanner. Hypodensités bifrontales sous-corticales dont la distribution anatomique est évocatrice de vascularite. Sténose des terminaisons carotidiennes avec aspect irrégulier des artères sylviennes et des perforantes des noyaux gris.

le nouveau-né et le nourrisson, la séquence spin-écho T2 doit avoir des paramètres adaptés au cerveau immature riche en eau, avec des TR (temps de répétition) et TE (temps d'écho) plus longs que ceux utilisés pour la population adulte. Chez le nourrisson et l'enfant en dessous de 3 ans, la séquence FLAIR est difficile à interpréter en raison du signal paradoxal de cette séquence dans le cerveau en développement [17]. Cette séquence est obligatoire dans l'exploration des maladies de la substance blanche et très efficace pour l'exploration des dysplasies corticales (Figure 3-23). Pour les séquences T1, la technique inversion-récupération est privilégiée pour l'exploration des épilepsies car elle apporte un excellent contraste entre le cortex et la substance blanche. La séquence 3D (de type écho de gradient) est largement utilisée sans ou après gadolinium dans les pathologies épileptogènes [35] et les anomalies du développement cortical (*voir* Figure 3-23), car elle permet une analyse millimétrique voire submillimétrique du cortex. La séquence de susceptibilité (T2 écho de gradient) est utilisée en complément pour évaluer l'existence de calcifications et d'hémorragie récente ou ancienne. L'injection de gadolinium est largement utilisée pour évaluer l'existence d'une rupture de la barrière hématoencéphalique quelle que soit son origine (infectieuse, inflammatoire, tumorale).

Techniques avancées

Les séquences avancées incluent les techniques de diffusion, perfusion et spectrométrie de protons.

Techniques de diffusion

Le principe de l'imagerie de diffusion est d'évaluer la mobilité (diffusion) des molécules d'eau dans les tissus [1]. Les déplacements des molécules d'eau sont modifiés par les facteurs structuraux et physiologiques du milieu étudié. La diffusion n'est pas identique dans les trois plans de l'espace dans le cerveau, qui est un milieu anisotropique (en particulier la substance blanche), de telle sorte que les molécules se déplacent selon une direction préférentielle. La diffusion est caractérisée par un coefficient de diffusion ADC (*apparent diffusion coefficient*)

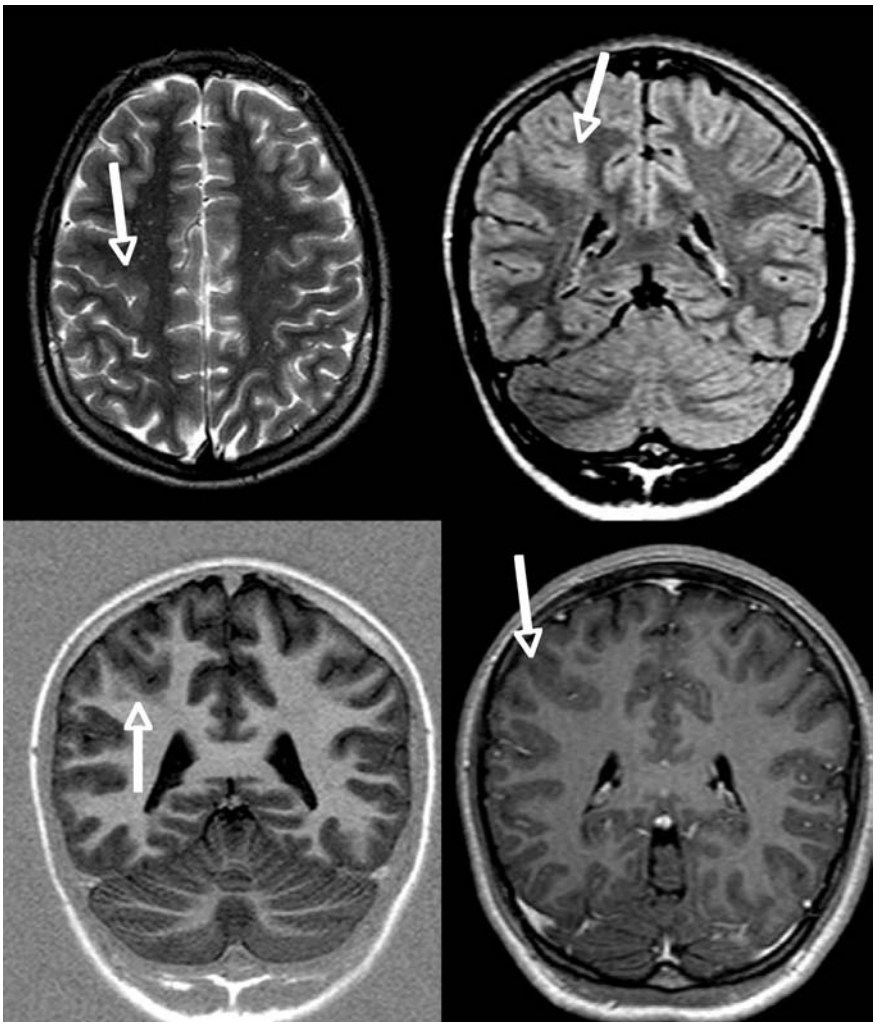


FIGURE 3-23. – Dysplasie corticale focale de type Taylor, 8 ans. IRM en coupes axiale T2, coronale FLAIR, inversion-récupération (IR) et 3D T1 gadolinium. Anomalie de signal focale frontale droite, globalement triangulaire, se continuant vers le ventricule latéral (flèche image FLAIR). La jonction cortex-substance blanche est floue sur l'IR (flèche). Noter l'aspect irrégulier du cortex sus-jacent sur les coupes de 1 mm (flèche) et un faux aspect de cortex épaissi en T2 (flèche).

– qui est la moyenne du signal selon les 3 directions de l'espace – et par le tenseur de diffusion (Figure 3-24). Celui-ci est obtenu lorsque plus de 3 directions sont analysées, à partir de séquences avec au minimum 6 directions non colinéaires, avec mesure de la diffusivité radiale (Dr) représentée par λ2 et λ3 et de la diffusivité axiale ou longitudinale (Da) représentée par λ1. La Da est parallèle à l'axe principal des fibres. La Dr est liée à la pathologie de la substance blanche alors que la Da est représentative de la dégénérescence axonale.

Les séquences utilisées sont des séquences *echoplanar single shot*. La séquence de base dure environ 1 min 30 s avec deux valeurs de b (gradient de diffusion, 500 et 1 000 s/mm^2). Elle étudie la diffusion dans les trois plans de l'espace et les images générées sont des images sans gradient (dites b0), des images TRACE (images de diffusion) et la cartographie ADC (Figure 3-25). La séquence de tenseur de diffusion est plus longue, le temps d'acquisition dépendant du nombre de directions, en pratique courante de 6 à 20 directions, et dure de 5 à 12 min. Elle est acquise avec une seule valeur de b (en général b = 1 000 s/mm^2). Les images générées sont les images b0, de fraction d'anisotropie (FA) qui est un autre paramètre de mesure de la diffusion, les images ADC, les images de codage couleur de l'espace, les images pour chaque diffusivité λ1 à λ3 (*voir* Planche couleur, Figure 3-26). Cette séquence de tenseur de diffusion permet de suivre l'orientation des fibres dans un voxel donné, avec possibilité d'appliquer des algorithmes de traçage de fibres (*fibre tracking*) (*voir* Planche couleur, Figure 3-27).

Au-delà de la technique de tenseur, est actuellement développée la technique de « *q-ball imaging* » (QBI) [39],

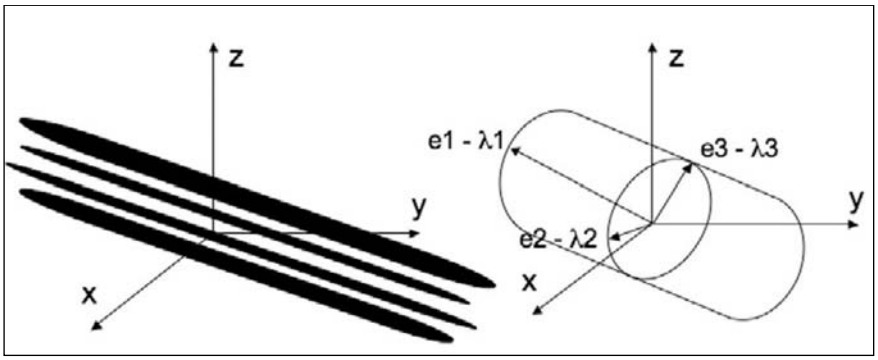


FIGURE 3-24. – Schéma de représentation de la diffusion. La partie gauche du schéma représente l'orientation préférentielle des fibres blanches. La partie droite du schéma indique les valeurs de diffusion. e1-λ1 est l'orientation principale appelée diffusion axiale ou longitudinale. e2-λ2 et e3-λ3 indiquent la diffusion radiale.

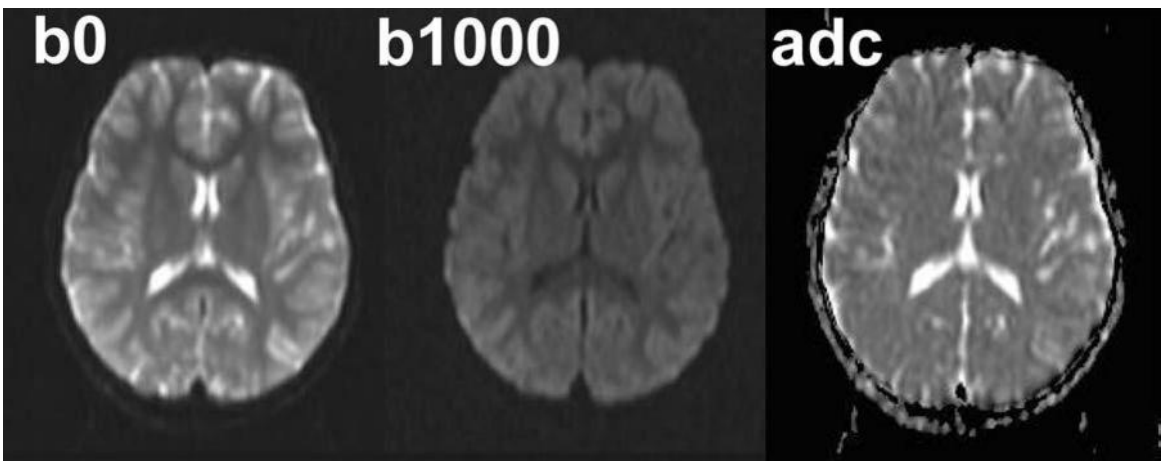


FIGURE 3-25. – Images générées en diffusion selon les trois axes de l'espace, enfant de 8 ans. Image b0, b1000 et cartographie ADC. À noter que la substance est encore un peu intense en ADC (le signal normal hypointense est atteint vers 12 ans).

qui associe plus de directions de codage à des gradients de diffusion plus élevés (3 000 à 9 000 s/mm^2). Cette technique nécessite des hauts champs de 7 tesla.

Techniques de perfusion

Deux types de techniques peuvent être utilisés :

– la *technique de type « arterial spin labeling »* (ASL), seulement disponible à haut champ (au minimum 3 Tesla) et depuis peu ; elle permet d'obtenir une perfusion cérébrale sans injection de produit de contraste et elle est très peu utilisée en pratique courante [9-11] ;

– la *technique avec injection de produit de contraste* qui utilise une séquence T2 écho de gradient (T2*) [21-43] ; elle exploite les changements de signal qui accompagnent un traceur dans le système vasculaire (gadolinium) (*voir* Planche couleur, Figure 3-28). Il existe une perte de signal de 25 p. 100 dans la substance blanche après injection de contraste et génération de cartographie de perfusion, intitulée temps de transit moyen (TTM), ou *time to peak* (TTP), flux sanguin cérébral régional (rCBF), volume sanguin cérébral régional (rCBV).

Spectrométrie de proton [14]

En pratique courante c'est la méthode monovoxel qui est utilisée (*voir* Planche couleur, Figure 3-29), avec une séquence PRESS (*point-resolved spectroscopy*) à la fois en écho court (30 ms) et en écho long (135 ms). Le temps d'acquisition varie de 51 s à 3 min en fonction du nombre de mesures pratiquées pour chaque acquisition. Cependant, hémorragie, calcification et graisse vont entraîner des artéfacts et les volumes d'intérêt doivent être placés à distance, d'où l'importance dans certaines pathologies (tumeurs, hémorragie) d'avoir un scanner avant l'IRM.

La méthode CSI (*chemical shift imaging*) n'est pas utilisée de façon routinière que ce soit en 2D ou 3D. Elle permet de générer des cartographies métaboliques et d'obtenir des spectres voxel par voxel dans une coupe

(2D) (*voir* Planche couleur, Figure 3-29) ou un volume (3D). Les temps d'acquisitions sont plus longs, environ 4 à 6 min pour le CSI 2D et 8 min pour le CSI 3D.

APPLICATIONS CLINIQUES

Développement et maturation cérébrale normale

Les images de diffusion montrent les changements du signal dus à la maturation cérébrale avant les séquences conventionnelles T1 et T2, à la fois pendant la période fœtale et chez le nourrisson [17]. Pendant la vie fœtale, les valeurs d'ADC les plus basses sont au niveau du tronc cérébral, des thalamus et des noyaux gris, comparées aux valeurs dans la substance blanche du fait de la plus haute densité cellulaire et d'un espace cellulaire restreint [47]. En période postnatale l'ADC continue de diminuer au niveau du tronc cérébral (en particulier dans les régions postérieures) [31] et dans la substance blanche du cervelet [41]. Une corrélation négative a été démontrée dans le faisceau cortico-spinal au niveau de la substance blanche de l'aire rolandique [37]. Cette diminution d'ADC s'associe à une augmentation de la FA dans la substance blanche et la substance grise centrale (noyau lenticulaire et thalamus) jusqu'à l'âge de 12 ans et de façon évidente pendant les deux premières années de vie [36, 40]. Les mécanismes responsables de la diminution de l'ADC sont complexes et mal compris [3, 38]. Ils incluent la diminution de l'eau de l'espace extracellulaire qui accompagne les processus de myélinisation, l'augmentation de la surface membranaire par rapport au volume cellulaire, l'augmentation de la concentration des lipides en particulier dans la substance blanche, l'augmentation de la concentration des macromolécules du compartiment intracellulaire et la compaction des gaines de myéline qui accompagne le développement des faisceaux de substance blanche.

Sur le plan métabolique, l'intensité des différents pics observés in vivo par spectrométrie de résonance magnétique (SRM) change en fonction de l'âge et des régions étudiées : il existe donc des variations temporelles et spatiales tout au long de la maturation cérébrale. La maturation cérébrale est caractérisée par une augmentation du NAA et de la Cr (créatine), associée à une diminution concomitante du myoI (myo-inositol-glycine) et des lipides [27]. Un pic de lactate est fréquent chez l'enfant prématuré et à terme, alors qu'il n'est jamais individualisé chez le fœtus normal in utero [28]. L'inositol, considéré comme marqueur astrocytaire, est le pic prédominant de 20 à 28 semaines, et reflète probablement la forte densité de cellules gliales qui se multiplient et se différencient à cette période du développement. Le pic de choline (Cho) est également élevé à cette période et représente les substrats nécessaires à la formation des membranes cellulaires. L'intensité diminue au fur et à mesure que l'incorporation des lipides prend place. La créatine est aussi un marqueur de densité cellulaire et augmente avec la maturation. Le NAA, considéré comme un marqueur neuronal, est également le reflet des cellules progénitrices, des oligodendrocytes immatures et matures [4, 55]. De plus, une augmentation du massif glutamine-glutamate (Glx) a été démontrée au cours de la maturation.

Les variations régionales sont importantes [17]. La concentration de NAA et de Cr est plus élevée dans la substance grise (SG) que dans la substance blanche (SB). La concentration de Cho est plus basse dans la SG que dans la SB. En termes de SB, les pics de NAA et Cho sont plus élevés dans les régions pariéto-occipitales que dans les régions frontales, cela étant dû au fait que les régions postérieures sont myélinisées avant les régions antérieures de telle sorte que l'aspect adulte est atteint en premier dans les régions postérieures. La fosse postérieure a un aspect particulier [25], avec une augmentation rapide du NAA chez le nourrisson et l'enfant et une augmentation rapide de la Cr et des Glx de la période fœtale jusque chez le grand enfant. Le pic de Tau (taurine) augmente chez le nourrisson pour diminuer chez le grand enfant. Le cervelet est caractérisé par la plus importante concentration de Cr et un pic élevé de Glx, Cho, myoI comparé aux hémisphères cérébraux. Il existe aussi des variations régionales dans la fosse postérieure. Les concentrations des métabolites les plus basses se trouvent dans le vermis et les plus hautes dans le tronc cérébral [34].

Diffusion

Le principal paramètre de la diffusion est l'ADC et ses variations permettent d'accéder en partie à la physiopathologie de nombreuses maladies. On distingue classiquement (Figure 3-30) l'œdème cytotoxique caractérisé par une restriction de la diffusion qui se manifeste par une chute de l'ADC (hyposignal) et un hypersignal en diffusion. L'œdème vasogénique est au contraire caractérisé par une expansion de l'espace extracellulaire avec faible restriction de la diffusion, et se manifeste par un ADC élevé et un signal normal ou diminué en diffusion. En pratique, il existe de nombreux facteurs responsables d'une restriction de la diffusion ou d'une expansion du secteur extracellulaire (Tableau 3-III). Une combinaison des deux effets est fréquente.

TABLEAU 3-III. – Principaux facteurs responsables de restriction de la diffusion et d'œdème vasogénique (expansion du secteur extracellulaire).

Principaux facteurs responsables d'une restriction de la diffusion :
– Hypoxie-ischémie
– AVC ischémique
– Traumatisme (lésions axonales diffuses aiguës)
– Tissu tumoral compact
– Abcès à pyogène
– Maladies du neurométabolisme
Principaux facteurs responsables d'un œdème vasogénique :
– Démyélinisation aiguë (sclérose en plaques, ADEM, encéphalite)
– Œdème péritumoral
– Tissu tumoral lâche
– Encéphalopathie postérieure régressive
– Maladies du neurométabolisme
Combinaison des deux :
– Traumatisme
– Encéphalite
– ADEM
– Maladies du neurométabolisme

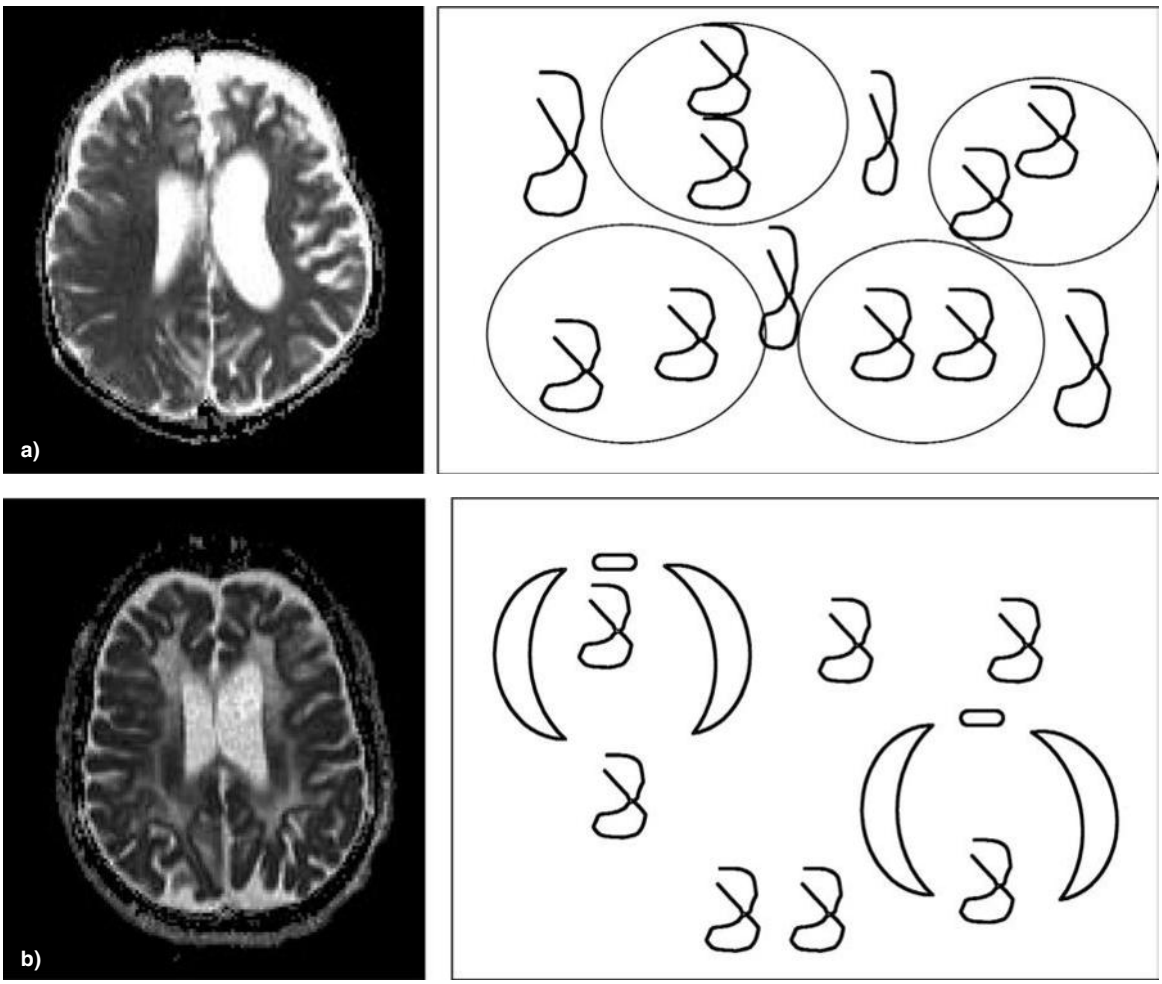


FIGURE 3-30. – Schéma de représentation de l'œdème cytotoxique (**a**) et vasogénique (**b**). **a)** Exemple de cytopathie mitochondriale, enfant de 5 ans avec des lésions dont l'ADC est diminué. **b)** Démyélinisation dans le cadre d'une leucodystrophie métachromatique, ADC augmenté.

Parmi les facteurs responsables de restriction de la diffusion les plus démonstratifs en neurologie pédiatrique sont l'hypoxo-ischémie (Figure 3-31), les réactions cytotoxiques des maladies du neurométabolisme (Figure 3-32), les tumeurs à tissu compact comme le médulloblastome (Figure 3-33) et les abcès (*voir* Figure 3-31). Dans les maladies du neurométabolisme avec décompensation aiguë, la séquence de diffusion est fondamentale car elle permet de détecter des lésions d'âge différent, ce qui oriente vers une maladie générale plutôt qu'une ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée) par exemple, qui est monophasique.

Parmi les facteurs responsables d'une expansion du secteur extracellulaire les plus représentatifs en pédiatrie sont les démyélinisations aiguës (Figure 3-34), et les tumeurs à tissu lâche (*voir* Figure 3-33). Les lésions tumorales qui ont l'ADC le plus élevé sont les DNET (*dysembryoplastic neuro-epithelial tumors*), suivies par les astrocytomes pilocytaires et les gliomes du tronc [7].

Le tenseur de diffusion est en revanche peu utilisé en neurologie pédiatrique. Cependant, comme déjà décrit plus haut, la diffusion radiale est liée à la pathologie de la substance blanche alors que la diffusion axiale est représentative de la dégénérescence axonale. Dans les pathologies de la substance blanche d'origine métabolique ou non, cette technique permettra peut-être de différencier une pathologie purement myélinique d'une pathologie purement axonale (Figure 3-35). De même le traçage de fibres est peu utilisé. Cependant, il est intéressant dans la pathologie tumorale. Dans les tumeurs infiltrantes il sert à déterminer si les fibres blanches sont infiltrées ou seulement refoulées. Cette problématique concerne plus la population adulte pour prédire les récidives [44]. Dans les tumeurs corticales situées en zone fonctionnelle à risque, le DTI (*diffusion tensor imaging*) sert à repérer les faisceaux à risque et ce d'autant qu'il existe un couplage avec l'IRM fonctionnelle (*voir* Planche couleur, Figure 3-36). Cette technique tend à se développer dans le suivi des tumeurs, en particulier de la fosse postérieure où il est parfois difficile de dire s'il existe ou non une infiltration des faisceaux du tronc cérébral sur les séquences conventionnelles [24].

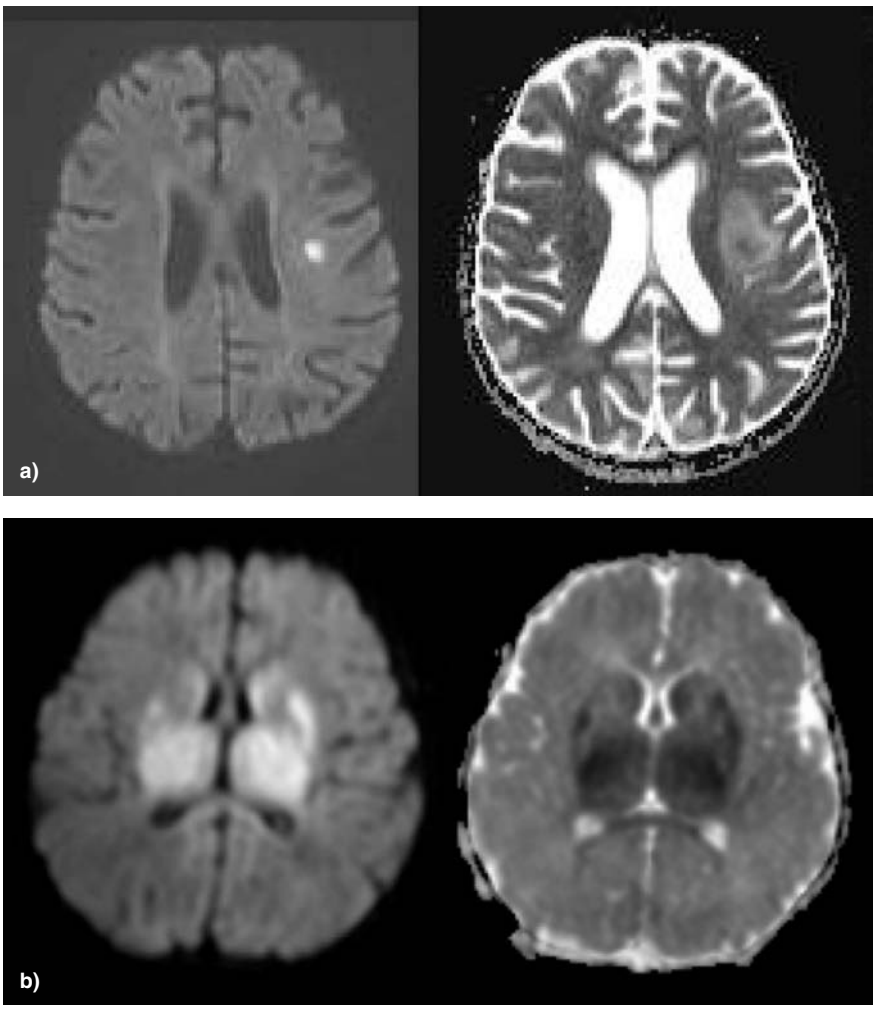


FIGURE 3-31. – Exemples de restriction de la diffusion avec diminution de l'ADC. **a)** Abcès à pyogène dont le centre est hyperintense en diffusion et hypointense en ADC. **b)** Asphyxie périnatale, avec atteinte des noyaux gris et thalamus.

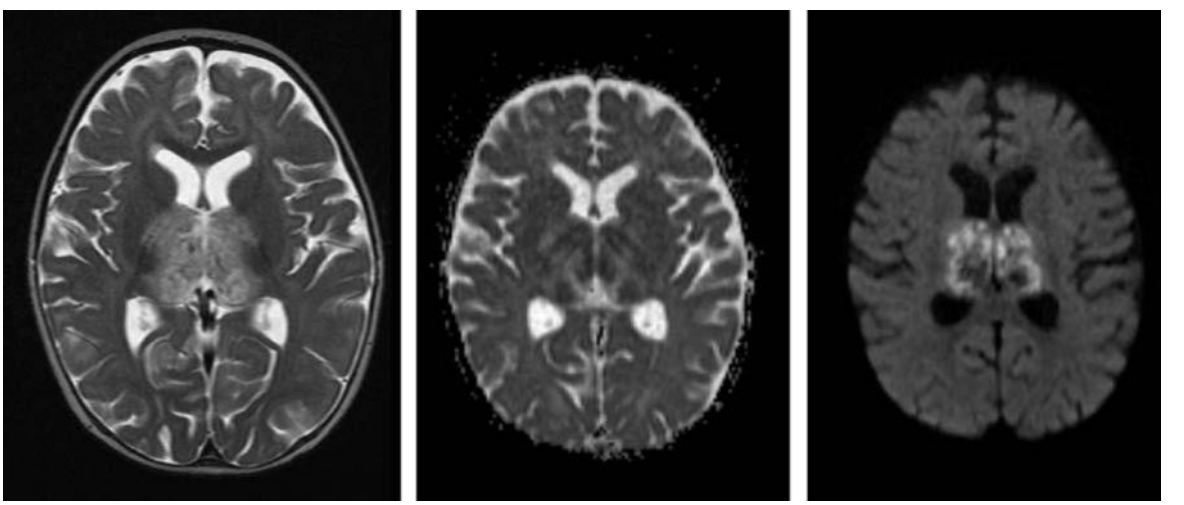


FIGURE 3-32. – Cytopathie mitochondriale, 9 mois. IRM, images axiale T2, ADC et diffusion. Premier épisode de coma après rhinopharyngite. Lésions bilatérales des thalamus. En diffusion, il existe des lésions cytotoxiques et nécrotiques, ce qui élimine une atteinte monophasique (ADEM ou encéphalite).

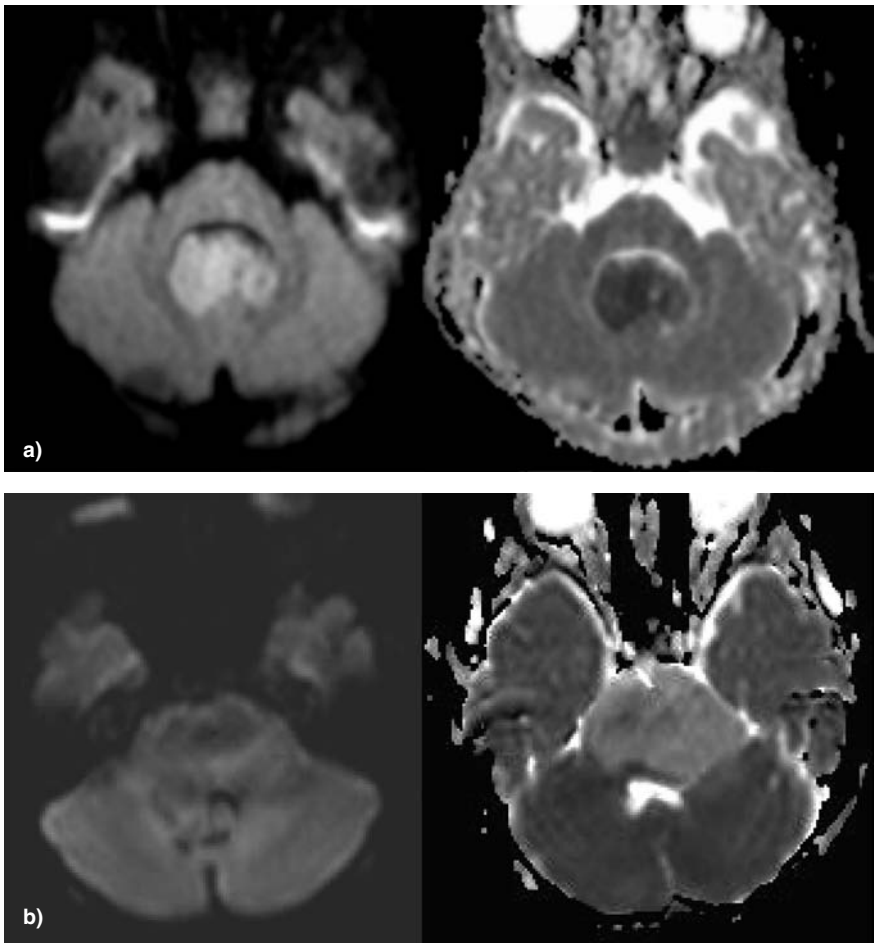


FIGURE 3-33. – Exemples de tumeurs. **a)** Médulloblastome caractérisé par une restriction de la diffusion (hypointense ADC, hyperintense diffusion, tissu tumoral compact). **b)** Gliome du tronc caractérisé par un ADC élevé (hypointense diffusion, hyperintense ADC, tissu tumoral lâche).

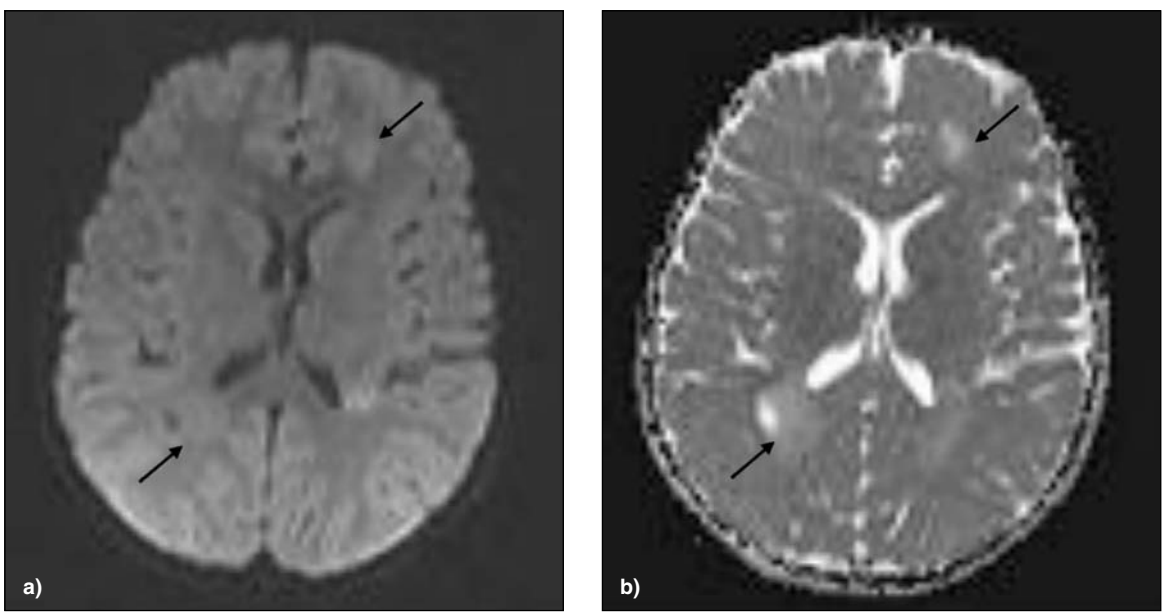


FIGURE 3-34. – Neuro-Behçet, 12 ans. Images axiale diffusion (**a**) et ADC (**b**). Atteinte de la substance blanche périventriculaire, sous la forme de nodules dont l'ADC est élevé.

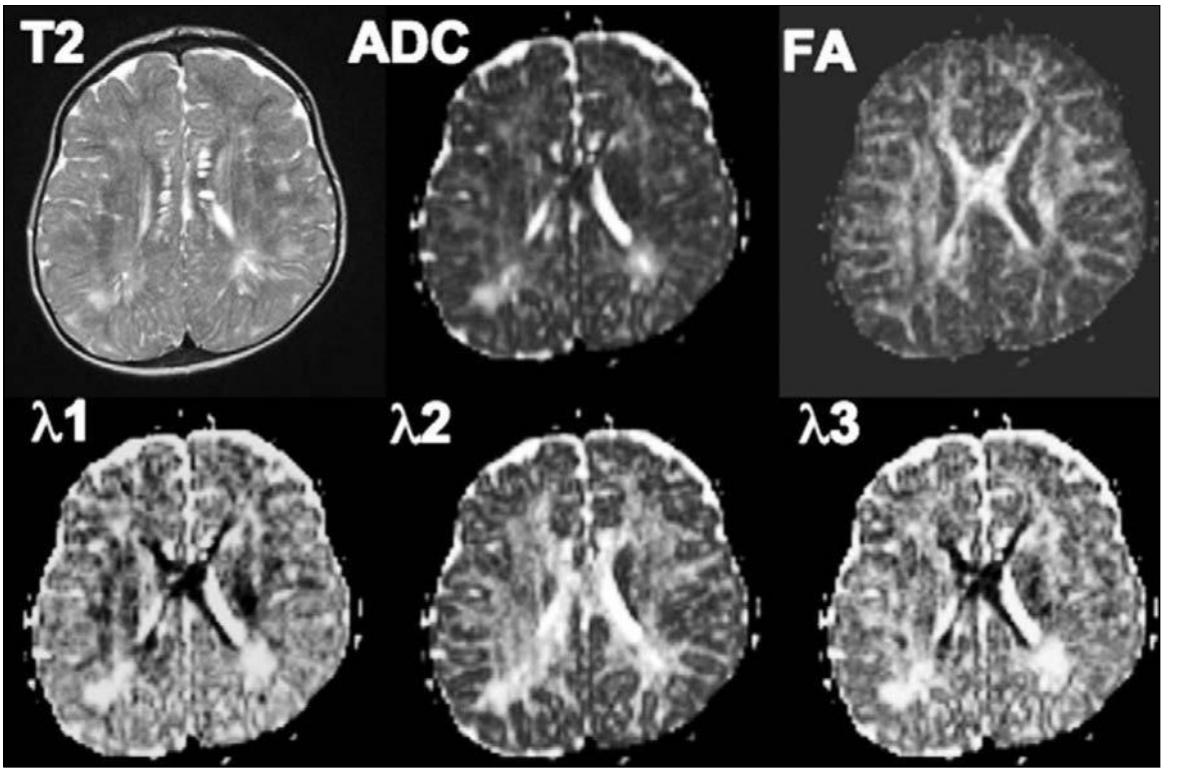


FIGURE 3-35. – Mucopolysaccharidose type II, 13 mois. IRM, coupes axiales T2, ADC, FA, λ1, λ2, λ3. Dilatation des espaces de Virchow-Robin de façon diffuse au niveau de la substance blanche et du corps calleux. Anomalies de la myélinisation sous-corticale, pariétale droite, hyperintense en pondération T2, ADC. Ces anomalies sont caractérisées par une faible fraction d'anisotropie avec atteinte de la diffusivité longitudinale et radiale. Cela implique qu'il existe à la fois une atteinte de la myéline et une atteinte axonale.

Perfusion

La technique de perfusion avec injection de contraste est peu utilisée en pédiatrie et pourtant très intéressante dans l'analyse des masses intracrâniennes, en particulier tumorales. Un rehaussement par le produit de contraste peut être dû à une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE) ou à une néoangiogenèse. La rupture de la BHE en pathologie tumorale est secondaire soit à la destruction des capillaires normaux par la tumeur, soit à la paroi anormale de capillaires anormaux entraînant une augmentation de la perméabilité. Le rehaussement n'est pas synonyme de tumeurs malignes, puisque les astrocytomes pilocytaires, les DNET et les papillomes sont rehaussés par le contraste et sont bénins. Une rupture de la BHE se traduit par un dépassement de la ligne de base et est caractéristique de l'astrocytome pilocytaire (*voir* Planche couleur, Figure 3-37), d'autant que le CBV est bas comparé au tissu sain [7, 22]. De même la couronne d'un abcès est caractérisée par une rupture de la BHE avec un CBV identique au parenchyme sain. La néoangiogenèse se traduit par une augmentation du rCBV (*voir* Planche couleur, Figure 3-38) mais sans corrélation avec le grade histologique de la tumeur, à la différence de ce qui est décrit dans la population adulte. Il a été décrit une augmentation du CBF [2, 53] dans les tumeurs de haut grade. En revanche dans le suivi tumoral [52], le CBV est plus élevé dans les tumeurs progressives comparé aux tumeurs stables sous traitement. Les DNET, tuber et hamartome du plancher du V3 ont les rCBV les plus bas. Pour les autres tumeurs, en particulier de la fosse postérieure, il n'y a pas de différence significative entre les différents types de tumeur.

Spectrométrie de résonance magnétique (SRM)

La SRM est utilisée principalement dans le bilan des tumeurs cérébrales, de l'hypoxo-ischémie néonatale et dans les maladies dysmyélinisantes, qu'elles entraînent ou non une leucodystrophie.

En ce qui concerne les tumeurs cérébrales, la littérature est pauvre pour la population pédiatrique dans le bilan initial et le diagnostic positif : 60 patients pour l'étude de Panigrahy et coll. [42], 17 patients pour les tumeurs de la fosse postérieure pour l'étude de Schneider et coll. [48, 49], 22 patients avec DNET pour une population pédiatrique et adulte dans l'étude de Bulakbasi et coll. [5]. L'intensité de la choline n'est pas corrélée au grade histologique en pathologie tumorale pédiatrique. Les différentes tumeurs cérébrales de la fosse postérieure ont un profil métabolique différent. Le médulloblastome est caractérisé par un pic élevé de Cho et Tau, l'épendymome par un pic élevé de myoI et un NAA très bas, le gliome du tronc cérébral par un pic élevé de Cho et myoI, et l'astro-

cytome pilocytaire par un pic élevé de Cho, la présence de lactate, un pic bas de Cr et NAA. La SRM couplée aux valeurs d'ADC permet de différencier les quatre types de tumeur [48]. Le glioblastome chez l'enfant est caractérisé par la présence d'alanine (Ala), de glycine et de Glx [42]. Le papillome du plexus choroïde a la concentration de myoI la plus élevée, le carcinome du plexus choroïde le pic de Cho le plus élevé, et le germinome la concentration de Glx la plus élevée [42]. La Cr est diminuée dans les tumeurs de haut grade [54]. En ce qui concerne les tumeurs épileptogènes (oligodendrogliome versus DNET versus ganglioglome), il n'y a pas d'étude rapportée. Une élévation du myoI est décrite dans les DNET [5], avec une chute non significative du NAA. Dans la neurofibromatose de type I (NF1), la SRM permet de différencier les lésions focales hyperintenses en T2 des tumeurs gliales. Dans le gliome, le rapport Cho/tCr est supérieur à 2 avec une forte chute du NAA, alors que les lésions focales ont un rapport compris entre 1,3 et 2 et un NAA normal [20]. Peu d'études existent dans le suivi des tumeurs. Dans les tumeurs progressives, il existe une augmentation de Cho supérieure à 20 p. 100 comparé aux tumeurs stabilisées [52] associée à une augmentation du CBV. Dans les gliomes du tronc cérébral, une augmentation de Cho et du rapport Cho/NAA est rapportée malgré une amélioration clinique [51].

Dans l'hypoxo-ischémie néonatale, la SRM aurait un rôle pronostique avec cependant des résultats divergents. Les cas de mauvais pronostic sont caractérisés par une chute du rapport NAA/Cho par diminution du NAA pour Shu et coll. [50], une augmentation du myoI et la présence de lactates pour Robertson et coll. [45], une chute du rapport NAA/Cho et une élévation du raport Lac/NAA pour Roelants-Van Rijn et coll. [46]. La sévérité de l'encéphalopathie hypoxo-ischémique est corrélée à l'élévation des Glx et de la glycine pour Malik et coll. [32]. Quoi qu'il en soit, en pratique les cas graves sont caractérisés par un pic de lactate important, des Glx élevés, et la présence de glycine (Figure 3-39). Cependant, dans les maladies innées du métabolisme cérébral à révélation néonatale souvent associées à une souffrance fœtale aiguë, la distinction entre hypoxo-ischémie et maladie métabolique est peu probable et il faudra toujours faire référence à la distribution anatomique des lésions cérébrales. Dans certains cas, la SRM peut avoir un rôle diagnostique en mettant en évidence un pic anormal spécifique (Figure 3-40).

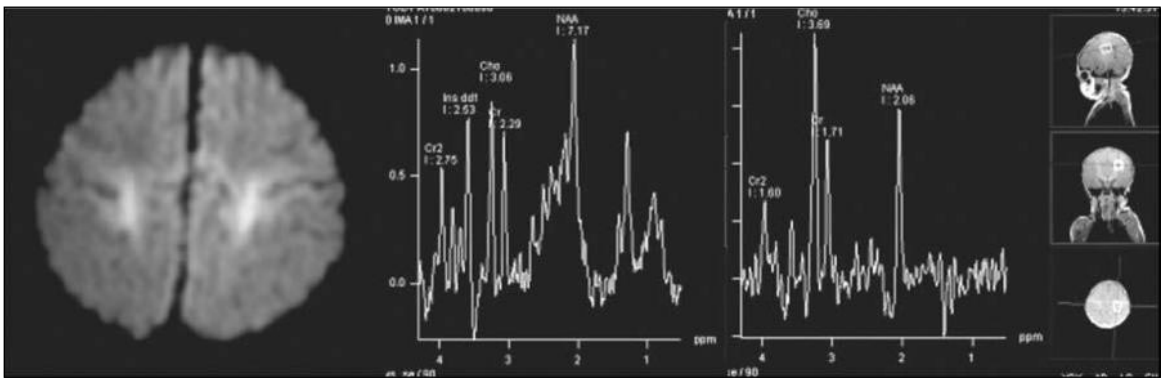


FIGURE 3-39. – Asphyxie périnatale sévère, nouveau-né âgé de 3 jours. Coupe axiale diffusion, SRM monovoxel écho court et écho long. Lésions cytotoxiques de la substance blanche de l'aire rolandique. En SRM, il existe une accumulation de lactates, un massif GLX élevé et la présence de glycine.

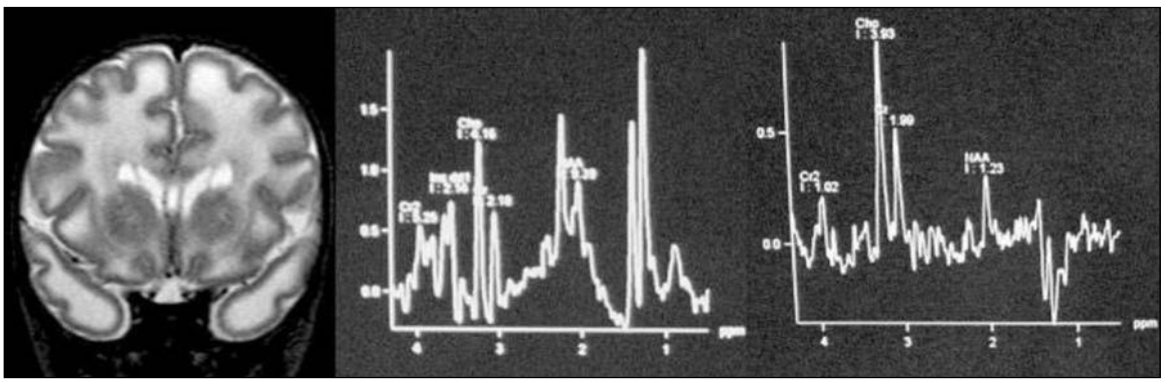


FIGURE 3-40. – Nouveau-né à J1. Coupe coronale T2, SRM écho court et écho long. Déficit en pyruvate carboxylase. Présence de kystes paraventriculaires et d'un aspect spongiforme de la substance blanche frontale et temporale. En SRM, accumulation de lactates et présence d'un pic anormal à 2,4 ppm assigné au pyruvate.

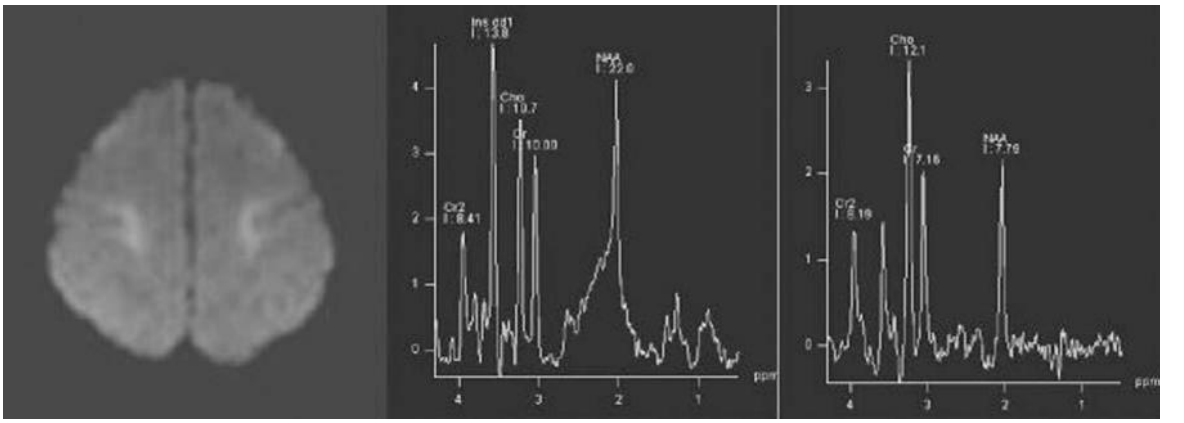


FIGURE 3-41. – Nouveau-né de 3 jours de vie, sans asphyxie périnatale, présentant des convulsions et une hyperglycinémie sans cétose. Coupe axiale diffusion, SRM écho court et écho long. Lésions cytotoxiques de la substance blanche de l'aire centrale. En SRM, l'accumulation de lactate est discrète. Le métabolite prédominant est l'inositol par accumulation de glycine.

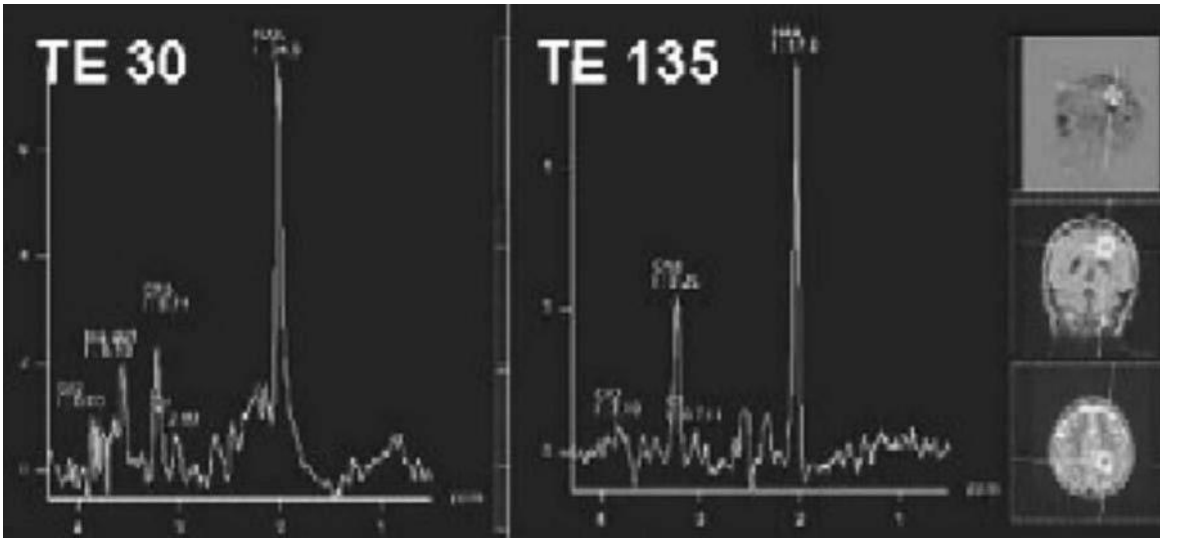


FIGURE 3-42. – SRM d'un déficit en créatine, écho court et écho long. Le pic de créatine n'est pas identifiable.

Dans la pathologie innée du métabolisme cérébral, la littérature est plus profuse avec découverte de nouvelles maladies. La SRM dans ces maladies innées peut mettre en évidence dans de rares cas un pic anormal spécifique, comme dans la maladie de Canavan où le NAA est élevé et prédominant, l'hyperglycinémie sans cétose où le pic de myoI-Gly est très élevé (Figure 3-41), la maladie des polyols avec accumulation de D-arabinitol et de ribitol, la présence de pyruvate dans les déficits en pyruvate carboxylase. Au contraire, dans d'autres maladies toujours très rares, un métabolite est absent comme dans les déficits en créatine (Figure 3-42) ou dans les déficits en biosynthèse du NAA [33]. Dans la plupart des cas, la SRM est réalisée pour évaluer les conséquences d'une maladie donnée sur le métabolisme cérébral afin d'approcher la physiopathologie de cette maladie. En effet, démyélinisation, gliose et problèmes énergétiques sont rencontrées dans ces pathologies. Ainsi les analyses en composantes principales permettent-elles de séparer les maladies lysosomales des maladies peroxysomales [6]. Les maladies lysosomales sont caractérisées par une augmentation de l'inositol, ce qui pourrait refléter la gliose et la prolifération astrocytaire rencontrées dans ces maladies (Figure 3-43). Les maladies peroxysomales ont une tendance à l'augmentation des lipides et de la choline. L'adrénoleucodystrophie est caractérisée au cours de son évolution par une augmentation des lipides, pouvant traduire une démyélinisation rapide et/ou une accumulation cérébrale d'acides gras à très longue chaîne.

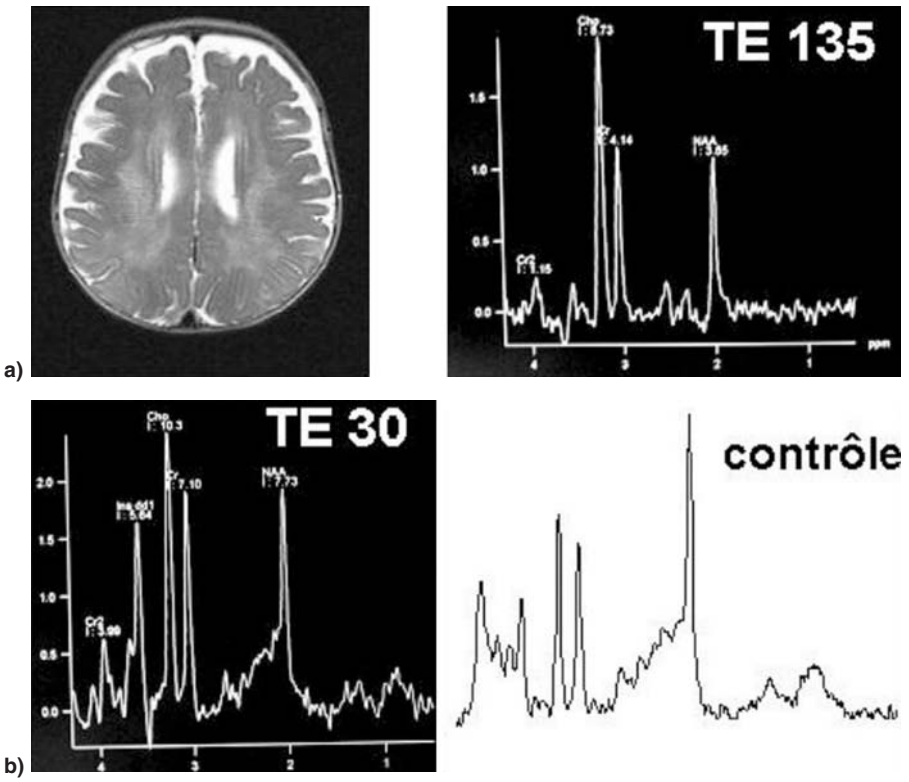


FIGURE 3-43. – Maladie de Krabbe, 5 mois. **a)** Coupe axiale T2, SRM écho long ; **b)** SRM écho court et contrôle au même âge. Anomalies de la substance diffuses, périventriculaires. En SRM, l'inositol est augmenté comparé au spectre contrôle.

CONCLUSION

L'IRM est la méthode de choix pour évaluer les pathologies neurologiques en complément des autres modalités d'imagerie. Les acquisitions multimodales permettent l'approche structurale par les techniques de diffusion et l'approche métabolique par la SRM.

BIBIOGRAPHIE

1. ALEXANDER AL, LEE JE, LAZAR M et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. Neuroimage, 2007, *34 (1) :* 61-73.
2. BALL WS Jr, HOLLAND SK. Perfusion imaging in the pediatric patient. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2001, *9 (1)* : 207-230.
3. BEAULIEU C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. NMR Biomed, 2002, *15 (7-8)* : 435-455.
4. BHAKOO KK, PEARCE D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes : implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. J Neurochem, 2000, *74 (1)* : 254-262.
5. BULAKBASI N, KOCAOGLU M, SANAL TH, TAYFUN C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors : proton MR spectroscopy, diffusion and perfusion characteristics. Neuroradiology, 2007, *49 (10)* : 805-812.
6. CHABROL B, SALVAN AM, CONFORT-GOUNY S et al. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the brain differentiates the inborn metabolic encephalopathies in children. C R Acad Sci III, 1995, *318 (9)* : 985-992.
7. COMBAZ X, GIRARD N, SCAVARDA D et al. Imaging of brain tumors in children. J Neuroradiol, 2008, *35 (5)* : 261-267.
8. DE MONTALEMBERT M. Hydroxyurea treatment in patients affected with sickle cell anemia : Efficacy and safety. Transfus Clin Biol, 2008, *15 (1-2)* : 34-38.
9. DEIBLER AR, POLLOCK JM, KRAFT RA et al. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 1 : Technique and Artifacts. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, *29 (7)* : 1228-1234.
10. DEIBLER AR, POLLOCK JM, KRAFT RA et al. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 2 : Hypoperfusion Patterns. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, *29 (7)* : 1235-1241.
11. DEIBLER AR, POLLOCK JM, KRAFT RA et al. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 3 : Hyperperfusion Patterns. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, *29 (7)* : 1428-1435.
12. FOGLIARINI C, CHAUMOITRE K, CHAPON F et al. Assessment of cortical maturation with prenatal MRI. Part II : abnormalities of cortical maturation. Eur Radiol, 2005, *15 (9)* : 1781-1789.
13. FOGLIARINI C, CHAUMOITRE K, CHAPON F et al. Assessment of cortical maturation with prenatal MRI. Part I : Normal cortical maturation. Eur Radiol, 2005, *15 (8)* : 1671-1685.
14. GALANAUD D, NICOLI F, CONFORT-GOUNY S et al. Brain magnetic resonance spectroscopy. J Radiol, 2007, *88 (3 Pt 2)* : 483-496.
15. GIRARD N, CHAUMOITRE K, CONFORT-GOUNY S et al. Magnetic resonance imaging and the detection of fetal brain anomalies, injury, and physiologic adaptations. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006, *18 (2)* : 164-176.
16. GIRARD N, CHAUMOITRE K, MILLET V et al. Imaging of neonatal neurological disorders. J Radiol, 2003, *84 (5)* : 547-578.
17. GIRARD N, CONFORT-GOUNY S, SCHNEIDER J et al. MR imaging of brain maturation. J Neuroradiol, 2007, *34 (5)* : 290-310.
18. GIRARD N, FOGLIARINI C, VIOLA A et al. MRS of normal and impaired fetal brain development. Eur J Radiol, 2006, *57 (2)* : 217-225.
19. GIRARD N, HUISMAN TAGM. Fetal magnetic resonance imaging of the central nervous system. *In* : P Tortori-Donati, A Ross. Pediatric neuroradiology brain. Berlinb Springerb 2005 : 1219-1253.

20. Gonen O, Wang ZJ, Viswanathan AK et al. Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, *20 (7)* : 1333-1341.
21. Grand S, Lefournier V, Krainik A et al. MR and CT perfusion imaging of the brain : principles and clinical applications. J Radiol, 2007, *88 (3 Pt 2)* : 444-471.
22. Grand SD, Kremer S, Tropres IM et al. Perfusion-sensitive MRI of pilocytic astrocytomas : initial results. Neuroradiology, 2007, *49 (7)* : 545-550.
23. Gulbis B, Haberman D, Dufour D et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events : the Belgian experience. Blood, 2005, *105 (7)* : 2685-2690.
24. Helton KJ, Phillips NS, Khan RB et al. Diffusion tensor imaging of tract involvement in children with pontine tumors. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, *27 (4)* : 786-793.
25. Kato T, Nishina M, Matsushita K et al. Neuronal maturation and N-acetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains. Brain Dev, 1997, *19 (2)* : 131-133.
26. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC et al. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer, 2006, *47 (7)* : 894-900.
27. Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B et al. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med, 2002, *48 (6)* : 949-958.
28. Lee MT, Piomelli S, Granger S et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) : extended follow-up and final results. Blood, 2006, *108 (3)* : 847-852.
29. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early Hum Dev, 2006, *82 (12)* : 827-835.
30. Leijser LM, de Vries LS, Rutherford MA et al. Cranial ultrasound in metabolic disorders presenting in the neonatal period : characteristic features and comparison with MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, *28 (7)* : 1223-1231.
31. Lovblad KO, Schneider J, Ruoss K et al. Isotropic apparent diffusion coefficient mapping of postnatal cerebral development. Neuroradiology, 2003, *45 (6)* : 400-403.
32. Malik GK, Pandey M, Kumar R et al. MR imaging and in vivo proton spectroscopy of the brain in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Eur J Radiol, 2002, *43 (1)* : 6-13.
33. Martin E, Capone A, Schneider J et al. Absence of N-acetylaspartate in the human brain : impact on neurospectroscopy ? Ann Neurol, 2001, *49 (4)* : 518-521.
34. Mascalchi M, Brugnoli R, Guerrini L et al. Single-voxel long TE 1H-MR spectroscopy of the normal brainstem and cerebellum. J Magn Reson Imaging, 2002, *16 (5)* : 532-537.
35. McGonigal A, Bartolomei F, Regis J et al. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. Brain, 2007, *130 (Pt 12)* : 3169-3183.
36. McGraw P, Liang L, Provenzale JM. Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging. AJR Am J Roentgenol, 2002, *179 (6)* : 1515-1522.
37. Miller JH, McKinstry RC, Philip JV et al. Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation : a guide to structural development and myelination. AJR Am J Roentgenol, 2003, *180 (3)* : 851-859.
38. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. Neuron, 2006, *51 (5)* : 527-539.
39. Mukherjee P, Hess CP, Xu D et al. Development and initial evaluation of 7-T q-ball imaging of the human brain. Magn Reson Imaging, 2008, *26 (2)* : 171-180.
40. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, *23 (9)* : 1445-1456.
41. Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC et al. Normal brain in human newborns : apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. Radiology, 1998, *209 (1)* : 57-66.
42. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I et al. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors : preoperative diagnosis and characterization. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, *27 (3)* : 560-572.
43. Payen JF, Lefournier V, Barbier E et al. Brain perfusion and metabolism imaging techniques. Ann Fr Anesth Reanim, 2006, *25 (7)* : 722-728.
44. Price SJ, Jena R, Burnet NG et al. Predicting patterns of glioma recurrence using diffusion tensor imaging. Eur Radiol, 2007, *17 (7)* : 1675-1684.
45. Robertson NJ, Lewis RH, Cowan FM et al. Early increases in brain myo-inositol measured by proton magnetic resonance spectroscopy in term infants with neonatal encephalopathy. Pediatr Res, 2001, *50 (6)* : 692-700.
46. Roelants-Van Rijn AM, van der Grond J, de Vries LS, Groenendaal F. Value of (1)H-MRS using different echo times in neonates with cerebral hypoxia-ischemia. Pediatr Res, 2001, *49 (3)* : 356-362.
47. Schneider JF, Confort-Gouny S, Le Fur Y et al. Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. Eur Radiol, 2007, *17 (9)* : 2422-2429.
48. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. J Magn Reson Imaging, 2007, *26 (6)* : 1390-1398.
49. Schneider JF, Viola A, Confort-Gouny S et al. Infratentorial pediatric brain tumors : the value of new imaging modalities. J Neuroradiol, 2007, *34 (1)* : 49-58.
50. Shu SK, Ashwal S, Holshouser BA et al. Prognostic value of 1H-MRS in perinatal CNS insults. Pediatr Neurol, 1997, *17 (4)* : 309-318.
51. Thakur SB, Karimi S, Dunkel IJ et al. Longitudinal MR spectroscopic imaging of pediatric diffuse pontine tumors to assess tumor aggression and progression. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, *27 (4)* : 806-809.
52. Tzika AA, Astrakas LG, Zarifi MK et al. Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. Cancer, 2004, *100 (6)* : 1246-1256.
53. Tzika AA, Vajapeyam S, Barnes PD. Multivoxel proton MR spectroscopy and hemodynamic MR imaging of childhood brain tumors : preliminary observations. AJNR Am J Neuroradiol, 1997, *18 (2)* : 203-218.
54. Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L et al. Neuroimaging in pediatric brain tumors : Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, *23 (2)* : 322-333.
55. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci, 1993, *13 (3)* : 981-989.
56. Walters MC, Quirolo L, Trachtenberg ET et al. Sibling donor cord blood transplantation for thalassemia major : Experience of the Sibling Donor Cord Blood Program. Ann N Y Acad Sci, 2005, *1054* : 206-213.

IMAGERIE FONCTIONNELLE CÉRÉBRALE

C. CHIRON

L'imagerie fonctionnelle cérébrale consiste en des méthodes d'exploration non invasives qui ont connu un important essor depuis 15 ans et dont les trois principales sont le SPECT (*single photon emission computed tomography*, tomographie d'émission monophotonique), la TEP (tomographie d'émission de positons) et l'IRMf (IRM fonctionnelle). Elles sont surtout utilisées dans les épilepsies préchirurgicales pour aider à localiser la zone épileptogène et les régions fonctionnelles, mais elles ont

également un intérêt pour l'étude de la maturation cérébrale normale et des troubles des apprentissages et du développement.

DESCRIPTION DES MÉTHODES ET LEURS LIMITATIONS CHEZ L'ENFANT

SPECT

Il repose sur l'injection intraveineuse d'un traceur marqué au technétium-99, qui circule jusqu'au cerveau, où il sera localisé par détection externe grâce à une caméra dédiée. L'irradiation est de l'ordre de celle d'une tomodensitométrie cérébrale. Les images tomographiques obtenues donnent une mesure semi-quantitative du débit sanguin cérébral régional (un marqueur de la fonction neuronale), avec une résolution de 5 à 8 mm. L'intérêt des traceurs technétiés, qui traversent la barrière hématoencéphalique et sont « trappés » par le cerveau où ils restent pendant plusieurs heures sans dégradation significative, est de permettre le SPECT ictal : le traceur est injecté pendant la crise et les images pourront être acquises plus tard, au calme, tout en reflétant le débit sanguin au moment de l'injection.

En pratique, l'enfant est allongé comme dans un scanner, pour une durée d'environ 30 minutes ; il peut donc être nécessaire d'administrer une sédation auparavant car la tête doit rester parfaitement immobile pendant l'acquisition. L'interprétation des images chez les patients nécessite de les comparer à des images normales, or les images d'adultes ne sont pas adaptées : les populations pédiatriques contrôles sont exceptionnelles, pour des raisons éthiques évidentes ; ce sont celles des études de maturation détaillées plus loin (*voir* Imagerie fonctionnelle dans les épilepsies de l'enfant).

TEP

Les traceurs sont ici des molécules organiques marquées par des radio-isotopes émetteurs de positons d'une demi-vie courte (de quelques minutes à quelques heures). Leur synthèse nécessite un cyclotron et ceux qui ont la demi-vie la plus courte doivent être utilisés sur place (comme le ^{11}C dont la demi-vie est de 20 minutes). Les molécules marquées sont injectées à doses très faibles (220 MBq/70 kg), dites *traceuses*, sans production d'effets physiologiques, thérapeutiques ou toxiques. La dose de radioactivité correspond à celle délivrée lors d'une scintigraphie osseuse et reste inférieure à celle d'un scanner. Les positons sont émis lors de la désintégration du noyau d'un isotope instable aboutissant à la production de photons γ de très haute énergie qui vont traverser les tissus et seront alors détectés à l'extérieur du cerveau par une caméra. Les nouvelles caméras TEP permettent d'obtenir une résolution spatiale de 2 à 5 mm. On utilise surtout le 18-fluoro-désoxy-glucose (^{18}FDG), qui permet l'étude semi-quantitative du métabolisme cérébral régional du glucose. Ce dernier reflète la fonction neuronale, tout comme le débit sanguin cérébral étudié par le SPECT.

Chez l'enfant jeune ou agité, la réalisation d'une TEP nécessite l'administration d'une sédation pour obtenir une immobilité de la tête satisfaisante pendant l'acquisition des images. On utilise le plus souvent un barbiturique d'action rapide : il diminue la consommation cérébrale de glucose d'environ 15 p. 100 mais de façon globale et homogène, il ne cause donc pas de fausses images d'hypométabolisme focal. La nécessité de groupes contrôles d'enfants et la difficulté de les constituer sont les mêmes que pour le SPECT.

IRM fonctionnelle

C'est une imagerie d'activation fondée sur l'effet BOLD (*« blood oxygenation level dependent » contrast*), c'est-à-dire sur la différence intrinsèque de contraste du sang capillaire entre le repos et le moment où l'on réalise une tâche (motrice, sensorielle ou cognitive), du fait de l'augmentation du débit sanguin, du volume sanguin, et de l'oxygénation de l'hémoglobine entre les deux états. C'est une technique entièrement non invasive, qui ne nécessite pas la moindre injection de produit. L'image obtenue est une image de différence entre ces deux états.

L'IRMf requiert une parfaite immobilité de la tête et la coopération de l'enfant : elle ne peut donc être proposée avant l'âge de 6 ans (à l'exception de rares tâches passives faisables chez l'enfant endormi avec ou sans sédation). La durée et la difficulté des paradigmes sont également limitées par l'âge et les performances des enfants. Aux paradigmes « en blocs » (où des phases d'activation et de référence sont alternées pendant des périodes de 30 à 40 secondes chacune et la comparaison est faite sur la somme des activations et la somme des références), on préfère maintenant les paradigmes événementiels, qui permettent de corréler l'analyse des régions activées avec le niveau de performances des enfants dans l'aimant. Par opposition au SPECT et à la TEP, les enfants normaux peuvent être explorés sans problème.

IMAGERIE FONCTIONNELLE DANS LES ÉPILEPSIES DE L'ENFANT

Le SPECT et la TEP aident à localiser de façon non invasive la zone épileptogène (le point de départ des crises), c'est-à-dire la région à réséquer pour guérir l'enfant, tandis que l'IRMf permet de localiser les régions fonctionnellement éloquentes, c'est-à-dire les régions qu'il faut au contraire respecter pour ne pas induire de déficit.

SPECT

Dans les épilepsies partielles, le SPECT interictal (injection entre deux crises) montre un hypodébit dans la zone épileptogène tandis que le SPECT ictal y montre un hyperdébit et le SPECT post-ictal (injection immédiatement après une crise) un hypodébit plus profond qu'en interictal. La qualité de réalisation de l'examen reste un point clé de la fiabilité des images [20]. Le premier pré-requis est de faire l'injection du traceur sous EEG afin de préciser avec exactitude le moment de l'injection par rapport au déroulement de la crise : avec une injection moins de 10 secondes avant la fin de la crise, le traceur a en effet une forte probabilité de parvenir au cerveau après la fin de la crise et

les images de montrer un profond hypodébit post-ictal au lieu de l'hyperdébit attendu. Le second pré-requis est de toujours faire un SPECT inter-ictal quelques jours à quelques semaines après le SPECT péri-ictal : c'est en effet la variation de débit entre l'état péri-ictal et l'état inter-ictal qui a force de localisation de la zone épileptogène.

Il est maintenant bien établi que le SPECT inter-ictal pris isolément a une sensibilité trop médiocre (44 p. 100) pour localiser la zone épileptogène ; le SPECT péri-ictal (ictal ou post-ictal) est au contraire très performant avec des sensibilités respectives de 97 p. 100 et 75 p. 100 pour l'ictal et le post-ictal dans les épilepsies temporales [10]. Dans les épilepsies extratemporales, deux fois plus fréquentes que les épilepsies temporales chez l'enfant, les résultats sont moins bons mais ils peuvent être ramenés à 90 p. 100 en soustrayant les images de SPECT (péri-ictal moins inter-ictal) puis en superposant l'image de soustraction sur l'IRM : c'est la technique dite « SISCOM » (*voir* Planche couleur, Figure 3-44) [27, 28, 33]. Il existe à ce jour près de 250 examens SPECT péri-ictaux rapportés chez l'enfant [21-23, 29, 33] : l'anomalie de débit focale observée est en accord avec le reste des investigations préopératoires non invasives dans 95 p. 100 des cas, y compris chez le nourrisson. Si l'on compare la méthode SISCOM à la technique de référence pour localiser la zone épileptogène, l'EEG intracrânien, la sensibilité du SPECT ictal est de 80 p. 100 et sa spécificité de 70 p. 100 [20]. L'hyperdébit maximal en soustraction correspond avec une très forte probabilité au point de départ de la crise, tandis que les zones d'hyperdébit inférieur correspondent aux voies de propagation.

La plupart des équipes pédiatriques ayant accès au SPECT ictal l'ont inclus dans leurs investigations préchirurgicales des épilepsies partielles pharmacorésistantes : elles considèrent que cet examen aide à bien positionner les électrodes intracrâniennes et que la convergence des résultats d'un maximum de types d'investigations est un critère de bon pronostic postopératoire [8]. Néanmoins, la logistique du SPECT ictal chez l'enfant est lourde : il faut un EEG simultané, du personnel spécialisé sur place parfois pendant des heures pour attendre une crise, il faut injecter le traceur le plus vite possible après le début de la crise, puis éventuellement faire une sédation, enfin la caméra SPECT doit être disponible alors que l'heure de l'injection n'est pas prévisible. L'indication du SPECT ictal est donc plutôt limitée actuellement aux épilepsies partielles dont les éléments du bilan préchirurgical sont discordants, la sémiologie électroclinique des crises non localisatrice, ou l'IRM négative [11, 22]. Dans ces cas, un hyperdébit focal au SPECT peut révéler une dysplasie subtile qui parfois deviendra apparente en réexaminant attentivement l'IRM ou en réalisant une nouvelle IRM de meilleure qualité. À l'inverse, les limitations du SPECT ictal sont les crises de différents types (on n'injecte qu'au début d'une seule crise), les crises trop brèves (moins de 10 secondes) ou qui se propagent très rapidement, et les crises de début infraclinique.

TEP

Très peu d'équipes au monde ont l'expérience de la TEP chez l'enfant. Toutes s'accordent pour montrer avec le ^{18}FDG un hypométabolisme dans la zone épileptogène lorsque la TEP est réalisée en période inter-ictale, ce qui est le cas de la majorité des études puisque les images sont acquises pendant 30 minutes à l'état d'équilibre. Les études ont concerné des patients avec épilepsie partielle (Sturge-Weber et hémimégalencéphalie) et surtout des cas de spasmes infantiles, une épilepsie généralisée, où, en montrant un hypométabolisme focal chez 5 d'entre eux, la TEP apportait un argument de poids en faveur de l'existence possible d'une dysplasie focale non visible sur l'IRM à cet âge, hypothèse confirmée après exérèse chirurgicale [6]. Toutefois, l'hypométabolisme déborde en règle la zone épileptogène et peut partiellement diminuer après l'arrêt des crises [26].

Pour augmenter la sensibilité de la TEP, d'autres traceurs ont été développés chez l'enfant : le flumazénil, qui semble avoir une meilleure sensibilité que le ^{18}FDG pour localiser la zone épileptogène [19], et l'alpha-méthyl-L-tryptophane (AMT), un précurseur de la synthèse de la sérotonine, qui montre une hyperfixation dans la lésion épileptogène dans les cas de lésions multiples, par exemple dans la sclérose tubéreuse de Bourneville [7, 13].

Notre expérience avec le ^{18}FDG chez l'enfant montre pourtant, comme chez l'adulte, que des zones d'hypométabolisme focal peuvent être détectées dans près de 75 p. 100 des cas par l'analyse visuelle chez des patients avec épilepsie extratemporale et IRM négative (série personnelle de 60 patients âgés de 2 à 18 ans), à condition d'utiliser le recalage des images TEP sur l'IRM. Cette procédure a actuellement permis d'envisager une exérèse chirurgicale chez 15 de ces patients, confirmant l'existence d'une dysplasie corticale focale subtile qui avait été méconnue sur l'IRM.

IRM fonctionnelle

L'IRMf est la méthode de choix pour étudier l'organisation fonctionnelle cérébrale du langage chez l'enfant porteur d'une épilepsie chirurgicale des régions frontales, temporales néocorticales ou temporo-pariéto-occipitales de l'hémisphère dit « dominant ». Malgré l'absence de validation sur une grande série pédiatrique, les résultats sont concordants avec ceux du test de Wada [16, 24], test invasif, techniquement difficile, imparfaitement fiable chez l'enfant et donc progressivement délaissé, comme chez l'adulte [25, 30]. Par ailleurs, certaines lésions malformatives sont susceptibles d'être partiellement fonctionnelles pour le langage, faisant peser un risque de déficit en cas d'exérèse sans investigation préalable de cette fonction [18].

L'IRMf est aussi le moyen d'investigation privilégié pour étudier la plasticité du langage, particulièrement active chez l'enfant. Dans notre expérience, sur 30 enfants avec épilepsie temporale gauche, les plus exposés à présenter une « dominance atypique » du langage (c'est-à-dire une représentation droite ou bilatérale) sont les gauchers avec une épilepsie cryptogénique néocorticale ancienne mais pas ceux avec une sclérose hippocampique, contrairement aux adultes, ce qui apporte un argument indirect en faveur de l'impact propre de l'épilepsie persistante sur la plasticité du langage. Après une lésion destructrice précoce de l'hémisphère dominant, on sait que les réseaux peuvent se réorganiser dans l'hémisphère non dominant. Une obser-

vation longitudinale d'IRMf avant et après déconnexion chirurgicale de l'hémisphère dominant chez un enfant avec encéphalite de Rasmussen a montré que ce transfert était encore possible à l'âge de 10 ans [15]. Connaître l'âge limite au-delà duquel une telle réorganisation n'est plus possible est bien sûr crucial pour décider de l'âge de la chirurgie dans les épilepsies de l'enfant.

IMAGERIE FONCTIONNELLE ET MATURATION CÉRÉBRALE NORMALE

SPECT et TEP

Le débit sanguin cérébral suit les mêmes modifications que le métabolisme du glucose avec l'âge : relativement bas à la naissance, il augmente très rapidement jusque vers 3 ans en dépassant de plus de 50 p. 100 la valeur adulte, puis il diminue lentement pendant la deuxième décennie jusqu'à la valeur adulte atteinte vers 18 ans [4, 5]. Ce profil de développement existe dans toutes les régions corticales mais avec un décalage : augmentation d'abord dans le cortex moteur (dès 1 mois de vie), puis dans le cortex occipital (entre 1 et 3 mois), le cortex associatif postérieur (entre 3 et 6 mois) et le cortex frontal (après 1 an). Parallèlement, l'hémisphère droit a une maturation fonctionnelle dès la première année de vie, plus tôt que l'hémisphère gauche qui ne devient « dominant » qu'après l'âge de 3 ans [2]. Cette succession correspond à celle du développement des fonctions cognitives sous-tendues par ces différentes régions. Ce concept de maturation fonctionnelle illustre les relations entre épilepsies précoces et développement cérébral. Par exemple, l'âge de début des épilepsies partielles dépend de leur topographie : en période néonatale pour les épilepsies motrices, avant 3 mois pour les épilepsies occipitales, vers 6 mois pour les spasmes infantiles (où les lésions siègent avant tout dans le cortex associatif postérieur), après 2 ans pour les épilepsies frontales.

IRM fonctionnelle

La fonction la plus étudiée en IRMf sur le plan développemental est le langage. On a pu établir que chez l'enfant, comme chez l'adulte, les réseaux de langage sont latéralisés à gauche chez 95 p. 100 des droitiers et 75 p. 100 des gauchers, et qu'ils incluent les régions périsylviennes : aire de Broca, dorsolatérale, prémotrice, temporale postérieure, aire de Wernicke, insula et aire motrice supplémentaire (*voir* Planche couleur, Figure 3-45) [16, 24, 30]. Une prédisposition pour la spécialisation hémisphérique gauche du langage est présente dès les premiers mois de vie : on trouve en IRMf une prédominance gauche de l'activation du planum temporale lors de l'écoute passive de sons du langage chez des nourrissons sains âgés de 3 mois [9]. La maîtrise progressive du langage s'accompagne du développement prolongé de la spécialisation hémisphérique gauche : chez des enfants de 10 ans, l'activation en IRMf au cours d'une tâche de fluence verbale est plus diffuse que chez les adultes, avec une participation plus importante du lobe frontal droit [16]. La latéralisation gauche des réseaux de langage augmente au moins jusqu'à la fin de l'adolescence.

IMAGERIE FONCTIONNELLE DANS LES TROUBLES DES APPRENTISSAGES ET DU DÉVELOPPEMENT

Il n'est possible que de faire un rapide survol tant les études sont nombreuses depuis 10 ans dans les troubles d'apprentissages et du développement.

Dans l'autisme primaire (IRM normale), les images SPECT et TEP au repos sont visuellement normales. Mais lorsqu'on compare aux populations contrôles du même âge, on met en évidence un dysfonctionnement temporal bilatéral de repos en débit sanguin [34], retrouvé sous forme d'hypométabolisme chez les enfants avec sclérose tubéreuse de Bourneville et autisme [1]. L'activation spécifique du sillon temporal supérieur à la voix humaine est absente chez les enfants autistes [14].

De même dans les dysphasies de développement, le débit sanguin paraît normal au repos. En fait, il existe une inversion de l'asymétrie physiologique avec des valeurs droites supérieures aux valeurs gauches, en particulier dans les régions temporales [3]. Lors d'une tâche d'écoute verbale ou d'écoute dichotique, l'activation gauche est insuffisante et c'est à droite que le cortex temporal et le cortex frontal inférieur augmentent leur débit [32].

Dans la dyslexie, il a été mis en évidence en IRMf un dysfonctionnement gauche, temporo-pariétal et frontal inférieur, susceptible de s'amender après rééducation [31]. L'anomalie postérieure serait néanmoins un marqueur de la dyslexie, indépendamment du niveau de lecture de l'enfant [17].

Dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et le syndrome de Gilles de la Tourette, la TEP et l'IRMf ont mis en évidence un dysfonctionnement commun des circuits cortico-striato-thalamiques impliquant le cortex préfrontal et le cingulum antérieur. Dans les THADA, les déficits d'activation seraient paradoxalement moins importants du fait du développement de stratégies de compensation ; ces dernières, par leur excès et leur succès incomplet, pourraient cependant gêner les processus d'apprentissage normaux [12].

BIBLIOGRAPHIE

1. Asano E, Chugani DC, Muzik O et al. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. Neurology, 2001, *57 (7)* : 1269-1277.
2. Chiron C, Jambaque I, Nabbout R et al. The right brain hemisphere is dominant in human infants. Brain, 1997, *120 (Pt 6)* : 1057-1065.
3. Chiron C, Pinton F, Masure MC et al. Hemispheric specialization using SPECT and stimulation tasks in children with dysphasia and dystrophia. Dev Med Child Neurol, 1999, *41 (8)* : 512-520.
4. Chiron C, Raynaud C, Maziere B et al. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. J Nucl Med, 1992, *33 (5)* : 696-703.
5. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. Ann Neurol, 1987, *22 (4)* : 487-497.
6. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA et al. Infantile spasms : I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. Ann Neurol, 1990, *27 (4)* : 406-413.

7. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. Ann Neurol, 1998, *44 (6)* : 858-866.
8. Cross JH. Epilepsy surgery in childhood. Epilepsia, 2002, *43 (Suppl. 3)* : 65-70.
9. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. Science, 2002, *298 (5600)* : 2013-2015.
10. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF et al. SPECT brain imaging in epilepsy : a meta-analysis. J Nucl Med, 1998, *39 (2)* : 285-293.
11. Duchowny M, Jayakar P, Koh S. Selection criteria and preoperative investigation of patients with focal epilepsy who lack a localized structural lesion. Epileptic Disord, 2000, *2 (4)* : 219-226.
12. Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder ? A review of the functional neuroimaging literature. Clin Psychol Rev, 2006, *26 (4)* : 445-465.
13. Fedi M, Reutens DC, Andermann F et al. Alpha-[11C]-Methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. Epilepsy Res, 2003, *52 (3)* : 203-213.
14. Gervais H, Belin P, Boddaert N et al. Abnormal cortical voice processing in autism. Nat Neurosci, 2004, *7 (8)* : 801-802.
15. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere : a pre- and post-surgery fMRI study. Brain, 2002, *125 (Pt 2)* : 361-372.
16. Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH et al. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI : a preliminary study. Neurology, 1997, *48 (4)* : 1003-1012.
17. Hoeft F, Meyler A, Hernandez A et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, *104 (10)* : 4234-4239.
18. Janszky J, Ebner A, Kruse B et al. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. Ann Neurol, 2003, *53 (6)* : 759-767.
19. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. Neurology, 2000, *55 (6)* : 825-835.
20. Kaminska A, Chiron C, Ville D et al. Ictal SPECT in children with epilepsy : comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. Brain, 2003, *126 (Pt 1)* : 248-260.
21. Kurian M, Spinelli L, Delavelle J et al. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. Epileptic Disord, 2007, *9 (1)* : 20-31.
22. Lawson JA, O'Brien TJ, Bleasel AF et al. Evaluation of SPECT in the assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. Neurology, 2000, *55 (9)* : 1391-1393.
23. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy : quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. Seizure, 2005, *14 (3)* : 213-220.
24. Liegeois F, Connelly A, Salmond CH et al. A direct test for lateralization of language activation using fMRI : comparison with invasive assessments in children with epilepsy. Neuroimage, 2002, *17 (4)* : 1861-1867.
25. Liegeois F, Cross JH, Gadian DG, Connelly A. Role of fMRI in the decision-making process : epilepsy surgery for children. J Magn Reson Imaging, 2006, *23 (6)* : 933-940.
26. Matheja P, Weckesser M, Debus O et al. Drug-induced changes in cerebral glucose consumption in bifrontal epilepsy. Epilepsia, 2000, *41 (5)* : 588-593.
27. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. Neurology, 1998, *50 (2)* : 445-454.
28. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. Neurology, 1999, *52 (1)* : 137-146.
29. O'Brien TJ, Zupanc ML, Mullan BP et al. The practical utility of performing peri-ictal SPECT in the evaluation of children with partial epilepsy. Pediatr Neurol, 1998, *19 (1)* : 15-22.
30. Sabbah P, Chassoux F, Leveque C et al. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. Neuroimage, 2003, *18 (2)* : 460-467.
31. Temple E, Deutsch GK, Poldrack RA et al. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation : evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, *100 (5)* : 2860-2865.
32. Tzourio N, Crivello F, Mellet E et al. Functional anatomy of dominance for speech comprehension in left handers vs right handers. Neuroimage, 1998, *8 (1)* : 1-16.
33. Vera P, Kaminska A, Cieuta C et al. Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimizing the localization of seizure foci in children. J Nucl Med, 1999, *40 (5)* : 786-792.
34. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. Positron emission tomography. Am J Psychiatry, 2000, *157 (12)* : 1988-1993.

EXPLORATION IN VIVO DU NEUROMÉTABOLISME PAR SPECTROSCOPIE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

A. VIOLA, Y. LE FUR, C. LAIGLE, P. VIOUT, B. CHABROL, N. GIRARD, P. J. COZZONE et S. CONFORT-GOUNY

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique d'exploration non invasive et localisée du neurométabolisme pouvant être mise en œuvre lors d'un examen par IRM. Les phénomènes physiques à l'origine de la SRM sont identiques à ceux de l'IRM. Cette technique permet une approche directe, in vivo, des processus métaboliques impliqués dans certains mécanismes physiopathologiques, et peut donc constituer une aide au diagnostic et au suivi d'un certain nombre de pathologies du système nerveux central. Cependant, la SRM est intrinsèquement peu sensible et ne permet que la détection des molécules (ou métabolites) présentes à des concentrations élevées dans le tissu cérébral (en général supérieures à la millimole) et possédant des noyaux dotés de propriétés magnétiques (c'est-à-dire un spin nucléaire non nul) comme le proton (^{1}H), le phosphore (^{31}P) ou le carbone (^{13}C). Cette condition est indispensable au phénomène de résonance magnétique nucléaire. L'utilisation combinée de techniques d'IRM et de SRM permet de recueillir le signal d'une région cérébrale d'intérêt et donc d'obtenir une information chimique spatialement localisée [12, 27].

Lors de l'étude du neurométabolisme par SRM dans les pathologies cérébrales, plusieurs cas de figures peuvent se présenter : 1) la SRM révèle des anomalies non spécifiques associées à des lésions à l'IRM ; 2) la SRM met en évidence des anomalies non spécifiques en l'absence d'atteinte tissulaire à l'IRM ; 3) la SRM permet de déceler des anomalies spécifiques généralement associées à des lésions visibles à l'IRM qui sont également spécifiques. En neuropédiatrie, la SRM est principalement appliquée

à l'étude de la maturation cérébrale [13, 17, 18, 34], des erreurs innées du métabolisme [7], de l'hypoxo-ischémie néonatale [2, 19, 26] et des troubles psychiatriques [32].

CARACTÉRISTIQUES DU SPECTRE

Le spectre se présente sous la forme d'une succession de raies, repérées sur une échelle en fréquences (Hz) ou en parties par million (ppm), une échelle relative par rapport à une fréquence de référence (Figure 3-46). Cette dernière échelle, la plus fréquemment employée, permet d'exprimer les déplacements chimiques en unité indépendante de la valeur du champ B_0 et donc du spectromètre imageur utilisé. Conventionnellement, l'échelle en ppm augmente de droite à gauche. La fréquence d'une raie dépend de la position du noyau donnant naissance à cette raie dans la molécule dont il est un des constituants, et plus précisément de la distribution électronique de son entourage, ce qui constitue une information sur l'environnement chimique du noyau. La position d'une raie sur l'échelle en ppm est appelée déplacement chimique (δ).

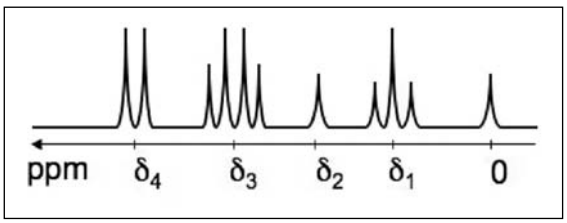


FIGURE 3-46. – Exemple de spectre théorique.

Le spectre d'une molécule présente en général plusieurs signaux de résonance dont l'éclatement, l'espacement et l'intensité sont caractéristiques. Cet éclatement en raies, traduisant l'existence d'interactions magnétiques entre deux noyaux, est appelé couplage spin-spin, scalaire ou J. La multiplicité des raies (singulet, doublet, triplet, quadruplet, etc.) fournit donc une information sur la géométrie de la molécule à l'origine du signal. Le déplacement chimique et le couplage spin-spin sont caractéristiques d'une molécule donnée et permettent généralement son identification. Enfin, l'intensité du signal des raies est proportionnelle au nombre de noyaux qui y contribuent, et apporte donc une information de nature quantitative.

MODALITÉS D'ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Les séquences utilisées pour des acquisitions par SRM répondent à deux modalités différentes : les acquisitions « monovoxel » et celles dites « multivoxel » (Figure 3-47 et *voir* Planche couleur, Figure 3-48). Dans le premier cas, après l'obtention d'une imagerie de repérage classique (T_1, T_2, FLAIR, etc.), un seul voxel (volume d'intérêt) est défini et positionné dans une région cérébrale donnée. L'acquisition de courte durée est réalisée au moyen d'une séquence STEAM (*Stimulated Echo Aquisition Mode*) ou PRESS (*Point REsolved Spectroscopy*) (*voir* Figure 3-47). La spectroscopie multivoxel, encore appelée imagerie métabolique, permet l'acquisition des signaux issus d'un grand nombre de voxels au cours d'un seul examen. Ces voxels peuvent correspondre à un plan de coupe axial, sagittal ou coronal, ou à la totalité du cerveau. La séquence généralement employée est la

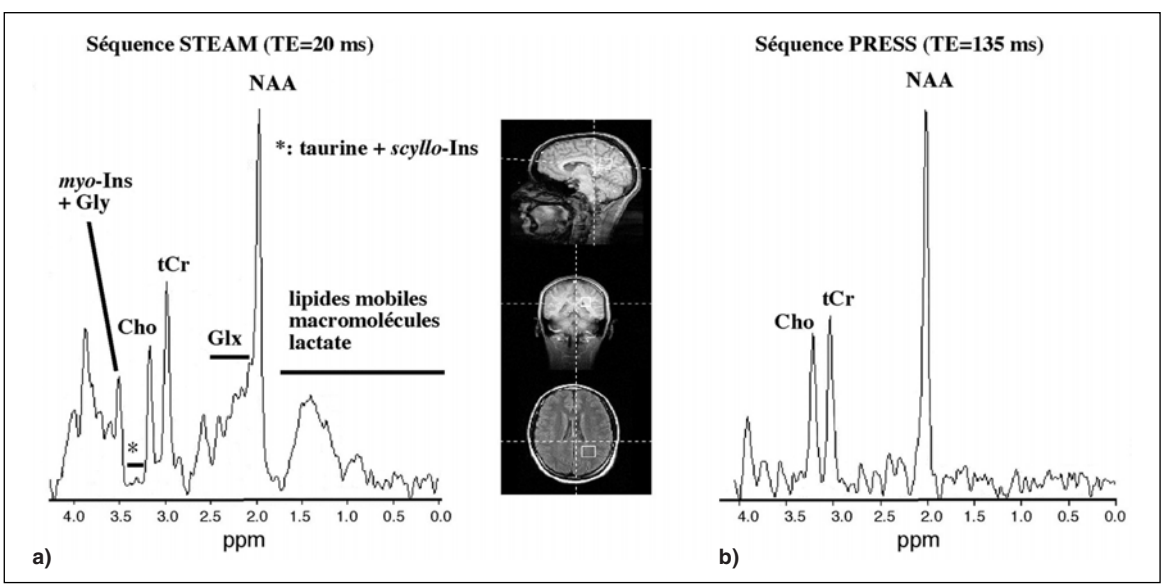


FIGURE 3-47. – Exemples de spectres acquis dans la substance blanche pariéto-occipitale par la modalité monovoxel. Le spectre en (**a**) a été acquis au moyen d'une séquence STEAM à écho court (TE = 20 ms), le spectre en (**b**) au moyen d'une séquence PRESS à écho long (TE = 135 ms).
Cho : choline ; tCr : créatine totale ; Gly : glycine ; myo-Ins : myo-inositol, Glx : glutamine + glutamate + γ-aminobutyrate ; NAA : *N*-acétylaspartate.

CSI (*Chemical Shift Imaging*). Les temps d'acquisition sont un peu plus longs, mais la richesse de l'information spatiale est beaucoup plus importante puisque différentes zones cérébrales peuvent être étudiées simultanément (*voir* Planche couleur, Figure 3-48).

La SRM-^{1}H, la plus fréquemment employée en routine, est souvent réalisée à différents temps d'écho (TE) (*voir* Figure 3-47). Un TE court (20 ou 30 ms) permet de déceler un grand nombre de métabolites, tandis qu'un TE long (135 ms en général) simplifie le spectre en causant la disparition des composés dont le temps de relaxation T_2 est supérieur au temps d'écho de la séquence (lipides, macromolécules, certains métabolites comme le myo-inositol, la glutamine). L'acquisition de spectres à temps d'écho long présente deux intérêts :

– la simplification résultant du spectre peut faciliter l'attribution des signaux dans les régions spectrales présentant une forte superposition de raies à temps d'écho court ;

– le TE long permet la détection non ambiguë du lactate lorsqu'il est présent. Son signal caractéristique à 1,33 ppm se trouve en effet inversé par un effet de modulation de l'intensité, alors que ce même signal est positif à temps d'écho court et peut être masqué par celui des lipides.

Lorsque la SRM du proton est utilisée, les séquences employées comportent un module de saturation de l'eau. En effet, le signal obtenu avec le plus d'intensité par SRM-^{1}H in vivo est celui de l'eau, qu'il faut saturer afin d'en diminuer l'amplitude et de permettre la détection des autres métabolites cérébraux d'intensité beaucoup plus faible. Les séquences peuvent également inclure un module de saturation des graisses sous-cutanées (séquence CSI).

L'exploitation des spectres nécessite de disposer d'une banque de données métaboliques acquises sur des sujets sains correspondant non seulement à la zone étudiée, mais tenant également compte de l'âge des patients. En effet, les diverses régions cérébrales présentent des profils métaboliques significativement différents. Par ailleurs, il existe une variation physiologique du profil métabolique en fonction de l'âge, les périodes particulièrement critiques étant le développement [17] et le vieillissement [14]. Enfin, il est nécessaire de créer une banque de données métaboliques constituée des spectres de métabolites purs en solution qui aideront à l'identification de signaux anormaux dans les spectres pathologiques.

La quantification des métabolites détectables sur le spectre demeure difficile. Dans le passé, une estimation reposant sur le rapport de métabolites (p. ex. *N*-acétylaspartate/choline) a souvent été employée, l'inconvénient majeur étant l'impossibilité d'attribuer de façon certaine les variations observées au numérateur ou au dénominateur. Une alternative nettement plus fiable repose sur l'utilisation du rapport d'un métabolite sur la somme de tous les métabolites présents sur le spectre, qui permet de mieux évaluer la contribution d'un métabolite au spectre total [9]. Des essais de quantification reposant sur l'emploi d'une référence interne (comme la créatine) [17] ou externe se sont avérés peu fiables. À l'heure actuelle, il existe plusieurs programmes dits de quantification absolue comme le LC model ou MRUI QUEST permettant de décomposer le spectre cérébral en signaux des métabolites grâce à l'utilisation d'une banque de données constituée des spectres des métabolites purs en solution [24, 25]. Ces programmes nécessitent de disposer des temps de relaxation T_1 et T_2 de chaque composé qui influent sur l'intensité des raies, dans chacune des régions cérébrales en fonction de l'âge, ainsi que de l'estimation de la quantité d'eau présente dans les régions étudiées. Il est important de garder à l'esprit que ces différents paramètres acquis sur des sujets sains sont susceptibles d'être significativement modifiés chez les sujets atteints de pathologies du système nerveux central.

PRINCIPAUX NOYAUX POUR L'ÉTUDE DU NEUROMÉTABOLISME

Phosphore (^{31}P)

Parmi les noyaux possédant un intérêt biologique, le proton (^{1}H), le phosphore (^{31}P) et, dans une moindre mesure, le carbone (^{13}C) ont été utilisés pour l'étude du métabolisme cérébral (Tableau 3-IV). Bien que le ^{31}P possède une sensibilité intrinsèque relativement faible du fait d'un rapport gyromagnétique (γ) (*voir* Tableau 3-IV) peu élevé en comparaison de celui du proton, la SRM-^{31}P est un outil de recherche particulièrement intéressant pour l'étude des pathologies dans lesquelles le cerveau est temporairement privé d'oxygène et de nutriments, puisqu'elle permet d'étudier le métabolisme énergétique via la détection des signaux de l'ATP, de l'ADP ainsi que du phosphate inorganique (Pi). Par ailleurs, les signaux de certains composés impliqués dans le métabolisme des phospholipides comme les phosphomonoesters [phosphocholine (PC), phosphoéthanolamine] ou les phosphodiesters [glycérophosphocholine (GPC), glycérophosphoéthanolamine] sont détectables sur le spectre SRM-^{31}P et fournissent une information sur l'état des membranes et de la myéline. Ces métabolites peuvent également révéler la présence de tumeurs, dont la principale caractéristique est un métabolisme anormal des phosphomonoesters. De plus, il est possible d'estimer le pH cérébral intracellulaire à partir du déplacement chimique (δ) du Pi en utilisant la relation suivante :

$$pH = 6{,}77 = \log_{10} (\delta - 3{,}29/5{,}68 - \delta)$$

Il a ainsi été démontré que l'alcalinisation cérébrale avait une valeur pronostique dans l'hypoxo-ischémie néonatale [26]. La SRM-^{31}P est principalement employée dans l'étude de l'hypoxo-ischémie [2, 26], des tumeurs cérébrales [1], des migraines et de certains troubles psychiatriques [32] (*voir* Tableau 3-IV). Elle demeure une technique de recherche, son principal inconvénient étant la durée de l'acquisition en raison de la faible sensibilité du ^{31}P (*voir* Tableau 3-IV).

Carbone (^{13}C)

La SRM-^{13}C permet la détection d'un grand nombre de métabolites cérébraux impliqués dans différentes voies du métabolisme énergétique (glycolyse, cycle tricarboxylique, etc.) (*voir* Tableau 3-IV). Elle est généralement utilisée pour la réalisation d'études dynamiques visant à déterminer les flux métaboliques grâce à des acquisitions

TABLEAU 3-IV. – Les différents noyaux et applications en neuropathologie.

Noyaux	*Voies métaboliques accessibles*	*Applications en neuropathologie*
^{31}P		
Spin = 1/2 γ (rad T^{-1} s^{-1}) : $10{,}83 \times 10^7$ γ (MHz T^{-1}) : 17,24 Abondance naturelle : 100 p. 100 Sensibilité : $6{,}63 \times 10^{-2}$ Recherche clinique	Métabolisme énergétique Métabolisme des phosphomonoesters, des phosphodiesters Mesure du pH tissulaire	Ischémie, hypoxie Tumeurs Maladies génétiques Migraine Schizophrénie Déficit de l'attention et hyperactivité
^{13}C		
Spin = 1/2 γ (rad T^{-1} s^{-1}) : $6{,}73 \times 10^7$ γ (MHz T^{-1}) : 10,70 Abondance naturelle : 1,1 p. 100 Sensibilité : $1{,}76 \times 10^{-4}$ Recherche clinique	Analyse dynamique des flux métaboliques Glycolyse Cycle tricarboxylique Cycle neuroglial glutamine-glutamate, etc.	Maladies mitochondriales Encéphalopathie hépatique Maladie de Canavan Épilepsie Hypoxie Prématurité Adrénoleucodystrophie
^{1}H		
Spin = 1/2 γ (rad T^{-1} s^{-1}) : $26{,}75 \times 10^7$ γ (MHz T^{-1}) : 42,58 Abondance naturelle : 99,98 Sensibilité : 1 Recherche clinique ; Clinique	Acides aminés Acides organiques Créatine Osmolytes (polyols, taurine) Neurotransmetteurs (glutamate, GABA, glycine, taurine, etc.) Composants de la myéline, etc.	Maturation cérébrale Ischémie Épilepsie Pathologies neurodégénératives Erreurs innées du métabolisme Tumeurs Pathologies inflammatoires Maladies neuropsychiatriques, etc.

répétées au cours du temps. Cette technique est devenue un outil de choix pour l'étude des compartiments métaboliques cérébraux [20]. Cependant, en raison des faibles sensibilité et abondance naturelle du ^{13}C (≈ 1 p. 100) (*voir* Tableau 3-IV), un enrichissement isotopique obtenu par l'administration intraveineuse de composés marqués au ^{13}C (glucose ou acétate) est souvent nécessaire, afin de détecter les signaux de métabolites impliqués dans le catabolisme des molécules infusées. Bien que de nombreuses études aient été réalisées chez l'adulte, il n'existe encore que peu d'explorations sur la population pédiatrique. Ces dernières sont généralement consacrées à l'étude d'erreurs innées du métabolisme [28]. La SRM-^{13}C est une technique en plein essor qui, à l'heure actuelle, demeure dans le domaine de la recherche (*voir* Tableau 3-IV).

Proton (^{1}H)

La SRM-^{1}H est la technique de choix par excellence pour l'investigation du métabolisme cérébral, qu'il s'agisse d'un contexte de recherche ou de « routine clinique » [12, 27]. En effet, les conditions de la SRM-^{1}H sont extrêmement favorables puisque le proton possède la sensibilité intrinsèque la plus élevée et une abondance naturelle de 100 p. 100 (*voir* Tableau 3-IV). Par ailleurs, un des grands intérêts de la SRM-^{1}H est la possibilité d'identifier divers types cellulaires au sein d'une région cérébrale. La SRM-^{1}H cérébrale in vivo permet de détecter les signaux du *N*-acétylaspartate (NAA), de la créatine totale (tCr = créatine + phosphocréatine), et des composés contenant de la choline (Cho). Ces composés sont majoritairement la PC et la GPC, la choline libre ne contribuant que minoritairement au signal observé [16]. Les résonances du glutamate, de la glutamine, du γ-aminobutyrate, de l'alanine, du lactate, de la taurine et du myo-inositol peuvent aussi être détectées. Les études par SRM-^{1}H ont permis de démontrer que le NAA présent dans le spectre cérébral obtenu par SRM-^{1}H est spécifique des neurones [35] tandis que le myo-inositol est considéré comme un marqueur glial [6]. La créatine (et la phosphocréatine), encore appelée tCr, identifiée dans la plupart des cellules neurales, est considérée comme un indice de cellularité [35]. La choline et les composés à base de choline généralement désignés par « Cho » sont des intermédiaires du métabolisme de la phosphatidylcholine et sont impliqués dans la synthèse des plasmalogènes, des constituants de la myéline. Des variations de Cho sont observées dans des processus physiologiques normaux tels que la maturation, mais aussi dans les anomalies de la myélinisation [23, 30], les maladies inflammatoires, les processus tumoraux [31], etc.

Les variations des métabolites détectés sur le spectre cérébral obtenu par SRM-^{1}H permettent d'identifier le type de cellule neurale atteinte lors de maladies mais aussi de classer les dysfonctions métaboliques liées à ces pathologies. En effet, un grand nombre de maladies métaboliques est susceptible de perturber non seulement le niveau des métabolites habituellement présents sur le spectre de SRM-^{1}H, de conduire à la disparition de certains d'entre eux (syndrome de CACH, déficit en créatine, etc.), mais aussi à l'apparition de signaux surnuméraires. C'est le cas notamment de certaines aminoacidopathies comme la phénylcétonurie, les leucinoses, l'hyperglycinémie sans cétose [7, 22, 36]. Les métabolites observés par SRM-^{1}H constituent souvent des indicateurs fiables de la sévérité des maladies et permettent d'évaluer l'impact de thérapies mises en œuvre.

Caractéristiques spectrales et fonction des principaux métabolites du spectre SRM-^{1}H

N-ACÉTYLASPARTATE (NAA)

Le groupement $-^2CH_3$ du NAA (Figure 3-49) apparaît sous la forme d'un singulet à 2,02 ppm. Le groupement

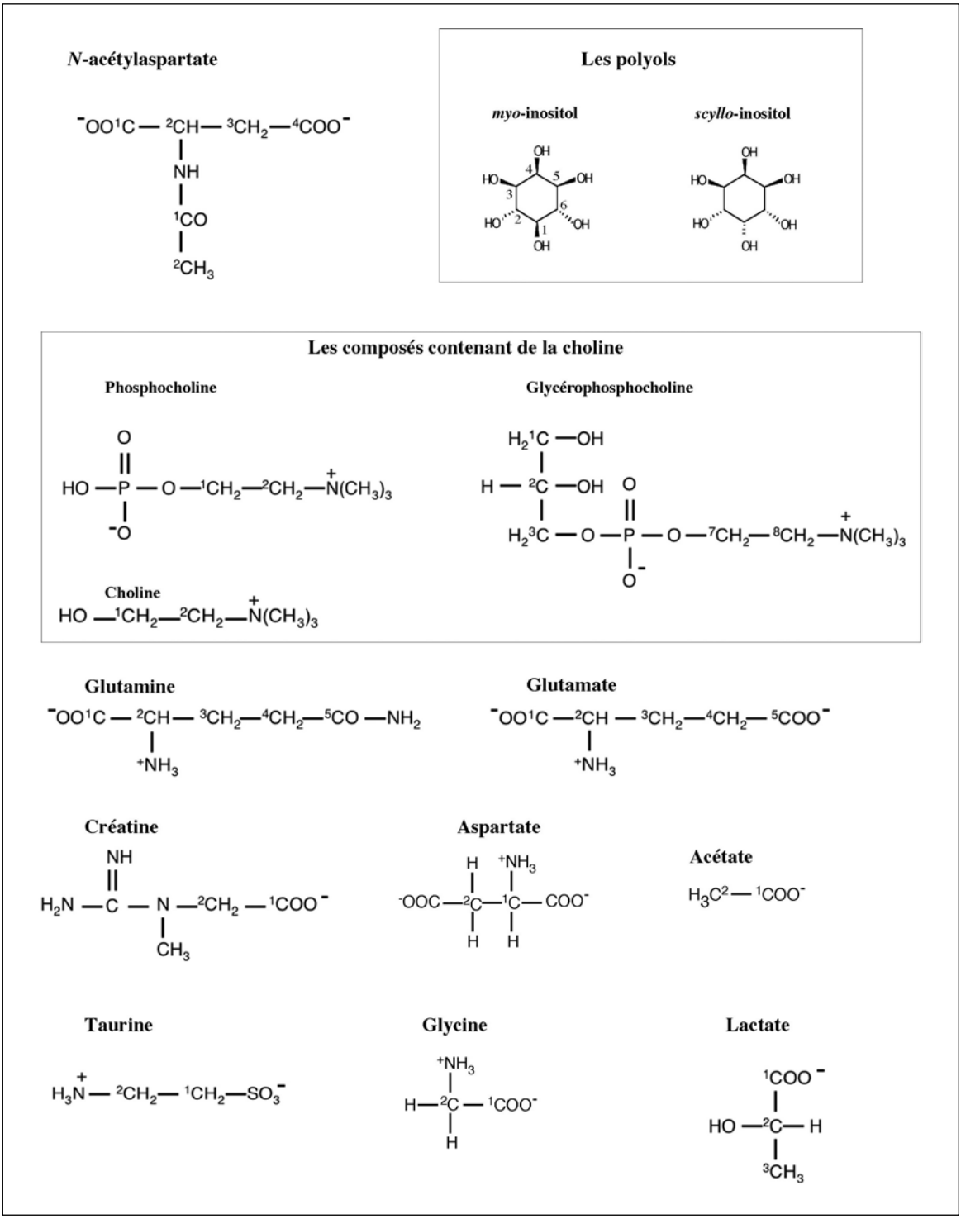


FIGURE 3-49. – Principaux métabolites observables par SRM-^{1}H cérébrale.

–$^{3}CH_2$ apparaît sous la forme d'un doublet de doublets entre 2,45 et 2,7 ppm et le proton du groupe –^{2}CH donne un multiplet vers 4,4 ppm. Dans le spectre cérébral in vivo, le singulet à 2,02 ppm et le massif compris entre 2,45 et 2,7 ppm sont observables.

Le NAA est principalement mis en évidence dans les neurones, mais aussi dans les progéniteurs O-2A (oligodendrocyte-type 2 astrocyte) [35]. Souvent décrit comme un marqueur spécifique des neurones et de leurs axones, sa baisse est considérée comme un indice de souffrance ou de

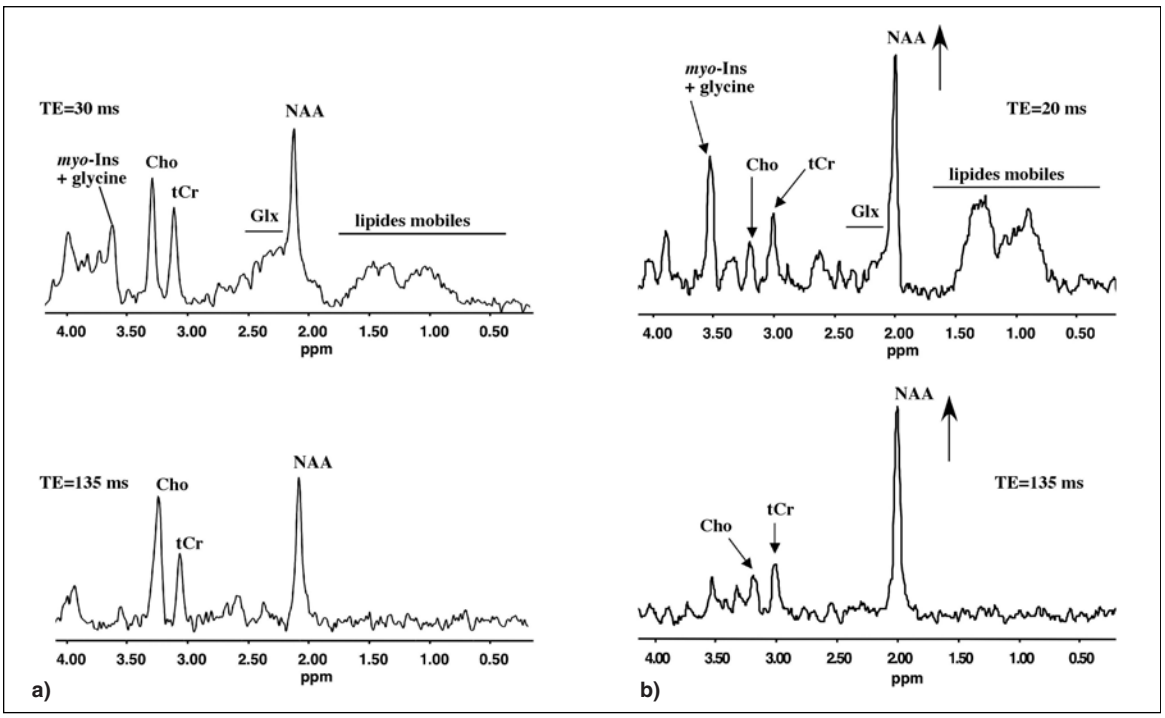


FIGURE 3-50. – Spectres SRM-^{1}H caractéristiques d'une maladie de Canavan. **a**) Spectres contrôles de la substance blanche pariéto-occipitale obtenus chez un nourrisson de 9 mois à temps d'écho court (TE = 30 ms) et d'écho long (TE = 135 ms). **b**) Spectres de la substance blanche pariéto-occipitale obtenus chez un nourrisson de 9 mois présentant une dégénérescence spongiforme de la substance blanche (vacuolisation et démyélinisation). Le spectre cérébral met en évidence un signal très intense du NAA, une augmentation du myo-inositol ainsi qu'une baisse des signaux de la créatine et de la choline. Le diagnostic de maladie de Canavan a été confirmé après une analyse des urines par RMN à haute résolution. Cho : choline ; tCr : créatine totale ; Gly : glycine ; myo-Ins : myo-inositol ; Glx : glutamine + glutamate + γ-aminobutyrate ; NAA : *N*-acétylaspartate.

mort neuronale. Le *N*-acétylaspartate peut être une source d'aspartate et d'acétate [8]. C'est aussi un précurseur du *N*-acétylaspartylglutamate. Ses fonctions restent encore largement méconnues. Il serait un donneur de groupement acétyl pour la synthèse de lipides entrant dans la composition de la myéline. Il interviendrait également dans la balance ionique et dans la neuromodulation. Un rôle de pompe à eau moléculaire (*molecular water pump*, MWP) est aussi attribué au NAA [3-5]. Le cerveau représentant 2 p. 100 du poids corporel total consomme 20 p. 100 de l'O_2 inspiré, et par conséquent produit et doit éliminer 12 fois plus d'eau métabolique que le reste du corps. Les MWP sont des pompes actives récemment décrites capables de transporter les molécules d'eau contre leur gradient, elles permettraient ainsi d'éliminer l'excès d'eau produit dans les neurones. Le NAA aurait cette fonction en se couplant aux molécules d'eau et en permettant leur co-transport comme tout soluté hydrophile.

Le NAA présente un métabolisme particulier partagé entre un compartiment anabolique neuronal et catabolique oligodendrocytaire. Le NAA est synthétisé dans les mitochondries neuronales par l'enzyme *N*-acétyl-L-aspartate synthase et est dégradé par l'enzyme *N*-acétyl-L-aspartate amidohydrolase II dans les oligodendrocytes. La synthèse du NAA est directement couplée au métabolisme du glucose, celui-ci étant une source d'acétate et d'aspartate, constituants du NAA. Les variations du NAA sont classiquement interprétées comme des changements de densité, de fonction ou de cyto-architecture neuronale. On observe souvent une baisse dans les pathologies comportant une atteinte neuronale (hypoxo-ischémie, MELAS, syndrome de Rett, hyperglycinémie sans cétose, épilepsie, leucodystrophies, etc.). Un taux significativement élevé de NAA cérébral traduit généralement l'existence d'une maladie de Canavan (Figure 3-50). La confirmation du diagnostic est en général apportée par l'analyse d'urine par RMN à haute résolution.

CHOLINE, PHOSPHOCHOLINE (PC) ET GLYCÉROPHOSPHOCHOLINE (GPC)

Les groupements $-(CH_3)_3$ de la choline (*voir* Figure 3-49) apparaissent sous forme d'un singulet à 3,19 ppm. Les groupements $-^{1}CH_2$ et $-^{2}CH_2$ apparaissent sous la forme de multiplets. Le premier multiplet apparaît aux alentours de 3,5 ppm et le second aux alentours de 4,05 ppm.

Concernant la PC (*voir* Figure 3-49), les groupements $-(CH_3)_3$ apparaissent sous la forme d'un singulet à 3,20 ppm. Les groupements $-^{1}CH_2$ et $-^{2}CH_2$ apparaissent sous la forme de multiplets. Le premier multiplet ($-^{2}CH_2$) est présent aux alentours de 3,64 ppm et le second ($-^{1}CH_2$) aux alentours de 4,29 ppm.

Les groupements $-(CH_3)_3$ de la GPC (*voir* Figure 3-49) apparaissent sous la forme d'un singulet à 3,21 ppm. Le groupement $-^{1}CH_2$ donne deux doublets de doublets aux alentours de 3,65 ppm. Les groupements $-^{2\text{-}3\text{-}7\text{-}8}CH_2$ donnent des multiplets à 3,7 ppm pour le groupement 8, aux alentours de 3,9 ppm pour les groupements 2 et 3 et à 4,3 pour le groupement 7. Dans le spectre cérébral in vivo, un singulet est observable vers 3,2 ppm. Il est composé de la somme des trois singulets de la choline, de la PC et de la GPC. On observe également un signal vers 4,3 ppm.

Une augmentation de la choline et de ses dérivés peut traduire une dégradation membranaire (une mort cellulaire), ou bien une prolifération cellulaire comme dans le processus tumoral. En effet, une diminution de l'apport en énergie induit un influx de calcium responsable de l'activation des phospholipases et donc une dégradation de la phosphatidylcholine membranaire en conditions pathologiques. Dans le contexte d'une ischémie, on observe une augmentation de la choline cérébrale due à une dégradation cellulaire. La choline peut également être un produit de dégradation de la myéline. La choline est au cœur des voies de synthèse et de dégradation de la phosphatidylcholine. Les variations du taux cérébral de Cho sont particulièrement observées dans les tumeurs, les atteintes de la myéline comme dans les leucodystrophies, ainsi qu'au cours de certaines maladies métaboliques [7, 15].

Créatine et phosphocréatine

Les groupements $-CH_3$ et $-^{2}CH_2$ de la créatine (*voir* Figure 3-49) apparaissent sous la forme de deux singulets respectivement à 3,02 ppm et à 3,9 ppm. Dans le spectre cérébral, les deux signaux sont observables mais le singulet à 3,02 ppm est particulièrement bien visible et isolé. Le signal observé est commun à la créatine et à la phosphocréatine. Les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes corticaux, en particulier) et leurs précurseurs se distinguent par un taux élevé de créatine [35]. Cette dernière est considérée comme un marqueur de densité cellulaire du fait de l'abondance et de la prépondérance des cellules gliales par rapport à la population neuronale, dans les structures cérébrales. Les anomalies du taux de créatine sont notamment détectées dans le déficit en créatine et le MELAS [7].

Lactate

Le groupement $-^{3}CH_3$ du lactate (*voir* Figure 3-49) apparaît sous la forme d'un doublet à 1,33 ppm, le groupement $-^{2}CH$ apparaît sous la forme d'un quadruplet à 4,09 ppm. Dans le spectre cérébral in vivo, le doublet est masqué par le signal des lipides à TE court. Le lactate est visible à TE long à 1,33 ppm sous la forme d'une raie inversée, alors que le signal des lipides n'est plus présent.

Le glucose est la source d'énergie principale du cerveau, il est oxydé totalement entraînant une forte production de CO_2 et très peu de lactate. Le glucose, capable de franchir la BHE grâce à des transporteurs spécifiques, est métabolisé via la glycolyse et le cycle tricarboxylique conduisant à son oxydation complète. Bien que des taux élevés de lactate soient généralement associés à un processus pathologique, il est reconnu qu'une élévation temporaire de lactate peut se produire lors de l'activation neuronale dans un contexte physiologique. Le glucose a longtemps été considéré comme la source d'énergie des cellules cérébrales, son oxydation totale fournissant l'énergie nécessaire à la fonction cérébrale. Cependant, des études récentes révèlent que les astrocytes produisent du lactate utilisé par les neurones comme source d'énergie en condition anaérobie mais aussi aérobie. Ces études ont ainsi mis en évidence un mécanisme couplant l'activité neuronale, l'utilisation de glucose et la production de lactate dans les astrocytes [21]. Physiologiquement, le lactate n'est présent dans les tissus qu'à de faibles concentrations. Produit de la glycolyse anaérobie, cette augmentation peut être observable dans le cas de maladies mitochondriales ou d'un déficit en apport d'oxygène au cerveau. D'autre part, un taux élevé de lactate peut également être la conséquence d'une accumulation de macrophages dans le tissu étudié. Lorsque ces cellules sont activées, elles accroissent leur capacité glycolytique pour satisfaire leurs besoins énergétiques, et par conséquent augmentent leur production de lactate. Des taux élevés de lactate cérébral peuvent être observés dans l'hypoxie, l'anoxie, les maladies infectieuses, certaines erreurs innées du métabolisme, comme le MELAS, les leucodystrophies, lors de défaillances hépatiques ou rénales.

Myo-inositol et scyllo-inositol

Le myo-inositol (*voir* Figure 3-49) possède 6 groupements –OH et 6 groupements –CH. Les groupements $-^{1}CH$ et $-^{3}CH$ apparaissent sous la forme de doublets de doublets à 3,5 ppm. Les 4 autres groupements apparaissent sous la forme de triplets à 3,3 ppm pour le groupement $-^{5}CH$, à 4,05 ppm pour le groupement $-^{2}CH$ et à 3,6 ppm pour les groupements $-^{4\text{-}6}CH$. Dans le spectre cérébral in vivo, le signal du myo-inositol le plus aisément observable est celui qui possède un déplacement chimique à 3,5 ppm.

Le myo-inositol est le principal osmolyte organique régulant le volume cellulaire [11]. Ses variations sont liées au gradient osmotique existant entre les milieux intracellulaire et extracellulaire. Dans le cerveau, le myo-inositol est synthétisé de novo à partir du glucose et provient également de la circulation sanguine grâce à la présence d'un système de transport spécifique au niveau de la BHE [11]. Il entre également dans la voie complexe du métabolisme des messagers inositol-polyphosphates, essentiels dans les voies de signalisation cellulaire [11]. Le myo-inositol est retrouvé en abondance dans les cellules gliales [6]. Des variations du taux de myo-inositol sont observées dans de nombreuses maladies métaboliques comme les maladies peroxysomiales, dans l'encéphalopathie hépatique, etc.

Le scyllo-inositol (*voir* Figure 3-49) est le second épimère le plus abondant de l'inositol dans le cerveau après le myo-inositol. Les six groupements –CH du scyllo-inositol apparaissent sous la forme d'un singulet à 3,35 ppm. Une augmentation anormale du scyllo-inositol a été décelée chez l'adulte dans l'alcoolisme chronique et au cours du vieillissement. Chez l'enfant, des taux élevés ont été observés dans la maladie des polyols [15].

Glutamate et glutamine (Glx)

Le groupement $-^{2}CH$ du glutamate (*voir* Figure 3-49) apparaît sous la forme d'un doublet de doublets à 3,74 ppm. Les groupements $-^{3}CH_2$ et $-^{4}CH_2$ apparaissent sous la forme de multiplets, le premier aux alentours de 2,15 ppm et le second vers 2,53 ppm. Le glutamate est un acide aminé et un neutrotransmetteur excitateur libéré par le neurone dans la fente synaptique. Il est capté par les astrocytes qui le transforment en glutamine via la glutamine synthase [29]. Le groupement $-^{2}CH$ de la glutamine (*voir* Figure 3-49) apparaît sous la forme d'un triplet à 3,75 ppm. Les deux groupements $-^{3}CH_2$ et $-^{4}CH_2$ apparaissent sous la forme de multiplets, le premier vers 2,11 ppm et le second à 2,44 ppm. Dans le spectre cérébral in vivo, le massif visible entre 2,10 et 2,22 ppm combine le signal des multiplets du glutamate et de la glutamine. La glutamine, acide aminé synthétisé dans les astrocytes, est le précurseur et la forme de stockage du glutamate. Elle joue également le rôle d'osmolyte cérébral. Lors de l'œdème cellulaire, une augmentation des taux de glutamine intra-astrocytaire est observée [37]. Des taux significativement élevés de glutamine sont généralement observés dans l'encéphalopathie hépatique, ainsi que dans les désordres du cycle de l'urée. Les variations du glutamate sont notamment observées dans certaines erreurs innées du métabolisme, l'ischémie ou l'épilepsie [7].

Taurine

Les deux groupements $-CH_2$ de la taurine (*voir* Figure 3-49) apparaissent sous forme de triplets, le groupement $-^{2}CH_2$ apparaissant à 3,25 ppm et le groupement $-^{1}CH_2$ à 3,42 ppm. Dans le spectre cérébral in vivo, seul le triplet présent à 3,42 ppm est observable. Le second triplet participe au signal de la choline.

La taurine est un acide aminé impliqué dans de nombreuses fonctions biologiques au niveau cérébral comme l'osmorégulation, la neuromodulation et la maturation [10, 33].

Glycine

La glycine (*voir* Figure 3-49) est un acide aminé excitateur produisant un signal caractéristique à 3,55 ppm. Son signal se superpose en partie avec celui du myo-inositol. Une augmentation significative peut être observée dans le cas de l'hyperglycinémie sans cétose [36].

Acétate et aspartate

L'acétate (*voir* Figure 3-49) est un composé entrant dans la synthèse de nombreux composés y compris le *N*-acétylaspartate. Son groupement méthyl donne naissance à un unique signal à 1,90 ppm. L'aspartate (*voir* Figure 3-49) est un acide aminé excitateur, dont les groupements $-^{2}CH_2$ et $-^{2}CH$ produisent des signaux aisément détectables à 2,65 et 2,8 ppm ainsi qu'un signal à 3,89 ppm.

CONCLUSION

Les SRM-^{13}C et ^{31}P sont à l'heure actuelle des outils de recherche encore peu répandus du fait d'inconvénients non négligeables, comme la durée des temps d'acquisition ou la nécessité d'injecter des composés marqués. En revanche, la SRM-^{1}H est un outil de choix pour l'exploration des encéphalopathies de l'enfant et plus particulièrement des maladies métaboliques, c'est pourquoi elle est de plus en plus fréquemment intégrée dans les protocoles d'investigation clinique, en complément d'analyses biochimiques, enzymologiques, génétiques et d'imagerie. Ces investigations par SRM-^{1}H doivent être associées dans l'étude des aciduries et des aminoaciduries à une analyse des biofluides disponibles (sang, urine, liquide cérébrospinal) par RMN à haute résolution, qui permet de valider de façon non ambiguë les attributions des signaux anormaux observés par SRM cérébrale.

L'augmentation actuelle de l'intensité du champ magnétique statique des spectromètres imageurs (jusqu'à 3 T) permet non seulement d'améliorer le rapport signal/bruit ainsi que la résolution des spectres, mais aussi de réduire la durée des acquisitions, ce qui devrait contribuer au développement de cette technique dans l'étude des pathologies du système nerveux central. De plus, les progrès actuels en matière de définition de la normalité métabolique au cours du développement de l'enfant, ainsi que le développement de techniques de spectroscopie avancées comme l'imagerie métabolique devraient faciliter l'identification ainsi que la caractérisation spatiale des anomalies neurochimiques. La corrélation de ces informations à la distribution anatomique des lésions devrait accroître le potentiel diagnostique de la SRM en neuropédiatrie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albers MJ, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I et al. Proton-decoupled 31P MRS in untreated pediatric brain tumors. Magn Reson Med, 2005, *53* : 22-29.
2. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res, 1989, *25* : 445-451.
3. Baslow MH. The existence of molecular water pumps in the nervous system : a review of the evidence. Neurochem Int, 1999, *34* : 77-90.
4. Baslow MH. N-acetylaspartate in the vertebrate brain : metabolism and function. Neurochem Res, 2003, *28* : 941-953.
5. Baslow MH. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Canavan disease : a mechanistic explanation. J Mol Neurosci, 2003, *21* : 185-190.
6. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. Dev Neurosci, 1993, *15* : 289-298.
7. Cecil KM. MR spectroscopy of metabolic disorders. Neuroimaging Clin N Am, 2006, *16* : 87-116, viii.
8. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D et al. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid-synthesis : evidence for myelin-associated aspartoacylase. J Neurochem, 2001, *78* : 736-745.
9. Confort-Gouny S, Vion-Dury J, Nicoli F et al. A multiparametric data analysis showing the potential of localized proton MR spectroscopy of the brain in the metabolic characterization of neurological diseases. J Neurol Sci, 1993, *118* : 123-133.
10. Dominy J, Eller S, Dawson R Jr. Building biosynthetic schools : reviewing compartmentation of CNS taurine synthesis. Neurochem Res, 2004, *29* : 97-103.
11. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues : homeostasis, metabolism

and functional significance. J Neurochem, 2002, *82* : 736-754.
12. Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S et al. Indications for cerebral MR proton spectroscopy in 2007. Rev Neurol (Paris), 2007, *163* : 287-303.
13. Girard N, Gouny SC, Viola A et al. Assessment of normal fetal brain maturation in utero by proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med, 2006, *56* : 768-775.
14. Haga KK, Khor YP, Farrall A, Wardlaw JM. A systematic review of brain metabolite changes, measured with (1)H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. Neurobiol Aging, 2009, *30* : 353-363.
15. Huck JH, Verhoeven NM, van Hagen JM et al. Clinical presentations of patients with polyol abnormalities. Neuropediatrics, 2004, *35* : 167-173.
16. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration : focus on choline-containing phospholipids. J Neural Transm, 2000, *107* : 1027-1063.
17. Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain : in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med, 1993, *30* : 424-437.
18. Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B et al. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med, 2002, *48* : 949-958.
19. Martin E, Buchli R, Ritter S et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. Pediatr Res, 1996, *40* : 749-758.
20. Morris P, Bachelard H. Reflections on the application of 13C-MRS to research on brain metabolism. NMR Biomed, 2003, *16* : 303-312.
21. Pellerin L, Magistretti PJ. Neuroenergetics : calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. Neuroscientist, 2004, *10* : 53-62.
22. Pietz J, Lutz T, Zwygart K et al. Phenylalanine can be detected in brain tissue of healthy subjects by 1H magnetic resonance spectroscopy. J Inherit Metab Dis, 2003, *26* : 683-692.
23. Pouwels PJ, Kruse B, Korenke GC et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of childhood adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics, 1998, *29* : 254-264.
24. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. Magn Reson Med, 1993, *30* : 672-679.
25. Ratiney H, Coenradie Y, Cavassila S et al. Time-domain quantitation of 1H short echo-time signals : background accommodation. Magma, 2004, *16* : 284-296.
26. Robertson NJ, Cowan FM, Cox IJ, Edwards AD. Brain alkaline intracellular pH after neonatal encephalopathy. Ann Neurol, 2002, *52* : 732-742.
27. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. Anat Rec, 2001, *265* : 54-84.
28. Ross B, Lin A, Harris K et al. Clinical experience with 13C MRS in vivo. NMR Biomed, 2003, *16* : 358-369.
29. Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Shulman RG. In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics : implications for brain function. Annu Rev Physiol, 2003, *65* : 401-427.
30. Salvan AM, Confort-Gouny S, Chabrol B et al. Brain metabolic impairment in non-cerebral and cerebral forms of X-linked adrenoleukodystrophy by proton MRS : identification of metabolic patterns by discriminant analysis. Magn Reson Med, 1999, *41* : 1119-1126.
31. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. J Magn Reson Imaging, 2007, *26* : 1390-1398.
32. Stanley JA, Kipp H, Greisenegger E et al. Regionally specific alterations in membrane phospholipids in children with ADHD : An in vivo 31P spectroscopy study. Psychiatry Res, 2006, *148* : 217-221.
33. Sturman JA. Taurine in development. Physiol Rev, 1993, *73* : 119-147.
34. Toft PB, Leth H, Lou HC et al. Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. J Magn Reson Imaging, 1994, *4* : 674-680.
35. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci, 1993, *13* : 981-989.
36. Viola A, Chabrol B, Nicoli F et al. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Res, 2002, *52* : 292-300.
37. Zwingmann C, Butterworth R. An update on the role of brain glutamine synthesis and its relation to cell-specific energy metabolism in the hyperammonemic brain : further studies using NMR spectroscopy. Neurochem Int, 2005, *47* : 19-30.

4

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DES MALADIES NEUROLOGIQUES INFANTILES

B. CHABROL, O. DULAC, J. MANCINI et G. PONSOT

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE GÉNÉRALE

Comme pour toutes les maladies pédiatriques, il convient d'abord d'analyser le ou les symptômes cliniques motifs de consultation ou d'hospitalisation, et de le ou les replacer dans une « *démarche diagnostique générale* » comprenant (Tableau 4-I) :

– la recherche des antécédents familiaux et personnels avec un arbre généalogique complet ;

– la recherche de l'histoire du développement psychomoteur de l'enfant et de sa maladie ;

– et un examen clinique : général et neurologique.

Cette démarche est fondamentale pour l'orientation diagnostique et pour demander avec discernement les très nombreux examens complémentaires à la disposition des médecins.

TROIS POINTS PARTICULIERS

• Dans les premières années de vie, le cerveau est en cours de maturation avec une apparition progressive des activités fonctionnelles (*voir* chapitres 1 et 2), d'où :

– le manque de spécificité de l'examen neuromoteur, en particulier au cours de la première année, où les anomalies neurologiques se résument à un trouble du tonus souvent associé à d'autres symptômes rendant difficile la précision de la topographie lésionnelle (« trou sémiologique ») (*voir* chapitre 2) ;

– l'évaluation cognitive précoce (< 5 ans) n'est habituellement pas prédictive du développement intellectuel

TABLEAU 4-I. – Démarche diagnostique générale.

Antécédents familiaux :
- Consanguinité, cas semblables (arbre généalogique ++)
- Fausses couches à répétition, décès dans la fratrie (âge, causes)
- Conditions socioculturelles. Ethnie. Habitudes alimentaires
- Maladie chronique maternelle, voire paternelle

Antécédents obstétricaux :
- Grossesse
- Accouchement :
  – à terme ; prématuré ; RCIU
  – souffrance fœtale aiguë documentée
  – poids, taille, PC ; indice d'Apgar 1' et 5'

Développement psychomoteur de l'enfant (chapitre 2)

Histoire de la maladie : date de début, circonstances de survenue

Manifestations paroxystiques épileptiques ou non : description ++ (p. 278, 288, 389)

Examen du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant (chapitre 2)
- Poids, taille, périmètre crânien (courbes depuis la naissance)
- Dysmorphie : face, extrémités, organes génitaux, rachis (chapitre 17)
- Examen neurologique (particularités liées à l'âge +++) (chapitre 2)
- Examen extra-neurologique : signes cutanés, anomalies viscérales :
  – cardiaques
  – digestives
  – hépatosplénomégalie
  – rénales, etc.

TABLEAU 4-II. – Manifestations neurologiques paroxystiques épileptiques et non épileptiques. Conduite à tenir (p. 278, 288, 389)

Développement psychomoteur
Date d'apparition des manifestations paroxystiques
Circonstances de survenue : • Fébrile, traumatique (souvent non retrouvée chez le nourrisson) • Horaire (liées au sommeil ++) • Facteurs déclenchants +++ : – stress – bruits – mouvements – autres stimuli • Aura
Description « précise » du phénomène paroxystique avec sa durée
Examen clinique complet (général/neurologique) lors des crises (si possible), au décours et en dehors des crises
Aide « familiale » pour visualiser le phénomène paroxystique (caméra numérisée personnelle)
EEG, EEG-vidéo
ECG, Holter, pHmétrie
Autres examens complémentaires en fonction des données de l'examen clinique : • Imagerie : IRM ++, échographie (nouveau-né) • Examens métaboliques : pH, Acetest, glycémie, ammoniémie, lactacidémie, DNPH • Ponction lombaire

ultérieur d'un enfant, de sorte qu'avant l'âge de 5 ans on préfère le terme de « retard de développement psychomoteur » (*voir* chapitres 2 et 23) ;

– la nécessité de savoir interpréter les examens complémentaires, neurobiologiques, neurophysiologiques, neuroradiologiques en fonction de l'âge (*voir* chapitre 3).

• Il est essentiel de décrire avec précision les phénomènes paroxystiques épileptiques et non épileptiques qui sont une cause très fréquente de consultation ou d'hospitalisation en neuropédiatrie. Ces phénomènes doivent être replacés dans la démarche clinique générale décrite plus haut, précisant en particulier si le développement psychomoteur antérieur était normal ou pas et si une modification, une stagnation, voire une régression avait été notée. De même l'examen clinique entre les épisodes paroxystiques doit être précisé (Tableau 4-II).

• Il convient de toujours garder en mémoire les quatre questions posées par les parents confrontés à un enfant ayant un problème neurologique :

– qu'est-ce qu'a mon enfant ?

– quelle évolution, va-t-il marcher, va-t-il parler ?

– y a-t-il un traitement, quel type d'éducation, rééducation ?

– quelle information génétique en cas de nouvelle grossesse, pour la famille ?

L'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE SE FAIT DANS DEUX SITUATIONS DIFFÉRENTES

• **En urgence** particulièrement pour le nouveau-né, pour certains tableaux cliniques : coma, atteinte neuromotrice aiguë paralytique ou non, crises épileptiques prolongées subintrantes, voire état de mal.

• **Ou lors d'une consultation** pour des signes cliniques chroniques. Les principaux motifs de consultation sont un retard de développement psychomoteur, des difficultés scolaires et des phénomènes paroxystiques.

L'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE EST ENVISAGÉE EN FONCTION DE L'ÂGE

Diagnostic anténatal

Il occupe une place de plus en plus importante et particulière car l'orientation diagnostique doit se faire chez un enfant qui n'est pas né et dont l'examen clinique n'est donc pas possible.

Il y a deux situations différentes.

• La plus rare est celle où il s'agit d'une famille connue à « risque ».

• La plus fréquente est la découverte systématique d'une anomalie cérébrale à l'échographie avec deux éventualités :

– l'anomalie est incertaine ;

– l'anomalie est démontrée mais le plus souvent son pronostic est inconnu.

Le diagnostic anténatal, en raison de sa complexité et de ses particularités, nécessite la « transdisciplinarité » (gynécologues, neuropédiatres, neuroradiologues, généticiens, psychiatres, psychologues), de « prendre du temps » et d'accompagner les parents quelle que soit la décision qu'ils prennent (*voir* chapitre 10).

Orientation diagnostique entre la naissance et 1 mois

Les diagnostics à évoquer sont nombreux et difficiles à faire en raison de la mise en activité fonctionnelle progressive du système nerveux (*voir* chapitre 2). Il peut s'agir :

• Très rarement d'une **anasarque fœtoplacentaire** ou d'un **syndrome œdémato-ascitique** avec ou sans dysmorphie, découvert en anténatal ou dès la naissance qui peut être le témoin de certaines maladies métaboliques (*voir* p. 524).

• De **défaillances neurologiques aiguës** pour lesquelles le neuropédiatre est parfois appelé en salle de travail, en néonatologie, en réanimation pour donner un avis diagnostique et pronostique (Tableau 4-III).

• De **phénomènes paroxystiques épileptiques ou non épileptiques** difficiles à identifier car souvent discrets, « subtiles » et très variés (Tableau 4-IV).

• De **troubles du tonus** qui constituent le principal symptôme neurologique anormal de l'examen neurologique chez le nouveau-né et qui sont dus à des étiologies variées dominées par les causes centrales (Figure 4-1) (*voir* chapitres 2 et 19). Le plus souvent, il s'agit d'une hypotonie axiale associée à des modifications toniques variées des membres avec des paralysies modérées voire absentes et éventuellement d'autres symptômes, témoins d'une *hypotonie d'origine centrale* de causes très diverses (Tableau 4-V).

TABLEAU 4-III. – Détresse neurologique aiguë chez le nouveau-né de 0 jour à < 1 mois.

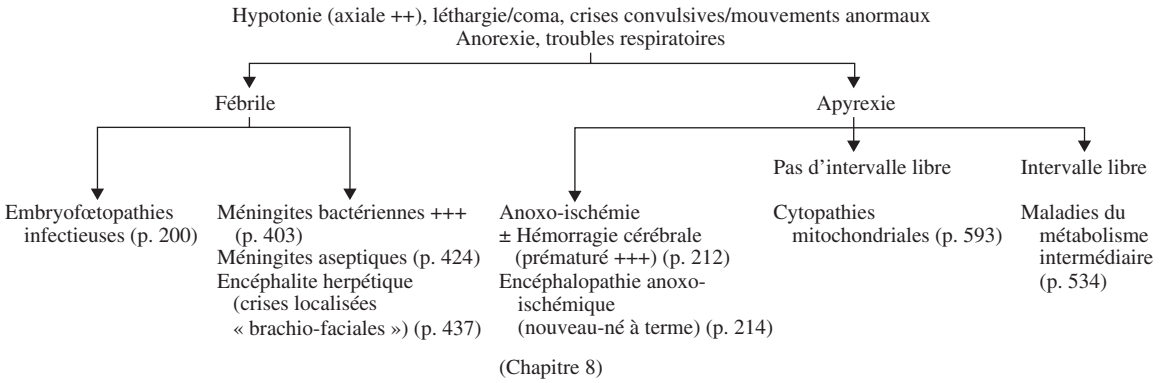
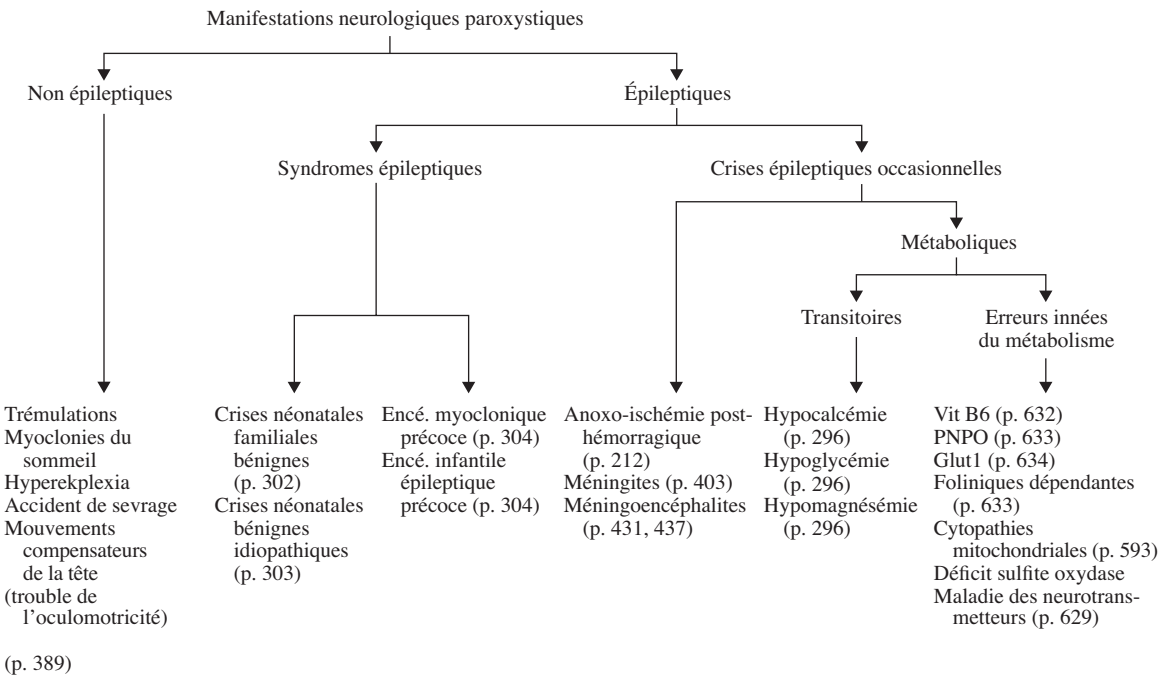


TABLEAU 4-IV. – Manifestations neurologiques paroxystiques épileptiques et non épileptiques de 0 à ≤ 1 mois.



Plus rarement, il s'agit d'une hypotonie généralisée ou localisée avec paralysie en rapport avec une *atteinte périphérique* (corne antérieure, nerf périphérique, jonction neuromusculaire, muscle) (Tableau 4-VI).

Il est souvent difficile à cet âge, pour les raisons citées plus haut (maturation du cerveau), de pouvoir localiser le niveau lésionnel en cas d'hypotonie centrale et même de pouvoir différencier une hypotonie centrale d'un déficit moteur périphérique (Tableau 4-VII), les deux pouvant d'ailleurs être associés (*voir* chapitres 2, 19). Cela oblige à surveiller régulièrement le nouveau-né et à utiliser les examens complémentaires avec discernement en sachant qu'ils peuvent être difficiles à interpréter à cet âge (*voir* chapitre 3).

• D'une **anomalie de la croissance du périmètre crânien** : soit une diminution de la croissance responsable d'une microcéphalie, soit une augmentation exagérée du périmètre crânien responsable d'une macrocéphalie. Les causes des anomalies de croissance du périmètre crânien sont très nombreuses (Tableaux 4-VIII et 4-IX). La démarche diagnostique décrite plus haut est fondamentale pour les identifier, en particulier il est essentiel de noter l'âge auquel est apparu le « décrochage de la croissance » du périmètre crânien (courbes de croissance PC+++), de rechercher d'autres symptômes en particulier dysmorphiques et neurologiques. Parmi les examens complémentaires, l'IRM occupe une place essentielle pour parvenir au diagnostic.

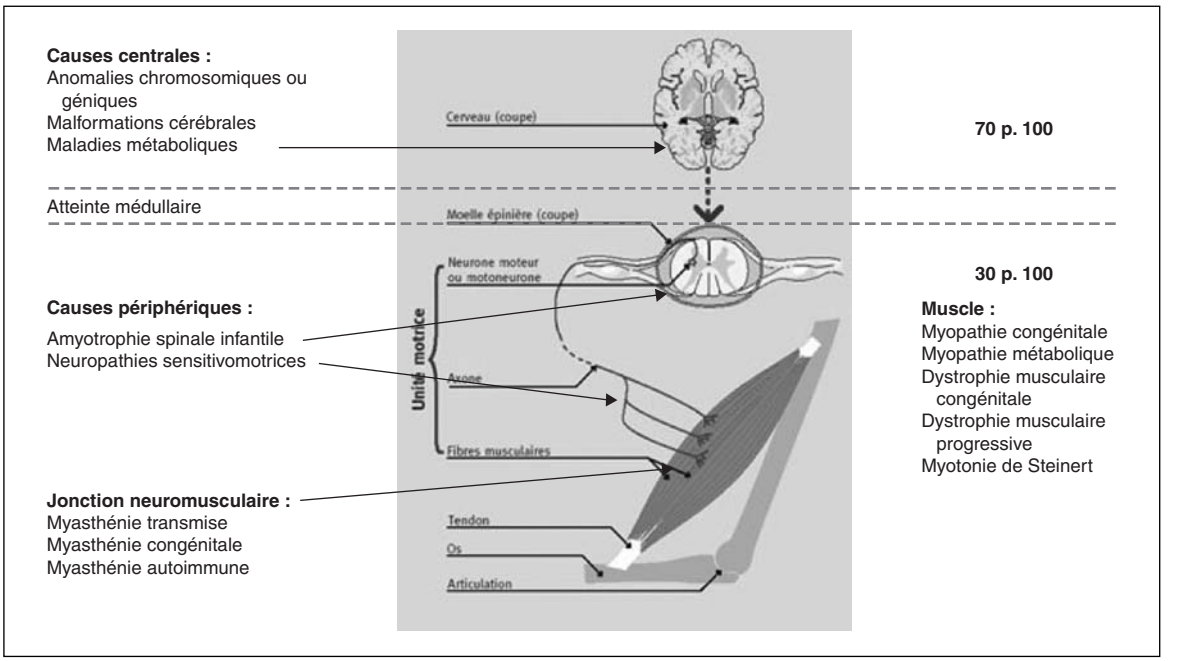


FIGURE 4-1. – Étiologies des troubles du tonus chez le-nouveau né.

TABLEAU 4-V. – Hypotonie d'origine centrale chez le nouveau-né de 0 à ≤ 1 mois .

Hypotonie axiale (rachis), tonus des membres variable (hyper/hypotonique)
Paralysies modérées ± autres signes neurologiques

« À cet âge » symptôme prédominant de :		+ Signes dysmorphiques	+ Clonies/myoclonies ± Autres mouvements paroxystiques
Infirmité motrice cérébrale (IMC) ou Paralysie cérébrale (p. 820)	Ataxie cérébelleuse congénitale Malformations cérébelleuses (syndrome de Joubert) (p. 127)	Aberrations chromosomiques (p. 495) Malformations cérébrales (p. 111) Maladies peroxysomales (p. 583)	Encéphalopathie myoclonique précoce (p. 304) Encéphalopathie infantile épileptique précoce (p. 304) Maladies des neurotransmetteurs (p. 629) Maladie du métabolisme intermédiaire (p. 534)

• De **troubles respiratoires** qui peuvent être le symptôme prédominant de pathologies neurologiques variées (Tableau 4-X).

Orientation diagnostique entre 1 mois et ≤ 2 ans

Les motifs de consultation ou d'hospitalisation sont nombreux, il peut s'agir :

• De **défaillances neurologiques** aiguës fébrile ou apyrétique (Tableau 4-XI).

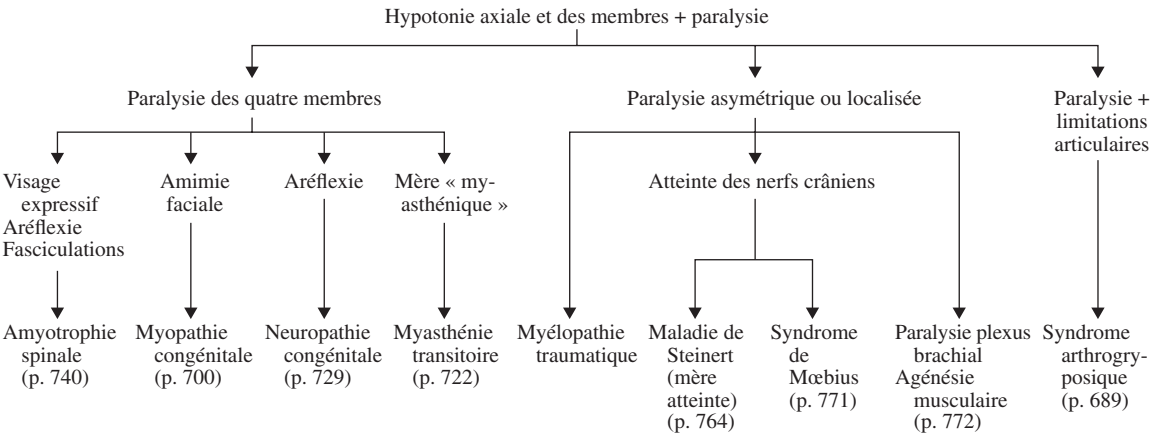
• De **phénomènes paroxystiques épileptiques ou non épileptiques** (Tableau 4-XII).

• De **troubles du tonus prédominants**. L'orientation diagnostique devient plus facile à la fin de la première année. On peut en règle localiser le niveau lésionnel d'une hypotonie centrale (Tableau 4-XIII) et distinguer une hypotonie centrale d'un déficit moteur périphérique (*voir* Tableau 4-VII).

• De **retard** ou de **troubles de la marche**, de **troubles de la posture** d'installation aiguë ou progressive. Ce sont des motifs de consultation ou d'hospitalisation entre 1 et 2 ans, mais comme ils sont plus fréquents entre 2 et 5 ans, voire plus tard, ils seront envisagés dans ces tranches d'âge.

• D'un **retard du développement psychomoteur**. C'est un motif de consultation fréquent dans cette tranche d'âge. Il pose de difficiles problèmes de diagnostic et

TABLEAU 4-VI. – Hypotonie périphérique chez le nouveau-né de 0 à ≤ 1 mois.



de pronostic, pour les raisons citées plus haut (cerveau en voie de maturation) (*voir* chapitres 1 et 2).

Le retard de développement psychomoteur se définit comme un retard significatif dans deux ou plus des domaines développementaux suivants : motricité fine et grossière, parole/langage, cognitif, comportement, activité quotidienne. L'anamnèse, la recherche de dysmorphies, l'examen général et neurologique sont un préalable indispensable pour l'orientation diagnostique d'un retard de développement psychomoteur (*voir* Tableau 4-I) qui peut être dû à des étiologies très variées (Tableau 4-XIV), et il faut sélectionner de façon appropriée les examens complémentaires (Tableau 4-XV). Si le retard psychomoteur est peu marqué, sans antécédent préoccupant, on peut surveiller régulièrement l'enfant et, en fonction de l'évolution, on décidera quand il convient de l'explorer plus avant. On ne peut retenir le diagnostic de retard psychomoteur « simple » qu'après une surveillance prolongée du nourrisson et après avoir éliminé les causes connues.

• D'une anomalie de croissance du périmètre crânien (*voir* tranche d'âge précédente, Tableaux 4-VIII et 4-IX).

• Plus rarement, d'une **absence de développement psychomoteur**, voire d'une **régression psychomotrice** qui peut être difficile à mettre en évidence en raison du jeune âge ou du caractère lentement progressif de la dégradation. De telles situations doivent faire rechercher une erreur innée du métabolisme ou une maladie neurodégénérative commençant dans cette tranche d'âge, mais d'autres étiologies sont possibles, début de certaines épilepsies comme les spasmes infantiles, pathologies traumatiques (enfants secoués), maladie générale, douleurs « non identifiées », privation affective, exceptionnellement une intoxication chronique (syndrome de Münchhausen par procuration) (*voir* chapitres 13, 18).

• De **troubles prédominants du comportement**, troubles envahissants du développement, agressivité, troubles du sommeil qui se rencontrent dans un grand nombre d'affections différentes, gênant considérablement leur prise en charge et qu'il convient de reconnaître avant de parler d'**autisme idiopathique** (Tableau 4-XVI).

TABLEAU 4-VII. – Orientation clinique devant un trouble du tonus chez le nouveau-né.

- *Atteinte centrale :*
  Hypotonie axiale > périphérique
  Force correcte
  ROT vifs
  Signes dysmorphiques
  Anomalies PC
  Troubles oculomoteurs
  Épilepsie
  Anomalie globale du développement
- *Atteinte périphérique :*
  Hypotonie axiale et périphérique
  Faiblesse musculaire
  ROT diminués
  PC normal
  Hypotrophie musculaire
  Difficultés alimentaires, respiratoires néonatales
  Développement cognitif normal

Orientation diagnostique entre 2 ans et 5 ans

Il peut s'agir :

• D'une **défaillance aiguë neurologique**, de causes variées (Tableau 4-XVII).

• De **phénomènes paroxystiques épileptiques ou non épileptiques** (Tableau 4-XVIII).

• D'un **retard** ou d'un **trouble de la marche**, de **troubles de l'équilibre** associés ou non à des anomalies des mouvements volontaires, d'installation aiguë ou progressive. Ce sont des motifs fréquents de consultation, voire d'hospitalisation, s'ils sont de révélation aiguë. Ils doivent faire rechercher des pathologies neuromotrices très diverses, paralytiques ou non (ataxiques, spastiques, extrapyramidales). On se méfiera en particulier devant un trouble récent de la marche d'évolution subaiguë, paralytique ou non, d'une cause tumorale cérébrale ou médullaire. La sémiologie de ces troubles de la marche varie avec la cause :

– démarche due à un déficit moteur (Tableau 4-XIX) ;
– démarche spastique (Tableau 4-XX) ;
– démarche ataxique (Tableau 4-XXI) ;
– démarche extrapyramidale (Tableau 4-XXII).

TABLEAU 4-VIII. – Orientation diagnostique devant une microcéphalie apparaissant entre 0 et ≤ 1 mois et 1 mois à ≤ 2 ans.

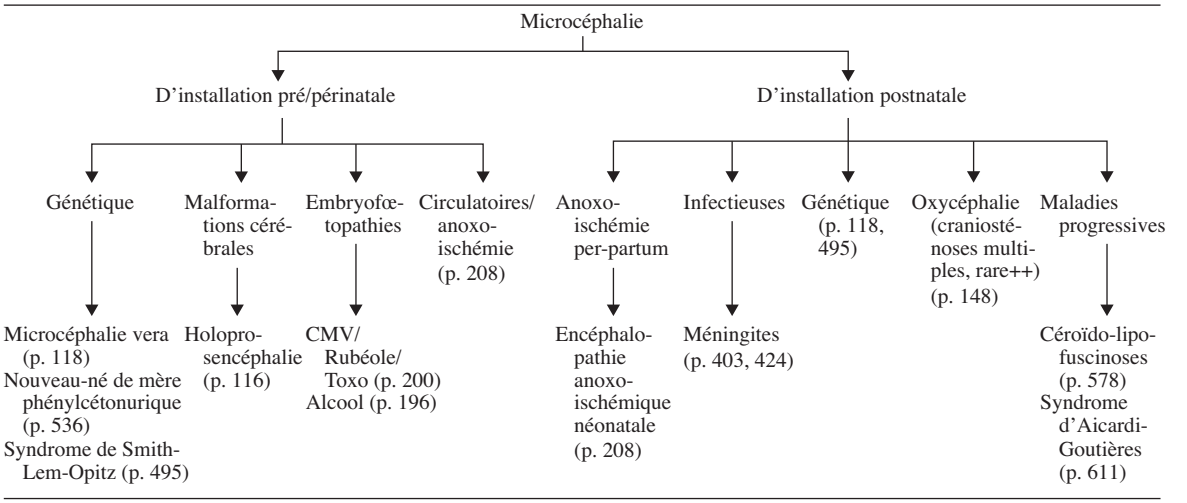


TABLEAU 4-IX. – Macrocéphalie. Orientation diagnostique entre 0 et ≤ 1 mois et de 1 mois à ≤ 2 ans.

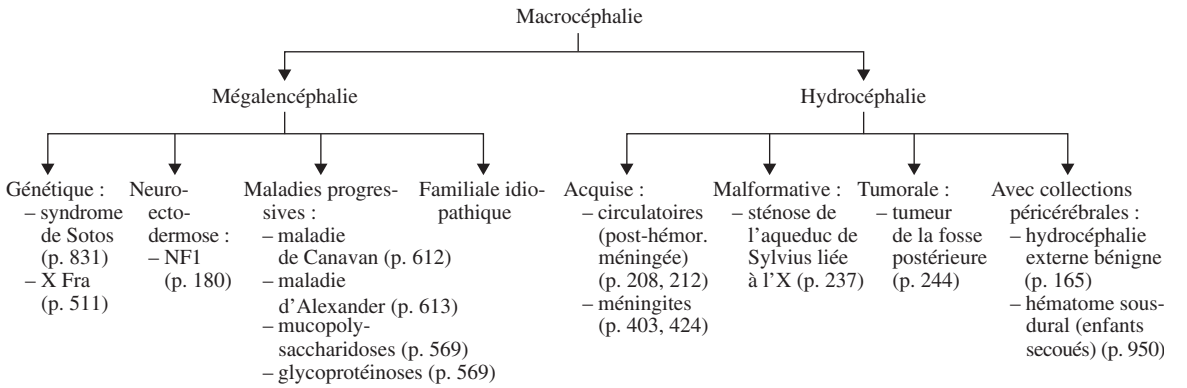


TABLEAU 4-X. – Pathologies neurologiques marquées par des troubles respiratoires prédominants. Nouveau-né de 0 à ≤ 1 mois.

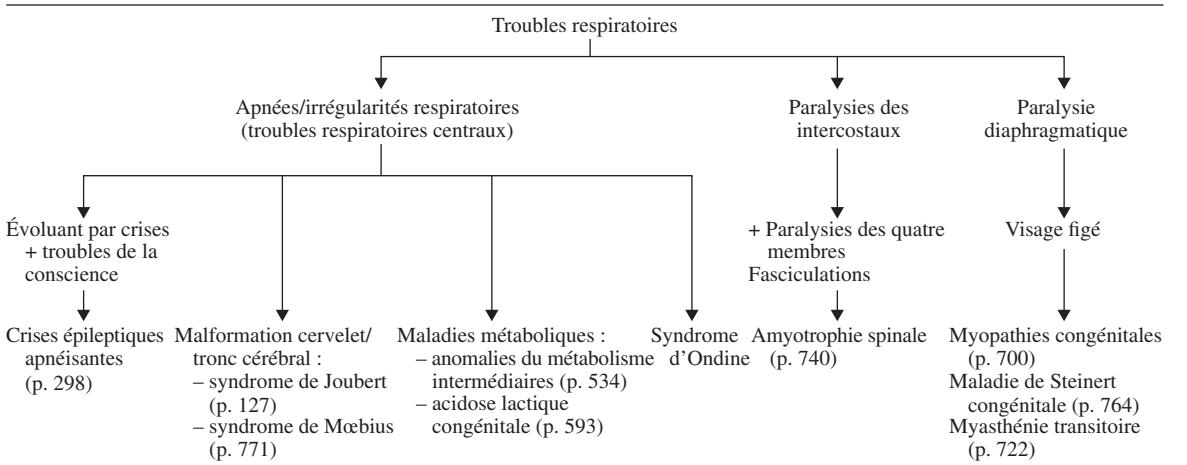


TABLEAU 4-XI. – Détresse neurologique aiguë > 1 mois < 2 ans.

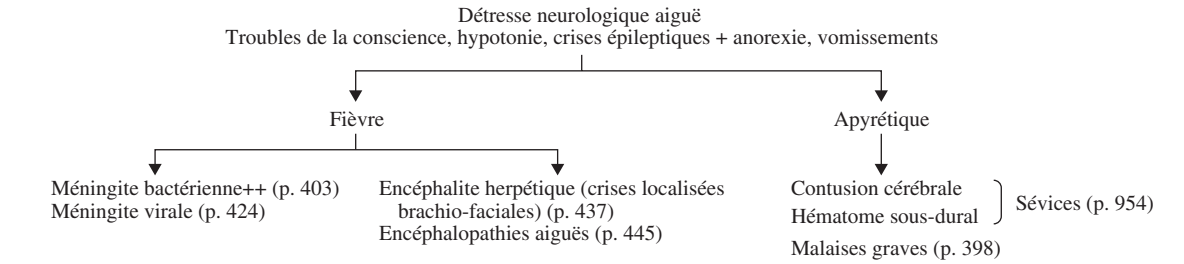
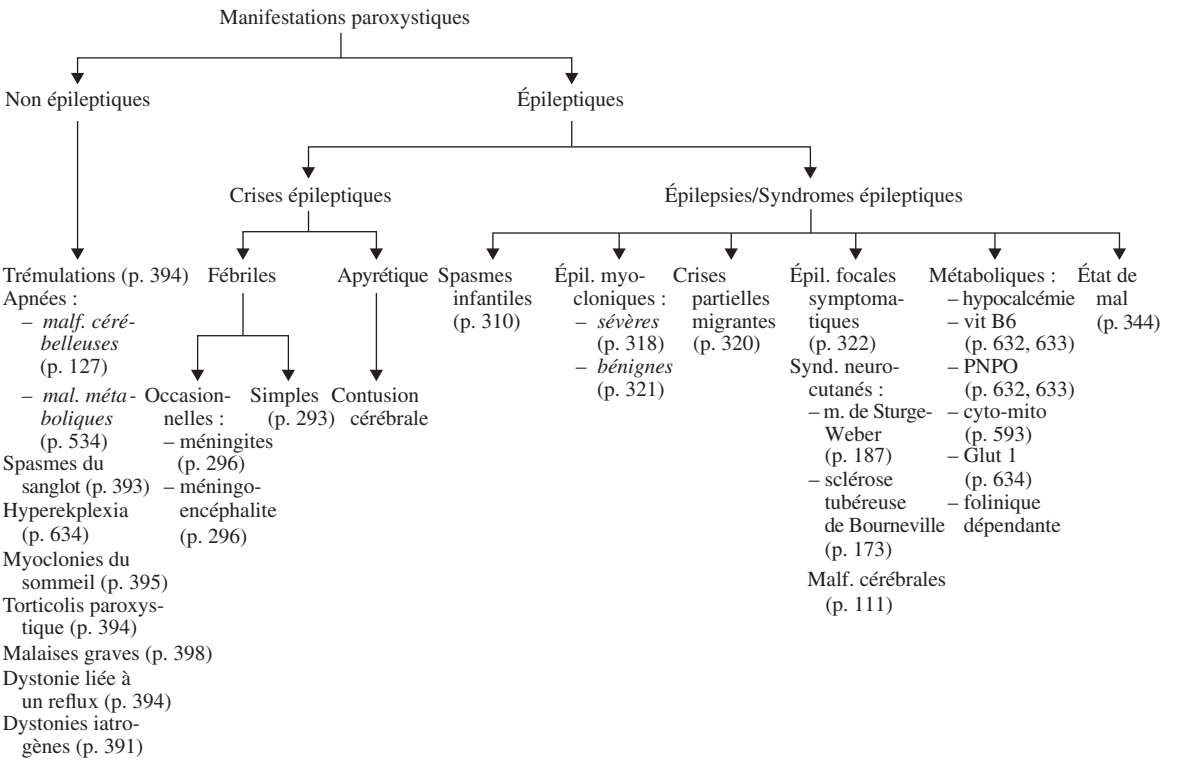


TABLEAU 4-XII. – Manifestations paroxystiques épileptiques et non épileptiques de > 1 mois à ≤ 1 an.



• D'un **retard de développement psychomoteur** qui est un motif très fréquent de consultation neuropédiatrique. Il requiert la même démarche que pour la tranche d'âge précédente (*voir* Tableaux 4-I, 4-XIV et 4-XV).

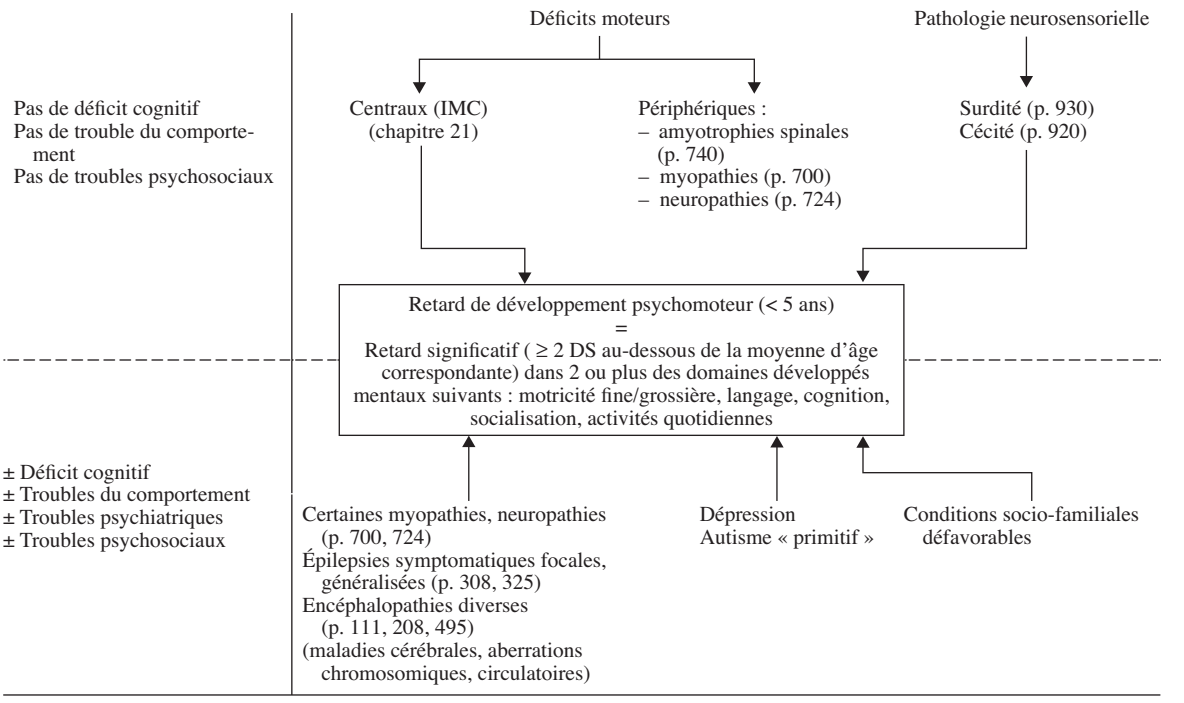
• D'**encéphalopathies « fixées » et « inexpliquées »**. Ce sont des motifs fréquents d'hospitalisation en neuropédiatrie posant des problèmes diagnostiques difficiles, que l'on peut rencontrer dans toutes les tranches d'âge, mais dont les symptômes commencent habituellement dès la première année. Les signes cliniques sont en règle sévères associant en proportions variables retard mental, troubles du comportement, anomalies neuromotrices diverses, crises épileptiques souvent réfractaires. La démarche diagnostique générale décrite plus haut (*voir* Tableau 4-I) est ici particulièrement importante pour l'orientation diagnostique et pour choisir les examens complémentaires (*voir* Tableau 4-XV). Les étiologies sont multiples (chromosomiques, malformations cérébrales, circulatoires, métaboliques) mais dans 30 à 40 p. 100 des cas aucune étiologie n'est retrouvée (*voir* p. 530).

• D'une **régression psychomotrice** qui doit faire rechercher une maladie métabolique ou dégénérative. Mais elle peut être également le témoin de certaines épilepsies ou encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes, syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsie myoclono-astatique, voire encéphalopathies épileptiques avec pointes-ondes continues dans le sommeil lent, état de mal non convulsif, d'une hypertension intracrânienne chronique qu'elle qu'en soit la cause, de certaines tumeurs cérébrales comme les tumeurs du tronc, de pathologie inflammatoire subaiguë, d'une vascularite cérébrale et exceptionnellement d'une maladie à agents transmissibles, etc. (*voir* p. 449, 479, 483, 523).

TABLEAU 4-XIII. – Diagnostic des infirmités motrices cérébrales ou paralysie cérébrales (*voir* chapitres 9 et 21).

Date du diagnostic	*Symptômes*				
Naissance	Hypotonie axiale +++		Hypertonie des membres	Hypotonie généralisée	
4 à 6 mois →	Tétraplégie spastique	Diplégie spastique	Hémiplégie		
8 à 12 mois →				IMC extrapyramidal (athétodystonie)	Ataxie cérébelleuse (cinétique/statique)
	Nouveau-né à terme/ prématuré Déficience mentale + à ++ Épilepsie ++	Prématuré Déficience mentale – Épilepsie –	Nouveau-né à terme Déficience mentale +/– à ++ Épilepsie + à ++	Nouveau-né à terme Déficience mentale – à +/–, ++ Épilepsie +/–	Nouveau-né à terme Déficience mentale +/– à ++ Épilepsie +/–
Fréquence	(30 p. 100)	70 p. 100 (30 p. 100)	(40 p. 100)	10 à 15 p. 100	5 à 10 p. 100
Étiologies	Anoxo-ischémie anté- ou périnatale +++ Malformations cérébrales (rares)			Anoxo-ischémie per-partum Hyperbilirubinémie (rare)	Génétique (++)

TABLEAU 4-XIV. – Orientation diagnostique devant un retard de développement psychomoteur < 5 ans (*voir* chapitre 2).



• De **manifestations neurologiques aiguës** à rechute ou non : des troubles de la conscience, voire un coma, souvent associés à une ataxie, à des troubles digestifs, qui doivent faire rechercher avant tout une maladie métabolique à expression intermittente (*voir* p. 523).

Orientation diagnostique après l'âge de 5 ans

Plusieurs motifs de consultation ou d'hospitalisation sont assez semblables à ceux rencontrés dans la tranche d'âge précédente comme les défaillances aiguës

TABLEAU 4-XV. – Retard psychomoteur, retard mental. Examens complémentaires.

Photographies de l'enfant (face, extrémités, corps entier)
Radiographies du squelette Échographies cardiaque et rénale Neuroradiologie : IRM ++, scanner ; EEG
Caryotype ± haute résolution Recherche X fragile Hybridation in situ (sondes fluorescentes FISH) : syndromes microdélétionnels, y compris microdélétions sous-télomériques Biologie moléculaire : Angelman/Willy-Prader, Rett
CPK, amoniémie CAA sang, CAO urines LCR (parfois) : glycorachie/glycémie, lactate, pyruvate, CAA Mucco/oligosaccharidurie
T3, T4, TSH Acide guanido-acétique et créatine (urines) Aicar-Saicar (urines) Électrophorèse de la transferrine, phosphomannomutase (CDG syndrome)
Autres examens complémentaires en fonction des données cliniques

neurologiques, les troubles de la marche, les troubles de l'équilibre, associés ou non à des anomalies des mouvements volontaires de révélation aiguë ou progressive, les encéphalopathies « fixées inexpliquée » (*voir* plus haut).

D'autres sont plus spécifiques de cette tranche d'âge :

• Les **manifestations paroxystiques épileptiques et non épileptiques**. C'est dans cette tranche d'âge qu'apparaissent les épilepsies et syndromes épileptiques idiopathiques d'origine génétique, le plus souvent faciles à contrôler en monothérapie mais qui nécessitent une surveillance éducative attentive ; plus rarement les épilepsies myocloniques progressives dues à des maladies métaboliques ou à des affections neurodégénératives (Tableau 4-XXIII).

• Les **difficultés scolaires**. Environ 15 p. 100 des enfants d'âge scolaire sont en situation d'échec pour des causes variées : un retard mental isolé ou syndromique, des déficits cognitifs spécifiques, des troubles psychosociaux, des pathologies comportementales et psychiatriques (Tableau 4-XXIV).

• Une **régression psychomotrice** devant faire rechercher une maladie métabolique ou neurodégénérative mais aussi d'autres étiologies comme celles envisagées dans la tranche d'âge précédente (*voir* p. 523).

• Les **manifestations neurologiques aiguës intermittentes** dues à des causes multiples. Les plus habituelles sont les céphalées isolées ou associées à d'autres signes neurologiques, visuels, sensitifs, déficit moteur, très souvent accompagnées de symptômes digestifs et qui doivent faire évoquer avant tout une migraine ou d'autres céphalées fonctionnelles (Tableau 4-XXV).

TABLEAU 4-XVI. – Troubles envahissants du développement et du comportement (troubles de l'attention, hyperkinésie, agressivité).

Troubles envahissants du développement et du comportement

Retard mental ± signes dysmorphiques Encéphalopathies : – chromosomiques (p. 495) – malformations cérébrales (p. 111) – circulatoires (p. 208)	Déficit neurosensoriel Surdité (p. 930) Amblyopie (p. 920)	Déficit cognitif spécifique : – dysphasie (p. 844)	Épilepsies symptomatiques focales/généralisées (p. 325) Épilepsies avec POCS (p. 338) Autres épilepsies symptomatiques focales/généralisées (p. 327)	Maladies neurométaboliques : – maladie de San-Filippo (p. 573) – adrénoleucodystrophie (p. 590) – déficit en MTHF (p. 628) – déficit en Aicar-Saicar (p. 651) – déficit en créatine (p. 650)	Autisme primitif	Hyperkinésie Troubles de l'attention (p. 881)

TABLEAU 4-XVII. – Détresse neurologique aiguë entre > 2 ans et ≤ 5 ans.

Troubles de la conscience (coma) + signes neurologiques variés + crises épileptiques

Fébrile				Apyrétique
	Encéphalite aiguë			
Méningite bactérienne (p. 403) Méningite tuberculeuse (p. 428) Méningite aseptique (p. 424) Abcès cérébraux (p. 420)	Encéphalite herpétique (p. 437)	Encéphalites post-infectieuses avec dysfonctionnement substance grise : (p. 434) – crises épileptiques ++	Leucoencéphalites aiguës (ADEM) : (p. 431) – crises épileptiques rares – syndrome cérébelleux spastique	Encéphalopathies aiguës : (p. 445) – syndrome de Reye – autres	Intoxications (+++) Hémorragie cérébroméningée (p. 262) Accident vasculaire (p. 262) Malaise du nourrisson (p. 398) Maladies du métabolisme intermédiaire (p. 534)

TABLEAU 4-XVIII. – Phénomènes paroxystiques non épileptiques et épileptiques > 2 ans ≤ 5 ans.

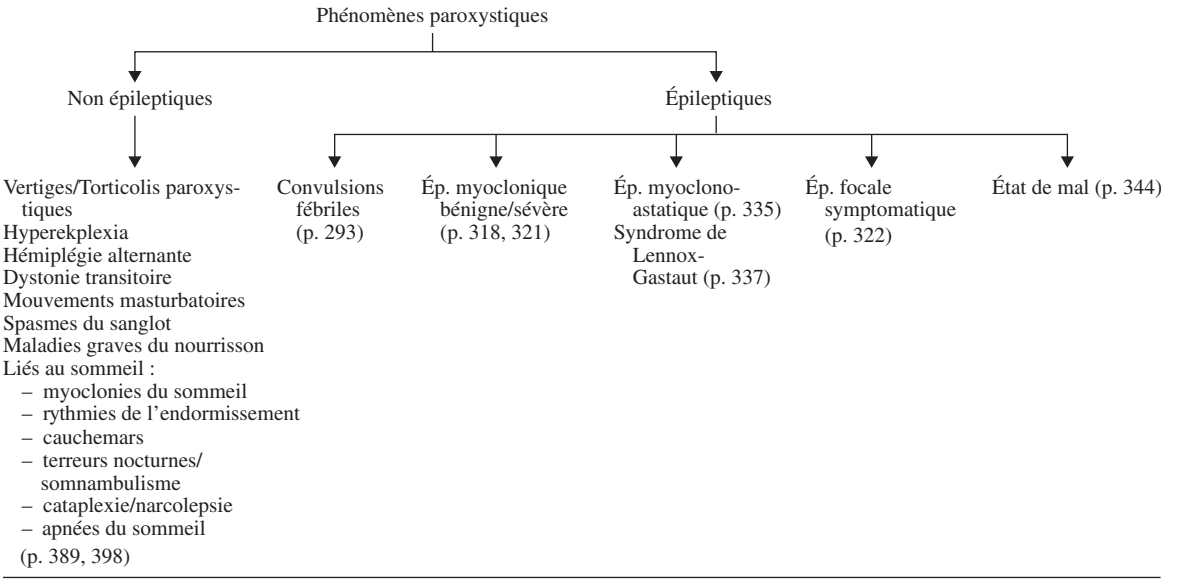


TABLEAU 4-XIX. – Anomalies de la marche dues à un déficit moteur.

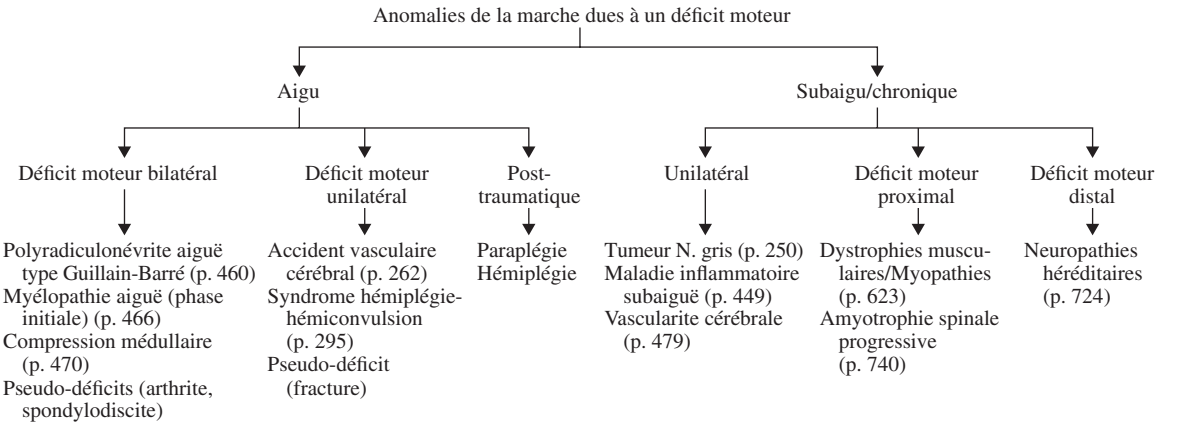


TABLEAU 4-XX. – Troubles de la marche en rapport avec une spasticité.

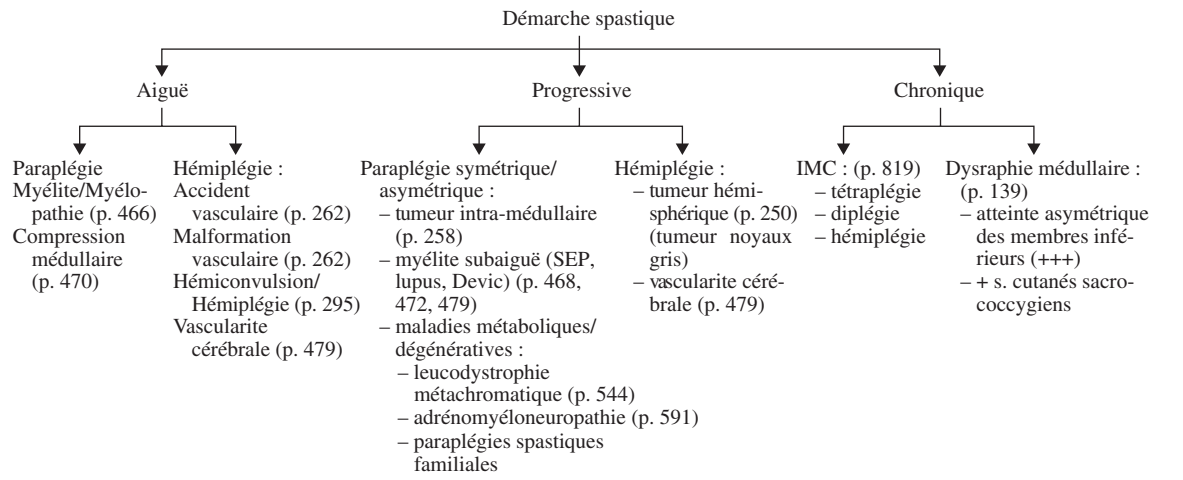


TABLEAU 4-XXI. – Troubles de la marche de type ataxique.

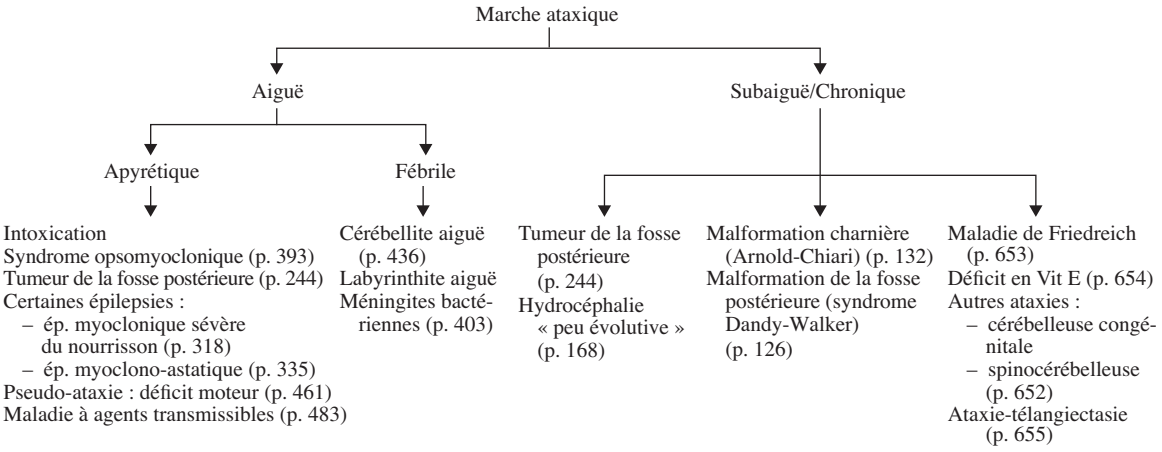


TABLEAU 4-XXII. – Démarche extrapyramidale.

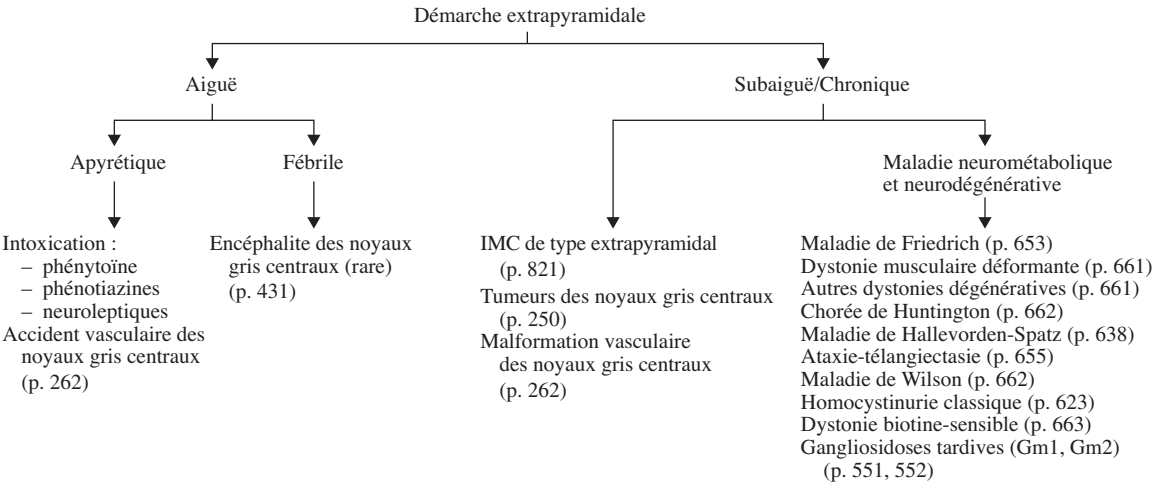


TABLEAU 4-XXIII. – Manifestations paroxystiques épileptiques et non épileptiques > 5 ans.

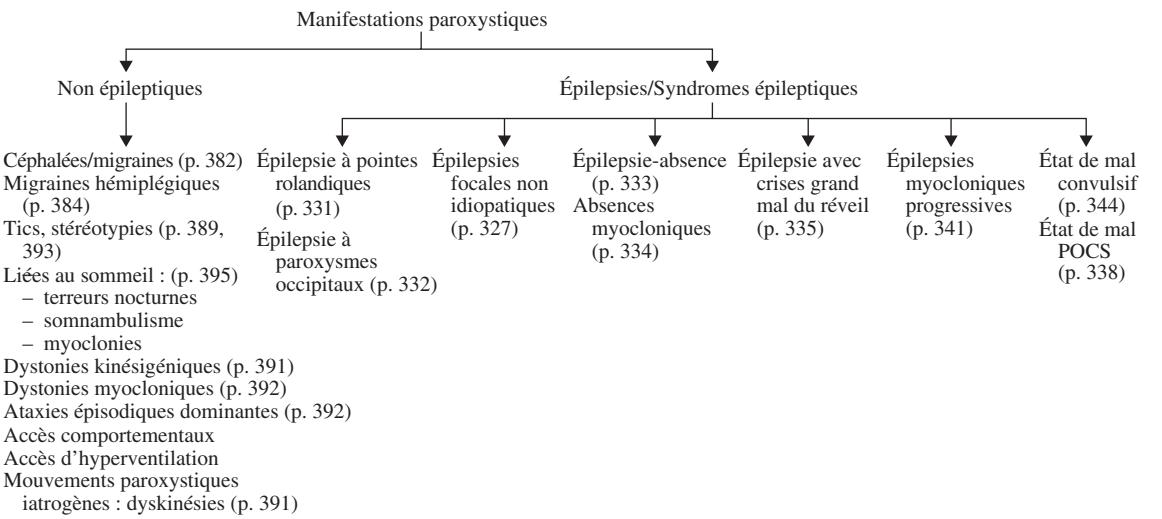


TABLEAU 4-XXIV. – Troubles des apprentissages. Difficultés scolaires.

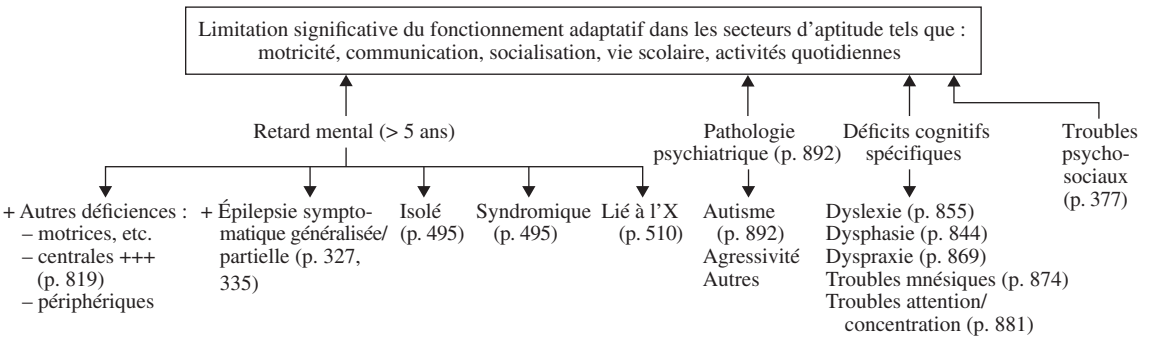
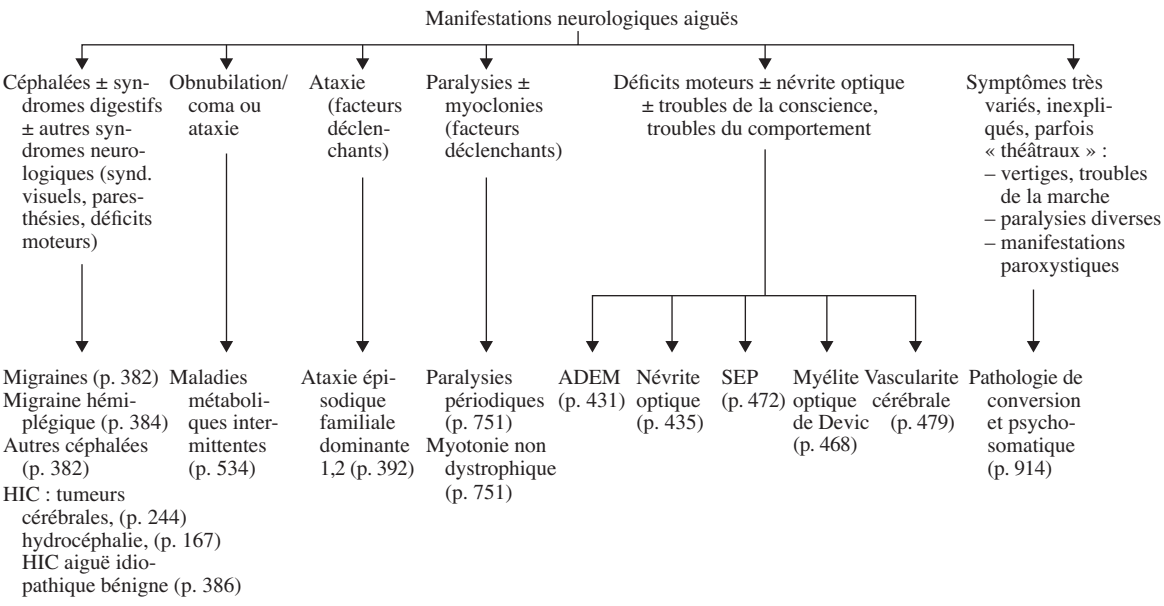


TABLEAU 4-XXV. – Manifestations neurologiques aiguës (souvent à rechute) > 5 ans.



Plus rarement, il peut s'agir :

– de manifestations cliniques variées, déficit moteur, troubles visuels, signes médullaires, troubles de la sensibilité, associés ou non à des troubles de la conscience devant faire évoquer des maladies auto-immunes, ADEM, SEP, névrite optique, neuromyélite optique de Devic, ou plus rarement encore une vascularite cérébrale primitive ou secondaire ;

– de troubles de la conscience, voire de coma, d'ataxie, très souvent associés à des signes digestifs devant faire rechercher les maladies métaboliques rencontrées à cet âge ;

– de troubles de l'équilibre paroxystiques en rapport avec une ataxie épisodique familiale dominante ;

– de déficit moteur à rechute avec ou sans myotonie, évocatrice de paralysies périodiques ou de myotonies non dystrophiques (*voir* Tableau 4-XXV).

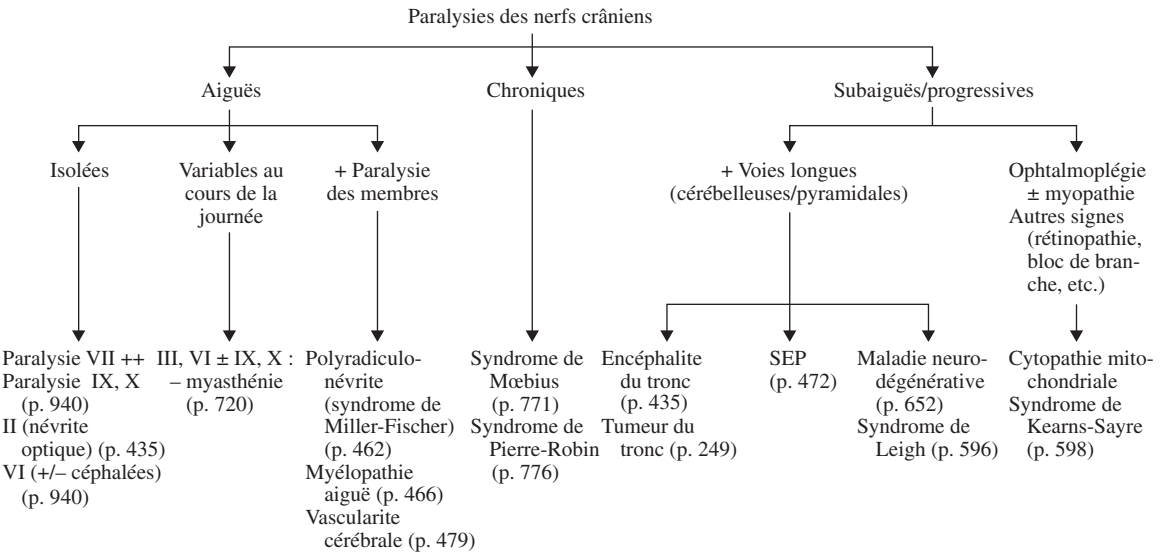
Quatre orientations diagnostiques cliniques particulières

• Les **déficits neurosensoriels** qui sont souvent méconnus en particulier dans les premières années de vie et qui peuvent être révélés par d'autres troubles comme des troubles du comportement, un retard de langage témoin d'un déficit auditif, des mouvements oculaires anormaux en rapport avec une déficience visuelle ou un trouble de l'occulomotricité (Tableau 4-XXVI).

TABLEAU 4-XXVI. – Anomalies de l'oculomotricité (*voir* chapitres 19 p. 771 ; 25 p. 920).

Nystagmus, mouvements nystagmiformes, mouvements lents de balayage des globes oculaires			*Opsoclonies*	*Paralysie de fonction*
Anomalies cornéennes Cataracte : – mucopolysaccharidose (p. 569) – syndrome de Lowe (p. 517) – maladie de Fabry (p. 560) – syndrome de Marinesco-Sjögren – maladie de Wilson (p. 662) – atrophie olivo-pontocérébelleuse (p. 131) – homocystinurie (p. 623) – syndrome de Cockayne (p. 610) – galactosémie (p. 537)	Rétinopathie : – maladies peroxysomales (p. 583) – cytopathie mitochondriale : syndrome de Kearns-Sayre (p. 598) – maladie de Hallervorden-Spatz (p. 636) – autres dégénérescences spino-cérébelleuses (p. 652) – a-bêta-lipoprotéinémie (p. 654) – syndrome de Sjögren-Larsson (p. 616) – paralysies spastiques familiales (p. 666) – céroïdolipofuscinose (p. 578) – syndrome de Cockayne (p. 610) – CDG-syndrome (p. 643) – syndrome de Laurence-Moon (p. 925) – mucopoly. I, II, III (p. 569) – mucolipidoses I, II, III (p. 569)	Atrophie optique : – maladie de Pelizaeus-Merzbacher (p. 605) – leucodystrophie de Krabbe (p. 543) – maladie de Friedreich (p. 653) – maladie de Leber (p. 597) – déficit en sulfite oxydase (p. 624) – syndrome de Leigh (p. 596) – maladie de Canavan – sialidose type I (p. 576) – GM 1, GM 2 (p. 550, 551) – gangliosidoses – ataxies cérébelleuses progressives (p. 652) – dystrophie neuro-axonale (p. 636)	Syndrome opso-myoclonique	Asynergie oculo-céphalique : – ataxie-télangiectasie +++ (p. 655) – chorée de Huntington +++ (p. 662) – maladie de Gaucher type III ++ (p. 554) – maladie de Niemann-Pick C ++ (p. 557) – maladie de Friedreich (p. 653) – dégénérescence spino-cérébelleuse + (p. 652) – a-bêta-lipoprotéinémie + (p. 654) – maladie de Leigh + (p. 596) – gangliosidose à Gm2 juvénile + (p. 551) – maladie des inclusions neuronales + (p. 734) – apraxie oculomotrice de Cogan ++ (p. 927) – malformation cérébelleuse (Joubert) (p. 127)

TABLEAU 4-XXVII. – Paralysies des nerfs crâniens (*voir* chapitres 25 et 26).

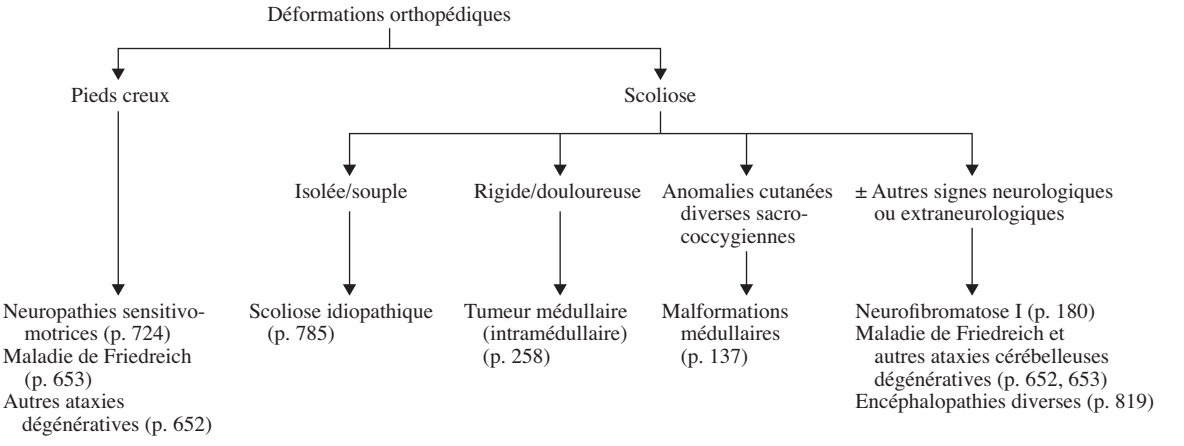


La reconnaissance de ces déficits neurosensoriels est essentielle à faire le plus rapidement possible car ils peuvent orienter vers un diagnostic précis, et surtout ils sont la source de surhandicap s'ils ne sont pas reconnus et traités tôt.

• Une **paralysie d'une ou de plusieurs paires crâniennes** de causes très diverses, d'installation aiguë, subaiguë ou chronique peut être le motif principal de consultation, et cela quel que soit l'âge (Tableau 4-XXVII).

• Il n'est pas rare qu'une **déformation orthopédique** (scoliose, pieds creux) soit le motif principal de consultation en particulier en orthopédie et qu'elle révèle une maladie neurologique (Tableau 4-XXVIII).

TABLEAU 4-XXVIII. – Déformations orthopédiques (*voir* chapitre 20 p. 785).



• Un problème particulier, fréquent et difficile à résoudre est celui des manifestations neurologiques très diverses d'une **pathologie psychosomatique**, troubles de la marche, vertiges avec troubles de l'équilibre, pseudo-crise, etc. et, plus rarement chez l'enfant, d'une **pathologie de conversion** (*voir* chapitre 24 p. 914) (*voir* Tableau 4-XXV).

5

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES, MÉDULLAIRES ET CRÂNIENNES

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES

D. RODRIGUEZ, J. MANCINI, L. BURGLEN et A. GELOT

Les malformations du système nerveux central ont vu se développer très rapidement l'attention qui leur est apportée par les neuropédiatres. Cet intérêt est largement justifié par leur gravité et leur fréquence. Elles représentent 6 p. 100 des malformations congénitales chez les nouveau-nés vivants, 22,7 p. 100 parmi les morts fœtales et 31,7 p. 100 dans les interruptions médicales de grossesse (*voir* www.eurocat.ulster.ac.uk).

Les malformations cérébrales seront décrites dans ce chapitre en suivant les principales étapes du développement du système nerveux exposées dans le chapitre 1. Leur présentation intègre les avancées importantes de la neuroradiologie et de la biologie moléculaire qui ont permis de proposer des classifications des malformations cérébrales (corticales et de la fosse postérieure) de plus en plus complètes et adaptées, même si de nombreuses inconnues persistent encore [4, 5, 15, 68].

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES DUES À UN TROUBLE DE LA NEURULATION

Anencéphalie

Cette malformation fait partie des troubles de la neurulation comme les encéphalocèles et la myéloméningocèle. Elle a une incidence de 6 à 30 pour 10 000 naissances et elle est plus fréquente chez les filles que chez les garçons.

Typiquement, dans l'anencéphalie [46] le crâne manque et les hémisphères cérébraux sont remplacés par un tissu conjonctif rougeâtre, hypervascularisé, dans lequel on trouve souvent des restes méningés ou neuronaux. Rarement une partie du diencéphale peut être reconnue, plus souvent la morphologie du système nerveux central n'est identifiable qu'à partir de la protubérance, voire du bulbe. Dans quelques cas la malformation s'étend à la moelle qui n'a plus la forme d'un tube mais d'une lame qui s'étale largement, avec des bords libres proliférant pour dessiner un bourrelet. Dans ces cas extrêmes il n'existe pas de couvercle rachidien mais un spina bifida osseux étendu sur toute la hauteur de la malformation nerveuse.

L'anencéphalie est une anomalie de fermeture du pôle antérieur du tube neural (25^{e} jour de grossesse) due à un défaut d'apposition et de fusion des bourrelets neuronaux à partir des sites d'initiation de fermeture du tube neural [53] (*voir* chapitre 1).

Cette malformation résulte des effets combinés de facteurs génétiques et environnementaux. Des anomalies des gènes de la voie de signalisation Wnt, ou voie de la polarisation planaire cellulaire, qui dirige le mouvement « orienté » des cellules des bourrelets neuronaux de leur position latérale vers une position médiane, permettant ainsi la fusion de ces bourrelets, sont très probablement impliquées dans cette malformation chez l'homme [53] (*voir* chapitre 1). De nombreux facteurs environnementaux ont été accusés sans qu'il soit toujours démontré qu'ils favorisent cette malformation. Parmi eux, trois augmentent indiscutablement le risque de troubles de la neurulation : le diabète maternel, l'obésité maternelle (deux situations associées avec le métabolisme du glucose) et la prise d'antiépileptiques par la mère, en particulier l'acide valproïque [34]. Des carences nutritionnelles ont un rôle dans la survenue de cette malformation comme le déficit en acide folique chez certaines femmes (facteurs de prédisposition génétique probables) [34]. Ainsi la supplémentation en acide folique fait baisser les anomalies de

fermeture du tube neural, surtout dans les pays à forte incidence, par un mécanisme non encore élucidé [13].

Cette malformation, constamment mortelle, a quasiment disparu en France avec le diagnostic anténatal qui se fait dès la première échographie (12 SA) (*voir* chapitre 10 pour le diagnostic et la prévention de cette malformation).

Encéphalocèles, myéloméningocèles

Pour ces malformations *voir* le chapitre 10 et, en fin de chapitre, les malformations d'Arnold-Chiari II et III.

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES DUES À UN TROUBLE DE LA COMPARTIMENTALISATION ET DE LA MORPHOGENÈSE

Anomalies de la ligne médiane prosencéphalique

Le système nerveux en développement se dote, lors de la neurulation (*voir* chapitre 1) de deux structures qui vont contrôler et coordonner son développement ultérieur : les lignes médianes (LM) ventrales et dorsales (Figure 5-1). Les LM sont des centres de signalisation ventraux et dorsaux qui, via leurs molécules de signalisation (respectivement Shh et BMP), vont mettre en place ou maintenir des centres de signalisation : rostral (Shh et le centre organisateur rostral, COR, qui sécrète FGF8), dorso-médian (l'ourlet cortical ou *cortical hem* de part et d'autre de la ligne médiane dorsale et qui sécrète Wnt5a, BMP4n, BMP7) et latéral [jonction pallium-subpallium (PSP) ou *anti-hem* né de l'interface entre les zones d'expression de Shh et de BMP/Wnt et qui sécrète des FGF dont FGF12]. Chacun de ces centres organisateurs a un rôle plus ou moins bien connu [58] :

– COR induit le devenir rostral (télencéphalique) et ventral du tube neural par l'intermédiaire Foxg1, une cible de FGF8, qui inhibe les effets de Wnt et BMP et favorise la prolifération cellulaire versus la différenciation [30] ;

– la LM ventrale (LMV) contrôle, de concert avec le COR, l'identité ventrale du prosencéphale (subpallium avec les noyaux gris centraux défini par l'expression Nkx2.1), la mise en place de la frontière PSP via Foxg1 (qui inhibe Wnt dorsal) et l'évagination des vésicules cérébrales qui s'appuie sur la régression de la ligne médiane dorsale, en contrôlant la balance entre prolifération et apoptose au sein de cette dernière [120] ;

– la LM dorsale (LMD) induit l'identité dorsale du tube neural (palliale, corticale) et, en synergie avec l'ourlet cortical, induit plus précisément le devenir dorso-médian du cortex (plexus choroïde et formation hippocampique avec l'expression de Lhx5), caudal (expression de p73) dans les zones précédentes et dans les aires corticales caudales ainsi que la genèse d'une partie des cellules de Cajal-Retzius. Elle intervient également dans l'établissement de gradients décroissants D/V pour les gènes corticaux Emx2 et Lhx2 [26] ;

– la PSP par la sécrétion des molécules de la famille FGF induit l'apparition de Ghs2 en ventral (partie dorsale de l'éminence ganglionnaire latérale) et de PAX6 en dorsal (devenir néocortical du pallium latéral) et de l'autre population cellules de Cajal-Retzius. Au sein du futur néocortex, l'expression des marqueurs néocorticaux (Foxg1, Lhx2) est réprimée par les BMP de la LMD selon un gradient décroissant médio-latéral ;

– l'ensemble de ces effets concourt à établir deux gradients supplémentaires : l'un dorso-rostral est contrôlé par FGF8 (COR et LMV), exprime PAX6, EMX2 et Tbr2, a un fort potentiel de mitose, est peu pourvu en structures archicorticales et génère les structures rostrales (cortex préfrontal et aires motrices) ; l'autre ventro-caudal est contrôlé par l'ourlet cortical et la PSP (FGF12), exprime COUP TF1, OTX1, a une plus forte tendance à la différenciation, renferme un plus fort contingent de structures archicorticales et génère les structures caudo-ventrales (cortex visuel, auditif, rétro-splénial).

Les structures anatomiques de la ligne médiane prosencéphaliques sont celles qui sont situées sur ou à proximité de la ligne médiane anatomique : organes impairs (V3 et son plancher : hypothalamus/hypophyse), commissuraux [corps calleux (CC), commissure blanche antérieure (CBA), commissure hippocampique (CH)] ou immédiatement para-sagittaux (vésicules cérébrales et leur paroi interne, le septum).

Classiquement, Shh (LMV) était retenu comme le facteur de construction de la LM, du fait de l'existence d'anomalies d'individualisation des vésicules cérébrales (holoprosencéphalie) chez des mutants animaux ou de mutations chez des patients porteurs d'holoprosencéphalie. Cependant, cette mutation n'est pas retrouvée dans tous les cas d'holoprosencéphalie. La LMD est également impliquée dans les anomalies de la ligne médiane, son ablation générant des anomalies de fermeture du tube neural antérieur. Cependant, l'observation d'anomalies du télencéphale dorsal dans les holoprosencéphalies « classiques » (absence d'individualisation des vésicules cérébrales avec anomalies du prosencéphale ventral) et l'existence d'une forme particulière d'holoprosencéphalie – l'holotélencéphalie ou MIH (*middle interhemispheric holoprosencephaly*) où seul le telencéphale dorsal est atteint – sont hautement suggestives de l'implication de la LMD dans des anomalies de la LM autres que les anomalies de fermeture. Zic2 fut initialement considéré comme marqueur de la MIH et comme témoin de l'implication de la LMD, mais son expression est dorsale et ventrale ; ultérieurement, il apparut que les deux types d'holoprosencéphalie pouvaient être associés à des mutations de Zic2. L'excès de sécrétion de BMP (excès d'identité de LMD) génère bien des holoprosencéphalies, mais la répression secondaire de l'expression ventrale de Shh ne peut être écartée. Il fallut attendre l'ablation sélective de la LMD pour montrer le rôle de la LMD dans la genèse des MIH chez la souris [26] qui, comme chez l'humain, se présente avec une dysmorphie modérée, une séparation des ventricules latéraux en rostral et caudal et une absence de malformation basale. Ces mutants ont par ailleurs une modification de la cartographie des gènes incriminés dans les holoprosencéphalies humaines et dont l'expression est normalement dorsale : l'expression de Tgif est atténuée tandis que celle de Zic2 n'est plus préférentiellement

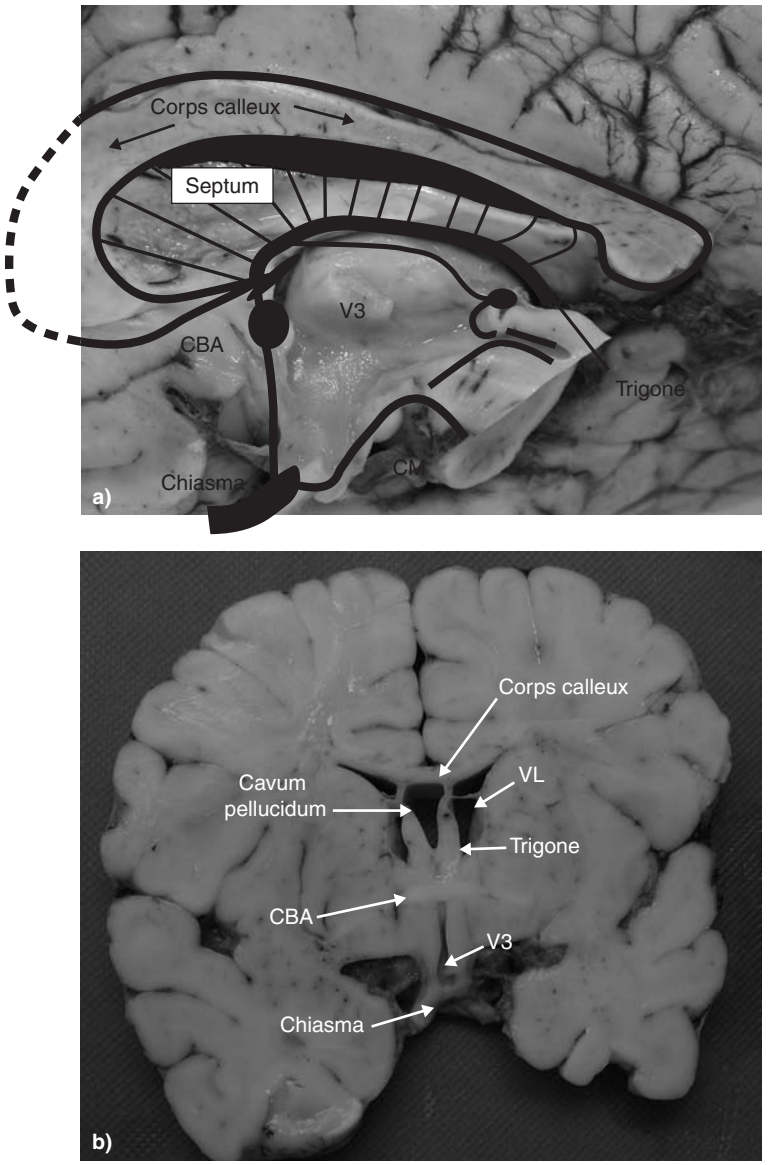


FIGURE 5-1. – Structures de la ligne médiane prosencéphalique. **a)** Vue sagittale ; **b)** vue coronale. Le septum est la partie de la face interne des vésicules (hémisphères) cérébrales située entre le CC dorsal et les piliers du trigone ventraux, bordant la face interne des ventricules latéraux et délimitant le cavum pellucidum médian. Le CC forme un pont dans la fissure interhémisphérique, dorsal par rapport à la CBA (commissure subpalliale) et au chiasma (commissure diencéphalique). Ces trois commissures sont alignées dans un plan frontal, réminiscence de la plaque commisurale (*voir* chapitre 1).

confinée à la ligne médiane. Enfin, l'expression ectopique, dorsale de Shh, qui altère les sécrétions de la LMD mais également son développement (augmentation des mitoses, diminution de l'apoptose), souligne le rôle « mécanique » de la régression de la LMD lors de l'évagination des vésicules cérébrales. Ce modèle animal arbore un télencéphale de plus grande taille que la normale, une hypertrophie des éminences ganglionnaires basales, un ventricule unique rostral mais deux ventricules caudaux. Des données récentes mettent en lumière le rôle des FGF du COR dans la construction et le développement des structures de la ligne médiane [58] : les FGF du COR sont exprimées dans le septum, FGF8 est nécessaire au développement du corps calleux et FGF3 et 8 interviennent dans la mise en place du territoire de commissuration et dans la détermination des populations de neurones dont les faisceaux d'axones vont former les commissures. Ces effets sont en partie liés à FGFr1 : chez les souris mutantes FGFr1, aucune des commissures télencéphaliques n'est en place (CC, CBA, CH) et il existe une agénésie septale et de la glie de la ligne médiane [108]. Les axones calleux sont présents mais ne décussent pas et forment un faisceau de Probst, indi-

quant qu'il s'agit bien d'une anomalie de ligne médiane (absence de signal de décussation) et non des neurones calleux. FGF8 a pour cible des facteurs de transcription de la ligne médiane dont il stimule l'expression (Zic2, Vax1 mais également Lhx5 dans le télencéphale dorso-médian) tandis qu'il inhibe l'expression des gènes du télencéphale latéral (Lhx2). Il convient de considérer que ces gènes sont impliqués dans l'évagination de la LMD (Zic3), la croissance et le développement du septum et du corps calleux (Zic1-3), et la formation de la partie antérieure du corps calleux (Lhx5). Leurs mutations se soldent soit par une absence des structures médianes ventrales (Vax1 : agénésie septale et de l'aire pré-optique) soit par une holoprosencéphalie (Zic2), soit par une agénésie du CC et une hypoplasie septale (Zic1, 3) [84].

Agénésies du corps calleux (ACC)

Les ACC représentent 0,3 à 0,7 p. 100 de la population générale, 2 à 3 p. 100 chez des patients avec pathologie [117], 0,03 à 0,7 p. 100 des échographies de la première moitié de la grossesse [79] et 5 à 26 p. 100 dans les grandes séries autopsiques.

D'un point de vue anatomique (Figure 5-2) l'ACC se traduit par des signes directs, témoins de l'absence de commissure et des signes indirects, reflets de la répercussion de l'ACC sur la morphogenèse cérébrale [47]. Les signes directs sont au nombre de deux : l'un négatif, absence de commissure télencéphalique à la partie ventrale de la scissure interhémisphérique, qui peut être totale ou partielle ; l'autre positif, apparition d'une structure spécifique de l'ACC, le faisceau de Probst. Il s'agit d'un faisceau de fibres longitudinales, courant en position para-sagittale au sein de la paroi interne des hémisphères cérébraux et renfermant les axones calleux qui, faute de franchir la ligne médiane, vont établir des synapses avec des aires calleuses ipsilatérales. Les signes indirects sont plus nombreux et témoignent de la répercussion de l'ACC sur le développement des structures médianes et paramédianes : ascension dorsale du

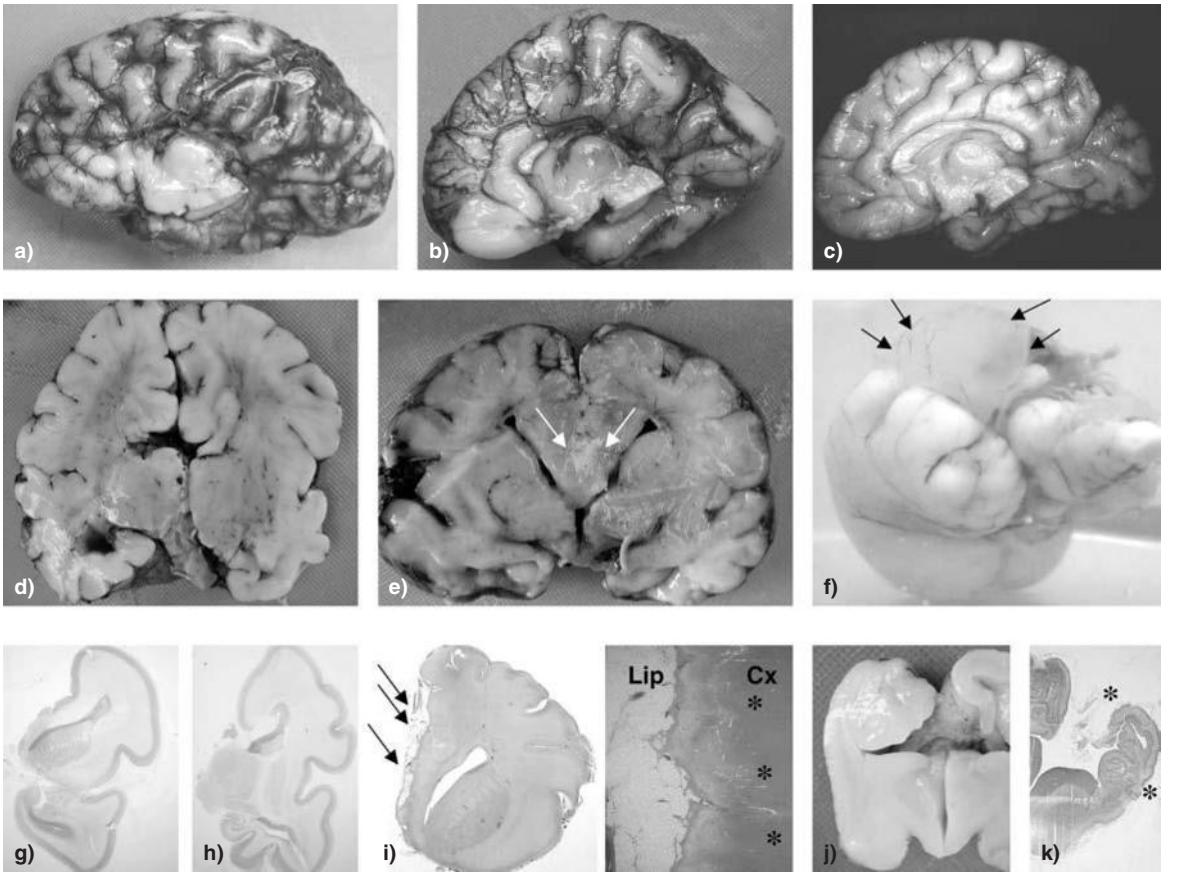


FIGURE 5-2. – Agénésies du corps calleux. **a, b :** 33 SA ; **c, d, e, i :** 35 SA ; **g, h :** 28 SA ; **f, j, k :** 20 SA. Vues sagittales de cerveaux porteurs d'une ACC complète (**a**), partielle postérieure (**b**) et d'un témoin de même terme (**c**) ; noter l'aspect radiaire des sillons internes caudaux en (**a**) et (**b**) et la giration grossière de (**b**) par rapport à (**a**). **d, g, h :** Coupes coronales montrant la présence du faisceau de Probst à la face interne des ventricules latéraux. (**e, i**) et (**f, j, k**) : ACC et obstacle à la commissuration, respectivement à un lipome de la fissure interhémisphérique et à un kyste interhémisphérique ; notons que dans les deux cas, il existe un trouble de la construction cérébrale (respectivement polymicrogyrie et dysplasie télencéphalique) associé à l'obstacle.

toit du V3, ascension dorsale et hypertrophie relative de la formation hippocampique à la face interne des lobes temporaux, morcellement du girus cingulaire par une giration radiaire. L'ACC peut être isolée d'un point de vue neuropathologique ou associée à d'autres malformations (80 p. 100 des cas ; pour revue [117]), soit de la ligne médiane (vermis, agénésie des bulbes olfactifs, elle n'est alors que l'un des éléments d'un tableau malformatif) soit de la mise en place du cortex (anomalies de la migration, de la corticogenèse ou de la giration, elle est alors la malformation sentinelle et souvent révélatrice). Enfin, l'ACC, comme toute anomalie cérébrale de la ligne médiane, est potentiellement associée à des anomalies de la ligne médiane extracérébrale (jusqu'à 60 p. 100 des cas) [117] qu'il convient de rechercher systématiquement (anomalies cardiaques, squelettiques et génito-urinaires).

D'un point de vue étiologique, l'ACC a été rapportée dans au moins 46 syndromes dont 30 sont sans mode de transmission génétique connu [117].

Le pronostic des ACC est d'abord celui des anomalies associées et, s'agissant d'anomalies majeures de la construction cérébrale, le devenir neurologique de ces enfants est sombre. De plus la paucité des pathologies identifiées dans la genèse des ACC en rend le pronostic et le conseil génétique extrêmement difficile. L'ACC isolée (sur le plan neuropathologique, extracérébral et familial) semble avoir un pronostic plus favorable mais il persiste un risque de retard mental (15 à 36 p. 100 des patients) et de troubles cognitifs d'expression tardive (enfant d'âge scolaire) [82]. L'étude de Doherty [38] révèle à partir de 189 patients porteurs d'une ACC (ou une hypoplasie) qu'ils ont un risque accru, par rapport à leur fratrie non atteinte, de microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions, autisme et retard mental, auxquels s'ajoutent des troubles visuels, auditifs et alimentaires.

Dysplasie septo-optique et agénésie septale

L'agénésie septale est une malformation rare (2 à 3/100 000 dans la population générale). Elle peut survenir isolément ou être associée à d'autres malformations de la ligne médiane : ACC, hypoplasie des nerfs optiques, dysplasie hypothalamo-hypophysaire, ces deux dernières constituant le tableau de dysplasie septo-optique (DSO : 1/10 000 naissances vivantes).

D'un point de vue anatomique (Figure 5-3), l'agénésie septale se traduit par l'absence de paroi interne des hémisphères cérébraux, établissant ainsi une communication entre les deux ventricules latéraux et donc un aspect de ventricule unique, à ceci près que les cavités ventriculaires ici sont larges, à rebords carrés et ce dès le pôle frontal, alors que dans les holoprosencéphalies – autre situation de ventricule unique – les cavités ventriculaires rostrales ont tendance à se collaber. La paroi interne des ventricules latéraux est, à l'état normal, empruntée par les fibres des piliers postérieurs et antérieurs du trigone lorsqu'ils quittent la formation hippocampique temporale caudale pour atteindre les corps mamillaires ventraux et rostraux. Ils y cheminent, appendus par le septum à la face ventrale du CC. En

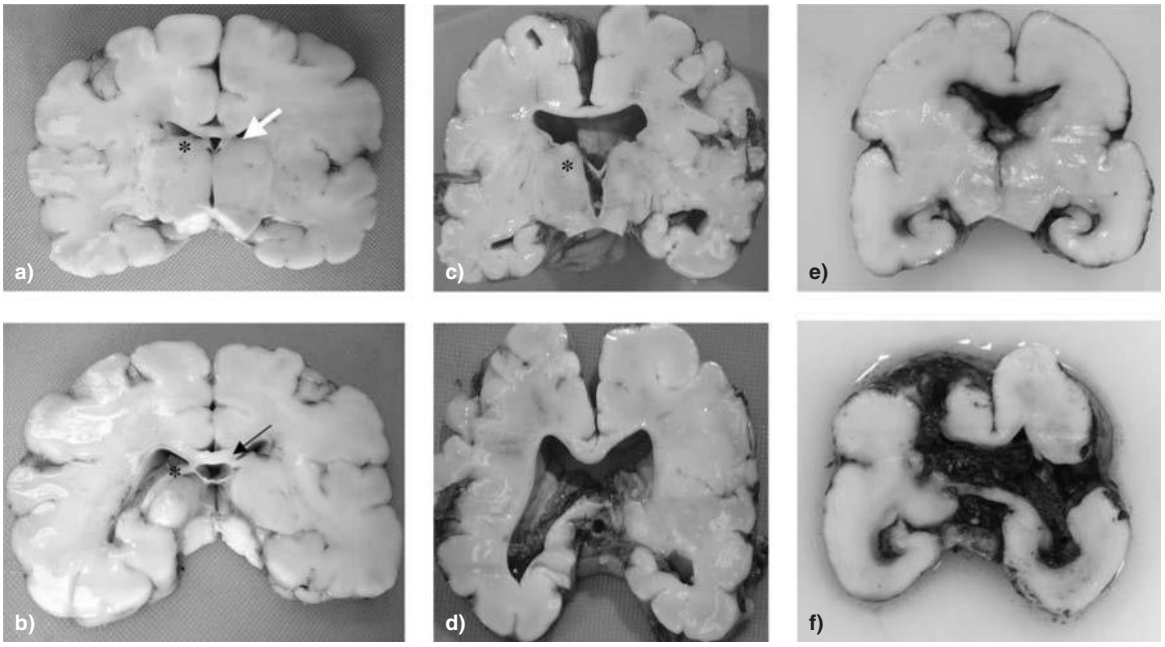


FIGURE 5-3. – Agénésie septale (coupes coronales **c** et **d**, 35 SA) isolée et dans un contexte de shizencéphalie (**e** et **f**, 24 SA) ; **a** et **b** : témoin de 38 SA. **a**, **b** : Les flèches désignent le septum ; **c** : l'étoile souligne le trajet ventral des piliers du trigone ; **e** : agénésie septale frontale avec schizencéphalie pariéto-temporale.

cas d'agénésie septale, les piliers du trigone ne sont plus au contact du CC et sont apposés à la face dorsale des thalamus. La DSO est définie par l'association d'une hypoplasie des nerfs optiques (75-80 p. 100 des patients) plutôt bilatérale et d'une dysplasie des noyaux hypothalamiques avec hypoplasie hypophysaire, auxquelles s'ajoute l'agénésie septale dans 60 p. 100 des cas. Les DSO(+) cumulent une malformation cérébrale supplémentaire : schizencéphalie (qui serait présente dans 50 p. 100 des cas) et dysplasie corticale [73], aplasie du trigone, hypoplasie cérébelleuse.

D'un point de vue étiologique la majorité des cas est sporadique, avec une probable combinaison de facteurs génétiques et environnementaux [71], mais des cas familiaux sont rapportés, à transmission préférentiellement autosomique récessive. Plusieurs gènes ont été identifiés. HESX1 est un gène homéobox et l'un des marqueurs les plus précoces de l'hypophyse chez la souris ; il a été identifié chez l'homme avec deux mutations ayant des effets différents secondairement confirmés chez la souris [102] : la mutation 126T générant des déficits hormonaux, la mutation R160C induisant un tableau plus sévère. SOX3 est un gène impliqué dans la neurogenèse et dont les mutations chez la souris génèrent, outre des anomalies craniofaciales et des anomalies de la ligne médiane, un trouble de la fertilité rapporté à une hypoplasie de l'hypophyse antérieure, elle-même secondaire à un défaut d'expression de SOX3 dans le diencéphale ventral. Chez l'homme, les duplications de la région de SOX3 (Xq26.27) sont associées à des tableaux de retard mental lié à l'X avec hypopituitarisme. SOX2, lorsque son expression est réduite chez la souris, produit des retards de croissance, une baisse de la fertilité des mâles et une anophtalmie. Chez l'homme, les mutations de SOX2 sont associées à des anophtalmies ou des microphtalmies sévères associées à des retards du développement, troubles des apprentissages, atrésie de l'œsophage et anomalies génitales, ainsi qu'à un hypogonadisme.

Le pronostic des DSO est difficile du fait de l'hétérogénéité de la présentation, mais pour les DSO(+) tous les patients souffrent d'un retard psychomoteur plus ou moins associé à des troubles spastiques, des déficits moteurs partiels ou des convulsions. Les DSO se présentent soit par leurs signes visuels qui, à l'extrême, peuvent être des microphtalmies ou des anophtalmies, soit par les signes endocriniens s'exprimant également selon un large panel allant du déficit isolé en hormone de croissance au panhypopituitarisme. Les déficits hormonaux sont progressifs, s'aggravant avec le temps, les plus fréquents étant le déficit en GH, puis en TSH et ACTH. Trente pour cent des DSO ont un tableau complet (agénésie septale, atteinte visuelle, déficit hormonal), 60 p. 100 ont une agénésie septale et 62 p. 100 un déficit hormonal.

Holoprosencéphalies

Les holoprosencéphalies (HPE), ou anomalies de l'individualisation des deux vésicules cérébrales, sont des malformations fréquentes (1/10 000 à 15 000 naissances) surtout dans les avortements spontanés (1/250). Elles sont communément associées avec des anomalies faciales incluant anomalies oculaires (l'anophtalmie, la cyclopie et le probocis dans les cas les plus sévères), fentes labiopalatines ou simple hypotélorisme dans les cas moins graves. Il existe des cas familiaux au sein desquels la variabilité phénotypique est grande [39].

D'un point de vue anatomique, il existe trois types majoritaires d'HPE (Figure 5-4), qui ont en commun la microcéphalie, l'agénésie des bulbes olfactifs et le ventricule télencéphalique unique. Elles sont, par ordre décroissant de sévérité morphologique :

– l'HPE alobaire (*voir* Figure 5-4a, b, c) : le télencéphale est réduit à une vésicule unique, qui surplombe le diencéphale, sans aucune trace de scissure interhémisphérique en rostral, et avec une ouverture béante caudale, bordée par une formation hippocampique comparativement hypertrophique. Les noyaux gris centraux ne sont pas discernables et les thalami sont fréquemment fusionnés ;

– l'HPE semi-lobaire (*voir* Figure 5-4d, e, f, g) porte une ébauche de division interhémisphérique caudale mais non rostrale, les NGC peuvent être présents et les anomalies diencéphaliques absentes. Il existe deux ventricules latéraux caudaux ;

– l'HPE lobaire possède une scissure interhémisphérique rostro-caudale et un début d'individualisation des ventricules frontaux ; mais il existe une continuité du cortex à la base de la scissure interhémisphérique, témoignant de l'absence d'individualisation des deux vésicules cérébrales ;

– une quatrième forme a été décrite plus récemment, la syntélencéphalie ou holoprosencéphalie médiane, dont la particularité est l'existence de ventricules latéraux individualisés en rostral et caudal mais non dans la partie moyenne du télencéphale (*voir* Figure 5-4h, i, j, k).

D'un point de vue étiologique, les causes d'HPE sont multiples : tératogéniques, géniques, chromosomiques [117]. Les anomalies chromosomiques sont rapportées dans 24 à 47 p. 100 des cas, essentiellement des trisomies 13. Les causes environnementales sont à rechercher (notamment diabète maternel, alcoolisme, anticonvulsivants et prise d'acide rétinoïque maternelle) ainsi que les causes syndromiques lorsqu'il existe des anomalies extracérébrales associées. Dans les formes « isolées », une cause génique sera recherchée, dont la transmission est le plus souvent autosomique dominante à pénétrance variable, mais les transmissions autosomiques récessives et liées à l'X sont également possibles. Neuf gènes sont connus à ce jour : Shh, Ptch, Gli2, Zic2, Tdgf1, Tmem1, Tgif, Fast1 et Six3.

Au terme de ce bilan, 70 p. 100 des HPE demeurent néanmoins sans cause retrouvée.

D'un point de vue pronostique, le devenir neurologique de ces enfants est globalement très sombre, avec retard mental sévère, hypotonie majeure et convulsions auxquels peuvent s'ajouter des déficits hormonaux (diabète insipide, déficit en GH). En l'absence d'anomalie du caryotype, il semble que l'espérance de vie soit inversement proportionnelle à la sévérité de la dysmorphie.

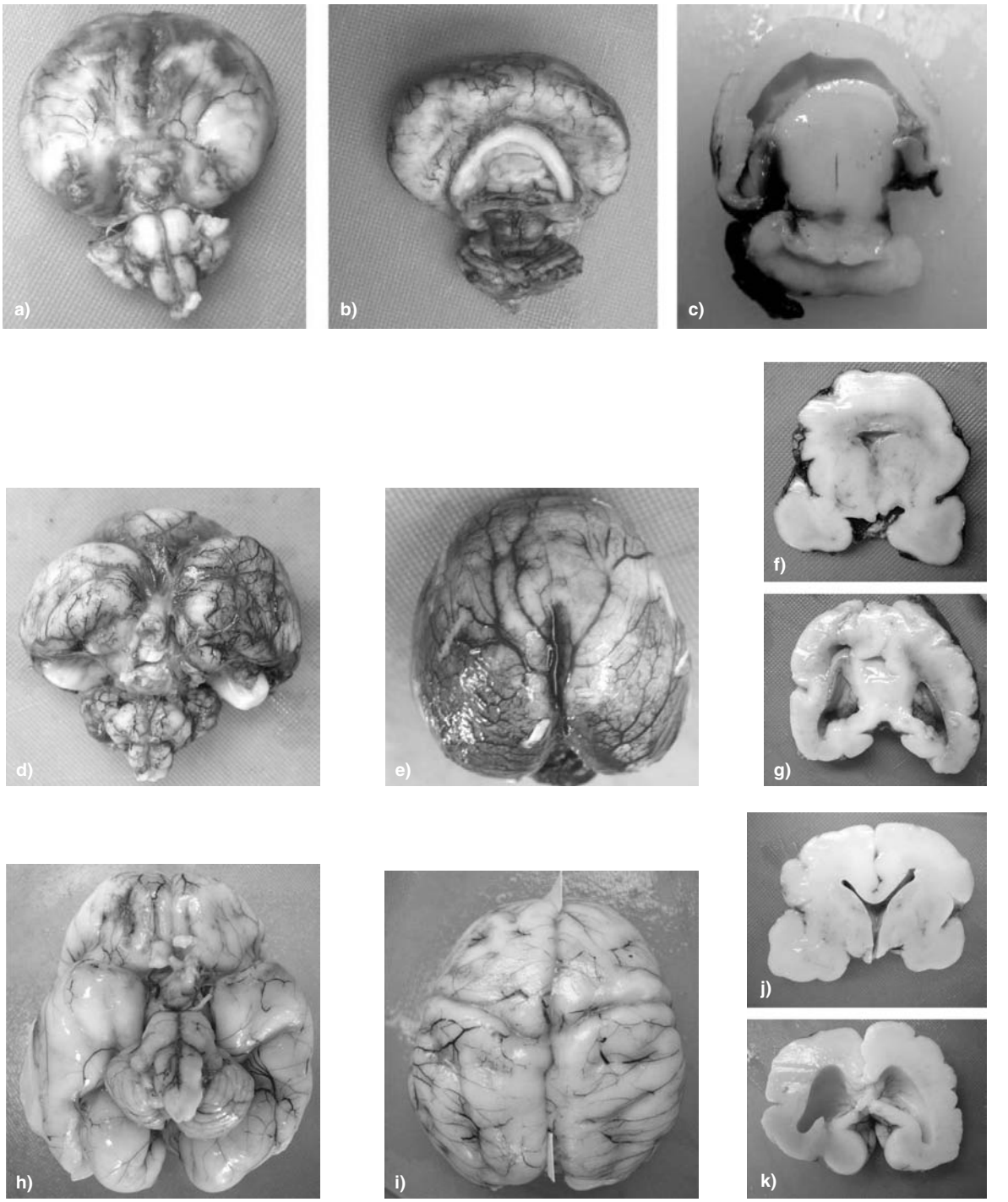


FIGURE 5-4. – Holoprosencéphalies (HPE). **a**, **b**, **c**) HPE alobaire, 23 SA : noter l'absence totale de sillon interhémisphérique et l'agénésie des bulbes olfactifs en rostral (**a**), la béance caudale de la cavité ventriculaire unique (**b**) ; en coupe coronale, ventricule unique de l'holosphère. **d**, **e**, **f**, **g**) HPE semi-lobaire, 25 SA : absence totale de sillon interhémisphérique et agénésie des bulbes olfactifs en rostral (**d**), ébauche du sillon interhémisphérique en caudal (**e**) et individualisation des ventricules caudaux (**g**) alors qu'il n'existe qu'un ventricule frontral (**f**). **h**, **i**, **j**, **k**) syntélencéphalie. Le sillon interhémisphérique est présent mais occlus (**i**) dans sa partie médiane, les ventricules frontaux (**j**) et caudaux (**k**) sont individualisés alors qu'il existe un ventricule unique médian (en position ventrale en **j**).

MALFORMATIONS CORTICALES DUES À UN TROUBLE DE LA NEUROGENÈSE, DE LA MIGRATION ET DE L'ORGANISATION

Les malformations corticales sont beaucoup mieux reconnues depuis l'apparition des nouvelles techniques d'imagerie. Le scanner cérébral et surtout l'IRM ont permis, du vivant du malade, une approche beaucoup plus fine du cerveau et de son manteau cortical. On décrit ainsi différents groupes de malformations en les rattachant 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 différentiation neuronale ont été clonés. Ainsi, pour la lissencéphalie de type 1 les mutations de différents gènes peuvent être en cause ; le gène LIS1 a été le premier identifié [99], mais peuvent aussi intervenir d'autres mutations (DCX, RELN, ARX, etc.). ARX jouerait surtout un rôle dans la migration tangentielle des neurones GABAergiques [45]. Les mutations d'un autre gène, celui de la Filamine A, sont responsables d'hétérotopies nodulaires [37].

Cependant les malformations ne sont pas toujours d'origine génétique. Les causes de ces anomalies corticales sont multiples, toxiques (alcool, cocaïne, drogues), liées à des maladies métaboliques, infectieuses, etc.

Les modèles animaux peuvent apporter une aide à la compréhension des malformations corticales. Parmi les modèles spontanés, la souris Reeler est la plus intéressante : porteuse d'une mutation du gène de la reeline et d'un phénotype comparable à celui observé chez l'homme, elle réalise ainsi un modèle d'étude pertinent. Plusieurs types de modèles expérimentaux ont été réalisés. Les modèles lésionnels ont l'intérêt de montrer le rôle délétère de certains facteurs environnementaux, qu'il s'agisse d'antimitotiques, modèles MAM et BCNU, ou d'irradiation administrés à la rate gestante [12]. L'application de toxine iboténate ou de microcongélation sur le cortex du rat nouveau-né produit un cortex microgyrique à 4 couches rappelant les polymicrogyries observées chez l'homme. Les modèles réalisés par manipulation génétique, KO pour les gènes LIS1 ou DCX, montrent surtout des altérations prédominant au niveau de l'hippocampe avec épileptogénicité accrue. L'inactivation des mêmes gènes in utero paraît plus prometteuse car la pathologie induite se rapprocherait davantage de celle observée chez l'homme.

Les signes cliniques sont très variables d'une malformation à l'autre et au sein d'une même malformation. L'atteinte corticale permet de présumer un risque accru d'épilepsie, des troubles du développement intellectuel mais aussi moteur dans les formes les plus graves.

Les signes d'appel mentionnés dans deux séries récentes [54, 88] sont dominés par l'épilepsie (60 p. 100) suivie des retards de développement (13 p. 100), alors que la microcéphalie est le premier signe dans 10 p. 100 des cas. Au niveau de l'EEG, l'aspect de type alpha retrouvé dans certaines malformations avec une distribution diffuse serait directement lié au trouble de la giration et à l'organisation corticale particulière [40].

Le diagnostic des malformations corticales repose sur l'IRM qui doit, pour être performante, combiner plusieurs séquences au sein d'une technique rigoureuse. Le but est d'obtenir des séquences qui fournissent une excellente résolution spatiale avec un très bon contraste substance grise/substance blanche pour permettre l'analyse du ruban cortical. C'est le rôle des séquences en écho de gradient 3D pondérées en T1 et en inversion-récupération pondérées en T1. D'autre part il est nécessaire qu'il y ait des séquences capables de détecter des anomalies de signal discrètes telles les séquences pondérées en T2, écho de spin et surtout FLAIR. L'analyse dans tous les plans est indispensable. Les coupes coronales sont privilégiées pour l'étude des lobes temporaux et de l'hippocampe [27].

Malformations corticales rattachées à un trouble de la prolifération cellulaire

Les malformations en rapport avec des troubles de la prolifération comportent certaines macrocéphalies, les hémimégalencéphalies, certaines microcéphalies. Un défaut de prolifération des progéniteurs neuronaux va entraîner une microcéphalie congénitale [17].

Microcéphalies

Nous nous limiterons ici aux formes primaires. On distingue dorénavant 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.

La *microcephalia vera* (ou microcéphalie vraie 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 giration normale, sans anomalie anatomique notable. 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 29 cm à la naissance puis va croître régulièrement selon une courbe qui reste très en deçà des valeurs normales. 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. Un défaut de prolifération des progéniteurs neuronaux est à l'origine de la microcéphalie [119].

Les *microcéphalies à giration 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 [91]. Cinq types ont été identifiés sur la base de l'IRM et de l'état neurologique [4], mais en réalité il existe un continuum phénotypique entre toutes ces entités. Sur le plan 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 [114].

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 ipsilatéral (Figure 5-5). L'HME peut être isolée ou s'inscrire dans différents syndromes neurocutanés [25, 28, 92]. Le cortex peut combiner des zones d'agyrie-pachygyrie et de polymicrogyrie en rapport avec un désordre de l'architecture néocorticale (Figure 5-5e). Le cortex est constitué de 4 couches et d'îlots de neurones géants. La substance

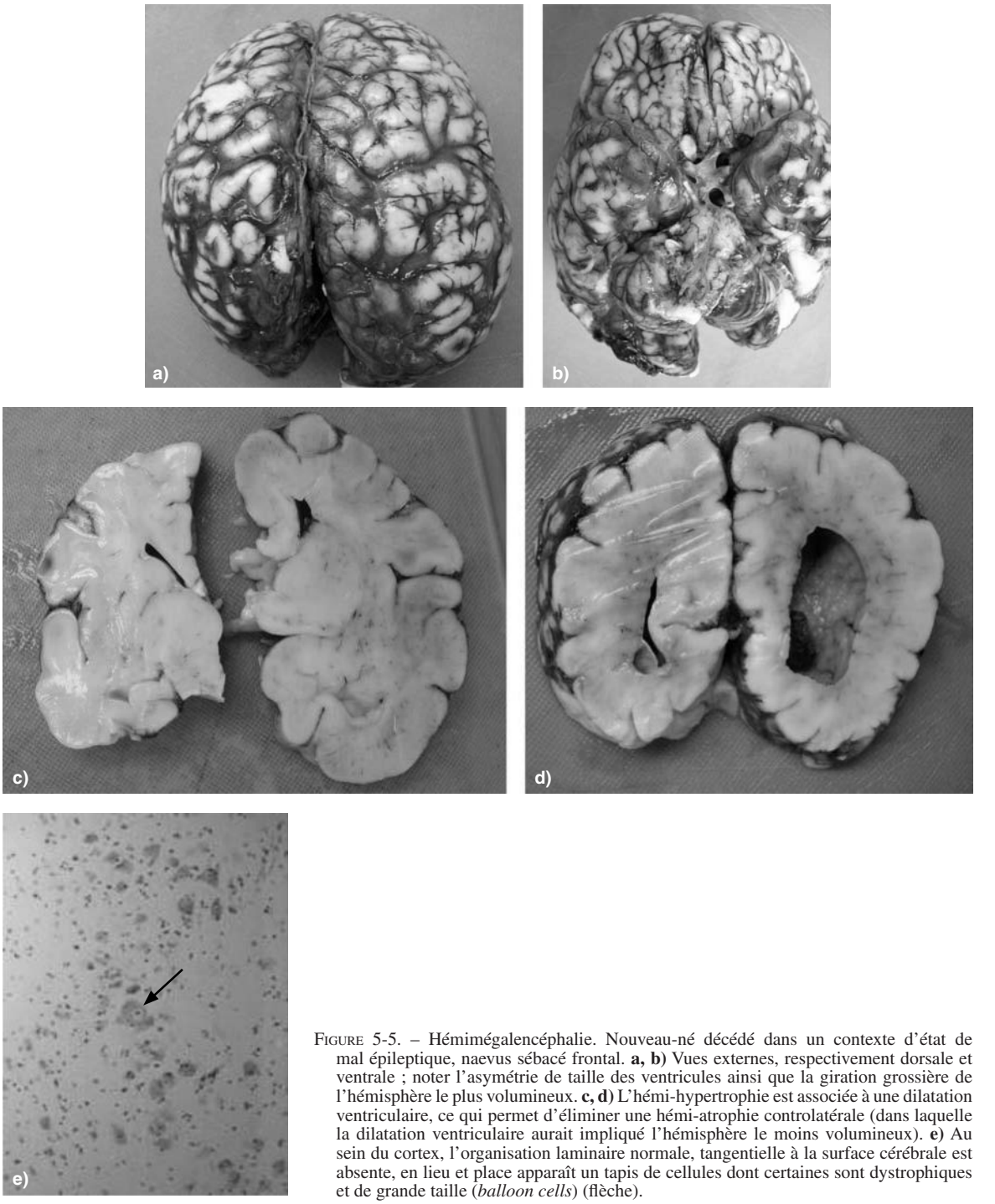


FIGURE 5-5. – Hémimégalencéphalie. Nouveau-né décédé dans un contexte d'état de mal épileptique, naevus sébacé frontal. **a, b)** Vues externes, respectivement dorsale et ventrale ; noter l'asymétrie de taille des ventricules ainsi que la giration grossière de l'hémisphère le plus volumineux. **c, d)** L'hémi-hypertrophie est associée à une dilatation ventriculaire, ce qui permet d'éliminer une hémi-atrophie controlatérale (dans laquelle la dilatation ventriculaire aurait impliqué l'hémisphère le moins volumineux). **e)** Au sein du cortex, l'organisation laminaire normale, tangentielle à la surface cérébrale est absente, en lieu et place apparaît un tapis de cellules dont certaines sont dystrophiques et de grande taille (*balloon cells*) (flèche).

blanche, augmentée de volume, contient des astrocytes multinucléés et des zones de gliose [101].

Le tableau clinique associe hémiparésie spastique controlatérale à la malformation avec hémianopsie et retard mental, qui peut parfois être modéré. L'épilepsie est au-devant des signes cliniques. Les aspects électroencéphalographiques peuvent être évocateurs montrant une activité rythmique asymétrique et de grande amplitude, à 7-12 cycles par seconde, encochée de pointes, non ou peu réactive, localisée à l'hémisphère anormal [29, 86]. D'autres aspects EEG sont possibles : complexes triphasés de grande amplitude, aspect de *burst suppression* asymétrique [86].

L'épilepsie est parfois très précoce et pharmacorésistante, justifiant la proposition d'une hémisphérotomie pour permettre sa guérison [36].

L'IRM permet un diagnostic aisé de cette malformation, montrant un épaississement du parenchyme cérébral dans l'hémisphère concerné avec élargissement du ventricule latéral et, parfois, amincissement de la voûte crânienne en regard (Figure 5-6). L'hypersignal de la substance blanche en séquences pondérées T2 et FLAIR est à mettre en relation avec une gliose [66].

Des formes cliniques avec expression modérée et des formes avec atteinte hémisphérique plus limitée ont été rapportées.

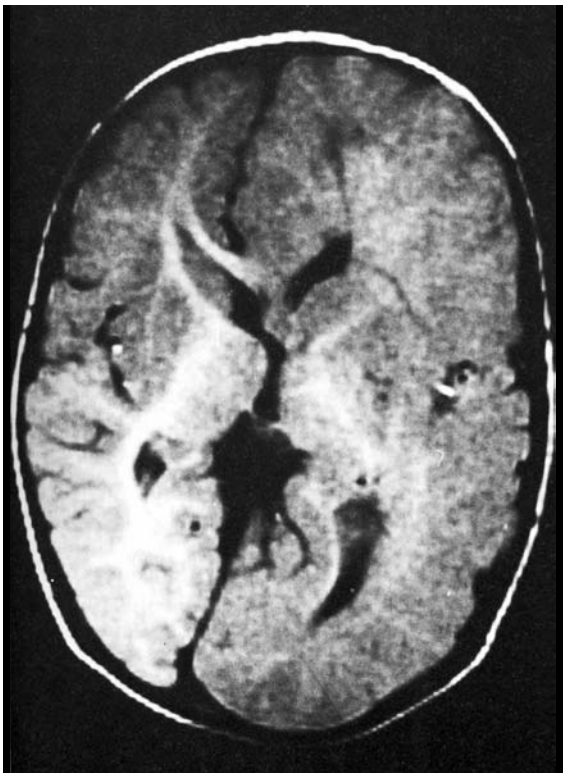


FIGURE 5-6. – Imagerie par résonance magnétique montrant en T1 l'hypertrophie globale de l'hémisphère gauche. La gyration est incomplète. L'épaisseur du cortex est augmentée, la myéline est moins nettement dessinée que du côté opposé.

Dysplasie corticale focale

La dysplasie corticale focale (DCF), dite de Taylor [106], correspond à une zone corticale anormale d'aspect macrogyrique, au sein de laquelle les neurones sont à la fois mal agencés (perte de la lamination corticale) et anormaux par leur taille (neurones géants) et par leurs aspects histologiques. Les cellules gliales sont bizarres (« *balloon cells* ») et peuvent s'associer à des microcalcifications.

Le caractère limité de la DCF fait qu'elle est souvent révélée par une épilepsie chez des enfants dont le développement peut être tout à fait normal par ailleurs. Il s'agit en effet d'une cause fréquente d'épilepsie partielle, souvent réfractaire. Celle-ci peut débuter à n'importe quel âge, parfois in utero ; elle peut aussi ne se manifester qu'à l'âge adulte. Les DCF ont une épileptogénicité intrinsèque.

Le diagnostic de DCF repose sur l'IRM (Figure 5-7). Les images de haute résolution montrent un épaississement focalisé du cortex, une perte de la limite substance

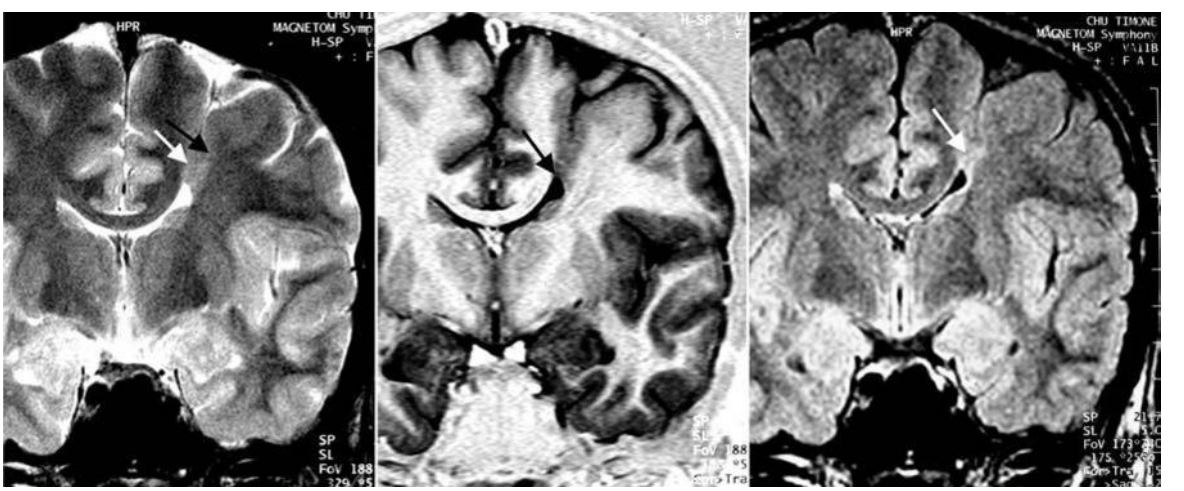


FIGURE 5-7. – Dysplasie corticale focale (IRM, Professeur N. Girard).

grise/substance blanche, une organisation anormale des gyrus. Il existe un hypersignal sur les images pondérées en T2 ou en densité de protons. L'image est la même sur des examens successifs dans le temps à la différence d'une tumeur. Parfois la dysplasie est fortement suspectée mais non retrouvée par l'IRM. Dans le cadre d'épilepsie partielle rebelle d'autres explorations sont entreprises. La TEP au FDG peut montrer un hypométabolisme focal. Si nécessaire, une exploration par SEEG pourra conduire à une intervention d'exérèse. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire permet alors de confirmer le diagnostic.

Malformations corticales rattachées à un trouble de la migration cellulaire

Hétérotopies nodulaires périventriculaires

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. Elle siège le plus souvent au niveau périventriculaire, plus rarement au niveau de la substance blanche.

Les hétérotopies peuvent être isolées ou associées à d'autres malformations ; elles s'inscrivent parfois dans des tableaux syndromiques comme par exemple le syndrome d'Aicardi, le syndrome de Zellweger. Elles peuvent être purement asymptomatiques ou s'inscrire dans des tableaux associant retard mental sévère et épilepsie.

À l'IRM l'amas hétérotopique a le même signal que la substance grise.

Certains gènes ont été identifiés dans des formes héréditaires. Ainsi des mutations du gène FLNA codant la filamine A et appartenant au chromosome X ont été retrouvées chez des filles (mutation létale chez le garçon) [44] ; cette mutation peut aussi être sporadique. Plus récemment des mutations d'un autre gène, ARFGEF2 (*ADP-ribosylation factor guanine exchange factor 2*), ont été retrouvées dans des formes autosomiques récessives [104].

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, bien que sa morphologie puisse paraître simplifiée en raison de sillons corticaux anormalement peu profonds. L'hétérotopie en bande sous-corticale est souvent appelée double cortex. Les bandes peuvent être diffuses, ou partielles, frontales et pariétales.

Les patients porteurs d'HBSC ont souvent un tableau clinique de retard mental modéré avec discrets signes pyramidaux et dysarthrie. Certains ont une intelligence normale, d'autres un 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 (Figure 5-8). En PET l'hétérotopie a la même activité métabolique que le cortex [35] ; l'IRM fonctionnelle témoigne du caractère fonctionnel de l'hétérotopie [95].

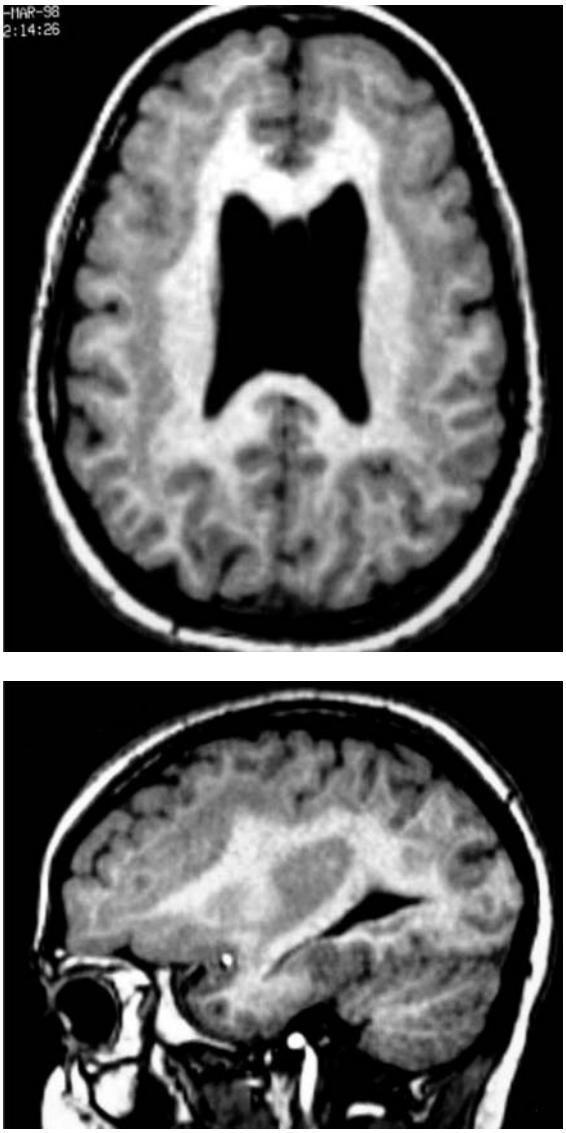


FIGURE 5-8. – Hétérotopies en bande : aspect de « double cortex » (IRM, Professeur N. Girard).

La plupart des patients avec HBSC sont des filles. Cette observation avait fait suspecter l'existence d'une transmission liée à l'X, observation confirmée plus tard par le séquençage des gènes LIS1 et XLIS. Les études génétiques ont souligné la variabilité des phénotypes anatomiques, avec des formes de passage entre les HBSC et la lissencéphalie, sous forme d'une pachygyrie mixte, présente chez certains garçons [3].

Les gènes incriminés codent une protéine, la double cortine. Une mutation au niveau de deux gènes a été décrite :

– chromosome 17p13.3 (gène LIS I), qui n'est retrouvé que chez des garçons ;

– chromosome Xq22.3-q22 (gène DCX ou XLIS), s'exprimant classiquement par une lissencéphalie chez le garçon (qui n'a pas d'autre chromosome X sain) et par un « double cortex » chez la fille, hétérozygote, mais pouvant également apparaître chez le garçon comme des HBSC ou une forme anatomique mixte [31, 94].

Lissencéphalies

Elles se caractérisent par une surface cérébrale lisse (agyrie) ou avec très peu de sillons (pachygyrie). Initialement deux formes avaient été distinguées : la lissencéphalie type 1, telle qu'on pouvait la rencontrer dans le syndrome de Miller-Dieker, et la lissencéphalie type 2 associée au syndrome de Walker-Warburg. En fait les progrès combinés de la biologie moléculaire et de l'imagerie dans la compréhension des phénomènes de migration ont permis de mettre en évidence diverses formes et de tenter une classification selon une approche plus physiopathologique [68].

Syndrome de Miller-Dieker

Dans ce syndrome, l'atteinte du gène LIS1 fait partie d'une délétion plus étendue concernant la région 17p13-3. La lissencéphalie est constante. Les autres signes cliniques, en particulier le retard mental sévère et la dysmorphie faciale, seraient liés à la délétion de gènes physiquement contigus et localisés en position télomérique par rapport au locus *LIS1* [24].

Les enfants porteurs du syndrome ont une dysmorphie faciale avec un front haut et saillant, une dépression au niveau des tempes ; le nez est court et retroussé, la lèvre supérieure proéminente est très ourlée. Le tableau neurologique est sévère associant retard mental, épilepsie précoce et troubles moteurs à type d'hypotonie axiale et quadriparésie spastique. Au cours des premiers jours ou des premières semaines de vie apparaissent des crises épileptiques qui évoluent fréquemment vers des spasmes infantiles. L'EEG montre des rythmes rapides, diffus, avec une amplitude élevée, très évocateurs de l'atteinte corticale, et/ou une hypsarythmie atypique.

Le scanner et l'IRM montrent le cortex épais et lisse ; le cerveau a une forme de 8 sur les coupes axiales, liée à la moindre profondeur de la vallée sylvienne. Les ventricules sont larges et la substance blanche diminuée de volume. Sur les séquences T2 de l'IRM on peut remarquer aussi une étroite bande circonférentielle d'hypersignal prédominant au niveau temporo-occipital, correspondant à une zone paucicellulaire avec augmentation du contenu hydrique (Figure 5-9).

Formes liées à une atteinte du gène LIS1

Elles se caractérisent par la présence d'un cortex très anormalement épais, 10 à 20 mm, et une atteinte prédominant dans les régions cérébrales postérieures. Le corps calleux et le cervelet sont normaux ou très discrètement hypoplasiques. Les ventricules latéraux sont élargis. Histologiquement la substance grise a un aspect en 4 couches.

Les mutations de LIS1 sont ainsi responsables des formes isolées de lissencéphalie et plus rarement d'hétérotopies en bande. La sévérité de l'expression clinique varie selon le type de mutations. Les formes en rapport avec les mutations faux sens sont moins sévères. Dans les formes les plus légères se manifestant par une pachygyrie limitée aux lobes occipitaux et pariétaux postérieurs (Figure 5-10), la déficience intellectuelle peut manquer ; l'épilepsie est présente, traduite par des crises moins fréquentes [74].

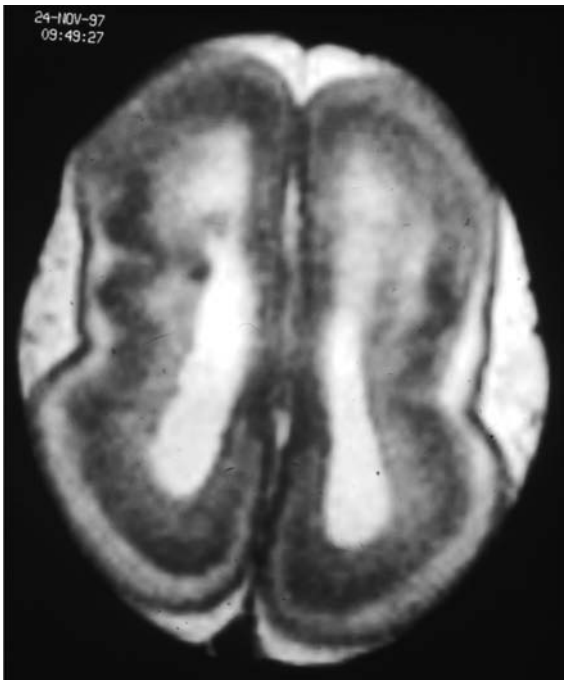


Figure 5-9. – Lissencéphalie type 1 (IRM, Professeur N. Girard).



Figure 5-10. – Pachygyrie à prédominance postérieure (gène *LIS1*) (IRM, Professeur N. Girard).

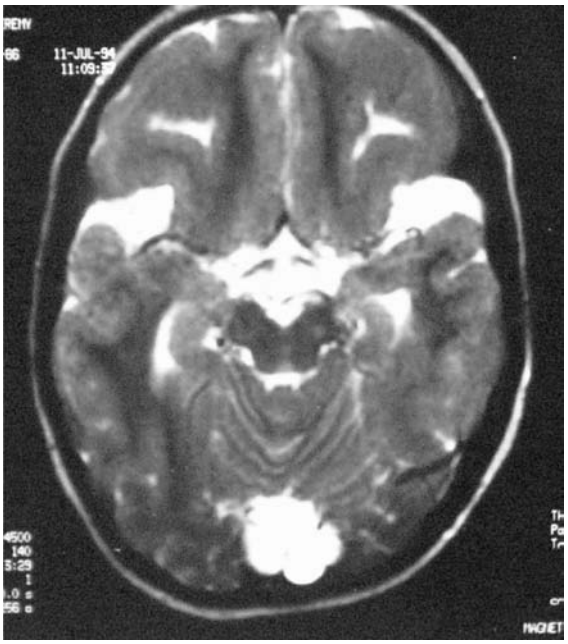


FIGURE 5-11. – Pachygyrie à prédominance antérieure (gène *DCX*) (IRM, Professeur N. Girard).

FORMES EN RAPPORT AVEC UNE MUTATION DE DCX (DOUBLE CORTINE)

Cette mutation, localisée dans la région Xq22.3-q23, est responsable des formes de lissencéphalie liée à l'X [32].

Dans ce cadre le cortex est de nouveau anormalement épais, 10 à 20 mm, mais l'atteinte corticale est plus marquée en avant qu'en arrière (Figure 5-11). La lissencéphalie est présente chez les garçons alors que l'anomalie se manifeste chez les filles hétérozygotes par des hétérotopies en bandes.

À côté de ces formes classiques existent des formes beaucoup plus rares.

FORMES LIÉES À UNE MUTATION DE LA RÉLINE

Beaucoup plus rares, elles ont jusqu'à présent été rapportées dans quelques familles [59, 67]. Le cortex est modérément épais (5 à 10 mm), surtout dans les régions antérieures. La malformation corticale s'associe constamment à une hypoplasie cérébelleuse et du tronc cérébral.

LISSENCÉPHALIES EN RAPPORT AVEC UNE MUTATION ARX

Il s'agit là aussi d'une forme rare. Les mutations du même gène peuvent induire un trouble du développement avec épilepsie précoce sous forme d'un syndrome de West. Cette expression clinique est en rapport avec un défaut d'interneurones inhibiteurs. Les formes avec lissencéphalie associent des anomalies des noyaux gris centraux et une agénésie du corps calleux [50, 69].

LISSENCÉPHALIES EN RAPPORT AVEC UNE MUTATION DE LA TUBULINE

Ce gène a été isolé à partir de l'existence d'un modèle murin présentant une lamination anormale de l'hippocampe [70]. Outre la lissencéphalie, les patients présentent des anomalies au niveau du corps calleux et du tronc cérébral [96].

LISSENCÉPHALIES TYPE 2 OU LISSENCÉPHALIES PAVIMENTEUSES

Ce type de lissencéphalie se caractérise par un aspect bosselé du cortex cérébral avec effacement plus ou moins marqué des sillons (Figure 5-12). L'anomalie corticale s'associe à des troubles de la myélinisation de la substance blanche, qui peut prendre un aspect kystique à proximité du manteau cortical, à une dilatation des ventricules cérébraux et à une hypoplasie du tronc cérébral et du vermis cérébelleux. Il est difficile de connaître l'incidence des lissencéphalies type 2 mais il s'agit d'anomalies rares, et cette incidence est vraisemblablement de l'ordre de 1 cas pour 100 000 naissances [115].

Sur le plan clinique, la lissencéphalie type 2 se caractérise par l'association d'une hydrocéphalie (H), d'une agyrie (A) et d'une dysplasie rétinienne (*retinal dysplasia*) avec ou sans encéphalocèle (±E). L'ensemble explique l'acronyme HARD(±E). Ce syndrome, aussi appelé syndrome de Walker-Warburg, est habituellement létal dans les premiers mois de vie. Il se traduit par un tableau de polyhandicap sévère avec totale dépendance et souvent nécessité d'une alimentation par sonde. L'atteinte neurologique se complète de troubles visuels sévères, avec quasi cécité du fait de l'atteinte rétinienne. Dans environ 20 p. 100 des cas on retrouve une mutation du gène POMT1, localisé en 9q34 et, exceptionnellement, des mutations du gène fukutine.

Les lissencéphalies type 2 peuvent se rencontrer dans des affections comportant une dystrophie musculaire congénitale, le syndrome 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. L'épilepsie chez les patients porteurs de maladie de Fukuyama est fréquente, 60 à 80 p. 100, plus sévère chez les patients hétérozygotes [121].

Malformations corticales rattachées à un trouble de l'organisation corticale

Polymicrogyries

La polymicrogyrie (PMG) correspond à une atteinte corticale traduite par un plissement excessif aboutissant à des gyrus petits, nombreux et peu profonds (Figures 5-13 et 5-14). 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 [62] mais est le plus souvent acquise lors de processus infectieux, en particulier d'infections par le cytomégalovirus, et/ou de processus hypoxo-ischémique. Cela explique que sa prévalence soit la plus élevée au sein des malformations corticales. Cependant son incidence n'est pas connue.

Sur le plan histologique, dans les formes sans anomalie de la migration, le cortex comporte 4 couches. On considère le plus souvent que cet aspect est secondaire à

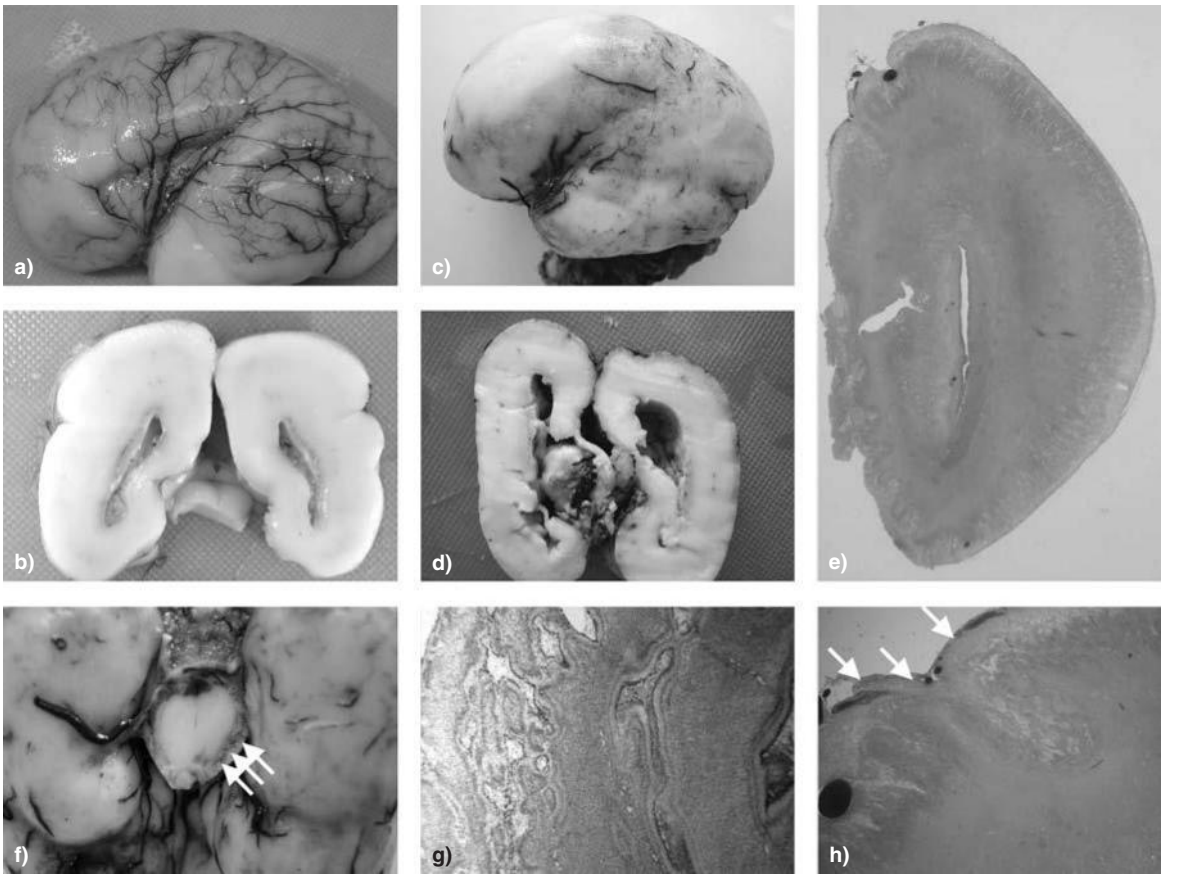


FIGURE 5-12. – Lissencéphalie de type II ou Walker-Warburg. **a, b)** Témoin de 26 SA (**a**) vue externe, (**b**) coupe coronale au niveau du carrefour. **c, d)** Aspects correspondants à **a** et **b** chez un enfant de 26 SA après IMG pour dilatation ventriculaire sévère ; la surface cérébrale apparaît lisse avec des méninges épaisses. **f)** Coupe à la jonction mésencéphale/diencéphale : noter la « gangue » méningée enserrant le tronc cérébral (flèches). **e, h)** Le cortex est désorganisé, sans limite visible avec les méninges (flèches). **g)** Polymicrogyrie cérébelleuse.

une lésion destructrice survenue après la migration vers le 5e-6e mois de grossesse. La topographie de certaines PMG suggère un phénomène vasculaire [100]. Les formes focales sont le plus souvent en rapport avec une ischémie anténatale. Le déficit perfusionnel ou l'hypoxie invoqués peuvent eux-mêmes être secondaires à différentes circonstances : infection, intoxication par monoxyde de carbone, traumatisme crânien. 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, etc. Dans d'autres formes de PMG la lamination est absente [14]. 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 périsylviennes, ont été retrouvés plusieurs syndromes d'aneuploïdie le plus souvent avec délétion sur le chromosome 22q11. Cette notion justifie la recherche de cette délétion par FISH dans les tableaux de PMG périsylvienne bilatérale [49]. Les atteintes périsylviennes peuvent correspondre à différents types de transmission : récessif autosomique, dominant lié à l'X, récessif lié à l'X. Par ailleurs certaines formes autosomiques récessives d'atteinte bilatérale frontopariétale sont associées à des mutations du gène GPR56 [49]. Des formes familiales de PMG diffuses ont été rapportées : certains modes de transmission sont en faveur d'une pathologie liée à l'X et d'autres évoquent des formes autosomiques dominantes ou récessives [48].

L'expression 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 périsylvienne bilatérale, les patients présentent un tableau de paralysie pseudo-bulbaire, avec dysarthrie et déficit intellectuel. Les crises d'épilepsie compliquent l'évolution

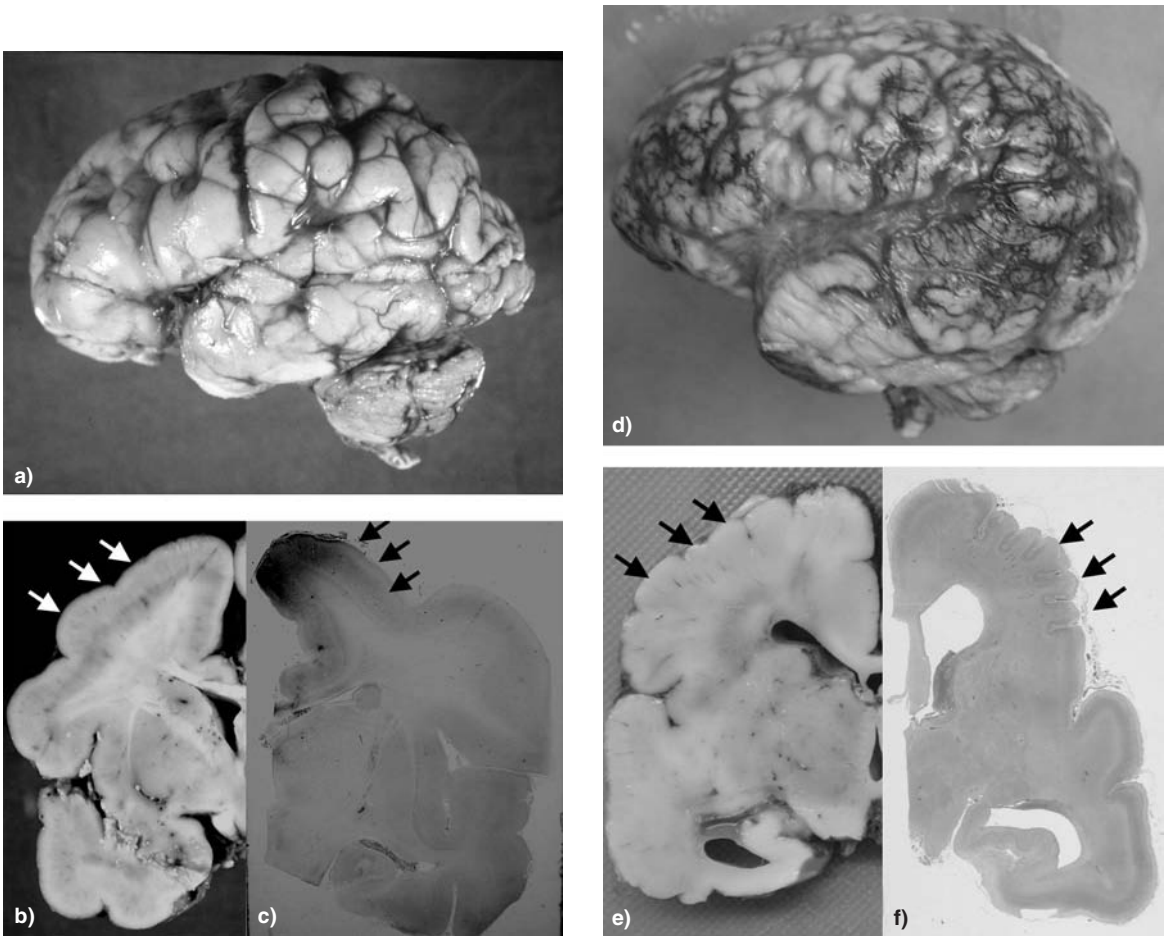


FIGURE 5-13. – Pachygyrie et polymicrogyrie. **a, b, c)** Pachygyrie, enfant de 4 ans, encéphalopathie épileptique. **a)** Les sillons sont grossiers, quasiment dépourvus de giration secondaire, notamment en frontal. Il existe un gradient de gravité croissant caudo-rostral. (**b**) Coupe sagittale et (**c**) après inclusion en paraffine : le cortex est épais. **d, e, f)** Polymicrogyrie : fœtopathie infectieuse à CMV, 33 SA. **a)** Les sillons sont fins, peu profonds, conférant à la surface cérébrale un aspect muriforme ; noter l'orientation horizontale de la vallée sylvienne qui, en prénatal, et un signe indirect de trouble de la giration. **e, f)** La polymicrogyrie macroscopique est sous-tendue par un aspect trop ondulé du ruban cortical qui par ailleurs est trop fin (comparer avec **c**).

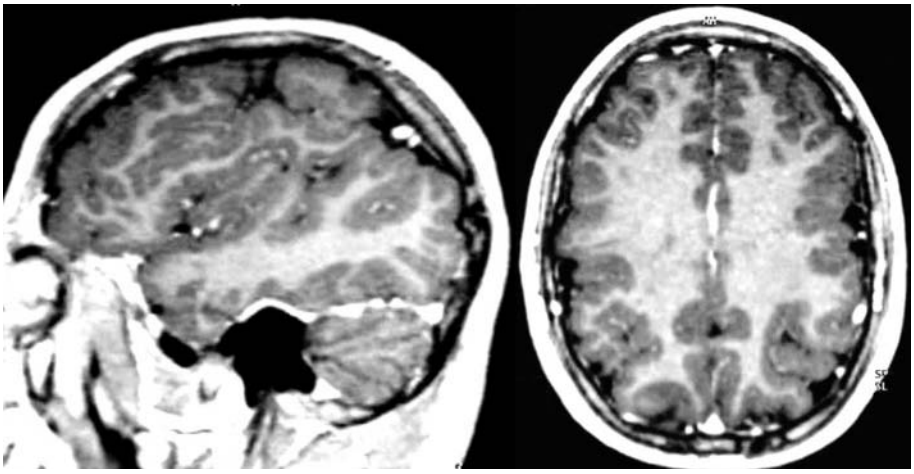


FIGURE 5-14. – Micropolygyrie bilatérale (IRM, Professeur N. Girard).

dans 50 à 80 p. 100 des cas. Une forme particulière de syndrome épileptique a été signalée dans les atteintes périsylviennnes unilatérales, traduite par des crises péri-orales qui peuvent parfois se prolonger en états de mal [23].

Le diagnostic repose sur l'IRM qui permet de visualiser les multiples gyrus avec cortex aminci conférant un aspect irrégulier, « en dent de scie » de la jonction substance grise substance blanche. Cet aspect peut être masqué par la fusion des sillons faisant porter le diagnostic erroné de macrogyrie.

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. Il existe souvent des nodules de substance grise hétérotopique et une agénésie septale. L'agénésie du septum s'observe dans les fentes de siège frontal, rolandique ou insulaire postérieur [98].

La plupart des schizencéphalies sont acquises in utero selon des mécanismes comparables à ceux évoqués dans les PMG. Des formes génétiques ont été rapportées, liées à des mutations du gène EMX2 dans le cadre d'atteintes bilatérales [19].

L'expression clinique 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 cérébrale met aisément en évidence la ou les fentes caractéristiques (Figure 5-15). 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.

Porencéphalies, hydranencéphalie, encéphalomalacie multikystique

Ces malformations corticales tardives liées à un processus clastique sont décrites dans la pathologie fœtale du chapitre 9, page 208.

MALFORMATIONS DE LA FOSSE POSTÉRIEURE (CERVELET ET TRONC CÉRÉBRAL) EN RAPPORT AVEC DES TROUBLES DE LA COMPARTIMENTALISATION, DE LA MORPHOGENÈSE ET DES TROUBLES DE LA NEUROGENÈSE, DE LA MIGRATION ET DE L'ORGANISATION

L'utilisation de l'IRM, tant en postnatal qu'en anténatal, a permis d'affiner la classification des anomalies développementales du cervelet et du tronc cérébral. Cela a conduit au cours de ces dernières années à la découverte de nombreux gènes impliqués dans le développement du cervelet. L'incidence des malformations de la fosse postérieure est actuellement estimée à 1/5 000 nouveau-nés vivants [15].

Malformations du cervelet

Malformations prédominant sur le vermis

MALFORMATION DE DANDY-WALKER (DWM) ET MALFORMATIONS APPARENTÉES

Il s'agit de la malformation cérébelleuse la plus fréquente (~1/5 000 naissances vivantes) [81, 87]. Elle est caractérisée par une hypoplasie vermienne et une dilatation « kystique » du 4e ventricule éloignant le vermis du tronc cérébral, le 4e ventricule communique avec un espace rétrocérébelleux « kystique » entraînant un élargissement de la fosse postérieure avec élévation de la tente du cervelet (Figure 5-16). Cet aspect est visible à l'IRM où l'on observe une élévation du torcular. Une hydrocépha-

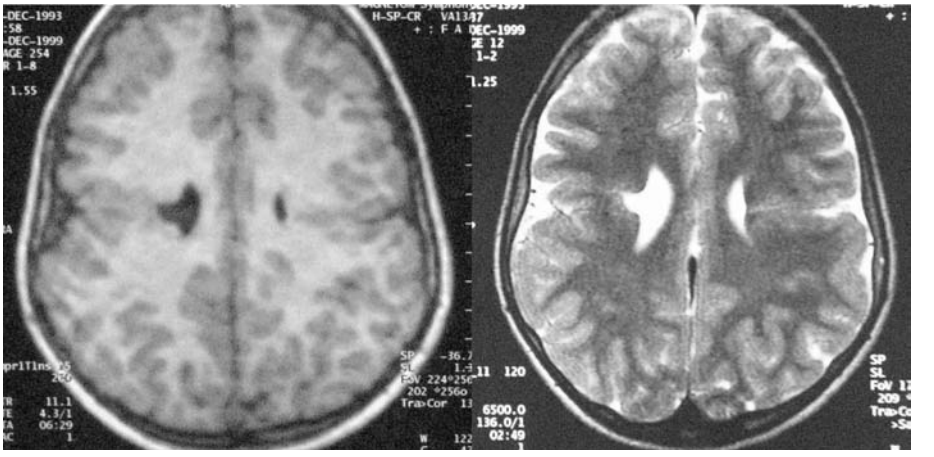


FIGURE 5-15. – Schizencéphalie à « lèvres fermées », bilatérale (IRM, Professeur N. Girard).

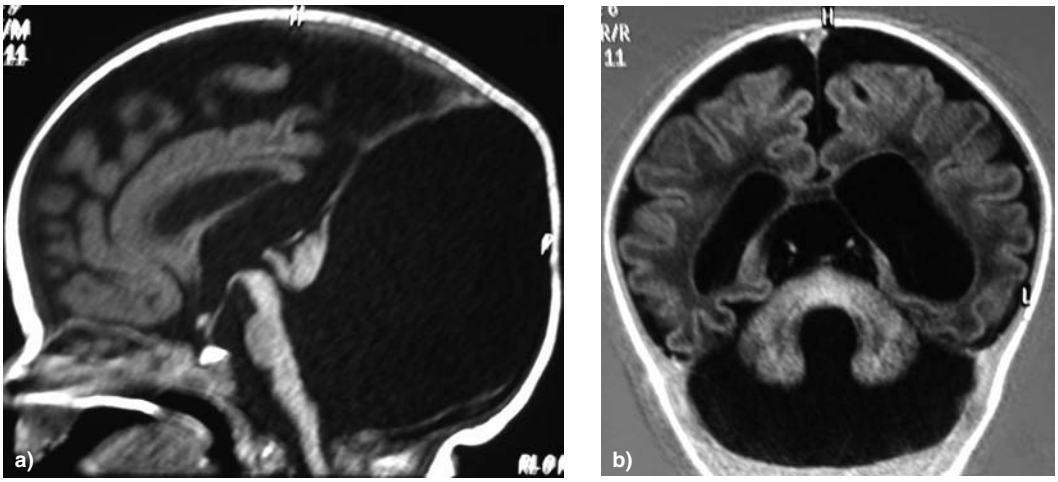


FIGURE 5-16. – Aspect IRM d'une malformation de Dandy-Walker. Dilatation « kystique » de la fosse postérieure avec hypoplasie du vermis qui est roté en arrière, le 4e ventricule communiquant avec l'espace rétrocérébelleux ; dilatation des ventricules latéraux.

lie communicante (50 à 80 p. 100), une encéphalocèle et des anomalies du corps calleux (10 à 17 p. 100) sont parfois associés, ainsi que des anomalies extraneurologiques (cardiaques, rénales, fentes palatines…). À l'inverse du syndrome de Joubert, il n'existe pas de signe de la « dent molaire » et le risque de récurrence dans la fratrie est estimé à 5 p. 100 [60]. On réserve le terme de DWM à ces formes, cependant on retrouve dans la littérature sous les termes de « Dandy-Walker complexe » ou « Dandy-Walker variant » d'autres anomalies kystiques de la fosse postérieure parfois associées à des malformations sustentorielles (polymicrogyrie, hétérotopies).

Cliniquement les enfants peuvent présenter dès la période néonatale une hydrocéphalie, une encéphalocèle, une macrocéphalie, une hypotonie, puis un retard du développement psychomoteur, une ataxie, un retard mental (50 p. 100) mais quelques patients sont asymptomatiques. Les formes isolées semblent de meilleur pronostic.

La pathogénie de ce syndrome reste inconnue, mais est hétérogène. Une variété d'anomalies chromosomiques a été identifiée chez des patients atteints de DWM : trisomies 18, 9 ou 13 ; triploïdie ; 45,X ; duplications partielles 5p, 8p, 8q et 11q ; délétions 2q, 3q et 6p. La délétion 3q24 identifiée chez 7 patients suggère l'implication de deux gènes (*ZIC1* et *ZIC4*). Une forme dominante de DWS associé à une encéphalocèle occipitale est liée au locus 2q36.1 [60]. Un DWM est également décrit dans des syndromes génétiques comme les syndromes de Meckel, de Walker-Warburg ou PHACE (*voir* p. 129) mais dans ces syndromes la malformation est plus complexe.

Syndrome de Joubert et syndromes apparentés

La prévalence du syndrome de Joubert (JBTS) est estimée à 0,85/100 000. Sa transmission est autosomique récessive. Il a été initialement décrit comme une entité familiale associant une agénésie vermienne, des épisodes d'hyperpnée, une hypotonie puis une ataxie, des mouvements oculaires anormaux (apraxie oculomotrice) et une déficience mentale [65]. L'examen neuropathologique était essentiel au diagnostic. Il retrouve l'absence ou l'hypoplasie/dysplasie vermienne avec une fente médiane, une fragmentation des noyaux cérébelleux et parfois des hétérotopies des cellules de Purkinje. Mais ces anomalies sont associées à des anomalies de structures pontiques et bulbaires (base du pont, formation réticulée, olive inférieure, colonne dorsale et noyau du tractus solitaire) ainsi qu'à l'absence de décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs et des faisceaux corticospinaux [65, 113].

Depuis, de nombreux cas de JBTS ont été rapportés avec une sévérité et une symptomatologie très variables notamment en raison des nombreux signes parfois associés : rénaux (kystes rénaux, néphronophthise), ophtalmologiques (rétinopathie, colobome), hépatiques (fibrose hépatique), hexadactylie, encéphalocèle, hamartomes linguaux, fentes palatines, malformations cardiaques, agénésie du corps calleux, anomalies de la giration. La présence d'une agénésie/hypoplasie/dysplasie vermienne a été rapportée avec une fréquence variable dans de nombreux syndromes : JBTS pur, JBTS avec dystrophie rétinienne, Dekaban-ARIMA (reins kystiques et atteinte rétinienne), COACH (néphronophthise, colobome et fibrose hépatique), Senior-Loken (atteinte rétinienne et néphronophthise), Cogan (apraxie oculomotrice), Oro-Facial-Digital de type VI (OFDVI, hexadactylie et nodules linguaux), Meckel (syndrome létal associant des kystes rénaux à d'autres malformations). Certains de ces syndromes sont regroupés sous le terme de syndromes cérébello-oculo-rénaux (CORS). Toutefois, en raison du chevauchement des phénotypes et de la variabilité intrafamiliale observés dans ces divers syndromes, la classification reste complexe.

En 1997, la description précise des signes IRM a permis de recentrer la classification de cette malformation du vermis cérébelleux et du mésencéphale [76]. Les deux signes IRM majeurs sont l'agénésie ou

l'hypoplasie/dysplasie du vermis et le signe de la « dent molaire » sur les coupes axiales (Figure 5-17). Ce signe correspond à une anomalie des pédoncules cérébelleux supérieurs qui sont épaissis et horizontalisés et à la présence d'une fosse interpédonculaire profonde avec un isthme étroit. Cette définition IRM a conduit à retenir le diagnostic de JBTS chez des enfants ayant une clinique hétérogène.

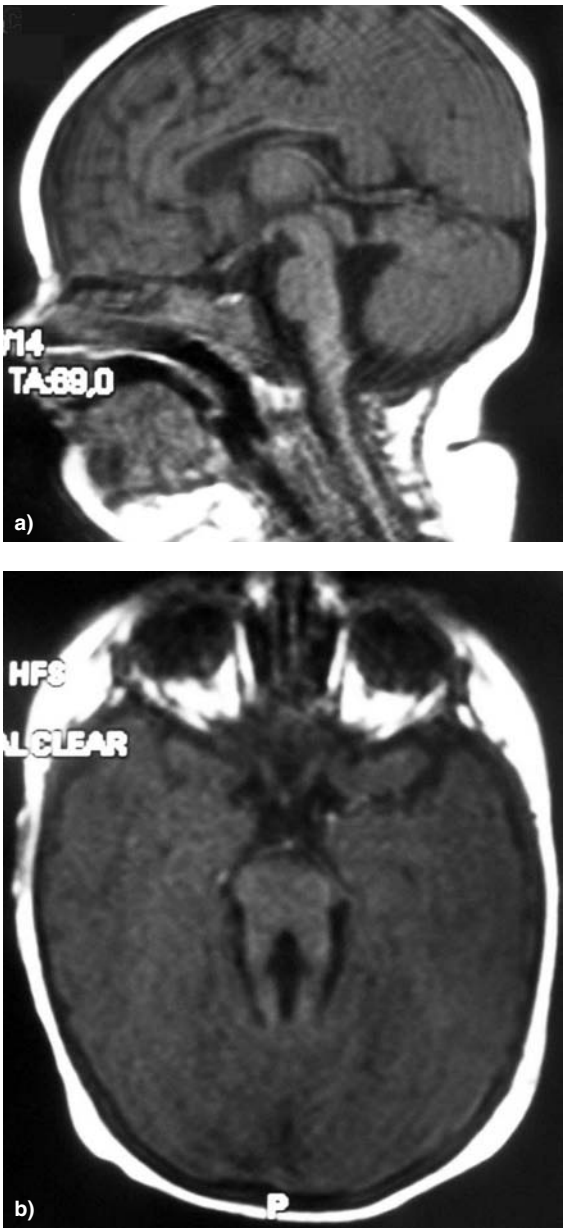


FIGURE 5-17. – Aspect IRM d'un syndrome de Joubert. Hypoplasie du vermis cérébelleux, les hémisphères se rejoignant sur la ligne médiane, avec un épaississement et une horizontalisation des pédoncules cérébelleux donnant l'aspect caractéristique de la « dent molaire ».

Une nouvelle classification des JBTS et syndromes apparentés a été récemment proposée [113]. Les critères obligatoires pour parler de JBTS sont les suivants :

– une hypotonie évoluant vers l'ataxie ;
– un retard du développement psychomoteur ;
– un signe de la « dent molaire » à l'IRM.

La présence éventuelle de signes associés permet de définir **6 sous-groupes** :

1) JBTS pur (absence de signes associés) ;
2) JBTS avec rétinopathie ;
3) JBTS avec atteinte rénale ;
4) CORS avec rétinopathie et atteinte rénale ;
5) COACH avec retard mental, atteinte hépatique, colobomes et parfois néphronophthise ;
6) OFDVI avec anomalies orofaciales et polydactylie.

Cependant cette classification ne rend pas compte de la complexité phénotypique de ces patients et notamment de la présence parfois d'autres anomalies de SNC (anomalies du corps calleux, hydrocéphalie, encéphalocèle, polymicrogyrie).

Depuis 1999, de nombreux locus et gènes ont été identifiés mais le phénotype associé à chacun de ces locus est variable, et ce même en intrafamilial [113]. Une des hypothèses pour expliquer cette variabilité phénotypique est celle d'une hérédité triallélique (3 mutations dans 2 locus différents) [109]. Malgré l'identification de 9 loci (7 gènes) le défaut moléculaire n'est identifié que chez un quart des patients JBTS. Le JBTS est une ciliopathie, en effet la plupart des gènes identifiés codent des protéines exprimées dans le cil primaire ou le centrosome. Le cil primaire est une antenne présente à la surface de la plupart des cellules des vertébrés, dont l'épithélium des tubules rénaux et des canaux biliaires, les photorécepteurs de la rétine et les neurones. Il permet de transmettre des signaux extracellulaires au noyau et intervient dans la régulation du cycle cellulaire et la prolifération.

• **Les patients liés au locus JBTS1 en 9q34.3.** Ces patients issus de 4 familles ont un phénotype homogène. Il s'agit de JBTS pur ou de JBTS avec une rétinopathie pigmentaire affectant modérément la vision (sous-groupes 1 ou 2). Tous ont une apraxie oculomotrice, le retard mental est variable, parfois absent, les troubles respiratoires néonataux ne sont pas décrits et ils n'ont aucun autre signe associé.

• **Les patients liés au locus JBTS2 en 11p12-q13.3.** Ces patients issus de 6 familles ont un phénotype hétérogène. Une atteinte rétinienne et/ou rénale est présente parfois associée à d'autres signes (encéphalocèle, hydrocéphalie, colobome, atrophie optique, polydactylie, etc.) (sous-groupes 2, 3 ou 4). Mais tous ces patients ont une atteinte neurologique sévère avec hypotonie, ataxie, déficience mentale alors que l'apraxie oculomotrice et les troubles respiratoires néonataux sont inconstamment rapportés. Le phénotype est parfois celui d'un syndrome de Meckel.

• **Les patients liés au locus JBTS3 en 6q23.3 (*AHI1*).** Chez ces patients (7,3 à 11 p. 100 de l'ensemble des JBST) des mutations récessives de *AHI1* ont été identifiés ; ce gène code la joubérine. Le phénotype le plus fréquent est celui d'un JBTS avec rétinopathie (sous-groupe 2, 64 p. 100 des patients mutés), mais certains patients ont

une atteinte rétinienne et rénale (sous-groupe 4) et plus rarement un JBTS pur (sous-groupe 1, 15 p. 100). Le retard mental est modéré à sévère (95 p. 100), les troubles respiratoires sont fréquents (75 p. 100) et 20 p. 100 ont d'autres anomalies du SNC.

• **Les patients liés au locus JBTS4 en 2q13 (*NPHP1*).** Le gène *NPHP1* code la néphrocystine. Une délétion homozygote en 2q13 comprenant *NPHP1* est la cause la plus fréquente de la néphronophthise juvénile isolée. Mais la même délétion peut être responsable d'une atteinte rétinienne ou d'une apraxie oculomotrice associée à la néphronophthise et de JBTS. Actuellement, *NPHP1* semble responsable de 2 à 3 p. 100 des JBTS et de 7 à 14 p. 100 de ceux avec atteinte rénale (sous-groupes 3 et 4).

• **Les patients liés au locus JBTS5 en 12q21.3 (*CEP290*).** Le spectre phénotypique des mutations du gène *CEP290*, codant une protéine du centrosome, est très large. Il est le fréquemment impliqué dans les JBTS, dans le syndrome de Meckel, dans l'amaurose congénitale de Leber et occasionnellement dans le syndrome de Senior-Loken. Les mutations de *CEP290* sont responsables de 50 p. 100 des JBTS avec atteinte rétinienne et rénale (sous-groupe 4) et exceptionnellement des autres formes de JBTS. D'autres signes sont associés occasionnellement : encéphalocèle, colobomes, atteinte hépatique, malformations cardiaques, fente palatine, situs inversus, etc.

• **Les patients liés au locus JBTS6 en 8q21.13-q22.1 (*TMEM67*).** Le gène *TMEM67*, codant la meckeline, a été initialement identifié chez des fœtus atteints de syndrome de Meckel avec une atteinte variable du SNC (encéphalocèle, syndrome de Dandy-Walker ou présence d'une « dent molaire »). Il n'a pas été étudié dans une large cohorte de JBTS, mais des mutations sont rapportées chez 2 patients ayant un JBTS pur associé à un retard mental et chez un patient avec JBTS avec reins microkystiques et atteinte hépatique.

• **Les patients liés au locus JBTS7 en 16q12.2 (*RPGRIP1L*).** Des mutations de *RPGRIP1L* ont été identifiées chez 9 p. 100 des JBTS avec atteinte rénale et éventuellement rétinienne (sous-groupes 3 et 4) et 1 p. 100 de l'ensemble des JBTS. Ce gène est également impliqué dans les néphronophthise et le syndrome de Meckel.

• **Les patients liés au locus JBTS8 en 3q11.2 (*ARL13B*).** Des mutations *ARL13B* ont été identifiées dans 2 familles de JBTS avec parfois encéphalocèle et parfois rétinopathie [22]. Il code une protéine avec une activité enzymatique (GTPase).

• **Les patients liés au locus JBTS9 en 4p15.3 (*CC2D2A*).** Des mutations de *CC2D2A* ont été identifiées dans 9 p. 100 des familles de JBTS testées [51]. Les patients ont parfois une rétinopathie, un colobome, une atteinte rénale, une atteinte hépatique, une encéphalocèle ou une agénésie du corps calleux.

Autres anomalies vermiennes et mega cisterna magna

Certains patients présentent une hypoplasie vermienne, souvent rapportée sous le nom de « Dandy-Walker variant » ou « mega cisterna magna », mais sans les critères du JBTS ni du DWM. Ces patients sont très hétérogènes et chez certains le vermis semble plus dysplasique qu'hypoplasique [87]. Parmi ces pathologies certaines sont liées à l'X. Ainsi, un locus en Xq25-q27 a été impliqué dans une forme avec hyposignal des noyaux gris centraux, se manifestant par une encéphalopathie avec choréoathétose, épilepsie et dysmorphie [93]. Une hypoplasie/dysplasie du vermis est également décrite chez des patients avec mutations de l'oligophrénine initialement impliquées dans des retards mentaux non syndromiques liés à l'X [33]. Une hypoplasie du vermis peut être présente dans des maladies métaboliques et dans des malformations plus complexes du SNC telles que les lissencéphalies (*LIS1*, *DCX*, *RELN*).

Rhombencéphalosynapsis

Cette malformation rare est définie par une agénésie du vermis avec un accolement des hémisphères cérébelleux sur la ligne médiane et une fusion des noyaux dentelés [9]. Initialement diagnostiqué par l'étude neuropathologique, le nombre de rhombencéphalosynapsis diagnostiqués par l'IRM anté- ou postnatale ne cesse de croître (58 cas rapportés entre 1991 et 2005). Le rhombencéphalosynapsis est souvent associé à d'autres atteintes cérébrales (hydrocéphalie, holoprosencéphalie et anomalies des olives bulbaires, du corps calleux, du septum pellucidum, corticales, etc.) ou extracérébrales.

Sa symptomatologie est variable : hypotonie, retard psychomoteur, spasticité, ataxie, troubles oculomoteurs, dysmorphie, hydrocéphalie et l'atteinte cognitive variable, allant de la déficience intellectuelle à des fonctions cognitives normales [107].

Les causes de cette malformation, le plus souvent sporadique, sont mal connues et hétérogènes, mais des anomalies chromosomiques ont été identifiées (translocations 2p et 10q, del2q) et des facteurs environnementaux impliqués (diabète maternel, antiépileptiques chez la mère). Le rhombencéphalosynapsis est parfois un des éléments du syndrome Gomez-Lopez-Hernandez (ou *cerebello-trigeminal-dermal dysplasia*) associant une anesthésie du trijumeau, une alopécie et des anomalies cérébelleuses et parfois une craniosténose, une petite taille, une dysmorphie [43].

Hypoplasies et dysplasies cérébelleuses

Certains aspects d'hypoplasie cérébelleuse, en particulier les hypoplasies unilatérales, sont secondaires à des lésions (notamment des hémorragies) périnatales [75]. On peut rapprocher de ce cadre les anomalies cérébelleuses retrouvées dans le syndrome PHACE (*Posterior fossa brain malformations, facial Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac anomalies/aortic coarctation, Eye abnormalities*) ou PHACES (avec anomalies sternales) [78]. L'atteinte cérébelleuse souvent peu décrite est rapportée comme une DWM, un Dandy-Walker variant, une hypoplasie hémisphérique ou une mega cisterna magna. Cette pathologie neurocutanéo-vasculaire d'étiologie inconnue est sporadique

et touche dans plus de 90 p. 100 des cas des filles. L'hémangiome de la face est le plus souvent volumineux, unilatéral et dans le territoire du V1, mais dans certains cas il peut être discret et conduire à discuter une maladie de Sturge-Weber. Les atteintes ophtalmologiques sont variées (glaucome congénital, persistance du vitré primitif, hypoplasie des nerfs optiques), un tiers des patients ont des malformations des artères cervicales et intracérébrales et des anomalies cardiaques ou aortiques. Les anomalies latéralisées sont ipsilatérale à l'hémangiome.

Récemment, le défaut moléculaire de certaines hypoplasies cérébelleuses a été identifié, en particulier chez des patients présentant un tableau de « *dysequilibrium syndrome* » décrit par Hagberg en 1972 [56]. L'atteinte clinique est congénitale et non progressive, elle associe une ataxie cérébelleuse (la plupart des patients ayant une marche quadrupède) et un retard mental modéré à profond, parfois une épilepsie et une petite taille. Une délétion homozygote du gène *VLDLR* (9q24) a été identifiée dans la population huttérite, puis d'autres mutations ont été décrites chez des patients d'origines ethniques diverses [18]. L'IRM retrouve une hypoplasie vermienne sévère et hémisphérique prédominant au niveau inférieur avec souvent une hypoplasie pontique et une simplification modérée de la giration corticale. Tout récemment des mutations du gène *CA8* (8q) codant la *carbonic anhydrase related protein 8* ont été décrites et une liaison au locus 17p identifiée dans un phénotype similaire [111, 112]. Une hypoplasie cérébelleuse responsable d'une ataxie congénitale, autosomique récessive, a été décrite dans les îles du Grand Cayman, elle est liée à des mutations du gène *ATCAY* (19p13.3) [16].

D'autres hypoplasies cérébelleuses s'inscrivent dans un cadre syndromique, dont nous citerons quelques exemples. Le syndrome d'Hoyeraal-Hreidarsson, lié au gène *DKC1* (Xq28), est une maladie multisystémique touchant les garçons et caractérisée par une insuffisance médullaire, un déficit immunitaire, une microcéphalie et un retard statural associée à l'hypoplasie cérébelleuse [90]. Le syndrome de Gillespie, sporadique ou dominant, associe une hypoplasie irienne, un retard mental, un syndrome cérébelleux congénital avec une hypoplasie cérébelleuse ; certains patients ont des mutations du gène *PAX6* [52].

Hypoplasies pontocérébelleuses (HPC)

Le terme d'HPC a été proposé en 1993 pour différencier les diminutions sévères de la taille du cervelet et du tronc cérébral présentes dès la naissance, des atrophies olivopontocérébelleuses plus classiques chez l'adulte et des hypoplasies cérébelleuses avec préservation du pont [6, 8]. Les HPC constituent un groupe hétérogène de maladies, le plus souvent de transmission autosomique récessive, responsables d'une encéphalopathie souvent sévère et d'un aspect IRM caractéristique. L'hypoplasie des hémisphères cérébelleux est supérieure à celle du vermis, alors qu'au niveau du tronc cérébral elle prédomine au niveau de la protubérance (Figure 5-18). Cependant, si ces pathologies sont classées dans les malformations cérébrales, elles semblent le plus souvent dues à une pathologie neurodégénérative anténatale [11].

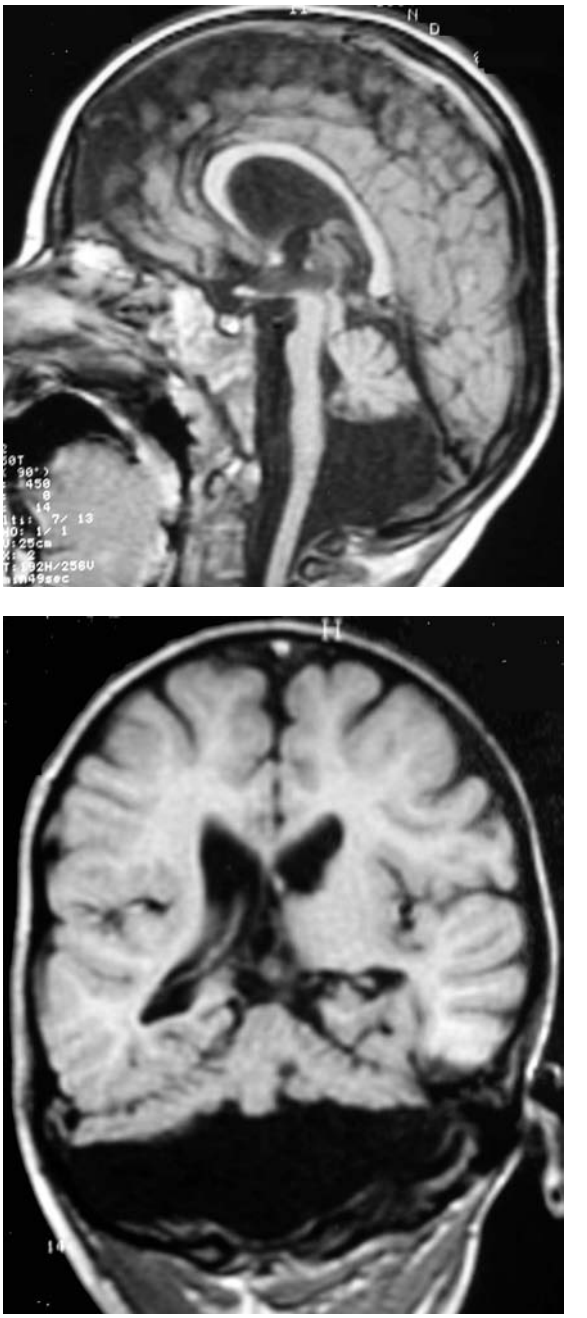


FIGURE 5-18. – Aspect IRM d'une hypoplasie pontocérébelleuse de type 2. Hypoplasie sévère du pont et du cervelet prédominant au niveau des hémisphères.

L'aspect IRM des HPC doit faire discuter les séquelles d'hémorragies cérébelleuses périnatales du prématuré [75] et certaines maladies métaboliques dont le syndrome CDG (*congenital disorder of glycosylation*).

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 1 (HPC1)

Cette entité de transmission autosomique récessive, dont le défaut moléculaire demeure inconnu, se différencie des autres HPC par la présence d'une dégénérescence des neurones de la corne antérieure similaire à celle observée dans la maladie de Werdnig-Hoffmann [6]. L'atteinte du SNP peut survenir en anténatal, à la naissance ou dans les premiers mois de la vie. Elle se manifeste par une arthrogrypose ou plus souvent par un déficit de la force musculaire avec hypotonie, hypomobilité, détresse respiratoire et troubles de la succion-déglutition. Le pronostic est sévère aboutissant le plus souvent à un décès avant l'âge de un an. L'atteinte du SNC s'exprime essentiellement en cas de survie prolongée associée. Une maladie de Werdnig-Hoffmann est souvent discutée avant la réalisation de l'IRM. Celle-ci retrouve en période néonatale une HPC souvent modérée et parfois associée à une giration cérébrale insuffisante pour l'âge, avec le temps apparaît une atrophie pontocérébelleuse mais également sus-tentorielle [85]. Les études neuropathologiques retrouvent une HPC de sévérité variable avec une perte neuronale dans la corne antérieure, le tronc cérébral, le cervelet mais également dans les noyaux gris. Le diagnostic IRM est difficile en prénatal.

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 2 (HPC2)

L'HPC2, de transmission autosomique récessive, est plus fréquente que l'HPC1. Elle est caractérisée par une microcéphalie progressive sévère (< –5DS) et une atteinte extrapyramidale au premier plan. L'atteinte extrapyramidale se traduit par une dystonie et des mouvements anormaux (balliques ou choréiques, bucco-faciaux et des membres) avec parfois des épisodes d'exacerbation avec hyperthermie [7]. Des troubles de la déglutition, des troubles visuels, des crises épileptiques et un syndrome pyramidal sont fréquemment associés. Le handicap cognitif et moteur est majeur avec une absence de langage et un état grabataire le plus souvent. Le décès survient en général avant la puberté.

Les études neuropathologiques retrouvent une association d'anomalies développementales et dégénératives [11]. L'hypoplasie cérébelleuse prédominant en hémisphérique est associée à une fragmentation du cortex cérébelleux, du noyau dentelé et de l'olive inférieure. Au niveau du pont on observe une absence des noyaux et des fibres transverses.

Des mutations ont été récemment identifiées dans les gènes codant 3 des 4 sous-unités de la *tRNA splicing endonuclease* homologue : *TSEN54* (17q25.1), *TSEN34* (19q13.4) et *TSEN2* (3p25.1) [20]. La majorité des patients (42/47) a une mutation homozygote p.Ala307Ser dans *TSEN54*. Cette protéine est fortement exprimée dans les neurones du pont, du noyau dentelé et de l'olive pendant le 2e trimestre de la vie fœtale.

Le diagnostic moléculaire offre la possibilité d'un diagnostic prénatal dans les familles identifiées, le diagnostic sur l'imagerie anténatale restant difficile et tardif.

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 4 (HPC4)

Des formes sévères d'HPC ont été décrites [2]. Leur symptomatologie néonatale associe un hydramnios et/ou une arthrogrypose, une microcéphalie, une hypertonie et un myoclonus sévère. Le décès est précoce dès les premières semaines. Les lésions neuropathologiques sont proches de celles des HPC2. Des mutations hétérozygotes composites ont été identifiées dans *TSEN54*, suggérant que les HPC4 sont les formes sévères des HPC2 [20].

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 3 (HPC3)

L'HPC3 a été décrite chez 3 enfants issus d'une famille consanguine. Ils ont tous une microcéphalie progressive, une hypotonie avec des réflexes ostéotendineux vifs, puis des crises épileptiques débutant dans la première année. Le retard de développement est sévère et associé à une dysmorphie, une petite taille et une atrophie optique. À l'IRM la protubérance semble mieux préservée que dans les autres HPC. Cette pathologie est liée au locus 7q11-q21 [97].

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 5 (HPC5)

Cette entité a été décrite dans une fratrie issue d'une famille non consanguine. Elle se révèle par une activité fœtale évoquant des crises épileptiques et une hypoplasie olivopontocérébelleuse à l'autopsie. L'hypoplasie prédomine au niveau du vermis et il existe des anomalies corticales associées [89].

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 6 (HPC6)

Des mutations homozygotes du gène codant l'arginyl-ARNt synthétase mitochondriale (6q16.1) ont été identifiées chez 3 enfants issus d'une famille consanguine. Ils ont une symptomatologie néonatale associant une hypotonie, des difficultés d'alimentation et rapidement des crises épileptiques réfractaires. Pendant la première année apparaissent une hypertonie et une microcéphalie, alors que les enfants ne font aucune acquisition. Les activités des complexes mitochondriaux I, III et IV sont nettement diminuées [42].

Hypoplasie pontocérébelleuse liée aux mutations CASK

Des mutations du gène *CASK* (Xp11.4) ont été identifiées chez 6 patients atteints d'HPC avec microcéphalie néo- ou postnatale et retard mental sévère. Il existe également chez certains de ces patients des difficultés d'alimentation, des crises épileptiques, une surdité, une dysmorphie et des anomalies oculaires (atrophie ou hypoplasie des nerfs optiques) [83]. Tous ces cas sont sporadiques, il s'agit de 5 filles et d'un garçon dont le phénotype est particulièrement sévère. En plus de l'HPC détectée à l'IRM, la neuropathologie d'une des filles retrouve des anomalies du cortex cérébral.

Autres HPC

L'HPC est un élément caractéristique du syndrome PEHO (encéphalopathie progressive avec œdème, hypsarythmie et atrophie optique). Elle est également décrite dans certaines mitochondriopathies, le syndrome CDG et d'autres maladies métaboliques.

Agénésies cérébelleuses

Elles sont très rares et caractérisées par une absence complète ou quasi-complète du cervelet [15]. Leur tableau clinique est hétérogène. Il est utile de discuter une séquelle d'hémorragie cérébelleuse du prématuré qui peut conduire à un aspect IRM similaire [75]. Cependant, des mutations du gène *PTF1A* (10p12.3) ont été identifiées chez des patients issus de deux familles et associant

une agénésie cérébelleuse et pancréatique responsable d'un diabète néonatal [103].

Malformations du tronc cérébral

Ces malformations sont rares et moins bien connues. Le développement du tronc cérébral et celui du cervelet étant intimement liés, les malformations de ces deux structures sont souvent associées et la description de l'atteinte du tronc cérébral souvent négligée au profit de l'atteinte cérébelleuse lors de la l'interprétation de l'IRM. Les malformations du tronc cérébral peuvent également être associées à des anomalies corticales. Une étude récente montre que la protubérance est le plus souvent atteinte (114/138), suivie par l'atteinte des pédoncules cérébraux (45/138) et du bulbe (14/138) ; ces trois structures peuvent être atteintes simultanément (6 patients) alors que l'atteinte du pont est associée à une atteinte des pédoncules cérébraux chez 39 patients et au bulbe chez 8 patients [5]. Les auteurs proposent une classification qui permettra de mieux connaître la symptomatologie et la pathogénie de ces malformations. Parmi ces atteintes du tronc cérébral deux entités ont été récemment individualisées.

Dysplasie tegmentopontine

Cette entité a été identifiée sur des critères cliniques et radiologiques sous le mon de «*pontine tegmental cap dysplasia*» [10, 64]. L'IRM de ces patients montre une hypoplasie ventrale de la protubérance, la présence à la partie dorsale et haute d'une bosse saillant dans le 4e ventricule et une hypoplasie vermienne. Les études par tractographie suggèrent que cette bosse dorsale est due à la présence de faisceaux axonaux horizontaux en continuité avec les pédoncules cérébelleux moyens. La clinique est dominée par une atteinte multiple des paires crâniennes avec en particulier une surdité et une atteinte bilatérale du V révélées fréquemment par des automutilations, associées à une atteinte des voies longues. Les patients rapportés sont des deux sexes mais tous sont des cas sporadiques.

Anomalie du tronc cérébral liée à ROBO3

En 2004, une malformation du tronc cérébral à été mise en évidence dans un syndrome décrit depuis 1974, l'*horizontal gaze palsy with progressive scoliosis* (HGPPS), de transmission autosomique récessive. L'IRM retrouve une dilatation du 4e ventricule liée à un aplatissement de la base du pont et à une hypoplasie du tegmentum, ainsi qu'un aspect en papillon du bulbe sur les coupes axiales. Des mutations du gène *ROBO3* (11q23-q25) ont été identifiées chez ces patients dont la symptomatologie est progressive [63].

Malformations d'Arnold-Chiari

La malformation d'Arnold-Chiari est marquée par une anomalie de la position de la jonction bulbo-médullaire et du cervelet, sous le trou occipital. Selon la position de cette jonction et les anomalies associées (hydrocéphalie, dysraphisme) on décrit trois (quatre pour certains) types de malformation dont deux surtout concernent l'enfant, les types I et II [57, 110], le type III étant exceptionnel [55].

Malformation d'Arnold-Chiari type I

Pour la majorité des auteurs la malformation d'Arnold-Chiari type I comporte une malposition du cervelet avec les amygdales qui descendent dans le canal cervical au moins à 5 mm et plus au-dessous du trou occipital [1, 21, 41, 57, 110]. Cette malposition cérébelleuse peut être associée à un déplacement de la jonction bulbo-médullaire avec un trajet ascendant des dernières paires crâniennes. La malformation d'Arnold-Chiari type I comprend dans 10 à 15 p. 100 des cas une syringomyélie de la moelle cervicale qui peut s'étendre à la moelle dorsale [1, 21, 41, 57, 110]. Beaucoup d'autres anomalies ou pathologies peuvent être associées à la malformation de Chiari type I (Tableau 5-I).

La pathogénie précise de la malformation d'Arnold-Chiari type I est inconnue. Pour de nombreux auteurs [80, 118] la cause primitive de cette malformation serait un développement insuffisant de la fosse postérieure durant la vie fœtale dont le volume devient insuffisant pour contenir les structures nerveuses qui s'y trouvent (cervelet, tronc cérébral). Cela entraîne une diminution du flux du LCR du cerveau vers la moelle responsable d'une augmentation de la pression intracrânienne qui, à son tour, diminue la vascularisation cérébrale. Ce déséquilibre de pression entre le cerveau et la moelle dû à la petite fosse postérieure entraînerait la descente du cervelet et du tronc cérébral dans le canal médullaire cervicale et la lésion de la moelle à type de syringomyélie. Cette malformation est le plus souvent sporadique mais l'existence de cas familiaux est en faveur d'une cause génétique, au moins dans un certain nombre de cas [105].

Cette malformation peut rester asymptomatique toute la vie [1, 77, 116]. Lorsqu'elle est symptomatique, les signes cliniques apparaissent plutôt chez l'adolescent et chez l'adulte jeune [1, 21, 41, 57, 110]. Les deux signes cliniques les plus fréquents sont les céphalées (50 à 60 p. 100 des cas) parfois journalières et très invalidantes et les douleurs cervicales (10 à 15 p. 100 des cas). Les autres symptômes sont beaucoup plus rares (< 10 p. 100) : ataxie, vertiges, paralysies des dernières paires crâniennes en particulier laryngées et dysphagie, paresthésies des mains, déficit moteur des extrémités des membres supérieurs et inférieurs, diminution de l'audition.

L'IRM cérébro-médullaire (coupe sagittale) est l'examen essentiel pour le diagnostic de cette malformation [21, 80]. Elle précise la position anormale des amygda-

TABLEAU 5-I. – Malformations et pathologies associées à une malformation d'Arnold-Chiari.

Malformations	*Pathologies*
Syndrome de Klippel-Feil	Neurofibromatose type I
Syndrome de Pierre-Robin	Déficit en hormone de croissance
Syndrome de Costello	Rachitisme
Lipomyéloméningocèle	Maladies du tissu conjonctif (Maladie d'Elhers-Danlos)
Craniosténoses multiples	
Syndrome de régression caudale	
Dysplasie cranio-métaphysaire	

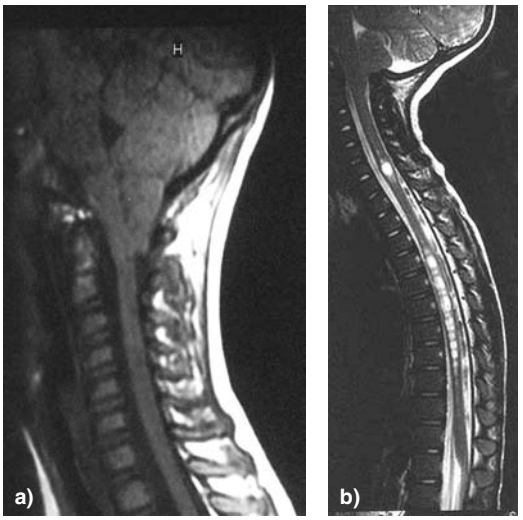


FIGURE 5-19. – IRM cérébrale, malformation d'Arnold-Chiari type I. **a)** Descente des amygdales cérébelleuses dans le canal rachidien cervical, elles sont effilées avec disparition de la citerne rétrocérébelleuse. **b)** Malformation d'Arnold-Chiari type I associée à une syringomyélie très étendue de la moelle cervicale à la moelle lombaire.

les cérébelleuses, leur aspect effilé, elle permet de mesurer l'importance de leur descente dans le canal cervical par rapport au trou occipital (≥ 5 mm), d'apprécier la citerne rétrocérébelleuse qui est comprimée dans plus de 80 p. 100 des cas, de visualiser une syringomyélie cervicale, présente dans 10 à15 p. 100 des cas, avec son étendue (Figure 5-19).

Une étude récente [1] sur une population pédiatrique de 741 815 enfants (Progamme de surveillance médical de la Californie du Nord) de moins de 20 ans chez lesquels a été pratiquée une IRM cérébro-médullaire pour des raisons diverses (le plus souvent pour des symptômes non évocateurs de malformation d'Arnold-Chiari type I) permet de répondre à certaines questions posées par cette malformation en pédiatrie. Cinquante et un enfants avaient une malformation de Chiari type I soit 1 p. 100 des enfants ayant eu une IRM, soit une fréquence dans cette population de 0,7 pour 10 000 [1]. Cette fréquence peut être rapprochée de celle qui a été trouvée (0,9 p. 100) dans une population d'adultes en bonne santé non sélectionnés sur des symptômes en faveur de cette malformation [77].

L'âge moyen de ces 51 enfants est de 11 ans. Trente-deux enfants (63 p. 100 des cas) de cette série sont symptomatiques ; les deux signes les plus fréquents sont les céphalées (55 p. 100 des cas) et les douleurs cervicales (12 p. 100 des cas). Dix-neuf enfants (31 p. 100 des cas) sont asymptomatiques. Le suivi évolutif (6 ans et 4 mois) a montré dans la population symptomatique la survenue de céphalées chez 3 enfants qui n'avaient pas ce symptôme à la période initiale du diagnostic. Seulement 4 enfants asymptomatiques (21 p. 100) ont développé des symptômes durant la période de surveillance : céphalées dans 3 cas, tremblement et ataxie dans 2 cas [1].

Dans cette série, la symptomatologie est d'autant plus grave que l'enfant est plus âgé, en particulier pour les céphalées [1]. À l'IRM une syringomyélie était présente dans 6 cas sur 51 (12 p. 100 des cas), une scoliose associée à une syringomyélie n'a été retrouvée que dans un seul cas. La gravité des symptômes n'est pas corrélée à l'importance des anomalies radiologiques (position des amygdales cérébelleuses, existence d'une syringomyélie) [1].

Huit enfants sur 51 ont été opérés (décompression occipitale) ; 5 en raison d'une syringomyélie associée, avec une diminution sensible de la taille de celle-ci après l'intervention, 3 en raison de céphalées très invalidantes et journalières. Deux n'ont plus de céphalées depuis 7 ans ; dans le dernier cas les céphalées ont disparu immédiatement après l'intervention pour réapparaître un an plus tard avec la même intensité [1].

Le suivi de 19 enfants appartenant à cette étude [1] dont les amygdales se trouvaient entre 2 et 4 mm au-dessous du trou occipital (population « frontière » non retenue comme ayant une malformation d'Arnold-Chiari) a montré que 70 p. 100 d'entre eux avaient des céphalées dont il était difficile de dire si elles étaient en relation avec cette ectopie amygdalienne (migraines, céphalées fonctionnelles). Dans aucun de ces 19 cas il n'y avait d'amincissement de la pointe des amygdales, ni de compression de la citerne rétrocérébelleuse.

Le traitement préconisé pour la malformation d'Arnold-Chiari type I est la décompression haute de la moelle cervicale par ouverture du trou occipital, laminectomie des deux premières vertèbres cervicales avec ou sans ouverture de la dure-mère, désinsertion de la moelle distale si besoin [61, 72] et arthrodèse occipito-vertébrale pour prévenir les déformations orthopédiques, en particulier une cyphose cervicale à court rayon (*voir* chapitre 20, p. 785). Ce traitement est actuellement réservé aux malformations d'Arnold-Chiari type I symptomatiques, surtout si les signes sont préoccupants, céphalées très invalidantes, ataxie, vertiges, atteintes des dernières paires crâniennes et ce d'autant plus qu'il existe une syringomyélie. Il n'y a pas actuellement d'indication thérapeutique précise pour les malformations de Chiari type I asymptomatiques qui, dans la très grande majorité des cas, ne sont pas opérées même s'il existe une syringomyélie.

Les réponses intéressantes données par cette série de 51 enfants [1] demandent a être confirmées ou précisées sur des séries pédiatriques plus importantes en particulier pour mieux connaître l'évolution spontanée, le pronostic de la malformation d'Arnold-Chiari type I et pour proposer une conduite thérapeutique optimale.

Malformation d'Arnold-Chiari type II [57]

La malformation d'Arnold-Chiari type II est plus complexe et beaucoup plus grave que la malformation de Chiari type I [57]. Elle est associée dans 95 p. 100 des cas à une myéloméningocèle sacrée (*voir* chapitre 5, p. 140).

Elle comporte une descente du tronc cérébral qui est allongé, « vrillé », et du vermis cérébelleux dans le canal médullaire cervical avec abaissement de la tente du cervelet. En dehors de la myéloméningocèle, d'autres

anomalies sont souvent associées à celles de la fosse postérieure : syringomyélie dans plus de 50 p. 100 des cas, malformations sus-tentorielles, agénésie partielle ou complète du corps calleux, fusion des thalamus, hétérotopies corticales, troubles de la giration temporale. Une hydrocéphalie se développe dans plus de 80 p. 100 des cas. Une scoliose rapidement évolutive et difficile à contrôler est présente dans plus de la moitié des cas.

Les symptômes sont graves et présents dès la naissance. Les plus fréquents sont les troubles respiratoires, cause principale des décès, très souvent associés à des troubles de la succion-déglutition. Les autres symptômes sont en rapport avec les lésions médullaires, hypotonie avec paralysies, troubles sphinctériens.

Le traitement de cette malformation est complexe et pluri-spécialisé, neurochirurgical, hydrocéphalie, myéloméningocèle, orthopédique, syringomyélie, scoliose, urinaire [57, 72] (*voir* chapitre 20, p. 785).

Cette malformation est reconnue dans la quasi-totalité des cas en anténatal (*voir* chapitre 10, p. 222).

Malformation d'Arnold-Chiari type III [55]

Elle est exceptionnelle et très grave. Dans une série de 312 cas avec une malformation d'Arnold-Chiari, seulement 2 enfants avaient un Chiari type III [21]. Son incidence serait voisine de 1 pour 5 000 naissances. Elle comporte les anomalies de l'Arnold-Chiari type II avec en plus une encéphalocèle occipitale ou cervicale haute contenant du tissu cérébelleux dysplasique. Les signes cliniques sont également très sévères et présents dès la naissance. Ce sont comme pour le type II les troubles respiratoires qui font la gravité immédiate de cette malformation et entraînent le décès rapide de ces nouveaunés dans la majorité des cas. Le traitement est complexe et pluri-spécialisé comme dans le Chiari type II [55] (*voir* chapitre 20, p. 785). Le diagnostic de cette malformation est fait dans la totalité des cas en anténatal (*voir* chapitre 10, p. 222).

CONCLUSION

Toutes les malformations cérébrales ont des conséquences parfois très sévères sur le développement psychomoteur de ces enfants. Actuellement il n'y a pas de thérapeutique « spécifique » pour ces malformations, même si déjà les progrès de la biologie moléculaire permettent de mieux comprendre leur genèse et d'espérer pouvoir disposer un jour de traitements, parfois inattendus, pour les améliorer.

Le diagnostic anténatal a réduit de façon très sensible la fréquence de certaines d'entre elles comme les anomalies de la neurulation avec les problèmes médicaux, éthiques et d'accompagnement des familles qui sont exposés dans le chapitre Diagnostic anténatal (*voir* chapitre 10).

Les déficiences dues à ces malformations sont très diverses et de gravité variable : médicales, déficits moteurs, difficultés respiratoires, nutritionnelles et, plus complexes encore, neurologiques, épilepsie, retard mental, troubles du comportement, posant de très grandes difficultés d'accompagnement en particulier dans le domaine éducatif. Ces déficiences et leur prise en charge sont exposées dans plusieurs chapitres de ce livre (*voir* chapitre 21).

Tout doit être fait, même s'il y a eu des progrès qu'il convient de souligner pour améliorer l'éducation, l'insertion sociale de ces enfants, en un mot leur qualité de vie ainsi que celle de leurs familles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aitken LA, Lindan CE, Sidney S et al. Chiari type I malformation in a pediatric population. Pediatr Neurol, 2009, *40* : 449-454.
2. Albrecht S, Schneider MC, Belmont J, Armstrong DL. Fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and micrencephaly. Report of three siblings. Acta Neuropathol, 1993, *85* : 394-399.
3. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. Neurology, 2000, *55* : 1603-1608.
4. Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging : role in the understanding of cerebral malformations. Brain Dev, 2002, *24* : 2-12.
5. Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental classification of malformations of the brainstem. Ann Neurol, 2007, *62* : 625-639.
6. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. Brain Dev, 1993, *15* : 411-422.
7. Barth PG, Blennow G, Lenard HG et al. The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2) : compiled data from 10 pedigrees. Neurology, 1995, *45* : 311-317.
8. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasia--how many types ? Eur J Paediatr Neurol, 2000, *4* : 161-162.
9. Barth PG. Rhombencephalosynapsis. Handb Clin Neurol, 2007, *87* : 53-65.
10. Barth PG, Majoie CB, Caan MW et al. Pontine tegmental cap dysplasia : a novel brain malformation with a defect in axonal guidance. Brain, 2007, *130* : 2258-2266.
11. Barth PG, Aronica E, de Vries L et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2 : a neuropathological update. Acta Neuropathol, 2007, *114* : 373-386.
12. Battaglia G, Becker AJ, Loturco J et al. Basic mechanisms of MCD in animal models. Epileptic Disord, 2009, *11* : 206-214.
13. Bell KN, Oakley GP. Update on prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. Birth Def Res, 2009, *85* : 102-107.
14. Billette de Villemeur T, Chiron C, Robain O. Unlayered polymicrogyria and agenesis of the corpus callosum : a relevant association ? Acta Neuropathol, 1992, *83* : 265-270.
15. Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations : a systematic review. Dev Med Child Neurol, 2009, *51* : 256-267.
16. Bomar JM, Benke PJ, Slattery EL et al. Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse. Nat Genet, 2003, *35* : 264-269.
17. Bond J, Woods CG. Cytoskeletal genes regulating brain size. Curr Opin Cell Biol, 2006, *18* : 95-101.
18. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. Am J Hum Genet, 2005, *77* : 477-483.
19. Brunelli S, Faiella A, Capra V et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. Nat Genet, 1996, *12* : 94-96.

20. Budde BS, Namavar Y, Barth PG et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause ponto cerebellat hypoplasia. Nat Genet, 2008, *40* : 1113-1118.
21. Cama A, Tortori-Donati P, Piatelli GL et al. Chiari complex in children-neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases). Eur J Pediatr Surg, 1995, *5 (Suppl. 1)* : 35-38.
22. Cantagrel V, Silhavy JL, Bielas SL et al. Mutations in the cilia gene ARL13B lead to the classical form of Joubert syndrome. Am J Hum Genet, 2008, *83* : 170-179.
23. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with congenital hemiparesis associated with unilateral polymicrogyria. Epilepsia, 1999, *40* : 865-871.
24. Cardoso C, Leventer RJ, Dowling JJ et al. Clinical and molecular basis of Classical lissencephaly : Mutations in the LIS1 Gene (PAFAH1B1). Hum Mut, 2002, *19* : 4-15.
25. Cavenagh EC, Hart BL, Rose D. Association of linear sebaceous nevus syndrome and unilateral megalencephaly. Am J Neuroradiol, 1993, *14* : 405-408.
26. Cheng X, Hsu CM, Currle DS et al. Central roles of the roof plate in telencephalic development and holoprosencephaly. J Neurosci, 2006, *26 (29)* : 7640-7649.
27. Cottier JP, Toutain A, Hommet C et al. Malformations corticales et épilepsie : apport de l'IRM. J Radiol, 2006, *87* : 1621-1634.
28. Cristaldi A, Vigevano F, Antoniazzi G et al. Hemimegalencephaly, hemihypertrophy and vascular lesions. Eur J Pediatr, 1995, *154* : 134-137.
29. Cusmai R, Curatolo P, Mangano S et al. Hemimegalencephaly and neurofibromatosis. Neuropediatrics, 1990, *21* : 179-182.
30. Danesin C, Peres JN, Johansson M et al. Integration of telencephalic Wnt and hedgehog signaling center activities by Foxg1. Dev Cell, 2009, *16 (4)* : 576-587.
31. des Portes V, Soufir N, Carrié A et al. Gene for nonspecific X-linked mental retardation (MRX 47) is located in Xq22.3-q24. Am J Med Genet, 1997, *72* : 324-328.
32. des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. Cell, 1998, *92* : 51-61.
33. des Portes V, Boddaert N, Sacco S et al. Specific clinical and brain MRI features in mentally retarded patients with mutations in the Oligophrenin-1 gene. Am J Med Genet, 2004, *124A (4)* : 364-371.
34. Detrait ER, George TM, Etchevers HC et al. Human neural tube defects : developmental biology, epidemiology and genetics. Neurotoxicol Teratol, 2005, *27* : 515-524.
35. De Volder AG, Gadisseux JF, Michel CJ et al. Brain glucose utilization in band heterotopia : synaptic activity of « double cortex ». Pediatr Neurol, 1994, *11* : 290-294.
36. Di Rocco C, Battaglia D, Pietrini D et al. Hemimegalencephaly : clinical implications and surgical treatment. Childs Nerv Syst, 2006, *22* : 852-866.
37. Dobyns WB, Guerrini R, Czapansky-Beilman DK et al. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and syndactyly in boys : a new X-linked mental retardation syndrome. Neurology, 1997, *49* : 1042-1047.
38. Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Healthrelated issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. Child Care Health Dev, 2006, *32* : 333-342.
39. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L et al. Holoprosencephaly. Orphanet J Rare Dis, 2007, *2* : 8. Review.
40. Dulac O, Plouin P, Perulli L et al. Electroencephalographic aspects of classic agyria-pachygyria. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1983, *13* : 232-239.
41. Dure LS, Percy AK, Cheek WR et al. Chiari type I malformation in children. J Pediatr, 1989, *115* : 573-576.
42. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O et al. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. Am J Hum Genet, 2007, *81* : 857-862.
43. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B et al. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome : two new cases and review of the literature. Pediatr Neurol, 2009, *40* : 58-62.
44. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. Neuron, 1998, *21* : 1315-1325.
45. Friocourt G, Poirier K, Rakic S et al. The role of ARX in cortical development. Eur J Neurosci, 2006, *23* : 869-876.
46. GardnerWJ. The dysraphic states from syringomyela to anencephaly. Excepta Medica, Amsterdam, 1973, 287 pages.
47. Gelot A, Lewin F, Moraine C, Pompidou A. Agénésie du corps calleux : neuropathologie et hypothèses physiopathologiques. Neurochirurgie, 1998, *44 (1 Suppl)* : 74-84.
48. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R et al. Familial perisylvian polymicrogyria : a new familial syndrome of cortical maldevelopment. Ann Neurol, 2000, *48* : 39-48.
49. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. Exp Brain Res, 2006, *173* : 322-333.
50. Guerrini R, Moro F, Kato M et al. Expansion of the first polyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology, 2007, *69* : 427-433.
51. Gorden NT, Arts HH, Parisi MA et al. CC2D2A is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP290. Am J Hum Genet, 2008, *83* : 559-571.
52. Graziano C, D'Elia AV, Mazzanti L et al. A de novo nonsense mutation of PAX6 gene in a patient with aniridia, ataxia, and mental retardation. Am J Med Genet A, 2007, *143A* : 1802-1805.
53. Greene NDE, Copp AJ. Development of the vertebrate central nervous system : formation of the neural tube. Prenat Diagn, 2009, *29* : 303-311.
54. Güngör S, Yalnizoglu D, Turanli G et al. Malformations of cortical development : clinical spectrum in a series of 101 patients and review of the literature (Part I). Turk J Pediatr, 2007, *49* : 120-130.
55. Haberle J, Hulskamp G, Harms E et al. Cervical encephalocele in a newborn-Chiari type III malformation Case report and review of the literature. Child's nerv Syst, 2001, *17* : 373-375.
56. Hagberg B, Sanner G, Steen M. The dysequilibrium syndrome in cerebral palsy. Clinical aspects and treatment. Acta Paediatr Scand Suppl, 1972, *226* : 1-63.
57. Hankinson TC, Klimo P, Feldstein NA et al. Chiari malformations, syringohydromyelie and scoliosis. Neurosurg Clin N Am, 2007, *18* : 549-568.
58. Hoch RV, Rubenstein JL, Pleasure S. Genes and signaling events that establish regional patterning of the mammalian forebrain. Semin Cell Dev Biol, 2009, *20 (4)* : 378-386.
59. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. Nat Genet, 2000, *26* : 93-96.
60. Jalali A, Aldinger KA, Chary A et al. Linkage to chromosome 2q36.1 in autosomal dominant Dandy-Walker malformation with occipital cephalocele and evidence for genetic heterogeneity. Hum Genet, 2008, *123* : 237-245.
61. James HJ, Brant A. Treatment of the Chiari malformation with bone decompression without durotomy in children and young adults. Child's Nerv Syst, 2002, *18* : 202-206.
62. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. J Med Genet, 2005, *42* : 369-378.
63. Jen JC, Chan WM, Bosley TM et al. Mutations in a human ROBO gene disrupt hindbrain axon pathway crossing and morphogenesis. Science, 2004, *304* : 509-513.
64. Jissendi-Tchofo P, Doherty D, McGillivray G et al. Pontine tegmental cap dysplasia : MR imaging and diffusion tensor imaging features of impaired axonal navigation. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, *30* : 113-119.
65. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Neurology, 1969, *19* : 813-825.
66. Kalifa GL, Chiron C, Sellier N et al. Hemimegalencephaly : MR imaging in five children. Radiology. 1987, *165* : 29-33.

67. Kato M, Takizawa N, Yamada S et al. Diffuse pachygyria with cerebellar hypoplasia : a milder form of microlissencephaly or a new genetic syndrome ? Ann Neurol, 1999, *46* : 660-663.
68. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet, 2003, *1* : 89-96.
69. Kato M, Das S, Petras K et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. Hum Mutat, 2004, *23* : 147-159.
70. Keays DA, Tian G, Poirier K et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. Cell, 2007, *128* : 45-57.
71. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia - novel insights into the aetiology. Horm Res, 2008, *69 (5)* : 257-265.
72. Khouri N, Vialle R, Miladi L et al. Déformations du rachis d'origine neurologique et musculaire : stratégies thérapeutiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 15-878-A-10, 2006.
73. Kwak JG, Jung S, Kwon SB et al. A patient with septo-optic dysplasia plus. J Neurol Sci, 2008, *264 (1-2)* : 166-167.
74. Leventer RJ, Cardoso C, Ledbetter DH, Dobyns WB. LIS1 missense mutations cause milder lissencephaly phenotypes including a child with normal IQ. Neurology, 2001, *57* : 416-422.
75. Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA et al. Current definitions of hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. Pediatrics, 2007, *120* : 966-977.
76. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. J Child Neurol, 1999, *14* : 583-590.
77. Meadows J, Kraut M, Guarnieri M et al. Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. J Neurosurg, 2000, *92* : 920-926.
78. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas : demographic features, clinical findings, and complications. Am J Med Genet A, 2006, *140* : 975-986.
79. Mighell AS, Johnstone ED, Levene M. Post-natal investigations : management and prognosis for fetuses with CNS anomalies identified in utero excluding neurosurgical problems. Prenat Diagn, 2009, *29 (4)* : 442-449.
80. Milhorat RS, Chou MW, Trinidad EM et al. Chiari I malformation redefined/clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery, 1999, *44* : 1005-1017.
81. Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar development and disease. Curr Opin Neurobiol, 2008, *18* : 12-19.
82. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J et al. Agenesis of corpus callosum : prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv Syst, 2003, *19 (7-8)* : 471-476.
83. Najm J, Horn D, Wimplinger I et al. Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. Nat Genet, 2008, *40* : 1065-1067.
84. Okada T, Okumura Y, Motoyama J, Ogawa M. FGF8 signaling patterns the telencephalic midline by regulating putative key factors of midline development. Dev Biol, 2008, *320 (1)* : 92-101.
85. Okanishi T, Mori Y, Shirai K et al. Delayed gyration with pontocerebellar hypoplasia type 1. Brain Dev, 2009 Feb 23.
86. Paladin F, Chiron C, Dulac O et al. Electroencephalographic aspects of hemimegalencephaly. Dev Med Child Neurol, 1989, *31* : 377-383.
87. Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain : review and proposed classification scheme. Mol Genet Metab, 2003, *80* : 36-53.
88. Pascual Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Via OJ et al. Malformations of cortical developmentand their clinical repercussions in a series of 144 cases. Rev Neurol, 2003, *37* : 327-344.
89. Patel MS, Becker LE, Toi A et al. Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs : PCH type 5 ? Am J Med Genet A, 2006, *140* : 594-560.
90. Pearson T, Curtis F, Al-Eyadhy A et al. An intronic mutation in DKC1 in an infant with Høyeraal-Hreidarsson syndrome. Am J Med Genet A, 2008, *146A* : 2159-2161.
91. Peiffer A, Singh N, Leppert M et al. Microcephaly with simplified gyral pattern in six related children. Am J Med Genet, 1999, *84* : 137-144.
92. Peserico A, Battistella PA, Bertoli P, Drigo P. Unilateral hypomelanosis of Ito with hemimegalencephaly. Acta Pediatr Scand, 1988, *77* : 446-447.
93. Pettigrew AL, Jackson LG, Ledbetter DH. New X-linked mental retardation disorder with Dandy-Walker malformation, basal ganglia disease, and seizures. Am J Med Genet, 1991, *38* : 200-20.
94. Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N et al. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. Hum Mol Genet, 1999, *8* : 1757-1760.
95. Pinard J, Feydy A, Carlier R et al. Functional MRI in double cortex : functionality of heterotopia. Neurology, 2000, *54* : 1531-1533.
96. Poirier K, Keays DA, Francis F et al. Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from de novo missense mutations in tubulin alpha 1A (TUBA1A). Hum Mutat, 2007, *28* : 1055-1064.
97. Rajab A, Mochida GH, Hill A et al. A novel form of pontocerebellar hypoplasia maps to chromosome 7q11-21. Neurology, 2003, *60* : 1664-1667.
98. Raybaud C, Girard N, Lévrier O et al. Schizencephaly : correlation between the lobar topography of the cleft(s) and absence of the septum pellucidum. Childs Nerv Syst, 2001, *17* : 217-222.
99. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. Nature, 1993, *364* : 717-721.
100. Richman DP, Stewart RM, Caviness VS Jr. Cerebral microgyria in a 27-week fetus : an architectonic and topographic analysis. J Neuropathol Exp Neurol, 1974, *33* : 374-384.
101. Robain O, Floquet C, Heldt N, Rozenberg F. Hemimegalencephaly : a clinicopathological study of four cases. Neuropathol Appl Neurobiol, 1988, *14* : 125-135.
102. Sajedi E, Gaston-Massuet C, Signore M et al. Analysis of mouse models carrying the I26T and R160C substitutions in the transcriptional repressor HESX1 as models for septo-optic dysplasia and hypopituitarism. Dis Model Mech, 2008, *1 (4-5)* : 241-254.
103. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. Nat Genet, 2004, *36* : 1301-1305.
104. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. Nat Genet, 2004, *36* : 69-76.
105. Szewwka AJ, Wajsh LE, Boaz JC et al. Chiari in the family : inheritance of the Chiari type I malformation. Pediatr Neurol, 2006, *34* : 481-485.
106. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1971, *34* : 369-387.
107. Toelle SP, Yalcinkaya C, Kocer N et al. Rhombencephalosynapsis : clinical findings and neuroimaging in 9 children. Neuropediatrics, 2002, *33* : 209-214.
108. Tole S, Gutin G, Bhatnagar L et al. Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum. Dev Biol, 2006, *289 (1)* : 141-151.
109. Tory K, Lacoste T, Burglen L et al. High NPHP1 and NPHP6 mutation rate in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis : potential epistatic effect of NPHP6 and AHI1 mutations in patients with NPHP1 mutations. J Am Soc Nephrol, 2007, *18* : 1566-1575.
110. Tubbs RS, Lyerly MJ, Loukas M et al. The pediatric Chiari I malformation : a review. Child Nerv Syst, 2007, *23* : 1239-1250.
111. Türkmen S, Demirhan O, Hoffmann K et al. Cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans as a recessive trait mapping to chromosome 17p. J Med Genet, 2006, *43* : 461-464.

112. Türkmen S, Guo G, Garshasbi M et al. CA8 mutations cause a novel syndrome characterized by ataxia and mild mental retardation with predisposition to quadrupedal gait. PLoS Genet, 2009, *5* : e1000487.
113. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. Eur J Med Genet, 2008, *51* : 1-23.
114. Verloes A. Microcephalia vera and microcephaly with simplified gyral pattern, Orphanet encyclopedia, 2004 http : // www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MVMSG.pdf
115. Verloes A, Elmaleh M, Gonzales M et al. Genetic and clinical aspects of lissencephaly. Rev Neurol (Paris), 2007, *163* : 533-547.
116. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med, 2007, *357* : 1821-1828.
117. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn, 2009, *29* : 340-354.
118. Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyekie, anencephaly and spina bifida. Cerebrospinal Fluid Res, 2008, *5* : 7.
119. Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) : a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. Am J Hum Genet, 2005, *76* : 717-728.
120. Xi Huang, Ying Litingtung, Chin Chiang. Ectopic sonic hedgehog signaling impairs telencephalic dorsal midline development : implication for human holoprosencephaly. Human Mol Genet, 2007, *16* : 1454-1468.
121. Yoshioka M, Higuchi Y, Fujii T et al. Seizure-genotype relationship in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 2008, *30* : 59-67.

MALFORMATIONS MÉDULLAIRES

D. SCAVARDA, A. PAZ PAREDES et G. LENA

La prise en charge des malformations médullaires de l'enfant a énormément bénéficié des progrès de la neuroradiologie, de la connaissance croissante des processus embryologiques et de la microneurochirurgie. L'amélioration du diagnostic anténatal, de par les progrès de l'échographie puis de l'IRM, a entraîné une augmentation importante des diagnostics de malformations médullaires avant le terme.

La connaissance de ces malformations est fondamentale pour le clinicien pour lui permettre d'apporter aux parents ou futurs parents un avis éclairé.

Le terme de malformation ou d'anomalie congénitale définit une altération morphologique d'apparition anténatale d'un tissu, d'un organe du corps humain ou de tout être vivant.

Les anomalies médullaires ont en commun une altération de la mise en place durant les premières semaines de vie embryonnaire du tube neural. Elles sont décrites en fonction du moment d'apparition au cours de la vie embryonnaire. Il est important de souligner que cette classification est somme toute arbitraire car basée sur des hypothèses embryologiques nullement prouvées à l'heure actuelle.

Le pronostic de ces lésions est lié à la forme anatomique et peut être très variable.

Les circonstances qui conduisent au diagnostic sont stéréotypées : la mise en évidence d'une lésion dysraphique lors d'une échographie obstétricale obligatoire, la découverte de stigmates cutanés (Figure 5-20) en règle lombaires à la naissance ou l'apparition progressive de troubles neurologiques ou sphinctériens.

La mise en place du tissu nerveux et plus spécifiquement de la moelle épinière peut se résumer à trois grandes étapes embryologiques : la gastrulation, la neurulation primaire et la neurulation secondaire.

La gastrulation occupe les 2e et 3e semaines de vie intra-utérine et correspond à la transformation d'un disque embryonnaire composé de 2 couches cellulaires (ectoderme et hypoderme) en un embryon à 3 couches tissulaires résultant de la mise en place de la notochorde axiale. La neurulation primaire occupe la 3e et la 4e semaine. Elle correspond à l'apparition de la gouttière neurale médiane puis du tube neural d'origine ectodermique qui vont progressivement se dessiner sur la ligne médiane puis s'enfouir dans le mésoblaste avant d'être recouverts d'ectoderme. Cette étape permet la mise en place de 90 p. 100 de la moelle épinière, à l'exception de son extrémité inférieure. La dernière étape dite de neurulation secondaire et de régression caudale va aboutir à la formation de l'extrémité inférieure du cône médullaire et du filum terminale.

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT DE LA NOTOCHORDE

Les anomalies embryologiques liées à la mise en place de la notochorde sont regroupées sous le terme anglo-saxon de *split notochord syndrom*. Cette entité rassemble un large spectre d'anomalies caractérisées par une communication entre les dérivés neuroectodermiques et endoblastiques [26, 34] décrite la première fois par Rembe en 1887 [3].

L'hypothèse physiopathologique serait une fente ou une déviation de la notochorde au cours de la gastrulation entraînant la communication entre le tube neural et les viscères (intestin ou bronches en particulier).

Le kyste neurentérique intrarachidien et la diastématomyélie, bien que rares, sont les deux expressions cliniques les plus fréquemment rencontrées.

Kyste neurentérique

C'est une lésion rare. Une revue récente de la littérature pédiatrique a permis de colliger 121 cas pédiatriques de kystes dont 119 intrarachidiens [12]. Dans sa forme classique, il apparaît sous la forme d'une lésion kystique de faible volume, intradurale et extramédullaire, le plus souvent unique, sur la face ventrale de la moelle. Des localisations dorsales au cordon médullaire sont possibles [27]. Les localisations préférentielles se situent au niveau de la partie basse du rachis cervical et du rachis thoracique mais l'ensemble du névraxe peut en être le siège [5, 12, 29, 41]. La présentation clinique associe le plus souvent un tableau de compression médullaire accompagnée de phases d'aggravations aiguës. Plus rarement le diagnostic fait suite à un événement infectieux aigu tel qu'une méningite sporadique ou récidivante ou sur l'exploration d'un stigmate cutané (25 p. 100 des cas), d'une anomalie vertébrale (scoliose, hémivertèbre, etc.). La révélation clinique survient le plus souvent durant

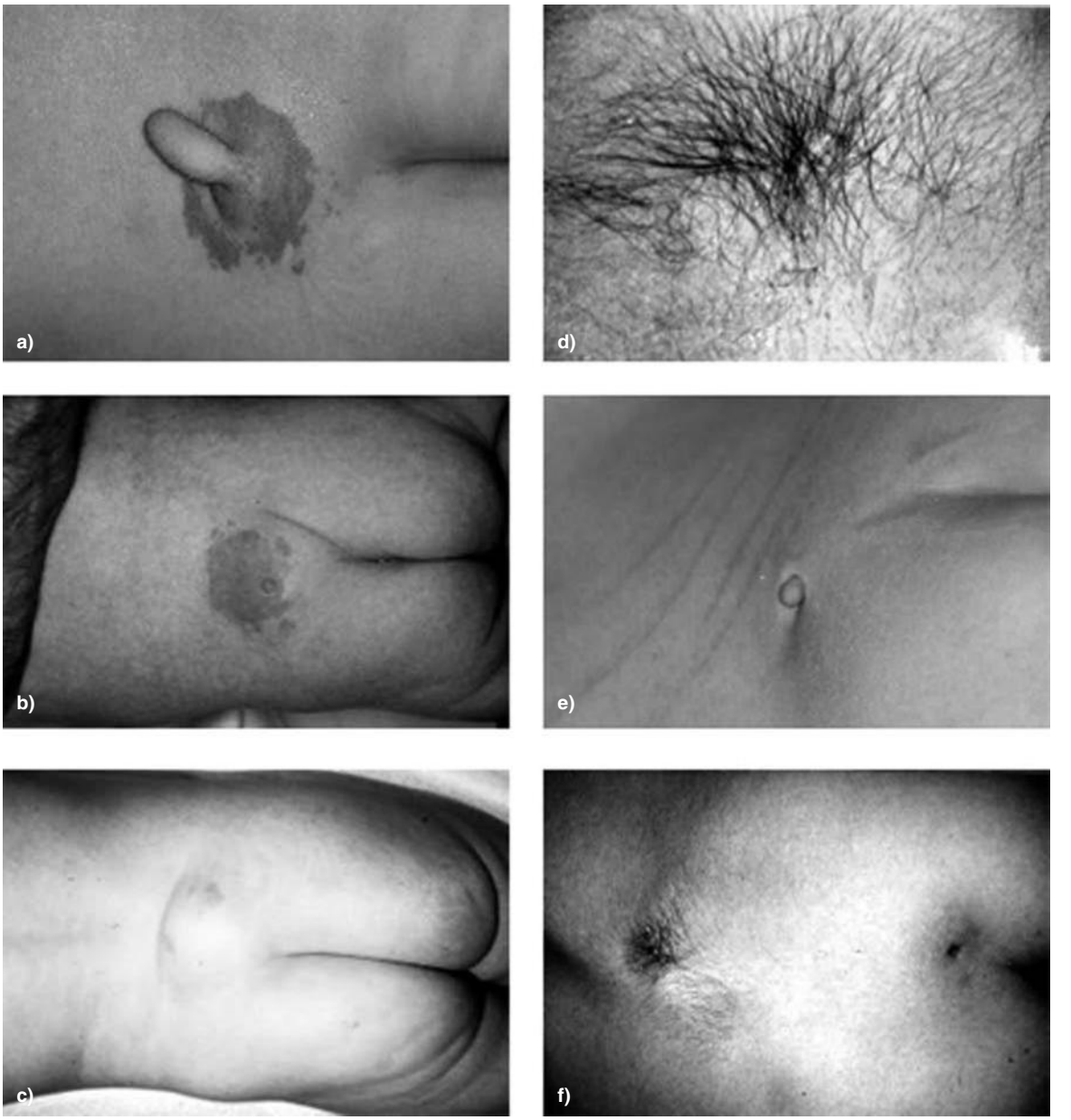


FIGURE 5-20. – Stigmates cutanés de dysraphismes. **a)** Appendice caudal ; **b)** angiome et déviation du sillon interfessier ; **c)** lipome sous-cutané ; **d)** hypertrichose lombaire ; **e)** tuméfaction ; **f)** association d'un sinus dermique et d'hypertrichose.

la première ou la deuxième décennie. Les découvertes périnatales sont exceptionnelles [5, 12].

L'IRM médullaire est l'examen de référence pour le diagnostic positif. Elle met en évidence une image de kyste intradural extramédullaire de faible volume. Le signal est le plus souvent liquidien, identique au liquide céphalorachidien (LCR) en avant de la moelle. Le cordon médullaire est en règle refoulé en arrière et aminci. La présence d'un hypersignal relatif en T1 peut être retrouvée, témoignant d'un contenu kystique riche en protéines [41]. L'injection de gadolinium ne modifie pas les images. La visualisation en coupes coronales de malformations osseuses vertébrales associées permet de localiser le niveau métamérique de la malformation et d'en faire ainsi un diagnostic indirect. L'examen tomodensitométrique du rachis va permettre de compléter le bilan malformatif rachidien (hémivertèbres, fusion de corps vertébraux, scolioses, etc.). Les radiographies simples du rachis mettent en évidence un élargissement de la distance interpédiculaire.

Le traitement des kystes neurentériques est chirurgical et doit viser l'exérèse complète. Il est maintenant reconnu

que la simple ponction à l'aiguille ne doit plus être réalisée car source de récurrences constantes et de difficultés de dissection lors des ré-interventions [12, 18].

Diastématomyélie (Figure 5-21)

Elle correspond à une duplication du cordon médullaire au sein du canal rachidien. Cette duplication est soit complète, comprenant une duplication du canal médullaire par un éperon osseux et deux enveloppes méningées distinctes enrobant chacune un cordon médullaire, réalisant le type 1 ; soit incomplète, formée d'un seul canal rachidien avec une seule enveloppe durale entourant deux cordons médullaires et réalisant le type 2 [28]. Le type 1 est appelé *diastématomyélie vraie* tandis que le type 2 est en règle dénommé *diplomyélie* dans la littérature médicale [26, 28, 34]. La répartition varie de 50 p. 100 de type 1 [34] à 30 p. 100 dans l'étude de Scotti [39]. La prépondérance féminine (1,6/1 ; 3/1) est retrouvée dans tous les travaux [17, 26]. Embryologiquement, les diastématomyélies sont le résultat d'une duplication de la notochorde au cours de la gastrulation au contact d'un obstacle. Cet obstacle pourrait être une adhésion persistante entre l'endoblaste et l'ectoderme (canal neurentérique accessoire). La division de la notochorde, inductrice de la plaque neurale et du tube neural, va entraîner un dédoublement du tube neural. Le tissu mésenchymateux environnant va coloniser cette fente au sein de la duplication et entraîner la présence d'un éperon osseux ou d'un tractus fibreux. Ces malformations sont rares et minoritaires au sein du groupe des dysraphismes [28, 34]. Dans la majorité des cas les deux hémi-moelles se rejoignent au-dessous de l'obstacle dans un canal unique. Toutefois des duplications étendues jusqu'au cône médullaire et au filum peuvent se voir [38]. Les malformations associées sont essentiellement orthopédiques : atrophie musculaire, déformation des membres inférieurs, inégalité de longueur de membre, scoliose, etc. [34, 38]. Une association avec une myéloméningocèle est possible [38]. La présence d'un lipome du filum terminale est retrouvée dans 40 p. 100 des cas rapportés [38]. Les localisations préférentielles des diastématomyélies se situent au niveau de la moelle lombaire et thoracique basse [38]. Les localisations thoraciques hautes ou cervicales sont exceptionnelles [34]. La présentation clinique est liée à l'âge de découverte. En anténatal, le diagnostic est purement radiologique au décours d'une échographie morphologique obstétricale. Les signes d'appel peuvent être la localisation basse du cône médullaire, la présence d'une tuméfaction lombaire, etc. Le diagnostic sera précisé à partir de la 25e semaine par une IRM fœtale. Lors de la naissance le diagnostic est en règle générale réalisé après la découverte de stigmates cutanés lombaires présents chez 60 p. 100 des patients [28]. L'hypertrichose lombaire est le stigmate le plus caractéristique des diastématomyélies. Il se remarque par la présence d'une hyperpilosité le plus souvent foncée, très développée et plus étendue en largeur qu'en hauteur (Figure 5-22). Plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte les circonstances qui conduisent au diagnostic sont soit la prise en compte d'un stigmate cutané négligé jusqu'alors soit l'apparition de troubles neurologiques progressifs. La découverte d'une asymétrie de longueur des membres inférieurs, l'apparition d'un trouble de la marche, d'une dysurie, de trouble de l'érection, de spasticité, de lombosciatique sont autant de signes d'appels en faveur de la décompensation d'un syndrome de la moelle fixée en position basse [28, 33, 36]. Le diagnostic positif des diastématomyélies est réalisé au mieux par l'association d'un scanner et d'une IRM médullaire. Le scanner rachidien permet de visualiser les malformations osseuses associées telles que la rotation

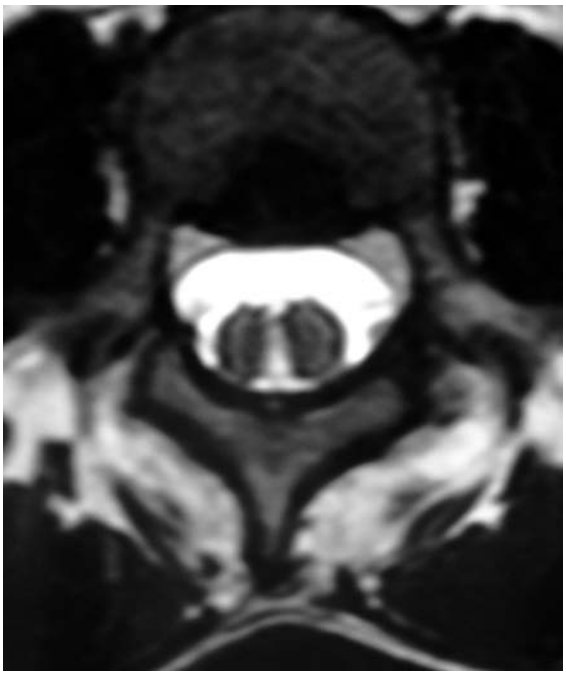


FIGURE 5-21. – Diastématomyélie. IRM pondérée en T2 : coupe axiale. Visualisation de 2 cordons médullaires au sein du canal rachidien.



FIGURE 5-22. – Hypertrichose lombaire chez un enfant porteur d'une diastématomyélie lombaire. (Notons l'extension en largeur supérieure à l'extension en hauteur.)

des corps vertébraux, la présence d'un éperon osseux, d'un défaut de fermeture de l'arc postérieur. Cet examen sera réalisé en coupes axiales en fenêtres parenchymateuses et osseuses. Les réalisations de reconstructions coronales, sagittales et en 3 dimensions permettent une meilleure analyse de la malformation et seront utiles au planning chirurgical [38]. L'IRM est par ailleurs l'examen de référence pour le diagnostic de telles malformations. Elle va déterminer précisément le niveau du cône médullaire au sein du canal rachidien, l'aspect du cordon médullaire, la présence d'un éperon fibreux et l'existence d'une cavité syringomyélique associée ou d'un tératome [33, 38]. Les radiographies du rachis peuvent mettre en évidence les déformations vertébrales ainsi que des anomalies costales [28] (agénésie ou fusion) ou très rarement un syndrome de Sprengel [28]. Le traitement de ces malformations reste à l'heure actuelle débattu. La majorité des auteurs recommandent un traitement chirurgical précoce pour les diastématomyélies vraies de type 1 [17, 28, 34, 36, 38], qu'elles soient symptomatiques ou non. Le but du traitement chirurgical est l'exérèse de l'éperon osseux intracanalaire afin de libérer la moelle épinière. Cette libération doit mettre à l'abri le tissu nerveux des microtraumatismes de la vie quotidienne. L'apparition de déficits neurologiques progressifs, chez des patients diagnostiqués mais non traités, durant l'adolescence ou la vie adulte est un argument de poids pour intervenir [28, 34, 36, 46], alors que par ailleurs, une fois qu'ils sont apparus, le traitement chirurgical peine à améliorer la situation [46]. Tout au plus permet-il une stabilisation neurologique. Dans une équipe expérimentée, la libération médullaire chez des patients asymptomatiques n'entraîne pas de conséquence neurologique permanente, tout en mettant à l'abri des détériorations tardives [28, 34]. Pour de rares auteurs, le danger opératoire est trop important pour poser une indication chez des enfants asymptomatiques pour lesquels l'histoire naturelle de la malformation reste encore mal connue [46]. Ils recommandent de n'intervenir que sur des enfants symptomatiques. En présence de diplomyélie (type 2), l'indication opératoire est moins claire. La majorité des auteurs sont en faveur d'un traitement conservateur. Une indication opératoire n'est posée que devant la présence d'un tableau neurologique déficitaire ou douloureux [38].

ANOMALIES DE LA FERMETURE DU TUBE NEURAL

Pendant la neurulation, les anomalies médullaires peuvent résulter d'une absence de disjonction entre le neurectoderme et l'ectoderme (myéloméningocèle) ou d'une disjonction trop précoce (lipomes). Il est d'usage de différencier les dysraphismes ouverts (myéloméningocèles) des dysraphismes fermés (lipomes du cône, sinus dermique, etc.).

Myéloméningocèle

La myéloméningocèle (Figure 5-23), autrefois dénommée spina bifida, est la forme la plus grave de malformation médullaire et correspond à un dysraphisme ouvert. Elle implique l'absence de fermeture caudale du tube neural pendant la 4e semaine de vie intra-utérine. Ce défaut d'enroulement et/ou de fermeture de la gouttière neurale rend impossible l'enfouissement de cette dernière ainsi que sa couverture cutanée. La peau saine se retrouve en périphérie du tissu neurologique (placode) qui est ainsi exposé à l'air ambiant (*voir* Figure 5-23a). Le niveau métamérique de la myéloméningocèle est corrélé au pronostic fonctionnel, les formes basses ayant le meilleur pronostic (*voir* Figure 5-23b). Elle s'associe en général à une malformation de Chiari type II (situation anormalement basse des amygdales cérébelleuses et du bulbe en-deçà du foramen magnum) et se complique dans 80 p. 100 des cas d'hydrocéphalie obstructive [7, 44]. La fréquence de la myéloméningocèle est très variable d'un pays ou d'une région à l'autre (0,5 à 1/1 000 naissances aux États-Unis, 0,7/1 000 en France, 2/1 000 au Cameroun) [32] avec une légère prévalence féminine (1,2/1). Les circonstances de découverte sont triples : au décours d'une échographie obstétricale le radiologue peut être alarmé par une malformation de la fosse postérieure, une hydrocéphalie ou une tuméfaction dorsolombaire qui va le conduire au diagnostic précoce et à la réalisation d'une IRM fœtale ; découverte en salle de travail chez un enfant dont le diagnostic anténatal n'a pu être fait (présentation de l'enfant ne permettant pas la visualisation, grossesse non suivie) ; enfin découverte tardive chez un enfant non pris en charge à la naissance qui présente une volumineuse masse dorsale ou lombaire, épidermisé. Ces enfants sont le plus souvent hydrocéphales et surinfectés. De façon générale, la survie et les déficits neurologiques sont dépendants du niveau médullaire atteint, de l'hydrocéphalie et des malformations associées (corticales, rénales, cardiaques, etc.). L'examen clinique met en évidence un déficit moteur variable pouvant aller de la paraplégie complète à un déficit portant sur les racines lombaires et sacrées, des malformations des membres inférieurs. Les troubles sphinctériens sont constants. Une macrocranie est fréquente liée à l'hydrocéphalie active qui va nécessiter la mise en place d'une dérivation ventriculopéritonéale. Le bilan de la malformation recherche des atteintes urinaires (rein unique, vessie dilatée), orthopédiques (malformations des membres inférieurs), cardiaques, etc.

En France, le diagnostic anténatal permet en général une découverte précoce pouvant conduire à une interruption thérapeutique de grossesse. Le traitement neurochirurgical consiste à refermer la placode neurale pour reformer une moelle épinière, puis à la réintégrer dans son enveloppe méningée et enfin à la protéger des traumatismes de la vie courante en l'enfouissant sous un plan musculaire et cutané. Les myéloméningocèles larges vues tardivement posent des problèmes différents de fermeture et d'infection qui ne sont pas l'objet de ce travail [14, 30].

Aux États-Unis et en Amérique du Sud, différentes équipes développent la fermeture anténatale de la myéloméningocèle dans l'espoir de diminuer la morbidité neurologique associée. Cette technique, grevée d'une



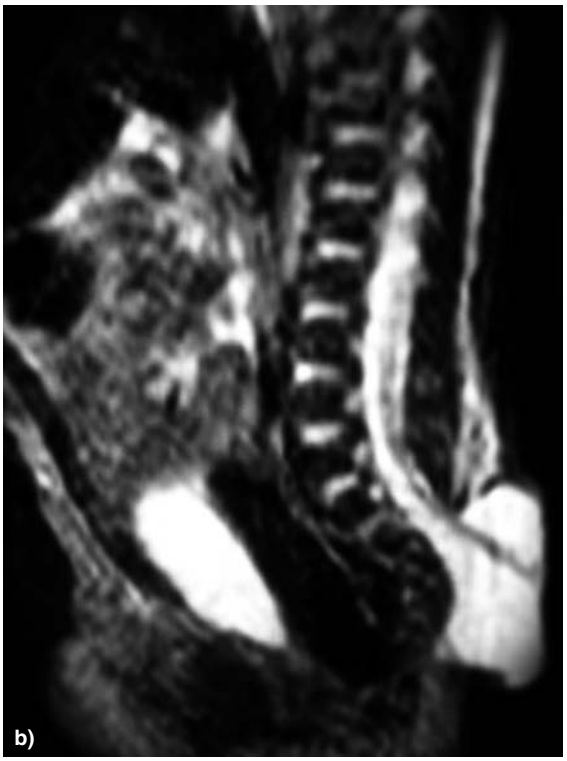




FIGURE 5-23. – **a)** Myéloméningocèle à J1. La placode est exposée à l'air ambiant. **b)** Myéloméningocèle sacrée, IRM coupe sagittale en T2. **c)** Myéloméningocèle épidermisée chez un nourrisson de 11 mois non opéré à la naissance. Notez la présence d'expandeurs dans les 2 fosses lombaires pour permettre une fermeture sans tension.

morbidité obstétricale non nulle [13, 15], permet en fait de diminuer le nombre de patients nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale ainsi que l'apparition de la malformation de Chiari. Cette technique ne trouve pas d'écho dans les pays européens où le diagnostic anténatal et l'interruption thérapeutique de grossesse (ITG) sont développés et possibles.

La prévention primaire des défauts de fermeture du tube neural (myéloméningocèle et anencéphalie) par la prise d'acide folique en période périconceptuelle a fait ses preuves [1, 2]. Cette supplémentation est efficace pour prévenir une éventuelle récurrence dans une famille désireuse d'un autre enfant ainsi que dans la population générale pour diminuer le risque de survenue de novo de ces malformations [45]. Les femmes épileptiques traitées par acide valproïque ou carbamazépine, ne pouvant pas arrêter leur traitement, peuvent bénéficier de cette supplémentation. En prévention primaire, la dose de 0,4 mg/j d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le 1er trimestre est conseillée. En prévention des récidives ou chez des femmes épileptiques, la dose recommandée bien que débattue est de 4 mg/j à commencer 2 mois avant la conception et à continuer tout le 1er trimestre.

Lipomes malformatifs intrarachidiens

Ils représentent la grande majorité des dysraphismes occultes. Ils sont divisés en trois groupes : les lipomes intraduraux ou sous-piaux, les lipomes du cône médullaire et les lipomes du filum terminale (qui font partie des anomalies de la régression caudale).

Lipomes intraduraux

Ils représentent 4 p. 100 de l'ensemble des lipomes. Ces lésions rares sont préférentiellement adhérentes à la partie dorsale de la moelle épinière. La présentation clinique peut simuler une tumeur intramédullaire par la compression de la moelle environnante. Ces lipomes peuvent se retrouver sur toute la hauteur de la moelle épinière. Les localisations cervicales sont les plus fréquentes chez l'enfant. L'IRM est l'examen le plus sensible pour le diagnostic. Elle met en évidence l'hypersignal

T1 intracanalaire au contact de la moelle, un élargissement du canal rachidien. L'absence de fermeture des arcs postérieurs sera plus facilement visualisable sur la tomodensitométrie rachidienne. Les indications sont liées à l'apparition de signes neurologiques. La chirurgie visera à diminuer le volume lésionnel sans chercher l'exérèse complète [16].

Lipomes du cône médullaire

(Figure 5-24)

Ce sont les lésions lipomateuses intrarachidiennes les plus fréquemment rencontrées. Ils comptent pour 75 à 80 p. 100 des lipomes rapportés dans la littérature [16, 35]. La présentation clinique associe classiquement une voussure cutanée dorsale de localisation lombo-sacrée. Cette tuméfaction molle peut être associée à un stigmate cutané tel qu'un angiome, un sinus dermique, un appendice caudal ou une déviation du pli interfessier. Un pied malformatif peut se voir dans 30 p. 100 des cas [35]. Des troubles sphinctériens, telle une vessie neurologique, ne sont pas rares (50 p. 100) [35]. L'association à une diastématomyélie, une méningocèle ou un sinus dermique est possible. Macroscopiquement ces lipomes sont constitués de tissus fibreux organisés en lobules séparés par des travées conjonctives. Ils sont adhérents à la moelle épinière sur sa face dorsale, se continuent vers le tissu conjonctif sous-cutané au travers d'un défect osseux et dure-mérien. Cette communication résulte en la fixation médullaire en position basse, au-dessous de la 2e vertèbre lombaire dans la majorité des cas. Les radiographies montrent un élargissement du canal rachidien, une absence de fermeture de l'arc postérieur ainsi qu'une agénésie sacrée en règle partielle. L'IRM est l'élément fondamental du bilan malformatif, elle permet de déterminer le niveau segmentaire du cône médullaire, le type de lipome, la présence d'une syringomyélie associée et d'établir le planning chirurgical. Le bilan préopératoire vise à faire le bilan fonctionnel des lésions liées à cette malformation. Il comporte une étude urodigestive (échographie rénale, cystomanométrie rétrograde, EMG des sphincters, manométrie rectale) et une étude orthopédique (radiographie du bassin, des membres inférieurs). L'attitude thérapeutique n'est pas universelle. Toutefois la majorité des équipes neurochirurgicales pédiatriques préconisent une chirurgie de libération médullaire précoce, avant l'âge de 1 an [9, 16, 25]. Cette attitude est basée sur la faible morbidité associée lors de chirurgies pratiquées par des équipes entraînées chez le nourrisson ainsi que par l'absence de récupération lors de chirurgies réalisées à but thérapeutique devant l'apparition de déficits neurologiques [6, 9, 25]. D'autres équipes, plus rares, n'interviennent que devant l'apparition de trouble neurologique arguant de l'absence d'efficacité de la chirurgie préventive sur les détériorations à distance [24].

ANOMALIE DE LA NEURULATION SECONDAIRE ET DE LA RÉGRESSION CAUDALE

Cette dernière étape de la mise en place de la moelle épinière se décompose en deux parties : la neurulation secondaire durant laquelle un deuxième tube neural va se différencier en-deçà du neuropore postérieur à partir de l'éminence caudale pour ensuite fusionner avec la partie inférieure de la moelle ; par la suite la phase de régression caudale représente un phénomène d'apoptose permettant

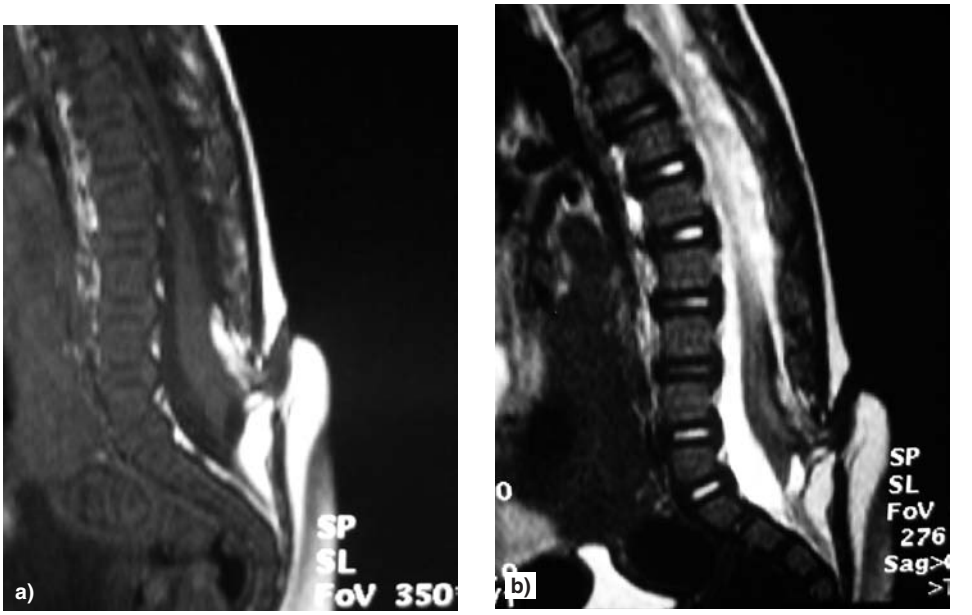


FIGURE 5-24. – Lipome du cône médullaire. **a)** IRM sagittale T1. Moelle fixée en regard du disque L5/S1 par une masse hyperintense (lipome). **b)** IRM sagittale T2, même patient qu'en **a**.

la régression et la dégénération de cette néo-moelle et du canal épendymaire, ne laissant en place que la partie inférieure du cône médullaire et le filum terminale. La proximité de l'éminence caudale et son rôle dans la mise en place de l'appareil génito-urinaire et du tube digestif expliquent l'association fréquente de malformations urinaires et digestives. Par là même, la présence d'anomalies vertébromédullaires doit toujours être suspectée au décours du diagnostic de malformations anorectales ou génito-urinaires.

Les malformations médullaires les plus fréquentes liées à cette étape sont : le lipome du filum terminale, la myélocystocèle et le ventricule terminal. Le syndrome de régression caudale est la forme extrême de gravité mais de fréquence très rare.

Lipome du filum terminale (Figure 5-25)

L'anatomie normale du filum terminale consiste en une structure filiforme (diamètre 0,5 mm), fibreuse, étendue de la pointe du cône médullaire jusqu'à la face postérieure de la 1re vertèbre coccygienne. Durant son trajet, le filum terminale est entouré des racines de la queue de cheval puis traverse la dure-mère pour devenir extradural. Il résulte probablement d'anomalies de la canalisation et de la régression secondaire des dérivés de l'éminence caudale. Le cône médullaire peut se situer en position anatomique ou bassement positionné [4, 25]. Il est décrit en association dans 40 p. 100 des diastématomyélies [38]. La présentation clinique est variable : découverte fortuite ou motivée par la découverte d'un stigmate cutané, d'une anomalie des membres inférieurs, dans le bilan d'un dysraphisme autre ou d'une atteinte déficitaire telle qu'une vessie neurologique ou des paresthésies des membres inférieurs. La dégradation neurologique peut survenir à tout âge [25, 43]. Le diagnostic positif en imagerie sera au mieux réalisé par une IRM ou en échographie chez les nouveau-nés. Toutefois de faux négatifs sont possibles [4]. Les radiographies du rachis montrent une absence de fermeture localisée des arcs postérieurs. Une scoliose en règle modérée complique 20 p. 100 des cas [25]. La conduite à tenir est restée longtemps stéréotypée. La grande majorité des équipes neurochirurgicales pédiatriques préconisent une section chirurgicale de ce filum lorsqu'il est associé à une moelle fixée en position basse [11, 22, 25, 43]. Récemment, des équipes nord-américaines ont décrit, chez des patients présentant un cône médullaire en situation anatomique, un tableau associant les signes cliniques d'une moelle fixée en position basse pouvant disparaître après section du filum terminale. Celui-ci est, après examen anatomopathologique, colonisé par du tissu graisseux et d'un diamètre supérieur à 2 mm [4, 40, 43]. Dans tous les cas, l'intervention chirurgicale consiste en une section du filum sous microscope opératoire après dissection des racines de la queue de cheval. Ce geste simple n'est grevé d'aucune comorbidité. Les suites opératoires sont simples. De rares cas de rattachements postopératoires ont toutefois été décrits [42]. L'avenir et la réalisation d'études de grande échelle nous éclaireront sur la pertinence de ce nouveau syndrome (*occult tethered cord syndrome*).



FIGURE 5-25. – Moelle fixée par un lipome du filum terminale. Hypersignal T1 dans la partie postérieure du canal rachidien linéaire. Ce lipome s'étend du disque L4/L5 jusqu'en S2.

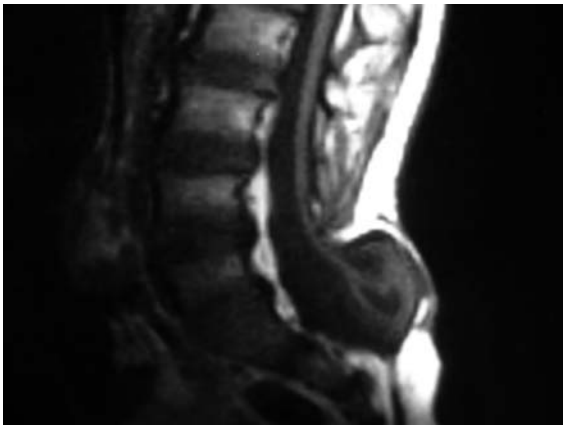


FIGURE 5-26. – Myélocystocèle terminale. IRM médullaire sagittale T1 : dilatation kystique de l'extrémité terminale de la moelle en position basse.

Myélocystocèle terminale (Figure 5-26)

Il s'agit d'une forme rare de dysraphisme fermé [19, 21]. Dans cette malformation, l'extrémité inférieure de la moelle épinière, bassement située, se termine par une dilatation kystique du canal épendymaire qui quitte le canal rachidien par un défect des arcs postérieurs. Ce kyste se développe dans une méningocèle sous-cutanée, recouverte de peau et de tissu lipomateux. Cette anomalie de développement de l'éminence caudale est très souvent associée à des malformations digestives

(imperforation anale, omphalocèle, etc.), génito-urinaires (extrophie vésicale, rein unique) et orthopédiques (agénésie sacrée, mosaïque vertébrale, scoliose, etc.) [19, 21]. Toutefois, la myélocystocèle peut également se présenter isolée [21]. L'échographie obstétricale va dans la majorité des cas montrer le dysraphisme mais seule l'IRM permet le diagnostic précis au sein de ces malformations. Elle met en évidence, sur les coupes sagittales T1 et T2, un cône terminal bassement situé, comprenant en son sein une dilatation kystique faisant hernie dans une méningocèle. Il peut s'y associer une cavité syringomyélique. Les radiographies du rachis montrent l'absence de fermeture du canal rachidien et l'agénésie sacrée souvent associée. Le pronostic de ces malformations est fortement lié à la présence d'anomalies associées. En effet, James a bien montré dans sa série que le pronostic fonctionnel des enfants présentant une myélocystocèle isolée est supérieur à celui des enfants présentant une atteinte abdominale associée. Dans le premier groupe, tous les enfants ont acquis une marche indépendante et 25 p. 100 sont continents, alors que dans le second, aucun enfant n'est continent ni ne marche seul [21]. L'indication opératoire doit être posée précocement afin d'éviter l'expansion progressive de la méningocèle lombaire [8, 19, 21]. Une myélocystocèle cervicale ou thoracique peut se rencontrer. Cette malformation n'appartient pas par définition aux anomalies de la neurulation secondaire [31].

Ventriculus terminalis

Le ventriculus terminalis, ou 5e ventricule, n'est pas, au sens strict du terme, une malformation médullaire mais plutôt une variante de l'anatomie normale. Le ventriculus terminalis représente une dilatation du canal épendymaire de la moelle au niveau du cône médullaire. Cette cavité est bordée d'un épithélium épendymaire et représente probablement un défaut de régression des phénomènes de cavitation qui se produisent dans l'éminence caudale durant la neurulation secondaire. Cette structure est présente chez tous les individus lors d'études autopsiques [10, 20], mais n'est visible au cours d'explorations radiologiques que chez 2,6 p. 100 des enfants de moins de 5 ans étudiés par IRM [10]. Chez le nouveau-né, l'échographie médullaire permet de la mettre en évidence dans 10 p. 100 des explorations [23]. Cette anomalie doit d'être différenciée d'une syringomyélie ou d'une tumeur kystique intramédullaire par une définition stricte clinique et radiologique. Cette cavitation, apparue durant la 9e semaine de vie intra-utérine, ne doit pas avoir de répercussion clinique. Sa taille maximale est atteinte vers l'âge de 2 ans et demi [10]. En imagerie, le ventriculus terminalis apparaît comme une image liquidienne, ovoïde, à grand axe cranio-caudal, en continuité avec le canal épendymaire. La cavité ne présente pas de cloisonnement ni de prise de contraste. Les berges sont régulières et ne sont pas sous pression. Dans la série de Coleman, les mensurations du ventriculus terminalis sont 22 × 4,1 × 4,2 mm [10]. Ainsi décrit, le ventriculus terminalis ne nécessite pas de traitement chirurgical.

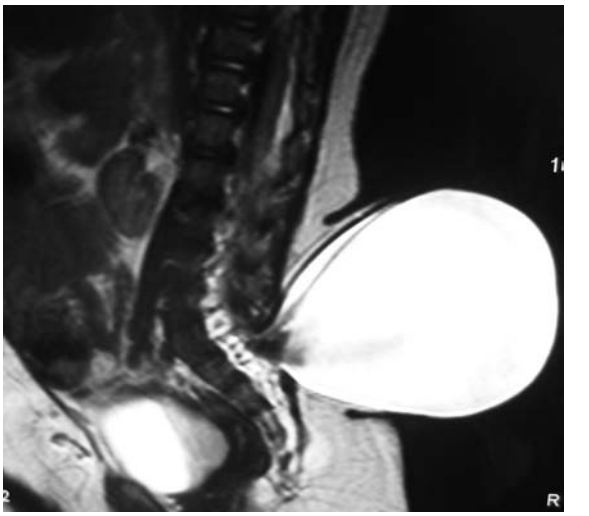


FIGURE 5-27. – Méningocèle lombo-sacrée. IRM médullaire sagittale T2 : dilatation kystique d'une hernie méningée en regard de l'espace L5/S1.

MALFORMATIONS D'ORIGINE INCONNUE

Certaines malformations n'ont pas d'explication embryologique reconnue actuellement. Ces lésions sont diverses. Nous n'en citerons que deux.

Méningocèle rachidienne (Figure 5-27)

Elle est composée d'une hernie de dure-mère, d'arachnoïde et de LCR au travers d'un défect du canal rachidien. Ce dysraphisme est fermé, recouvert de peau normale. Il n'y a pas d'élément nerveux dans le sac dural, mais il est possible toutefois de trouver une racine nerveuse faisant hernie avec l'arachnoïde [37]. Cette malformation communique à plein canal avec les espaces sous-arachnoïdiens médullaires et est donc sensible aux changements de pression (pleurs, Valsalva, etc.). Le traitement chirurgical vise l'exérèse de cette hernie durale à visée esthétique mais aussi afin de faciliter les soins d'hygiène et d'éviter les ulcérations traumatiques toujours possibles. Les suites opératoires sont simples mais il faut se souvenir de la possibilité d'hydrocéphalie secondaire après cure d'une volumineuse méningocèle. Les méningocèles sacrées antérieures forment un sous-groupe particulier, associant une méningocèle antérieure à une érosion sacrée localisée ou à une agénésie sacrée. La symptomatologie clinique est due à la compression exercée sur les viscères pelviens et sur les racines lombo-sacrées. Cette malformation est souvent retrouvée chez les enfants porteurs d'une neurofibromatose de type 1 ou un syndrome de Marfan.

Myélocystocèle non terminale (Figure 5-28)

Cette forme de myélocystocèle, contrairement à la forme terminale, n'est pas liée la neurulation secondaire. Elle consiste en un dysraphisme fermé, au sein duquel la moelle épinière présente une dilatation kystique de son



FIGURE 5-28. – Stigmate cutané d'une myélocystocèle thoracique.

canal épendymaire faisant saillie hors du canal rachidien par un défect osseux. Bien que rare, cette malformation peut se rencontrer à tous les étages rachidiens [31]. La forme terminale est la plus fréquente [31].

Les malformations médullaires sont multiples. Dans la littérature, de nombreuses classifications sont retrouvées, pouvant gêner la réflexion et la prise en charge par les cliniciens. Il est important de garder en mémoire la fréquence des malformations somatiques associées qui peuvent aggraver le pronostic fonctionnel ainsi que la place des stigmates cutanés dans le diagnostic positif de nombre de dysraphismes. L'amélioration du diagnostic anténatal et la discussion multidisciplinaire en réunions organisées et formalisées doivent permettre une prise en charge précoce optimale et un conseil éclairé aux futurs parents. Après la naissance, le traitement initial est en règle neurochirurgical après des explorations radiologiques, urologiques et orthopédiques. Le suivi est assuré par des consultations spécialisées multidisciplinaires annuelles afin de dépister et traiter les complications à long terme de ces malformations (refixation médullaire, vessie neurologique, spasticité, etc.).

BIBLIOGRAPHIE

1. Prevention of neural tube defects : results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet, 1991, *338* : 131-137.
2. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep, 1992, *41* : 1-7.
3. AKGUR FM, OZDEMIR T, OLGUNER M et al. A case of split notochord syndrome : presence of dorsal enteric diverticulum adjacent to the dorsal enteric fistula. J Pediatr Surg, 1998, *33* : 1317-1319.
4. BAO N, CHEN ZH, GU S et al. Tight filum terminale syndrome in children : analysis based on positioning of the conus and absence or presence of lumbosacral lipoma. Childs Nerv Syst, 2007, *23* : 1129-1134.
5. BECKER GW, BATTERSBY RD. Spinal neurenteric cyst presenting as recurrent midline sebaceous cysts. Ann R Coll Surg Engl, 2005, *87* : W1-4.
6. BLOUNT JP, ELTON S. Spinal lipomas. Neurosurg Focus, 2001, *10* : e3.
7. CHAKRABORTY A, CRIMMINS D, HAYWARD R, THOMPSON D. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. J Neurosurg Pediatrics, 2008, *1* : 361-365.
8. CHOI S, MCCOMB JG. Long-term outcome of terminal myelocystocele patients. Pediatr Neurosurg, 2000, *32* : 86-91.
9. CHOUX M, LENA G, GENITORI L, FOROUTAN M. The surgery of occult spinal dysraphism. Adv Tech Stand Neurosurg, 1994, *21* : 183-238.
10. COLEMAN LT, ZIMMERMAN RA, RORKE LB. Ventriculus terminalis of the conus medullaris : MR findings in children. AJNR Am J Neuroradiol, 1995, *16* : 1421-1426.
11. COULIER B, MAILLEUX P. Lipoma of the filum terminale : a prospective tomodensitometry study. J Belge Radiol, 1994, *77* : 116-118.
12. DE OLIVEIRA RS, CINALLI G, ROUJEAU T et al. Neurenteric cysts in children : 16 consecutive cases and review of the literature. J Neurosurg, 2005, 103 : 512-523.
13. DEPREST JA, DONE E, VAN MIEGHEM T, GUCCIARDO L. Fetal surgery for anesthesiologists. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, *21* : 298-307.
14. ERSAHIN Y, YURTSEVEN T. Delayed repair of large myelomeningoceles. Childs Nerv Syst, 2004, *20* : 427-429.
15. FICHTER MA, DORNSEIFER U, HENKE J et al. Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery. Fetal Diagn Ther, 2008, *23* : 271-286.
16. FINN MA, WALKER ML. Spinal lipomas : clinical spectrum, embryology, and treatment. Neurosurg Focus, 2007, *23* : 1-12.
17. FREREBEAU P, DIMEGLIO A, GRAS M, HARBI H. Diastematomyelia : report of 21 cases surgically treated by a neurosurgical and orthopedic team. Childs Brain, 1983, *10* : 328-339.
18. GARG N, SAMPATH S, YASHA TC et al. Is total excision of spinal neurenteric cysts possible ? Br J Neurosurg, 2008, *22* : 241-251.
19. GUPTA DK, MAHAPATRA AK. Terminal myelocystoceles : a series of 17 cases. J Neurosurg, 2005, *103* : 344-352.
20. HERMAN TE. Special imaging casebook. Ventriculus terminalis. J Perinatol, 2000, *20* : 135-136.
21. JAMES HE, LUBINSKY G. Terminal myelocystocele. J Neurosurg, 2005, *103* : 443-445.
22. KOMAGATA M, ENDO K, NISHIYAMA M et al. Management of tight filum terminale. Minim Invasive Neurosurg, 2004, *47* : 49-53.
23. KRISS VM, KRISS TC, BABCOCK DS. The ventriculus terminalis of the spinal cord in the neonate : a normal variant on sonography. AJR Am J Roentgenol, 1995, *165* : 1491-1493.
24. KULKARNI AV, PIERRE-KAHN A, ZERAH M. Conservative management of asymptomatic spinal lipomas of the conus. Neurosurgery, 2004, *54* : 868-873 ; discussion 873-865.
25. LA MARCA F, GRANT JA, TOMITA T, MCLONE DG. Spinal lipomas in children : outcome of 270 procedures. Pediatr Neurosurg, 1997, *26* : 8-16.
26. LAPRAS C, BRET P. Diastematomyelia. Neurochirurgie, 1988, *34 (Suppl. 1)* : 99-103.
27. MACDONALD RL, SCHWARTZ ML, LEWIS AJ. Neurenteric cyst located dorsal to the cervical spine : case report. Neurosurgery, 1991, *28* : 583-587 ; discussion 587-588.
28. MAHAPATRA AK, GUPTA DK. Split cord malformations : a clinical study of 254 patients and a proposal for a new clinical-imaging classification. J Neurosurg, 2005, *103* : 531-536.
29. MENEZES AH, TRAYNELIS VC. Spinal neurenteric cysts in the magnetic resonance imaging era. Neurosurgery, 2006, *58* : 97-105 ; discussion 197-105.
30. MOWATT DJ, THOMSON DN, DUNAWAY DJ. Tissue expansion for the delayed closure of large myelomeningoceles. J Neurosurg, 2005, *103* : 544-548.
31. MUTHUKUMAR N. Terminal and nonterminal myelocystoceles. J Neurosurg, 2007, *107* : 87-97.
32. NJAMNSHI AK, DJIENTCHEU VD, LEKOUBOU A et al. Neural tube defects are rare among black Americans but not in sub-Saharan black Africans : The case of Yaounde - Cameroon. J Neurol Sci, 2008, *270* : 13-17.
33. OZTURK E, SONMEZ G, MUTLU H et al. Split-cord malformation and accompanying anomalies. J Neuroradiol, 2008, *35* : 150-156.

34. Pang D. Split cord malformation : Part II : Clinical syndrome. Neurosurgery, 1992, *31* : 481-500.
35. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D et al. Congenital lumbosacral lipomas. Childs Nerv Syst, 1997, *13* : 298-334 ; discussion 335.
36. Proctor MR, Scott RM. Long-term outcome for patients with split cord malformation. Neurosurg Focus, 2001, *10* : e5.
37. Salomao JF. Cervical meningocele in association with spinal abnormalities. Childs Nerv Syst, 2005, *21* : 4-5.
38. Schijman E. Split spinal cord malformations : report of 22 cases and review of the literature. Childs Nerv Syst, 2003, *19* : 96-103.
39. Scotti G, Musgrave MA, Harwood-Nash DC et al. Diastematomyelia in children : metrizamide and CT metrizamide myelography. AJR Am J Roentgenol, 1980, *135* : 1225-1232.
40. Selden NR. Minimal tethered cord syndrome : what's necessary to justify a new surgical indication ? Neurosurg Focus, 2007, *23* : 1-5.
41. Shenoy SN, Raja A. Spinal neurenteric cyst. Report of 4 cases and review of the literature. Pediatr Neurosurg, 2004, *40* : 284-292.
42. Souweidane MM, Drake JM. Retethering of sectioned fibrolipomatous filum terminales : report of two cases. Neurosurgery, 1998, *42* : 1390-1393.
43. Steinbok P, Kariyattil R, MacNeily AE. Comparison of section of filum terminale and non-neurosurgical management for urinary incontinence in patients with normal conus position and possible occult tethered cord syndrome. Neurosurgery, 2007, *61* : 550-555 ; discussion 555-556.
44. Talamonti G, D'Aliberti G, Collice M. Myelomeningocele : long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. J Neurosurg, 2007, *107* : 368-386.
45. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. JAMA, 1993, *269* : 1257-1261.
46. Zuccaro G. Split spinal cord malformation. Childs Nerv Syst, 2003, *19* : 104-105.

CRANIOSTÉNOSES

V. CORMIER-DAIRE, F. DI ROCCO, E. ARNAUD, M. LE MERRER et D. RENIER

Ce chapitre est dédié à Mme le Docteur Elisabeth Lajeunie, qui a largement contribué au démembrement génétique des craniosténoses.

Les craniosténoses sont des déformations du squelette crânien liées à des perturbations primitives de sa croissance. En France, 1 enfant sur 2 100 environ en souffre [13]. Elles peuvent être non syndromiques ou associées à un défaut de croissance faciale et/ou à des anomalies des extrémités (formes syndromiques). Elles posent un double problème morphologique et fonctionnel : d'une part, elles comportent une dysmorphie crânienne, et souvent craniofaciale, d'autre part le conflit de croissance entre crâne et encéphale peut provoquer une hypertension intracrânienne chronique. La fréquence de celle-ci varie selon le type de craniosténose. Elle peut avoir un retentissement mental et visuel si le traitement n'est pas suffisamment précoce. Pour la grande majorité des craniosténoses, les causes et les mécanismes à l'origine de cette absence de suture sont inconnus. Il s'agit en général d'un processus anténatal.

Le fait anatomique essentiel des craniosténoses est l'absence d'une ou plusieurs sutures de la voûte crânienne qui s'accompagne d'une déformation du crâne faite d'une diminution de sa taille perpendiculaire aux sutures atteintes et d'une augmentation parallèle aux sutures normales restantes.

L'absence de suture permet de distinguer les craniosténoses vraies des déformations positionnelles liées soit à des contraintes mécaniques sur le crâne à sutures ouvertes (p. ex. plagiocéphalies positionnelles) soit à une absence de croissance encéphalique suffisante (p. ex. atrophie cérébrale et microcrânie). Dans les craniosténoses, la morphologie crânienne va donc se déformer de façon caractéristique selon le type de suture atteinte et c'est donc sur ces considérations morphologiques de la forme du crâne que les divers types de craniosténoses ont reçu des noms différents (Figure 5-29).

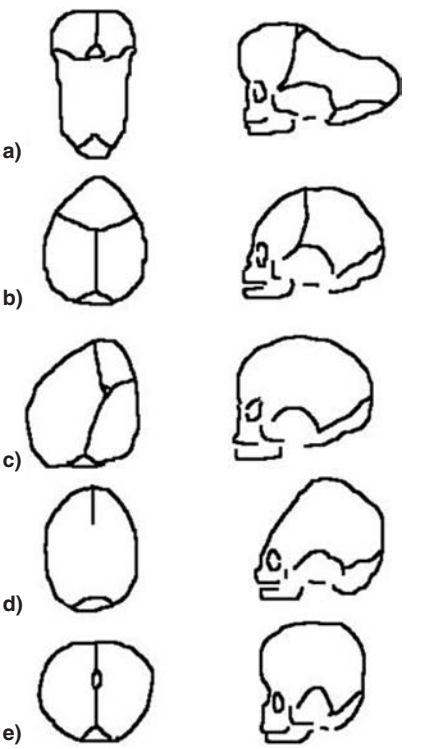


Figure 5-29. – Représentation schématique des déformations crâniennes retrouvées dans les divers types de craniosténoses. **a)** Scaphocéphalie ; **b)** trigonocéphalie ; **c)** plagiocéphalie ; **d)** oxycéphalie ; **e)** brachycéphalie.

CRANIOSTÉNOSES NON SYNDROMIQUES

Les craniosténoses non syndromiques sont les formes plus communes. Toutefois parmi elles, on observe de grandes variations de fréquence relative (Tableau 5-II).

Scaphocéphalie

C'est la craniosténose la plus fréquente. Le crâne est rétréci en largeur et allongé. La diminution de largeur

TABLEAU 5-II. – Fréquence relative des différents types de craniosténoses non syndromiques (série du Service de Neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades, n = 3 096).

Type de suture	*Pourcentage*
Sagittale	48,8
Coronale	18,2
Métopique	22,3
Lambdoïde	0,7
Oxycéphalie	5,8
Autres sutures combinées	4,2

est l'élément commun à toutes les scaphocéphalies. L'allongement se fait vers l'avant, bombant le front, ou vers l'arrière, exagérant la bosse occipitale, ou dans les deux directions. La scaphocéphalie est liée à une atteinte de la suture sagittale (Figure 5-30).

Trigonocéphalie

Le front est rétréci et triangulaire, affectant la forme d'une proue de bateau, avec une crête médiane verticale allant du nasion au bregma. La diminution de largeur s'étend à la face avec notamment un hypotélorbitisme. La trigonocéphalie correspond à une atteinte de la suture métopique (Figure 5-31).

Plagiocéphalie

C'est une grande asymétrie fronto-faciale avec synostose d'une suture coronale. Du côté atteint, la bosse frontale est effacée et le front reculé, l'orbite est reculée et surélevée, et il peut exister un bombement temporal. La racine du nez est déplacée vers le côté atteint. Il en résulte une désaxation faciale, l'axe orbitaire ayant perdu son horizontalité et l'axe nasal sa verticalité (Figure 5-32).

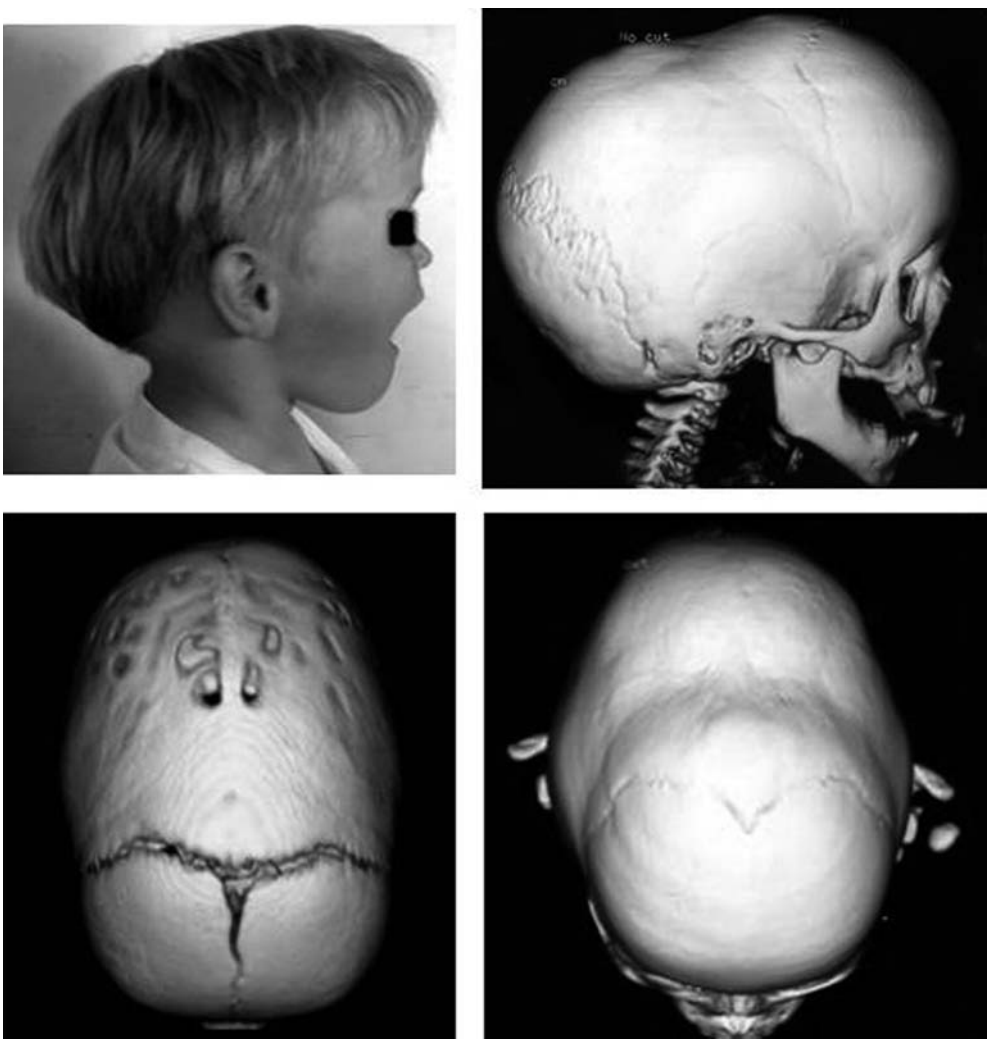


FIGURE 5-30. – Scaphocéphalie. Noter le rétrécissement bitemporal et l'allongement antéropostérieur. Au scanner la suture sagittale est fermée. Scanner de gauche : impressions digitiformes. Scanner de droite : rétrécissement biparietal avec front bombant.



FIGURE 5-31. – Trigonocéphalie. Déformation du front et des toits orbitaires. Sur le scanner, outre la déformation du front, noter la plagiocéphalie postérieure positionnelle.

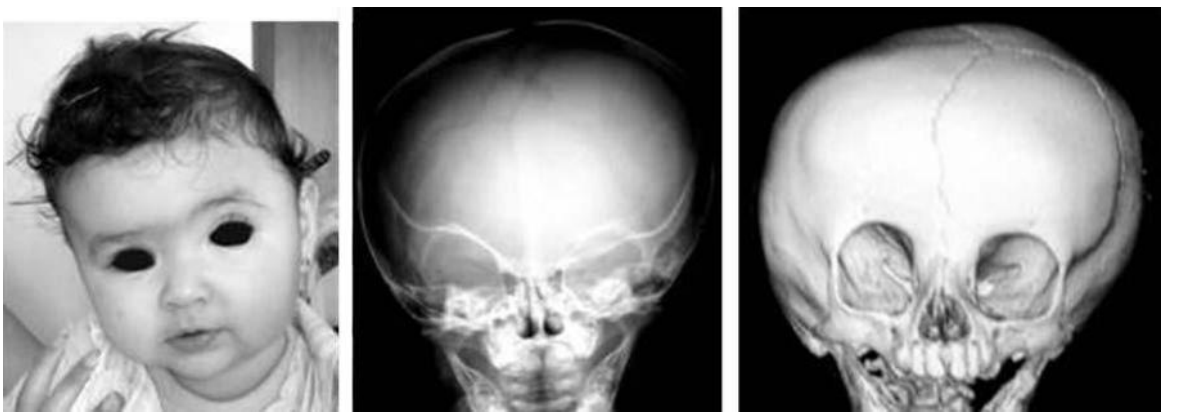


FIGURE 5-32. – Plagiocéphalie. Déformation de la voûte et de l'orbite avec déviation du nez et rotation de la tête. Les modifications de l'orbite et la fermeture prématurée de la coronale sont bien visibles à la radio et au scanner 3D.

Brachycéphalie

C'est un défaut d'expansion frontale vers l'avant, prédominant à sa base, dans la région sus-orbitaire. Les arcades sourcilières sont reculées. La partie inférieure du front est reculée et aplatie (ou même concave en avant). La partie haute du front tend à bomber vers l'avant en surplomb de la face, ou à s'élever exagérément (turricéphalie). Il existe un bombement temporal bilatéral. Dans l'ensemble, le crâne est aplati et élargi. La brachycéphalie correspond à une atteinte bilatérale de la suture coronale (Figure 5-33).

Oxycéphalie

Contrairement aux précédentes, cette craniosténose n'est pas congénitale. Elle apparaît vers l'âge de 2 ou 3 ans. Les arcades sourcilières sont reculées et le front, aplati, s'incline anormalement vers l'arrière. Les parois latérales du crâne subissent la même inclinaison vers le centre, et le tout culmine en une pointe bregmatique. L'angle fronto-nasal est trop ouvert, avec un exorbi-

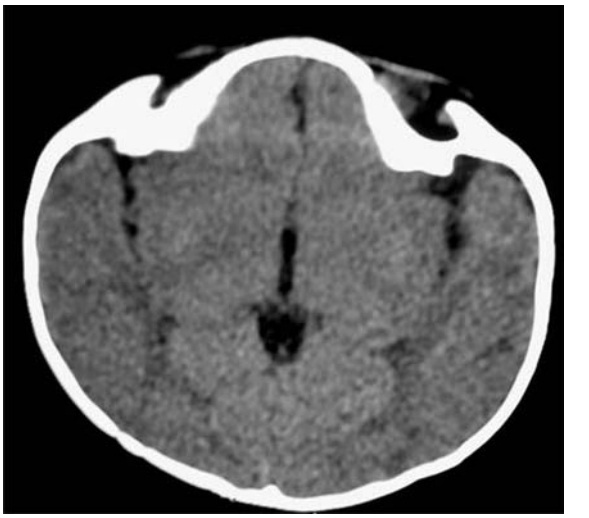


FIGURE 5-33. – Brachycéphalie. Rétrécissement antéropostérieur d'une brachycéphalie au scanner.

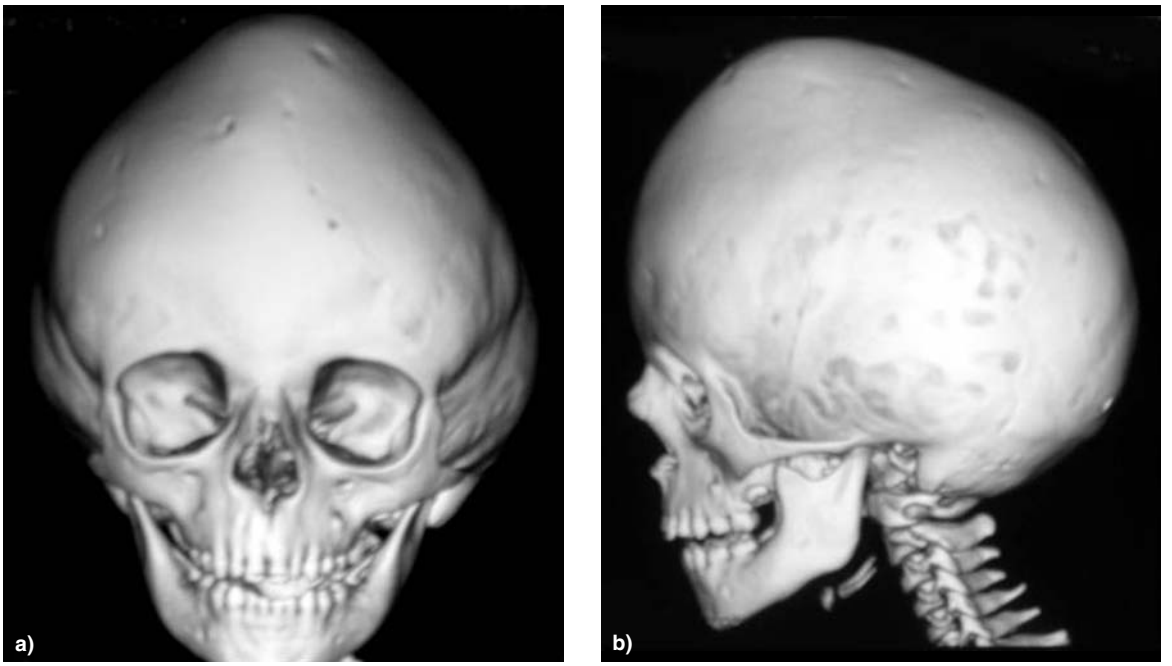


FIGURE 5-34. – Oxycéphalie. Déformation crânienne avec impressions digitiformes d'une oxycéphalie.

tisme, constant. Il s'agit d'une atteinte bicoronale, souvent associée à une atteinte de la suture inter pariétale (Figure 5-34).

Atteintes lambdoïdes

Elles sont très rares. La synostose d'une lambdoïde entraîne un aplatissement pariéto-occipital et une exagération de la bosse pariétale controlatérale. L'atteinte bilambdoïde aplatit tout le pôle postérieur du crâne.

Les inclassables

Diverses associations peuvent s'observer : la scaphocéphalie par exemple peut s'associer à une plagiocéphalie, une trigonocéphalie ou une synostose lambdoïde.

SYNDROMES

À côté de ces anomalies crâniennes, des anomalies de la face et des extrémités sont à l'origine de la description dans la littérature d'une centaine de syndromes (Figure 5-35). La grande majorité cependant n'est représentée que par quelques cas publiés. Les syndromes de Crouzon, d'Apert, de Pfeiffer et de Saethre-Chotzen sont les plus courants et les mieux définis cliniquement.

Syndrome de Crouzon ou dysostose craniofaciale

Décrit par O. Crouzon [4], il associe une craniosténose et une hypoplasie du massif facial (Figure 5-36). La craniosténose est de type variable, mais le plus souvent les deux sutures coronales sont concernées. La dysmorphie faciale est caractéristique : hypertélorbitisme, exorbitisme (lié au double recul du maxillaire supérieur et du front) et inversion de l'articulé dentaire en sont les éléments les plus marquants. Habituellement peu ou pas visible à la naissance, elle apparaît vers l'âge de 2 ans et s'aggrave progressivement. Il existe cependant des formes précoces, congénitales, dans lesquelles l'hypoplasie maxillaire supérieure est très importante, responsable de difficultés respiratoires et d'un exorbitisme majeur pouvant menacer les globes oculaires par défaut d'occlusion palpébrale.

Syndrome d'Apert ou acrocéphalosyndactylie

Décrit par E. Apert [2], c'est une malformation majeure, associant une facio-craniosténose et des syndactylies des quatre extrémités. Le syndrome d'Apert est constitué dès la naissance. La craniosynostose est toujours bicoronale et respecte le système longitudinal (sutures métopique et sagittale) qui est même anormalement large durant les premiers mois de vie. Le maxillaire supérieur est très hypoplasique, avec inversion de l'articulé dentaire, et la face est large, avec un nez en bec, un hypertélorbitisme constant et un exorbitisme pouvant là aussi être majeur. La syndactylie des doigts et orteils est complète, respectant parfois le pouce donnant un aspect en moufle des extrémités (*voir* Figure 5-35). Dans le syndrome d'Apert, la gravité de la dysmorphie est telle que la restitution d'une anatomie craniofaciale normale est rarement obtenue. D'autre part, les résultats fonctionnels sont médiocres, avec seulement 20 p. 100 d'enfants accédant à un QI supérieur à 80. Il faut également noter que seuls les enfants opérés avant l'âge de 1 an ont une chance de rester dans les limites de la normale.

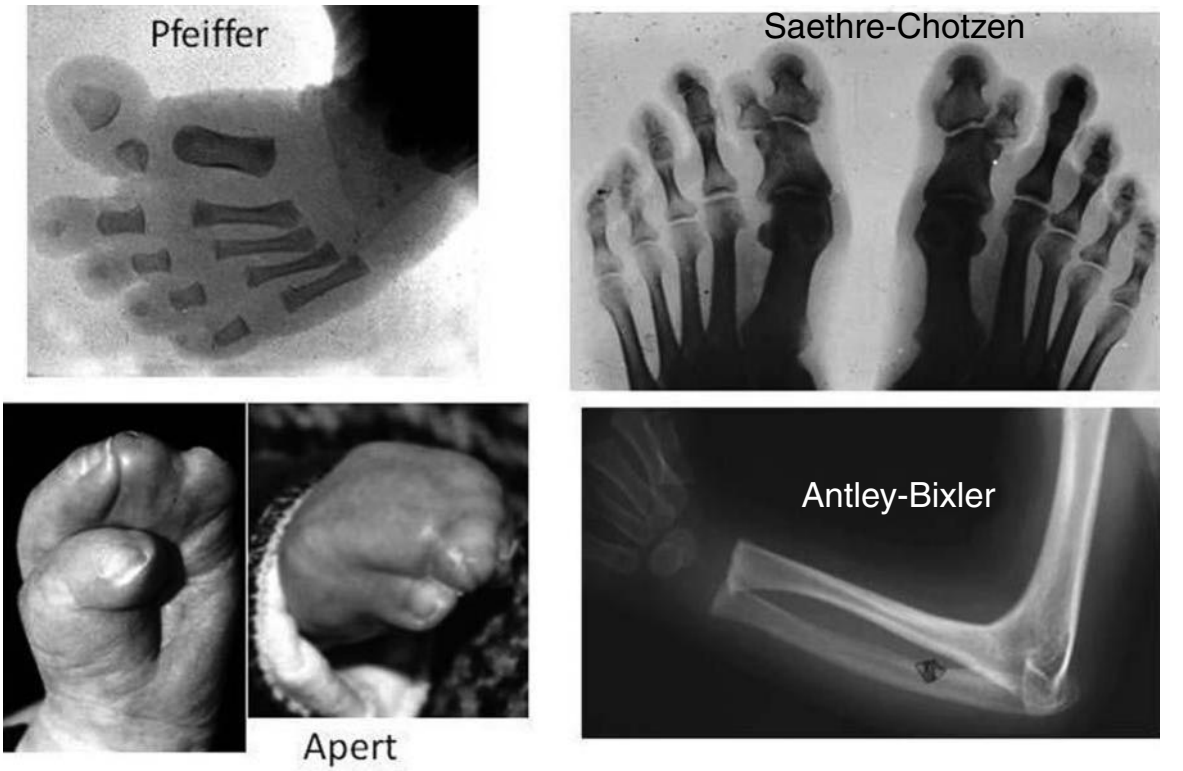


FIGURE 5-35. – Malformations associées dans les craniosténoses syndromiques.

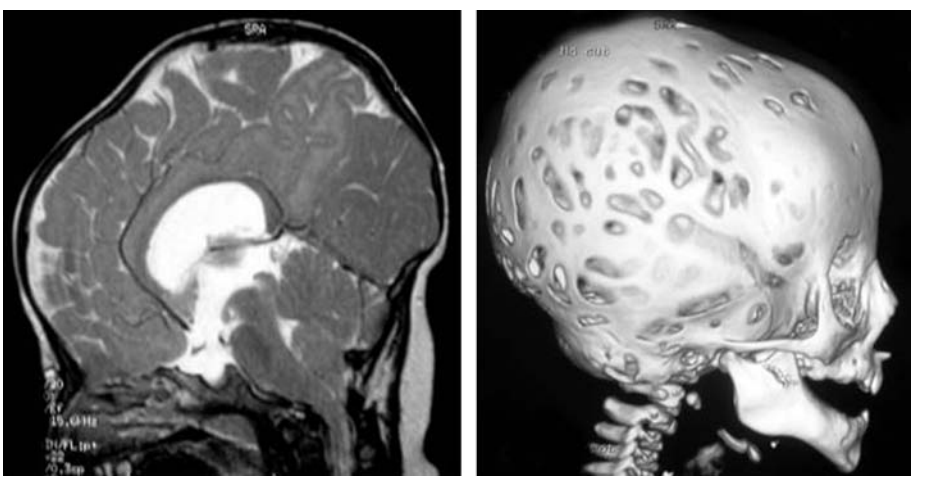


FIGURE 5-36. – Syndrome de Crouzon. Noter les importantes impressions digitiformes, l'anomalie de la mandibule et la malformation de Chiari.

Syndrome de Saethre-Chotzen

La craniosténose est variable et n'importe quelle suture peut être atteinte. En général, les deux sutures coronales sont touchées donnant un front plat et un nez rectiligne. Au niveau de la face le ptosis, l'hypertélorisme et une asymétrie sont fréquents [5]. Les oreilles sont petites, rondes et présentent souvent un signe caractéristique : le crux cymbae. Au niveau des extrémités qui sont courtes avec un pouce large parfois dupliqué mais non dévié, on note très souvent une syndactylie membraneuse entre les 2^{e} et 3^{e} doigts et orteils. Une caractéristique de ce syndrome est un gros hallux avec une déformation valgus et sur les radiographies une encoche ou une duplication des phalanges terminales (*voir* Figure 5-35). Des anomalies des dermatoglyphes sont fréquentes, en particulier un pli



FIGURE 5-37. – Crâne en trèfle. Importante déformation crânienne au scanner 3D.

palmaire unique, et le tri-radius axial est plus distal. Une cryptorchidie est souvent présente. Le degré de variabilité est tel que les cas isolés peuvent être difficiles à diagnostiquer. Il faut toujours examiner les autres membres de la famille devant un cas suspect et il faut savoir qu'il peut exister des porteurs sains.

Syndrome de Pfeiffer

Décrit par R. Pfeiffer, il s'agit d'une brachycéphalie associée à des syndactylies membraneuses des mains et des pieds et surtout un élargissement des pouces et des gros orteils avec déviation en dedans frappante (*voir* Figure 5-35) [14]. Une brachydactylie, une synostose des coudes voire une symphalangie sont souvent rapportées. Des formes sévères avec crâne en trèfle ont été décrites (Figure 5-37). Dans ce cas, la dysmorphie crânienne est importante, faite d'un bombement des fosses temporales et d'une sténose latérale des régions fronto-pariétales, réalisant de face l'aspect trilobé caractéristique. L'hydrocéphalie, congénitale, est constante. Cette dysmorphie peut également s'observer dans le syndrome d'Apert et dans la forme précoce du syndrome de Crouzon. Le syndrome du crâne en trèfle, du fait de l'hydrocéphalie anténatale majeure qui s'y associe, a un pronostic fonctionnel très défavorable, même après drainage précoce.

Syndromes avec craniosténoses moins fréquents

Dysplasie cranio-fronto-nasale (DCFN)

Ce syndrome comporte une synostose coronale bilatérale ou (plus rarement) unilatérale [26]. Dans la plupart des cas, la dysmorphie est majeure, associant à la craniosténose un hypertélorbitisme important (symétrique dans les formes bilatérales, asymétrique dans les formes unilatérales) et un élargissement voire une bifidité nasale. Des anomalies discrètes des extrémités ont été rapportées : syndactylies membraneuses, bifidité ou striation unguéale notamment.

Syndrome d'Antley-Bixler

Il se traduit par une craniosynostose avec faciosténose, une synostose radio-humérale, une incurvation fémorale et des contractures [1]. Les oreilles sont petites et épaissies et la rétraction de la face s'associe fréquemment à une sténose choanale. Les malformations cardiaques, urogénitales, vertébrales ou anales (agénésie ou hypoplasie rénales, imperforation anale, myéloméningocèle ou anomalie sacrée) sont fréquentes. Sur le plan radiologique, en dehors de la fermeture prématurée des sutures coronales lambdoïde ou métopique, il faut insister sur la synostose radio-humérale qui est le signe le plus caractéristique (*voir* Figure 5-35) ainsi que sur l'incurvation fémorale parfois associée à des fractures, et sur l'arachnodactylie qui est fréquente.

Syndrome de Greig

Décrit pour la première fois par Greig en 1926 [8], ce syndrome associe une dysmorphie craniofaciale et des anomalies des extrémités. Il est caractérisé par une combinaison unique de polydactylie postaxiale des mains et de polydactylie préaxiale des pieds, avec syndactylie. Au niveau du crâne, il y a souvent une macrocéphalie mais une craniosténose n'est retrouvée que dans 5 p. 100 des cas.

Syndrome de Jackson-Weiss

C'est un syndrome dominant caractérisé par une craniosténose associée à des anomalies des pieds. Ce désordre a été pour la première fois décrit en 1976 dans une grande famille Amish de 130 individus atteints [11]. La forme du crâne est très variable (brachycéphalie, oxycéphalie, etc.) ; certains individus n'ont pas d'atteinte crânienne. Un hypertélorisme est fréquent. Ce qui caractérise ce syndrome, c'est surtout une fusion tarso-métatarsienne. Son individualisation par rapport au syndrome de Pfeiffer est parfois discutée.

Syndrome C d'Opitz

Opitz a individualisé ce syndrome qui comporte une trigonocéphalie, une dysmorphie faciale et de multiples anomalies squelettiques et viscérales [19]. La morphologie du visage se caractérise par l'obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, l'hypoplasie de la racine du nez, la bascule en arrière des oreilles et l'élargissement du rebord alvéolaire avec de multiples freins buccaux. La microcéphalie se constitue progressivement. La brièveté des doigts secondaire à l'hypoplasie des 2^{e} et 3^{e} phalanges et parfois une polydactylie s'associent à ces anomalies de la face. À la naissance, des contractures articulaires sont fréquentes. Le retard psychomoteur est constant. Les malformations viscérales qui touchent le cœur, le rein (kystes rénaux), complètent ce tableau clinique.

Syndrome de Baller-Gerold

Ce syndrome associe une atteinte du pouce à la craniosynostose. Cette dernière peut toucher toutes les sutures (coronale, métopique). La dysmorphie est peu caractéristique : implantation basse des oreilles, palais ogival, parfois fente palatine ou luette bifide, épicanthus, hémangiome capillaire frontal. Les anomalies du rayon radial sont l'élément discriminant de ce syndrome : absence ou hypoplasie du pouce, associée ou non à une hypoplasie du radius. Les anomalies anales, cardiaques (défauts septaux, canal artériel) et rénales, sont très fréquentes. Une variabilité d'expression est souvent retrouvée [27].

Syndrome de Carpenter

Il s'agit d'une acrocéphalopolysyndactylie caractérisée par une polydactylie [12]. La déformation du massif cranio-facial comporte, outre l'acrocéphalie, l'élargissement latéral du crâne et la saillie des bosses temporales. Il n'y a pas d'hypertélorisme vrai, mais un écart des canthus internes, l'exophtalmie est rarement très prononcée, et la face est ronde. La polydactylie intéresse seulement le pied. Elle est pré-axiale avec dédoublement du 1er ou du 2^{e} orteil. À la main, outre la syndactylie qui est du reste variable mais jamais « en moufle », il y a une brachydactylie avec une hypoplasie majeure ou une agénésie de la phalange moyenne de tous les doigts. Le retard mental est inconstant, les malformations cardiaques (transposition des gros vaisseaux) sont fréquentes. Ce diagnostic est important car le syndrome de Carpenter obéit à une transmission récessive autosomique.

Syndrome de Muenke (ou Glass-Lajeunie)

Ce syndrome est caractérisé par l'association d'une craniosténose coronale uni- ou bilatérale à des malformations mineures des extrémités souvent difficiles à mettre en évidence chez l'enfant jeune : brachydactylie, fusions de os du carpe et du tarse ou épiphyses en cône [18]. La dysmorphie peut être discrète avec parfois un hypertélorisme, un élargissement de la face avec saillie temporale contrastant avec une rétraction du front. Un ptosis, des fentes obliques en bas et dehors et une implantation très basse des cheveux sur le front sont fréquents. Il semble exister un rôle du sexe sur l'expressivité variable du phénotype, les filles étant plus sévèrement affectées que les garçons porteurs au sein d'une même famille [15].

Syndrome de Beare-Stevenson

Il associe une craniosténose très sévère parfois un crâne en trèfle, des anomalies des extrémités, de la peau (cutis gyrata) et de sa pigmentation (acanthosis nigricans) et des malformations urogénitales [21]. La dysmorphie comprend une hypoplasie de la face, une atrésie choanale, et des fentes palpébrales obliques en bas et dehors. Les mains et les pieds sont larges avec des syndactylies cutanées et un pouce parfois à trois phalanges ou dupliqué. Une hydrocéphalie et une imperforation anale sont fréquentes. La transmission obéit au mode autosomique dominant.

ÉTIOLOGIE

Prévalence

La fréquence des craniosténoses en France a été estimée sur la base d'une enquête des cas observés chez les enfants nés en 1990, 1991 et 1992 [13]. Un total de 1 040 craniosténoses a été recensé en France durant ces trois années. Ce nombre divisé par le nombre de naissances pendant la même période permet d'estimer la prévalence à 1/2 100 naissances. La fréquence vraie est difficile à obtenir et ce nombre doit être considéré comme un minimum car une proportion inconnue de craniosténoses ne sont pas reconnues ou ne sont pas envoyées au chirurgien. Il n'est pas rare de voir en consultation un enfant en âge scolaire chez qui le diagnostic a été posé à l'occasion d'une radio du crâne faite pour une autre raison, un traumatisme par exemple. Des études antérieures faites dans d'autres pays situent la prévalence des craniosténoses entre 1/1 700 et 1/4 000 naissances.

Âge des parents

Dans les craniosténoses non syndromiques, l'âge paternel et l'âge maternel ne sont pas significativement différents de ceux de la population générale. L'âge paternel est élevé dans les syndromes d'Apert, de Crouzon et de Pfeiffer [17]. La proportion de pères qui ont plus de 34 ans est de 52,63 p. 100 dans le syndrome d'Apert et 39 p. 100 dans la maladie de Crouzon, alors que le pourcentage dans la population normale est de 27,25 p. 100.

Anomalies métaboliques

Il faut mentionner le rachitisme carentiel [7] : la description classique comporte un retard de fermeture des sutures crâniennes, mais des cas contradictoires de synostoses précoces ont aussi été observés. Citons également le rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial, l'hypophosphatasie et l'hyperthyroïdie néonatale. Les craniosténoses peuvent également apparaître dans le cadre des mucopolysaccharidoses, en particulier la maladie de Hunter.

Aberrations chromosomiques

Plusieurs anomalies chromosomiques associées aux craniosténoses ont été rapportées dans la littérature et quelques-unes ont joué un rôle dans la localisation de gènes. Il y a une association significative entre les délétions du chromosome 7p et les craniosténoses, avec deux zones critiques, la région 7pl5.3 et la région 7p21 [3]. La mise en évidence de gènes dont les mutations sont responsables de craniosténose (*TWIST* et *GLI3*) confirme ces données.

La trigonocéphalie est souvent associée à des anomalies chromosomiques qui touchent le plus souvent les chromosomes 9, 11 et 13. Il faut noter qu'en général ces trigonocéphalies s'accompagnent de malformations au niveau des membres et d'autres organes et que le retard mental est pratiquement constant chez ces enfants.

Une place particulière doit être donnée au syndrome de Jacobsen ou délétion 11q25 caractérisé par l'association d'une trigonocéphalie d'un ptosis, d'une bouche en carpe et d'une implantation basse des oreilles [21].

GÉNÉTIQUE

Craniosténoses non syndromiques

À côté des cas familiaux, on observe une fréquence élevée de cas isolés qui peut s'expliquer par des néomutations, l'existence de phénocopies, la faible pénétrance de la maladie ou le simple hasard de la ségrégation. Des causes non génétiques, telles que les contraintes mécaniques, peuvent également être impliquées. Dans la littérature, des cas familiaux ont été décrits et sont compatibles avec une hérédité soit autosomique dominante, soit autosomique récessive, le type dominant étant le plus fréquent.

Gènes impliqués dans les craniosténoses syndromiques

Famille des FGFR

Les FGF ou *fibroblast growth factors* constituent une famille de neuf polypeptides impliqués dans divers processus fondamentaux tels que la prolifération et la différenciation cellulaires. Les FGF agissent par fixation sur des récepteurs membranaires qu'ils activent. Ces récepteurs FGFR peuvent alors transduire des signaux à l'intérieur des cellules. Chez l'homme, quatre FGFR ont été identifiés, FGFR1 et FGFR2 respectivement sur les chromosomes 8p et l0q, FGFR3 sur le chromosome 4p et FGFR4 sur le chromosome 5q. Ces récepteurs présentent de fortes similitudes de séquences allant jusqu'à 90 p. 100, entre différents domaines de différentes espèces.

Des mutations de *FGFR2* ont été identifiées dans le syndrome de Crouzon, le syndrome d'Apert, le syndrome de Pfeiffer et les syndromes de Jackson-Weiss et de Beare-Stevenson [10, 14, 22, 23, 29].

Dans le syndrome de Crouzon, les mutations de FGFR2 sont localisées majoritairement au niveau des exons IIIa et IIIc du gène codant la partie extramembranaire immunoglobuline-like de *FGFR2*.

Dans le syndrome d'Apert, deux mutations préférentielles au codon 352 et 253 entre les boucles immunoglobuline II et III de FGFR2 ont été identifiées. Il a été montré que la mutation est toujours présente sur l'allèle d'origine paternel en corrélation avec l'élévation significative de l'âge paternel [17].

Dans le syndrome de Pfeiffer, il existe une hétérogénéité génétique et des mutations dans les gènes *FGFR1* et *2* ont été identifiées. Les mutations de *FGFR2* dans l'exon IIIc semblent associées aux formes les plus sévères. À noter que certaines mutations identiques de *FGFR2* sont responsables soit de syndrome de Crouzon, soit de syndrome de Pfeiffer.

Une forme particulière du syndrome de Crouzon associé à un acanthosis nigricans est due à une mutation spécifique de *FGFR3* (A391E).

Une mutation dans *FGFR3* (P250R) a également été identifiée dans ce qui est décrit comme le syndrome de Muenke dont l'expressivité syndromique est très variable [15, 18].

Gène TWIST et syndrome de Saethre-Chotzen

Le syndrome de Saethre-Chotzen a été localisé sur le chromosome 7 par étude de liaison et par l'identification d'une délétion de la région 7p21-pter chez un patient. Le gène *TWIST* localisé dans cette région a été considéré comme candidat sur le phénotype du modèle murin invalidé pour le gène *twist* caractérisé par une anomalie de croissance de l'os interpariétal et une duplication du pouce de la patte arrière. *Twist* code un facteur de transcription à domaine hélice-boucle-hélice et les mutations sont spécifiques de ce domaine, et de nature très variée. Aucune corrélation n'a pu être établie entre le génotype et la sévérité de l'atteinte, mais il est démontré que l'altération du gène conduit à une perte de fonction de la protéine [5].

Les autres gènes impliqués

Ephrine B et dysplasie cranio-fronto-nasale

La DCFN est transmise sur un mode dominant lié à l'X et les femmes sont plus sévèrement atteintes que les hommes. Le gène qui en est responsable, *Ephrine B1*, est localisé en Xq12 [26].

POR450 et syndrome d'Antley-Bixler

Le mode de transmission est autosomique récessif et des mutations dans le gène *POR450* impliqué dans la biosynthèse du cholestérol ont été identifiées [6]. Un phénotype proche a été rapporté chez certains patients avec mutation dans *FGFR2*.

RECQL4 et syndrome de Baller-Gerold

Des mutations de *RECQL4* ont été identifiées dans des formes transmises sur un mode récessif [27]. Ce gène est également responsable du syndrome de Rothmund-Thomson et du syndrome de Rapadilino. Certaines formes de Baller-Gerold relèvent sans doute d'intoxication au valproate, et correspondent à une phénocopie.

RAB23 et syndrome de Carpenter

Le gène responsable du syndrome de Carpenter a été identifié en 2007 : il s'agit de *RAB23*, localisé en 6p12.1-q12, qui code pour un membre de la famille RAB guanosine triphosphatase (GTPase) et qui est un régulateur négatif de la voie de signalisation hedgehog [12].

Citons également la localisation en 5qter de la craniosténose de Boston (gène *MSX2*) [9], la localisation en 4pl6 de la craniosténose Adélaïde avec deux gènes candidats, *FGFR3* et *MSX1*, et la localisation en 7pl3 (gène *GLI3*) du syndrome de Greig [28].

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Le diagnostic de craniosténose est un diagnostic clinique. Dans chaque type de craniosténose, la dysmorphie est suffisamment caractéristique pour désigner la ou les sutures atteintes, et laisse peu de place à d'éventuels diagnostic dif-

férentiels. Dans la majorité des cas, la dysmorphie est évidente dès la naissance. La radiologie confirme le diagnostic clinique ; elle aide également à écarter les faux diagnostics de craniosténose. Il s'agit principalement des crânes asymétriques non synostosés et des craniosténoses secondaires. Certains enfants se présentent avec un aplatissement crânien unilatéral postérieur, pariéto-occipital, pouvant évoquer une synostose unilatérale lambdoïde. On retrouve très souvent dans les antécédents un torticolis congénital ou un décubitus prolongé forcé (réanimation néonatale, problème orthopédique, etc.). La radiographie du crâne élimine la synostose lambdoïde (d'ailleurs beaucoup plus rare que l'aplatissement mécanique). Cette plagiocéphalie posturale régresse spontanément avec la croissance. Plus rarement, il s'agit d'un aplatissement frontal unilatéral mais les axes orbitaire et nasal sont normaux, ce qui écarte la synostose coronale. La radiologie confirme le diagnostic en montrant la normalité des sutures et la symétrie parfaite de l'étage antérieur de la base du crâne.

Des mesures posturales sont souvent suffisantes dans la première année de vie pour permettre une correction de la symétrie. Seulement une minorité d'enfants nécessitera une chirurgie à visée esthétique.

Les craniosténoses secondaires sont, quant à elles, souvent la conséquence d'une croissance cérébrale insuffisante, soit primitive (souffrance cérébrale périnatale sévère) soit secondaire à une dérivation (craniosténoses sur hydrocéphalie dérivée).

Les éléments diagnostiques des formes syndromiques sont également cliniques. Au niveau de la face, on recherchera un hypertélorisme, un exorbitisme, un ptosis, une hypoplasie du maxillaire. Les oreilles seront examinées attentivement (forme, crux cymbae). Au niveau des extrémités, il faut rechercher une syndactylie membranaire, une brachydactylie, une clinodactylie, des pouces et des orteils larges et/ou déviés. Il faut vérifier également la mobilité articulaire au niveau des coudes (*voir* Figure 5-35).

Radiologie standard

Le diagnostic radiologique de la craniosténose repose sur l'aspect des sutures de la voûte et de la boîte crânienne. Les anomalies de la base sont particulièrement utiles lorsqu'on a du mal à distinguer une ou plusieurs sutures, sans être certain de leur caractère pathologique. À cet égard, il faut souligner l'intérêt de l'analyse de l'anatomie des petites ailes du sphénoïde dans les synostoses coronales, et des orbites dans les trigonocéphalies. Dans les craniosténoses évoluées, les radiographies standard peuvent en outre révéler l'existence d'impressions digitiformes, localisées aux zones synostosées ou diffuses. Des radiographies des mains et des pieds sont souvent utiles dans les syndromes.

TDM et IRM

Elles sont surtout utiles pour dépister les anomalies cérébrales associées, fréquentes dans certaines craniosténoses syndromiques. L'étude tomodensitométrie osseuse permet en outre d'étudier les sutures de la voûte et de déterminer leur perméabilité dans les cas litigieux, et l'anatomie de la base mieux que ne le fait la radiologie standard.

COMPLICATIONS FONCTIONNELLES

Hypertension intracrânienne (HIC)

Les enregistrements systématiques de pression intracrânienne (PIC) dans les craniosténoses ont montré qu'aucun type de craniosténoses n'est complètement indemne du risque d'HIC, mais que la fréquence de celle-ci augmente avec les nombres de sutures atteintes et avec l'âge [24]. L'hypertension intracrânienne peut aussi être due à une hydrocéphalie dans les formes syndromiques notamment.

Problèmes ophtalmologiques

L'hypertélorbitisme est un trait commun à la plupart des craniosténoses syndromiques ; il s'associe à des troubles du parallélisme oculaire (exophorie) liés aux désordres de l'anatomie orbitaire dans les syndromes de Crouzon et d'Apert. C'est également un problème d'anatomie orbitaire qui explique les strabismes verticaux que l'on observe dans 67 p. 100 des plagiocéphalies. L'œdème papillaire et sa conséquence ultime, l'atrophie optique, constituent un des problèmes majeurs des craniosténoses non traitées à temps. Leur fréquence varie selon les types de craniosténoses. Aucune craniosténose n'est totalement indemne de problème visuel, mais l'oxycéphalie et le syndrome de Crouzon comportent un risque particulièrement élevé.

Problèmes respiratoires

Les anomalies anatomiques faciales des formes syndromiques peuvent s'accompagner de difficultés respiratoires de degré extrêmement variable. L'association avec une éventuelle malformation de Chiari peut aggraver aussi ce type de troubles.

Retentissement mental

Il est lié à l'hypertension intracrânienne chronique [23, 24]. Rare dans les synostoses mono-suturaires, il s'observe surtout dans les formes pluri-suturaires.

L'oxycéphalie paye là encore le plus lourd tribut. Le retard mental, ce n'est pas inattendu, est d'autant plus fréquent que l'enfant est plus âgé au moment du diagnostic.

En ce qui concerne le développement intellectuel, le syndrome d'Apert est de loin la plus grave des formes syndromiques.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Techniques traditionnelles

Depuis la première intervention pour craniosténose, les techniques opératoires ont proliféré. La plupart sont tombées en désuétude. Visant à traiter ou prévenir l'HIC, toutes sont fondées sur des craniectomies plus ou moins élargies, allant de la simple ouverture des sutures synostosées à la craniectomie étendue à toute la voûte. Elles ont en commun de n'attaquer que la voûte du crâne, laissant en place et intact le rebord orbitaire supérieur, ce qui explique leurs médiocres résultats morphologiques dans toutes les craniosténoses affectant la région frontale.

Techniques craniofaciales

Issues des techniques développées par P. Tessier dans les années 1960 [25], elles associent dans le même temps décompression cérébrale et reconstruction anatomique [16]. Leur principe repose sur la dépose de toutes les zones anormales du squelette crânien (incluant les parois orbitaires lorsqu'elles sont concernées par la dysmorphie), et leur reconstruction à l'aide de volets osseux de taille et de courbure sélectionnées. L'hypoplasie faciale peut être traitée par avancement du maxillaire supérieur type Le Fort 3 ou, dans certains cas particuliers, par avancement fronto-facial monobloc.

INDICATIONS

Dans les craniosténoses multi-suturaires, le risque fonctionnel est important et l'indication opératoire ne se discute guère. Dans les synostoses mono-suturaires, le risque fonctionnel est statistiquement réduit et l'indication opératoire repose aussi sur des considérations morphologiques. De ce point de vue, il est utile de rappeler (contrairement à une notion encore trop répandue) que la dysmorphie n'a aucune tendance à s'atténuer spontanément. Il faut aussi souligner que la déformation crânienne a non rarement des répercussions psychologiques, en particulier à l'âge scolaire, et ce encore plus lorsqu'elle affecte la face, par exemple dans la plagiocéphalie.

Il faut donc discuter avec les familles et exposer clairement les motifs qui poussent à opérer : fonctionnels et morphologiques. En cas de réticences ou de refus, il est souhaitable de proposer un enregistrement de pression intracrânienne afin de ne pas laisser évoluer une HIC à bas bruit, dont la fréquence dans les formes mono-suturaires est faible mais non nulle.

Les craniosténoses à risque sont à opérer le plus tôt possible. Le syndrome de Crouzon et l'oxycéphalie, d'apparition plus tardive, seront opérés dès le diagnostic fait.

La prise en charge des éventuelles anomalies associées (hydrocéphalie, malformation de Chiari) devra aussi être précoce. Dans les cas où le risque fonctionnel est au second plan, il n'y a bien entendu pas d'urgence.

RÉSULTATS

En dehors des formes graves, heureusement les plus rares, le pronostic des craniosténoses est excellent, tant sur le plan fonctionnel que morphologique.

Résultats fonctionnels

L'hypertension intracrânienne disparaît dans la quasi-totalité des cas, ainsi que ses manifestations radiologiques et ophtalmologiques.

Les résultats mentaux dépendent du niveau mental préopératoire, et sont d'autant meilleurs que l'intervention est plus précoce. Les enfants opérés avant l'âge d'un an ont des résultats significativement meilleurs que les autres. Par contre, la comparaison entre QI pré- et post-opératoires ne montre pas de différence significative : l'intervention n'améliore pas le niveau mental s'il était déjà abaissé. En d'autres termes, la chirurgie des craniosténoses est, du point de vue fonctionnel, une chirurgie préventive. Cela signifie aussi que le QI préopératoire a une bonne valeur pronostique [23].

Résultats morphologiques

Dans la très grande majorité des cas, ils sont très bons dès la période postopératoire immédiate et se maintiennent avec la croissance. Lorsque l'intervention est précoce (avant 1 an), les dysmorphies faciales satellites des dysmorphies crâniennes pures se corrigent progressivement. Il en est ainsi de l'hypotélorbitisme des trigonocéphalies et de l'asymétrie orbito-nasale des plagiocéphalies. En revanche, les malformations faciales des formes syndromiques devront être traitées secondairement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antley R, Bixler D. Trapezoidocephaly, midfacial hypoplasia and cartilage abnormalities with multiple synostosis syndrome. Birth defects, 1975, *11* : 397-401.
2. Apert E. De l'acrocéphalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop (Paris), 1906, *243* : 1310-1330.
3. Chotai KA, Brueton LA, Van Herwerden L et al. Six cases of 7p deletion : clinical, cytogenetic, and molecular studies. Am J Med Genet, 1994, *51* : 270-276.
4. Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull Mem Soc Med Hop (Paris), 1912, *33* : 545-555.
5. El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F et al. Mutations of the Twist gene in the Saetre-Chotzen syndrome. Nat Genet, 1997, *15* : 42-46.
6. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet, 2004, *36* : 228-230.
7. Gault D, Renier D, Marchac D. Oxycephaly and rickets. Eur J Plast Surg, 1989, *12* : 56-59.
8. Greig DM. Oxycephaly. Edinburgh Med J, 1926, *33* : 1S9-218.
9. Jabs EW, Muller U, Li X et al. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. Cell, 1993, *75* : 443-450.
10. Jabs EW, Li X, Scott AF et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. Nat Genet, 1994, *8* : 275-279.
11. Jackson CE, Weiss L, Reynolds WA et al. Craniosynostosis, midface hypoplasia, and foot abnormalities : an autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. J Ped, 1976, *88* : 963-968.
12. Jenkins D, Seelow D, Jehhee FS et al. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. Am J Hum Genet, 2007, *80* : 1162-1170.
13. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C et al. A genetic study of non syndromic coronal craniosynostosis. Am J Med Genet, 1995, *55* : 500-504.
14. Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J et al. FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome. Nat Genet, 1995, *9* : 108.
15. Lajeunie E, El Ghouzzi V, Le Merrer M et al. Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. J Med Genet, 1999, *36* : 9-13.
16. Marchac D, Renier D. Chirurgie craniofaciale des craniosténoses. Paris, Medsi, 1982 : 1-173.
17. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet, 1996, *13* : 48-53.
18. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. Am J Hum Genet, 1997, *60* : 555-564.

19. Opitz JM, Johnson JC, McCreadie SR, Smith DW. The C syndrome of multiple congenital anomalies. Birth Defects, 1969 : 161-166.
20. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal ll q deletions. Am J Hum Genet, 1995, *56* : 676-683.
21. Przylepa KA, Paznekas W, Zhang M et al. Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. Nat Genet, 1996, *13* : 492-494.
22. Reardon W, Winter RM, Rutland P et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene causes Crouzon syndrome. Nat Genet, 1994, *81* : 98-103.
23. Renier D, Brunet L, Marchac D. IQ and craniostenosis. Evolution in treated and untreated cases. *In* : D Marchac. Craniofacial surgery. Berlin, Springer-Verlag, 1987 : 114-117.
24. Renier D. Intracranial pressure in craniosynostosis : pre and post operative recordings. Correlation with functional results. *In* : JA Persing, MT Edgerton, JA Jane. Scientific foundations and surgical treatment of craniosynostosis. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989 : 263-269.
25. Tessier P. Ostéotomies totales de la face. Syndrome de Crouzon. Syndrome d'Apert. Oxycéphalie. Scaphocéphalies. Turricéphalies. Ann Chir Plast, 1967, *12* : 273-285.
26. Twigg SRF, Kan R, Babbs C et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. Proc Nat Acad Sci, 2004, *101* : 8652-8657.
27. Van Maldergem L, Siitonen HA, Jalkh N et al. Revisiting the craniosynostosis-radial ray hypoplasia association : Baller-Gerold syndrome caused by mutations in RECQL4 gene. J Med Genet, 2006, *43* : 148-152.
28. Vortkamp A, Gessler M, Greschik KH. GLI3 zinc-finger-gene interrupted by translocations in Greig syndrome families. Nature, 1991, *352* : 539-540.
29. Wilkie AOM, Slanay SF, Oldridge M et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic wilh Crouzon syndrome. Nat Genet, 1995, *9* : 165-172.

KYSTES ARACHNOÏDIENS INTRACRÂNIENS

G. LENA, D. SCAVARDA et A. PAZ PAREDES

Les kystes arachnoïdiens intracrâniens, encore appelés kystes leptoméningés, sont des lésions bénignes situées entre les feuillets de l'arachnoïde ; ils contiennent du LCS [47, 51]. Ces kystes sont des cavités qui communiquent peu ou pas avec les espaces arachnoïdiens. Ils représentent de 1 à 5 p. 100 des processus occupants intracrâniens [47]. Lorsqu'ils sont symptomatiques, ils le sont généralement dans l'enfance et 60 à 90 p. 100 sont découverts avant l'âge de 16 ans [11, 14, 45]. La grande majorité des kystes supratentoriels sont localisés dans la région temporo-sylvienne [14, 19, 20, 35, 45]. Di Rocco [14], sur une revue de 289 kystes arachnoïdiens chez des enfants, retrouve les localisations suivantes : 37 p. 100 temporo-sylviens, 5 p. 100 dans la région quadrijumelle, 16 p. 100 dans la région suprasellaire, 5 p. 100 interhémisphériques et 16 p. 100 au niveau de la convexité.

Le diagnostic de ces kystes a été bouleversé par le scanner et l'IRM qui ont accru le nombre de cas détectés. Leur pathogénie demeure toujours controversée et leur prise en charge chirurgicale, en particulier pour les kystes temporo-sylviens, est toujours débattue entre les partisans de la dérivation kysto-péritonéale [4,12], ceux qui recommandent l'abord direct du kyste avec résection des membranes et ouverture des citernes basales [17-20, 26, 35] et enfin plus récemment ceux qui préconisent un traitement endoscopique [10, 15].

PATHOGÉNIE

Quelques auteurs considèrent que ces kystes pourraient être secondaires à une méningite [8], pour d'autres une origine post-traumatique est possible [55]. En 1958, Starkman et coll. [51] concluent que des anomalies localisées des leptoméninges étaient responsables de ces kystes. En 1964, Robinson [48] est le premier à retenir une origine congénitale en proposant sa théorie de « l'agénésie du lobe temporal » ; en 1971, le même auteur conclut en disant que c'est le défaut de développement du lobe temporal qui est responsable de la duplication et de l'élargissement des espaces arachnoïdiens. Plusieurs auteurs retiennent également une origine congénitale à cause de leur fréquence chez l'enfant qui n'ont pas d'antécédents infectieux ou hémorragiques [6, 18]. En 1980, Kato et coll. [29] proposent comme théorie un développement anormal des espaces arachnoïdiens dans les cas où le kyste disparaît après la chirurgie, et au contraire une agénésie du lobe temporal lorsque le kyste persiste après la chirurgie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les études faites en microscopie optique et électronique ont démontré que les kystes arachnoïdiens étaient des lésions intra-arachnoïdiennes [22, 51]. La membrane externe est en continuité avec l'arachnoïde, elle est formée par des cellules arachnoïdiennes qui sont reliées par des desmosomes et contiennent des microfilaments [47]. La membrane interne est composée de fibroblastes et de fibres de collagène. Ces kystes augmentent de taille à cause de l'accumulation de LCS et d'une sécrétion des cellules arachnoïdiennes [22]. Le même auteur [23] a démontré un mécanisme biochimique mettant en jeu l'adénosine triphosphatase et expliquant l'absorption du LCS au niveau des granulations arachnoïdiennes.

Si les kystes temporo-sylviens reportés dans la littérature sont de vrais kystes arachnoïdiens, il n'en est pas de même pour les kystes situés dans d'autres localisations. Beaucoup de kystes de la convexité contiennent des cellules épendymaires et des éléments neurogliaux [1, 7]. Les études anatomopathologiques faites sur les kystes suprasellaires et de l'angle pontocérébelleux que nous avons opérés nous ont montré que la majorité d'entre eux étaient des kystes neurogliaux avec une membrane épaisse et bien vascularisée.

KYSTES SUPRATENTORIELS

Kystes temporo-sylviens

Ce sont les plus fréquents des kystes arachnoïdiens supratentoriels [11, 19, 33]. Ils se développent dans la

scissure sylvienne, ils occupent généralement la base et la partie antérieure de la fosse temporale. Lorsqu'ils sont de petite taille ou ovalaires, la fosse temporale a un aspect normal ; lorsqu'ils sont arrondis ou volumineux, elle est souvent déformée, un bombement de l'écaille temporale et une érosion de la petite aile du sphénoïde sont fréquents. Galassi et coll. les ont classés en fonction de leur aspect morphologique [20] :

– kystes de petite taille ne déplaçant pas les structures : ils sont habituellement localisés à la partie la plus antérieure et interne de la fosse temporale ;

– kystes de taille moyenne : ils sont de forme triangulaire ou carrée et exercent un effet compressif modéré ;

– kystes arrondis : ils sont souvent volumineux et refoulent les structures cérébrales voisines et les cavités ventriculaires.

La majorité de ces kystes sont du côté gauche, de 53,4 à 80 p. 100 suivant les auteurs [35, 49], et certains peuvent être bilatéraux.

La régression spontanée de ces kystes est possible mais exceptionnelle [52].

Âge et sexe

Soixante à 80 p. 100 sont découverts chez des enfants de moins de 15 ans [19, 25], ce qui est un élément important en faveur de leur origine congénitale. Dans notre expérience qui est exclusivement pédiatrique, la moyenne d'âge était de 6,7 ans et 18,6 p. 100 étaient des nourrissons, 21,4 p. 100 avaient entre 3 et 5 ans, 33,3 p. 100 avaient entre 6 et 10 ans et 26,7 p. 100 entre 11 et 15 ans. La prédominance masculine est classique : 73 à 88 p. 100 dans la littérature [11, 18].

Aspects cliniques

Les signes d'hypertension intracrânienne, qui sont constants lorsque le kyste est compliqué d'un hématome sous-dural (HSD) et/ou intra-kystique ou s'est rompu et a entraîné un épanchement sous-dural de LCS, sont retrouvés dans 20 à 58 p. 100 des cas [3, 11, 18, 35, 42]. Ces kystes sont fréquemment révélés par un traumatisme crânien qui peut d'ailleurs les compliquer : Auer [6] décrit 5 HSD sur 9 kystes. Lena [35] a observé 12 complications intracrâniennes sur 17 cas révélés par un traumatisme crânien souvent bénin au départ.

Les crises épileptiques ou plus souvent l'épilepsie, qu'elle soit généralisée ou temporale, sont fréquemment révélatrices : 20 à 30 p. 100 suivant les auteurs [1, 11, 12, 34, 35]. La macrocranie fréquente chez le nourrisson est souvent associée à une voûssure temporale caractéristique dont la fréquence varie de 14 à 68 p. 100 des cas [4, 11, 25, 43]. Un retard psychomoteur est rarement mentionné dans la littérature : Sato [49] indique que 27 p. 100 de ses patients ont un QI inférieur à 70.

Examens complémentaires

L'électroencéphalogramme (EEG) peut montrer des anomalies particulièrement dans les formes révélées par une épilepsie. Ainsi dans notre expérience, 47 p. 100 avaient un EEG normal, 28 p. 100 une asymétrie entre les deux hémisphères, 13 p. 100 des anomalies diffuses et 12 p. 100 des signes irritatifs.

Le scanner cérébral permet facilement d'affirmer le diagnostic en mettant en évidence une image hypodense entre l'os et le cerveau, isodense au LCR et ne prenant pas le contraste [19, 20]. La forme et le volume du kyste sont très variables, depuis le petit kyste généralement ovalaire de la partie interne de la petite aile du sphénoïde, au kyste quadrangulaire en passant par le kyste arrondi, sous tension, ayant un effet compressif et enfin le kyste rompu ou accompagné d'un épanchement sanguin sous-dural et/ou intra-kystique avec des signes d'HIC.

La résonance magnétique nucléaire n'est pas d'un appoint fondamental pour le diagnostic de ces kystes, mais elle permet une meilleure étude morphologique et permet dans de rares cas de voir si le kyste est communiquant.

Traitement

Le traitement des kystes temporo-sylviens reste l'objet de controverses permanentes entre les partisans d'un traitement systématique dès lors qu'ils sont diagnostiqués [27, 49] à cause du risque de rupture ou d'hématome, et ceux qui pensent qu'il ne faut traiter que les kystes symptomatiques [12, 34, 35].

Les méthodes de traitement sont également très controversées. Certains auteurs recommandent la dérivation kysto-péritonéale [4, 12, 50] qui est simple et presque toujours efficace, mais elle est grevée de complications mécaniques et se complique d'une « shunt-dépendance » [13, 35]. D'autres auteurs préfèrent réaliser une membranectomie avec ouverture des citernes basales pour faire communiquer les espaces arachnoïdiens [14, 17-20, 26, 35, 36] afin d'éviter une dérivation définitive (Figure 5-38). Cela est possible dans 68 à 95 p. 100 des cas [19, 20, 45]. Plus récemment, le développement de la neurochirurgie « *minimaly invasive* » par endoscopie fait préférer cette technique par quelques auteurs [10, 15].

Kystes suprasellaires

Beaucoup plus rares que les kystes temporo-sylviens ; Pierre-Kahn [44] en 1990 n'en retrouvait que 106 cas décrits dans la littérature.

Sur le plan anatomopathologique, il faut distinguer les véritables kystes arachnoïdiens, invagination de la membrane de Lilliequist dans le 3e ventricule, des kystes glio-épendymaires qui se développent dans le 3e ventricule à partir du plancher de celui-ci. Ces derniers ont une membrane beaucoup plus épaisse, plus vascularisée qui peut être difficile à perforer. Notre expérience de l'abord direct de 15 de ces kystes nous a montré que leur fréquence était la même [35].

La régression spontanée de ces kystes est possible [38].

Aspects cliniques

Les progrès du diagnostic anténatal (Figure 5-39a) permettent actuellement dans un nombre relativement important de cas un diagnostic avant la naissance [24, 28, 44]. Les manifestations cliniques les plus habituelles sont fréquemment dues à l'hydrocéphalie (80 p. 100 des cas). Comme ils sont découverts le plus souvent chez le nourrisson, la macrocranie est le signe le plus habituel. Chez

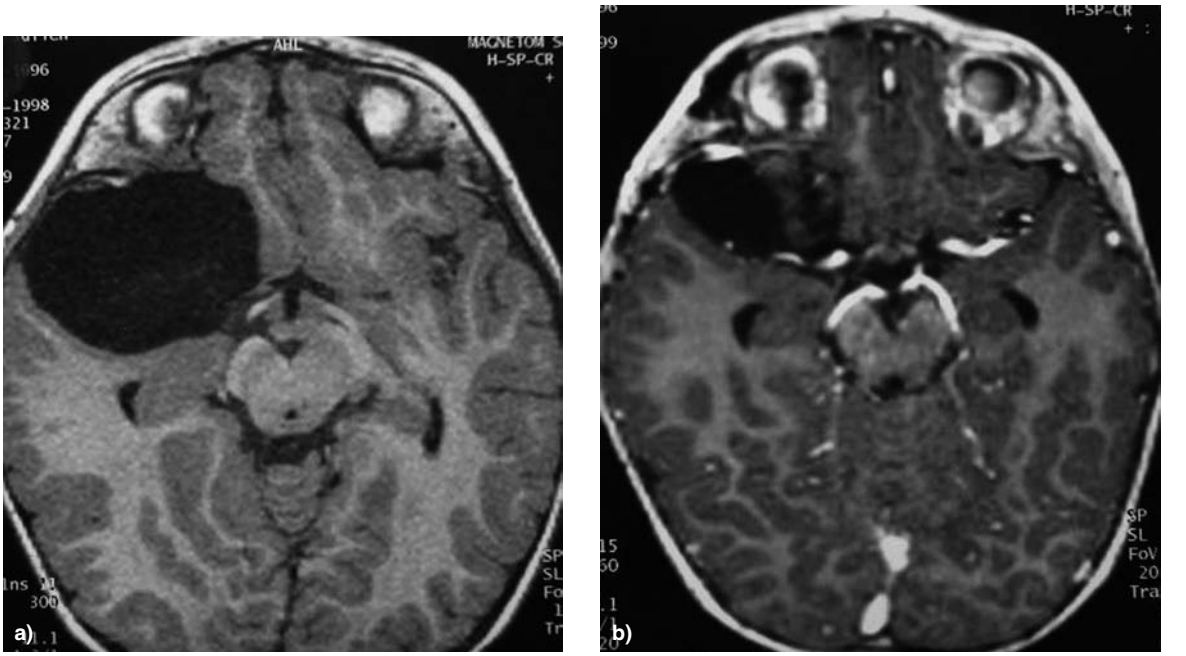


FIGURE 5-38. – **a)** Kyste temporo-sylvien droit (IRM avant membranectomie). **b)** IRM un an après membranectomie montrant une réduction importante du volume du kyste.

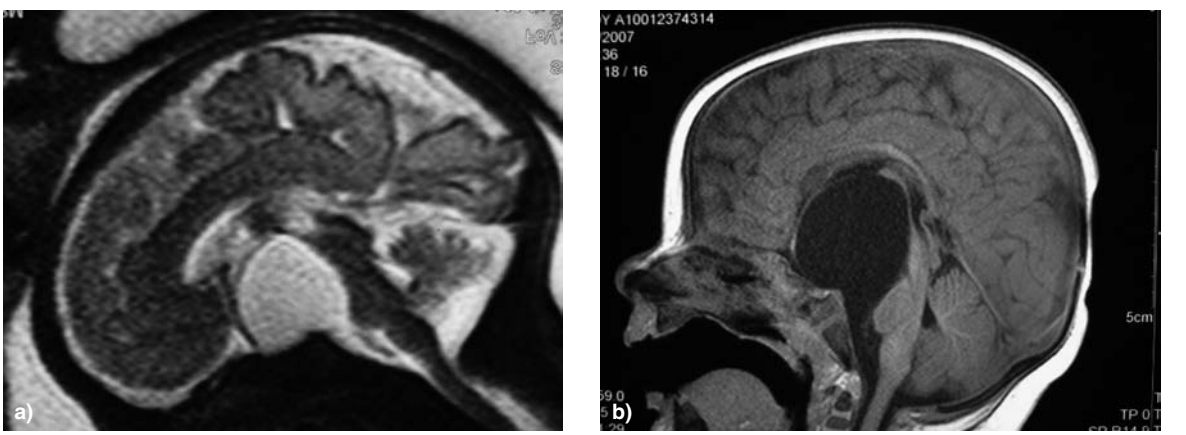


FIGURE 5-39. – **a)** IRM anténatale à 28 SA montrant un kyste suprasellaire. **b)** Même enfant : IRM à 3 mois de vie.

l'enfant plus grand, il peut s'agir de signe d'hypertension intracrânienne.

Les signes de compression du tronc cérébral, rarement décrits dans la littérature, à type de spasticité, tremblement, ataxie, seraient très fréquents pour Pierre-Kahn [44]. Des mouvements pendulaires de la tête (« *bobble head doll syndrom* ») très évocateurs de ces kystes seraient en fait rares : 10 p. 100 des cas dans la littérature [2], nous les avons observés seulement une fois sur 27 cas.

Les manifestations endocriniennes de ces kystes sont connues depuis la publication de Faris en 1971 [16]. Cependant leur fréquence est diversement appréciée : de 10 à 60 p. 100 des cas suivant les séries [27, 44]. La puberté précoce est le signe le plus habituel chez le jeune enfant [32, 44], l'hypopituitarisme s'observe chez l'enfant plus grand. La fréquence relative de ces manifestations impose de réaliser un bilan de l'axe hypothalamo-hypophysaire avant de les traiter.

Imagerie

Le diagnostic des kystes suprasellaires a été transformé par l'avènement du scanner cérébral qui a mis en évidence l'aspect caractéristique de « tête de Mickey » (image arrondie médiane, de même densité que le LCR, bordée par des ventricules latéraux très dilatés). L'IRM permet un bilan plus précis [31], particulièrement l'IRM de flux qui permet de distinguer les véritables kystes arachnoïdiens des kystes glio-épendymaires (Figure 5-39b).

Traitement

Le traitement des kystes suprasellaires a beaucoup évolué durant les 25 dernières années. L'abord direct de ces kystes a pendant longtemps été préconisé pour réaliser une résection la plus complète possible des membranes ou une cystectomie [2, 27], puis la marsupialisation du kyste dans les cavités ventriculaires ou les citernes en utilisant l'abord percutané sous radioscopie pour réaliser une ventriculo-kystostomie [44]. Depuis une quinzaine d'années, l'abord endoscopique s'est développé. Il permet sous contrôle de la vue de réaliser une ventriculo-kysto-cysternostomie. C'est actuellement la méthode de traitement recommandée de ces kystes [9, 10, 13, 24, 28, 30, 57]. Les contrôles IRM avec images de flux permettent de vérifier à distance de l'intervention que la stomie est bien fonctionnelle et que l'aqueduc de Sylvius est à nouveau perméable [13].

KYSTES DE LA FOSSE POSTÉRIEURE

Nous excluons de cette étude les malformations de Dandy-Walker et de « Dandy-Walker variant » dont la formation est liée à un trouble du développement du rhombencéphale [46].

Arai [5] a classé ces kystes en trois types en fonction de leur localisation : les kystes rétrocérébelleux qui sont les plus fréquents, les kystes cérébelleux hémisphériques unilatéraux et les kystes développés dans l'angle pontocérébelleux. De la même façon que les kystes suprasellaires, ces kystes peuvent être de véritables kystes arachnoïdiens, mais l'on rencontre également des kystes glio-épendymaires [40] et seul l'examen anatomopathologique de leur paroi permet en fait de les différencier.

Aspects cliniques

Souvent découverts de manière fortuite chez l'adulte, chez le nourrisson c'est fréquemment l'augmentation anormale du périmètre crânien associée à une voussure occipitale unilatérale lorsque le kyste siège dans l'angle pontocérébelleux qui en permet la découverte ; et dans ces cas une hydrocéphalie y est habituellement associée. Chez l'enfant plus grand tout comme chez l'adulte, des vertiges, une surdité unilatérale ou une paralysie faciale peuvent être les signes révélateurs d'un kyste développé dans l'angle pontocérébelleux [21, 54]. La régression spontanée de ces kystes est exceptionnelle [41].

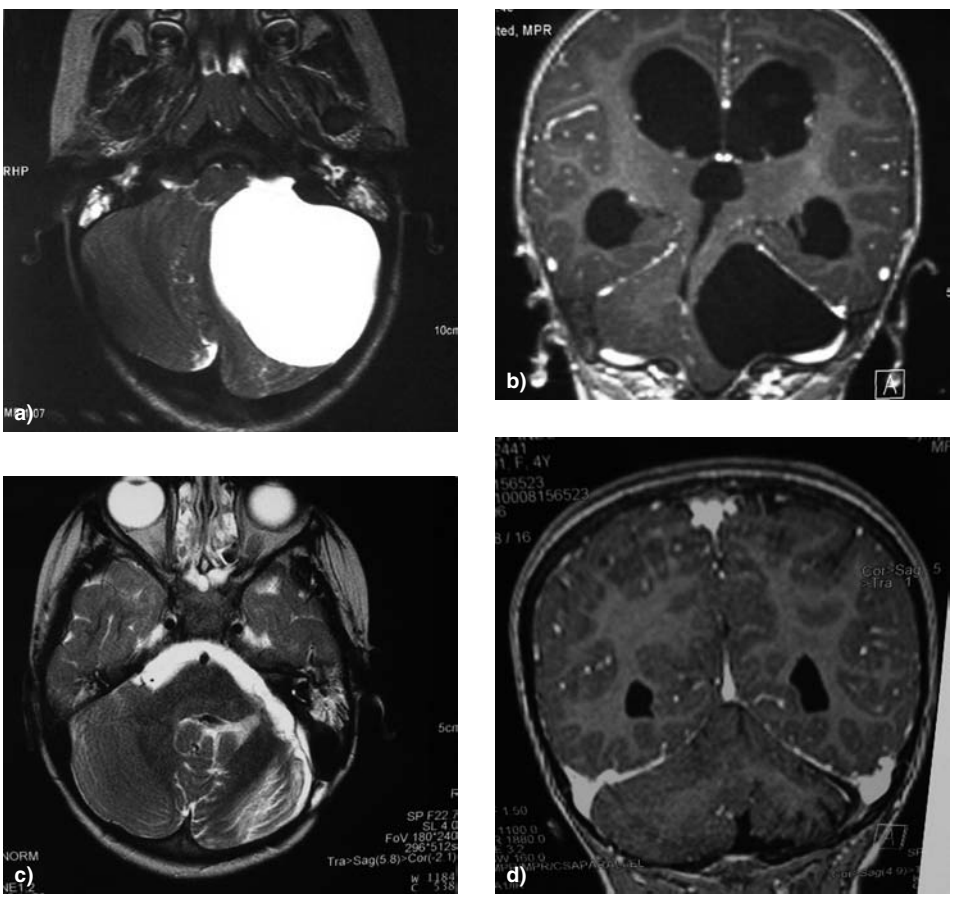


FIGURE 5-40. – IRM en coupes axiale (**a**) et coronale (**b**) : volumineux kyste développé dans l'angle pontocérébelleux gauche entraînant une hydrocéphalie. IRM en coupes axiale (**c**) et coronale (**d**) de contrôle 2 ans après la membranectomie montrant une disparition du kyste et de l'hydrocéphalie.

Imagerie

Le scanner mais surtout l'IRM permettront un bilan précis. Les images de flux permettront de déterminer s'il s'agit de kystes communicants ou non.

Traitement

Le traitement de ces kystes dépend de leur volume et de l'existence ou non de manifestations cliniques. Nous pensons qu'il ne faut traiter que les kystes symptomatiques, les kystes volumineux ou entraînant une compression ou une déformation du tronc cérébral (Figure 5-40).

Le choix de la technique dépendra de leur siège. Plusieurs méthodes ont été proposées :

– l'abord direct du kyste avec résection des membranes [21] associée ou non à une dérivation kysto-péritonéale [21, 37, 56] ;

– la dérivation kysto-péritonéale pour les kystes rétrocérébelleux [11] ;

– la dérivation ventriculo-péritonéale ou cardiaque en cas d'hydrocéphalie, associée à l'abord direct ou non du kyste [11, 39].

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J, Bauman F. Supratentorial extracerebral cysts in infants and children. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1975, *38* : 57-68.
2. Albright L. Treatment of bobble-head doll syndrome by transcallosal cystectomy. Neurosurgery 1981, *8* : 593-595.
3. Albuquerque FC, Giannotta SL. Arachnoid cyst rupture producing subdural hygroma and intracranial hypertension : case reports. Neurosurgery, 1997, *41 (4)* : 951-955.
4. Arai H, Sato K, Wachi A et al. Arachnoid cysts of the middle cranial fossa : experience with 77 patients who were treated with cystoperitoneal shunting. Neurosurgery, 1996, *39 (6)* : 1108-1112.
5. Arai H, Sato K. Posterior fossa cysts : Clinical, neuroradiological and surgical features. Child's Nerv Syst, 1991, *7* : 156-164.
6. Auer LM, Gallhofer B, Ladurner G et al. Diagnosis and treatment of middle fossa arachnoid cysts and subdural hematomas. J Neurosurg, 1981, *54* : 366-369.
7. Bandhari YS. Non-communicating supratentorial sub-arachnoid cysts. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972, *35* : 763-770.
8. Bengochea FG, Blanco FL. Arachnoid cyst of cerebellopontine angle. J Neurosurg, 1955, *12* : 66-71.
9. Camaert J, Abdullah J, Calliauw L et al. Endoscopic treatment of suprasellar arachnoid cysts. Acta Neurochir, 1992, *119* : 68-73.
10. Choi JU, Kim DS, Huh R. Endoscopic approach to arachnoid cyst. Childs Nerv Syst, 1999, *15 (6-7)* : 285-291.
11. Choux M, Yanez A. Arachnoid cyst. *In* : Disorder of the developping nervous system. diagnosis and treatment. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1986 : 175-189.
12. Ciricillo SF, Cogen PH, Harsh GR, Edwards MSB. Intracranial arachnoid cysts in children. A comparison of the effects of fenestration and shunting. J Neurosurg, 1991, *74* : 230-235.
13. Decq P, Brugières P, Le Guérinel C et al. Percutaneous endoscopic treatment of suprasellar arachnoïd cysts : Ventriculocystostomy or ventriculocystocysternostomy ? Technical note. J Neurosurg, 1996, *84*, *4* : 696-701.
14. Di Rocco C, Caldarelli M, Ceddia A. Incidence, anatomical distribution and classification of arachnoid cysts. *In* : AJ Raimondi, M Choux, C Di Rocco. Intracranial cyst lesions, New York, Springer, 1993 : 101-111.
15. Elhammady MS, Bathia S, Raghaeb J. Endoscopic fenestration of middle fossa arachnoid cysts : a technical description and case series. Pediatr Neurosurg, 2007, *43 (3)* : 209-215.
16. Faris AA, Bale GF, Cannon B. Arachnoid cyst of the third ventricle with precocious puberty. South Med J 1971, *64* : 1139-1142.
17. Fewel ME, Levy ML, McComb JG. Surgical treatment of 95 children with 102 intracranial arachnoid cysts. Pediatr Neurosurg, 1996, *25 (4)* : 165-173.
18. Galarza M, Pomata HB, Pueyrredón F et al. Symptomatic supratentorial arachnoid cysts in children. Pediatr Neurol, 2002, *27 (3)* : 180-185.
19. Galassi E, Gaist G, Giuliani G et al. Arachnoid cysts of the middle cranial fossa : experience with 77 cases treated surgically. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1988, *42* : 201-204.
20. Galassi E, Piazza G, Gaist G, Frank F. Arachnoid cysts of the middle cranial fossa : A clinical and radiological study of 25 cases treated surgically. Surg Neurol, 1980, *14* : 211-219.
21. Galassi E, Tognetti F, Frank F et al. Infratentorial arachnoid cyst. J Neurosurg, 1985, *63* : 210-217.
22. Go KG, Houthoff HJ, Blaauw EH et al. Arachnoid cysts of the sylvian fissure : Evidence of fluid secretion. J Neurosurg, 1984, *60* : 803-810.
23. Go KG, Houthoff HJ, HartsuikerJ et al. Fluid secretion in arachnoid cysts as a clue to cerebrospinal fluid absorption at the arachnoid granulation. J Neurosurg, 1986, *65* : 642-648.
24. Golash A, Mitchell G, Mallucci C et al. Prenatal diagnosis of suprasellar arachnoid cyst and postnatal endoscopic treatment. Childs Nerv Syst, 2001, *17 (12)* : 739-742.
25. Hayashi T, Anegawa S, Honda E et al. Clinical analysis of arachnoid cysts in the middle fossa. Neurochirurgia (Stuttgart), 1979, *22* : 201-210.
26. Helland CA, Wesre K. A population-based study of intracranial arachnoid cysts : clinical and neuroimaging outcomes following surgical cyst decompression in children. J Neurosurg, 2006, *105* : 385-390.
27. Hoffman AJ, Hendrick EB, Humphreys RP et al. Investigation and management of suprasellar arachnoid cysts. J Neurosurg, 1982, *57* : 597-602.
28. Isik U, Ozek MM. Endoscopic treament of in utero diagnosed suprasellar arachnoid cyst and development of salt wasting. Minim Invasive Neurosurg, 2007, *50* : 243-2430.
29. Kato M, Nakada Y, Ariga N et al. Prognosis of four cases of primary middle fossa arachnoid cyst in children. Child's Brain, 1980, *7* : 195-204.
30. Kirollos RW, Javadpour M, May P et al. Endoscopic treatment of suprasellar and third ventricle-related arachnoid cysts. Childs Nerv Syst, 2001, *17 (12)* : 713-718.
31. Kollias SS, Barkovich AJ, Edwards MS. Magnetic resonance analysis of suprasellar tumors of childhood. Pediatr Neurosurg, 1991-92, *17* : 284-303.
32. Kumar R, Singhal N. Suprasellar arachnoid cyst with delayed puberty. Indian Pediatr, 2007, *44 (11)* : 858-860.
33. Kuntzer TH, Assal G, De Tribolet N. Kystes arachnoidiens intracrâniens supratentoriels. Neurochirurgie, 1986, *32* : 235-341.
34. Lena G, Genitori L, Choux M. Kystes arachnoidiens. *In* : F Cohadon. Tumeurs du système nerveux et des enveloppes. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1989 : 470-480.
35. Lena G, Erdlinger P, van Calenberg F et al. Les kystes arachnoidiens temporo-sylviens chez l'enfant : Revue de 75 cas dont 47 ont été opérés et étude comparative entre la membranectomie avec ouverture des citernes et la dérivation kysto-péritonéale. Neurochirurgie, 1996, *42* : 29-34.
36. Levy ML, Wang M, Aryan HE et al. Microsurgical keyhole approach for middle fossa arachnoid cyst fenestration. Neurosurgery, 2003, *53 (5)* : 1138-1144.
37. Marin-Sanabria EA, Yamamoto H, Nagashima T et al. Evaluation of the management of arachnoid cyst of posterior fossa in pediatric population : experience over 27 years. Childs Nerv Syst, 2007, *23 (5)* : 535-542.
38. Moon KS, Lee JK, Kim JH et al. Spontaneous diappearance of a suprasellar arachnoid cyst : case report and review of the literature. Childs Nerv Syst, 2007, *23 (1)* : 99-104.
39. Mori K, Hayashi I, Handa H. Infratentorial retrocerebellar cyst. Surg Neurol, 1977, *7* : 135-142.
40. Nakase H, Ohnishi H, Touho H, Karasawa J. Large ependymal cyst of the cerebello-pontine angle in a child. Brain Dev, 1994, *16* : 260-263.

41. Pandey P, Tripathi M, Chandra PS et al. Spontaneous decompression of a posterior fossa arachnoid cyst : a case report. Pediatr Neurosurg, 2001, *35 (3)* : 162-163.
42. Parsch CS, Krauss J, Hofmann E et al. Arachnoid cysts associated with subdural hematomas and hygromas : analysis of 16 cases, long-term follow-up, and review of the literature. Neurosurgery, 1997, *40 (3)* : 483-490.
43. Pascual-Castroviejo I, Roche MC. Primary intracranial arachnoid cysts. A study of 67 childhood cases. Child's Nerv Syst, 1991, *7* : 257-263.
44. Pierre-Kahn A, Capelle L, Brauner R et al. Presentation and management of suprasellar arachnoid cysts. Review of 20 cases. J Neurosurg, 1990, *73* : 355-359.
45. Raffel C, McComb GJ. To shunt or to fenestrate : Which is the best surgical treament for arachnoid cysts in pediatric patients ? Neurosurg, 1988, *23* : 338-342.
46. Raybaud C. Cystic malformation of the posterior fossa. Abnormalities associated with the development of the roof of the fourth ventricle and adjacent meningeal structures. J Neuroradiol, 1982, *9* : 103-133.
47. Rengachary SS, Watanabe I, Brackett CE. Ultrastructure and pathogenesis of intracranial arachnoid cysts. J Neuropathol Exp Neurol, 1981, *40* : 61-83.
48. Robinson RG. The temporal lobe agenesis syndrome. Brain, 1964, *87* : 87-106.
49. Sato K, Shimoji T, Yagushi K et al. Middle fossa arachnoid cyst : Clinical, neuroradiological and surgical features. Child's Brain, 1983, *10* : 301-316.
50. Serlo W, Wendt L, Heikkinen E et al. Shunting procedures in the management of intracranial cerebrospinal fluid cyst in infancy and childhood. Acta Neurochir, 1985, *76* : 111-116.
51. Starkman SP, Brown TC, Linell EA. Cerebral arachnoid cysts. J Neuropathol Exp Neurol, 1958, *17* : 484-500.
52. Takizawa H, Sugiura K, Kudi C et al. Spontaneous disappearance of a middle fossa arachnoid cyst : a case report. No To Shinkei, 1991, *43 (10)* : 987-989.
53. Taveras JM, Wood EH. Diagnostic neuroradiology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1976.
54. Thinakara-Rajan, Janjua A, Srinivasan V. Posterior fossa arachnoid cyst presenting with isolated sensorineural hearing loss. J Laryngo Otol, 2006, *120 (11)* : 979-982.
55. Tiberin P, Gruszkiewicz J. Chronic arachnoidal cysts of the middle cranial fossa and their relation to trauma. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1961, *24* : 86.
56. Tsuboi Y, Hamada H, Hayashi N et al. Huge arachnoid cyst in the posterior fossa : controversial discussion for selection of the surgical approach. Childs Nerv Syst, 2005, *21 (3)* : 259-261.
57. Wang JC, Heier L, Souweidane MM. Advances in the endoscopic management of suprasellar arachnoid cysts in children. J Neurosurg, 2004, *100 (5 Suppl Pediatrics)* : 418- 426.

6

HYDROCÉPHALIES

F. PINTON et G. PONSOT

DÉFINITION

L'hydrocéphalie est caractérisée par un trouble de la circulation du liquide céphalorachidien (LCR) provoquant l'accumulation intraventriculaire de LCR et entraînant une dilatation ventriculaire progressive [24]. Elle reconnaît une multitude d'étiologies.

L'incidence des hydrocéphalies en pédiatrie a diminué ces 20 dernières années dans les pays développés [11]. Les causes en sont multiples. Les progrès de la neuroradiologie avec l'IRM [5] ont permis, et ceci quel que soit l'âge, d'établir des diagnostics plus précis, de mieux préciser le mécanisme en cause, d'identifier plus complètement les lésions associées et d'améliorer la surveillance des dilatations ventriculaires réduisant d'autant la pose de dérivations inutiles. Le diagnostic anténatal a diminué la fréquence de certaines malformations cérébrales nécessitant la pose d'un shunt, principalement les anomalies de fermeture du tube neural. Une meilleure prise en charge de la grande prématurité a diminué l'incidence des hémorragies intraventriculaires, cause importante d'hydrocéphalies chez ces enfants. Mais à côté de ces progrès, les complications, essentiellement mécaniques et infectieuses, liées aux dérivations n'ont pas sensiblement diminué depuis une trentaine d'années malgré l'arrivée sur le marché de valves de plus en plus performantes [12].

SÉCRÉTION, CIRCULATION, RÉABSORPTION DU LCR : PHYSIOLOGIE

Les mécanismes de la sécrétion et de la circulation du LCR sont assez bien connus depuis de nombreuses années [24]. La sécrétion est essentiellement assurée (dès la fin du deuxième mois de la vie intra-utérine) par les plexus choroïdes et le revêtement épendymaire des ventricules, mais environ 20 p. 100 de la quantité totale sécrétée proviennent des espaces sous-arachnoïdiens cérébraux et spinaux. Chez le nourrisson la production de LCR est de 0, 1 ml/min (soit 140 ml/j), alors que le volume total est de 10 à 60 ml.

La circulation s'effectue d'abord dans le secteur ventriculaire : des ventricules latéraux vers le III^{e} ventricule (par les trous de Monro), puis du III^{e} ventricule vers le IV^{e} en passant par l'aqueduc de Sylvius. De là, le LCR regagne le secteur péricérébral (espaces sous-arachnoïdiens et citernes) par les trous de Magendie et de Luschka au niveau du toit du IV^{e} ventricule. La circulation dans ce secteur se termine au niveau du sinus longitudinal supérieur. Les mécanismes intimes de cette circulation du LCR sont encore imparfaitement connus, mais elle est liée, au moins en partie, au gradient qui existe entre la pression du LCR et la pression veineuse au niveau des sinus.

En revanche, les mécanismes de réabsorption du LCR sont moins connus [21]. Pendant longtemps on a pensé que la réabsorption était assurée principalement par les villosités arachnoïdiennes (granulations de Pacchioni) à travers la paroi des sinus veineux, essentiellement le sinus longitudinal supérieur, et celles des grosses veines de la surface cérébrale ; cette réabsorption vers le torrent circulatoire se faisant en raison des différences de pression hydrostatique et oncotique entre le LCR et le sang. Plus récemment on a mis en évidence que près de 50 p. 100 du LCR serait réabsorbé au niveau des canaux lymphatiques, en particulier des canaux lymphatiques nasaux à travers la lame criblée. Une anomalie de ce mécanisme

de réabsorption pourrait jouer un rôle important dans la genèse des hydrocéphalies et de l'hypertension intracrânienne aiguë idiopathique. Enfin, il existe un troisième site de réabsorption qui n'interviendrait qu'en cas d'augmentation de pression du LCR, la réabsorption transépendymaire où le LCR passe des ventricules dans l'espace extracellulaire de la substance blanche périventriculaire à travers l'épendyme.

MÉCANISME DES HYDROCÉPHALIES [24]

Une hydrocéphalie peut être liée à :

– un obstacle sur les voies d'écoulement du LCR, mécanisme le plus souvent en cause. Le blocage peut se situer au niveau de l'espace ventriculaire (*hydrocéphalie non communicante*) et particulièrement des passages rétrécis : trous de Monro (dilatation ventriculaire unilatérale), aqueduc de Sylvius (dilatation triventriculaire alors que le IV^{e} ventricule est de petite taille) ou trous de Magendie et de Luschka ;

– un trouble de la réabsorption plus rarement (*hydrocéphalie communicante*), soit par obstruction ou destruction des granulations de Pacchioni (post-hémorragique ou post-méningitique), soit par augmentation de la pression veineuse inversant le gradient de pression LCR/sang ;

– exceptionnellement, un excès de sécrétion de LCR en cas de tumeur des plexus choroïdes (papillome) à l'origine d'une hyperproduction de LCR anormal, particulièrement riche en protéines.

En fait, certaines hydrocéphalies restent encore inexpliquées. Dans certains cas, malgré un blocage indiscutable, la production du LCR se réduit au cours de l'évolution ce qui expliquerait la stabilisation spontanée de certaines hydrocéphalies.

ASPECTS DIAGNOSTIQUES

L'hydrocéphalie peut s'observer chez l'enfant à tout âge, mais il est indispensable en pratique de distinguer les formes anténatales, néonatales, les formes du nourrisson et celles du grand enfant. Elles s'opposent par leur fréquence relative, leurs aspects cliniques et leur pronostic. L'incidence de cette pathologie, estimée à 0,53 pour 1 000 naissances, est en baisse depuis ces quinze à vingt dernières années [11, 15, 16].

L'IRM avec ses différentes séquences [5], en particulier l'étude des flux, est actuellement l'examen principal pour confirmer le diagnostic d'hydrocéphalie, essayer de préciser son mécanisme, identifier les malformations cérébrales et extracérébrales associées, suivre l'évolution, et cela quel que soit l'âge, de la période fœtale au grand enfant. En dehors des valves à pression d'ouverture réglable qui se dérèglent lors de l'examen, la présence de matériel de dérivation ventriculaire n'est pas une contre-indication à l'IRM ; cependant, la présence de certains composants métalliques dans certaines valves est à l'origine d'artéfacts pouvant rendre l'examen ininterprétable.

Hydrocéphalies fœtales de diagnostic anténatal

Le diagnostic d'hydrocéphalie fœtale est suspecté devant la découverte d'une ventriculomégalie qui correspond à l'élargissement des trois cornes mesurées au niveau du carrefour. Une mesure supérieure à 10 mm est considérée comme un signe d'appel quel que soit le terme. L'appellation d'hydrocéphalie est réservée aux dilatations ventriculaires évolutives qui ne pourront être affirmées que par des examens échographiques répétées [indispensables pour valider la dilatation, apprécier son évolutivité, la rapporter au diamètre bipariétal et au périmètre crânien (PC)] [25].

L'échographie est l'examen le plus simple pour suspecter le diagnostic mais elle est insuffisante pour détecter les malformations associées [29], et l'IRM est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hydrocéphalie, préciser son mécanisme et identifier les lésions associées indispensables à connaître pour le pronostic [25].

Les étiologies sont multiples [9, 25, 26], les plus fréquentes sont malformatives [27, 28] et plus rarement acquises. Le diagnostic anténatal a diminué de façon importante la fréquence des malformations cérébrales, en particulier les anomalies de fermeture du tube neural.

Les aspects diagnostiques et la conduite à tenir devant une hydrocéphalie fœtale, particulière tant sur le plan médical que pour l'accompagnement des familles [9, 25, 26], sont envisagés dans le chapitre 10.

Hydrocéphalies néonatales

Ce sont celles qui apparaissent dès la naissance (hydrocéphalies congénitales) ou qui se révèlent dans le premier mois de la vie.

Diagnostic

Les formes congénitales qui n'ont pas fait l'objet d'un dépistage anténatal se révèlent dès la naissance par une macrocéphalie, parfois responsable d'un accouchement dystocique, accompagnée de signes d'hypertension intracrânienne (HIC) : bombement de la fontanelle, disjonction des sutures, dilatation des veines du scalp. Le diagnostic, évident cliniquement, sera confirmé par l'échographie transfontanellaire, complétée si nécessaire pour affiner la recherche étiologique par un scanner et surtout par une IRM.

Ailleurs, l'hydrocéphalie d'origine périnatale se constitue pendant les premiers jours ou les premières semaines de vie. Dans ces cas, chez les sujets à risque (après hémorragie cérébroméningée ou infection méningée néonatale), le dépistage doit être précoce et systématique par examens échographiques répétés (Figure 6-1). Ils permettent de révéler l'existence d'une dilatation ventriculaire avant l'apparition des premiers signes cliniques (augmentation du PC, tension de la fontanelle). C'est à ce stade que doit être fait le diagnostic et que la décision thérapeutique doit être prise.

Étiologies

Les étiologies des hydrocéphalies congénitales sont celles de la période fœtale (*voir* chapitre 10).



FIGURE 6-1. – Hydrocéphalie post-hémorragique en échographie.

Les hydrocéphalies acquises pendant la période néonatale sont essentiellement post-hémorragiques [1]. Chez le prématuré de poids de naissance inférieur à 1 500 g, le pourcentage de survenue d'une hémorragie intraventriculaire est en diminution et serait de 20 à 40 p. 100 selon les séries. Environ 30 p. 100 des enfants vont développer une hydrocéphalie dont le dépistage doit être précoce et systématique [1, 13].

Chez l'enfant à terme, une hémorragie arachnoïdienne primaire (de cause le plus souvent traumatique) peut être à l'origine d'une hydrocéphalie par blocage des citernes de la base. Elle impose la même surveillance échographique.

Les méningites néonatales sont plus rarement responsables d'hydrocéphalies qui se révèlent plus tardivement chez le nourrisson.

Hydrocéphalies du nourrisson

C'est la période au cours de laquelle se révèle la majorité des hydrocéphalies (moyenne d'âge 3 mois) [22]. Elles peuvent apparaître après un intervalle libre de quelques semaines.

Diagnostic

Il peut être évoqué très précocement devant une augmentation excessive du PC, sachant que celui-ci croît en moyenne de 1 cm par mois pendant la première année de vie. On peut être alerté par une macrocrânie (PC supérieur à +2 DS) ou par une accélération de la croissance du PC (croisement des courbes successives de percentiles). Cette exagération de la croissance crânienne précède l'apparition des autres signes cliniques. Chez les sujets à risque (après hémorragie ou méningite), l'hydrocéphalie doit être dépistée systématiquement par échographies répétées qui peuvent mettre en évidence une dilatation ventriculaire débutante avant l'apparition des signes cliniques.

Actuellement, c'est à ce stade que doit être évoqué le diagnostic d'hydrocéphalie, avant l'installation de la période d'état où il devient alors évident. L'aspect de l'enfant est caractéristique : le crâne est volumineux, la fontanelle bombée, la peau luisante, tendue et parcourue de veines épicrâniennes dilatées, les sutures disjointes sont palpables. La face, normale, paraît atrophique. Les yeux sont en « coucher de soleil ».

Des signes fonctionnels sont notés à type de vomissements, de refus alimentaire, de troubles du comportement (agitation ou au contraire somnolence). L'examen neurologique retrouve une hypertonie des membres avec hyperréflexie, associée à une hypotonie axiale le plus souvent. On peut observer un tremblement fin des extrémités et une hyperexcitabilité. Enfin, on assiste à un arrêt et même à une régression des acquisitions psychomotrices.

Les *explorations neuroradiologiques* sont indispensables pour affirmer l'hydrocéphalie et parfois identifier sa cause.

Tant que la fontanelle antérieure est perméable, l'échographie transfontanellaire est un examen simple, fiable, d'une totale innocuité et d'une grande maniabilité (elle peut être faite au lit du malade). C'est, chez le nourrisson, l'examen le plus utile en première intention [20].

L'IRM est indispensable et supérieure au scanner pour le diagnostic, pour préciser le mécanisme et rechercher les lésions associées [5]. L'angio-IRM n'est justifiée que dans les rares cas de suspicion d'une malformation artérioveineuse (anévrisme de la veine de Galien).

Le Doppler des artères cérébrales, qui permet chez le nourrisson d'étudier la circulation cérébrale de manière non invasive, est plus rarement pratiqué [17].

D'*autres examens complémentaires* seront demandés en fonction des données de la clinique et des explorations neuroradiologiques.

Le fond d'œil montre rarement un œdème papillaire en raison de l'extensibilité de la boîte crânienne à cet âge. En revanche, la constatation de lésions choroïdiennes, d'une microphtalmie ou d'une cataracte garde toute sa valeur pour une orientation étiologique.

Un examen radiologique du squelette complet, des explorations génétiques, etc., peuvent s'avérer indispensables en particulier dans les hydrocéphalies inexpliquées, surtout s'il existe des signes dysmorphiques associés.

Enfin, l'évaluation neuropsychologique est un élément essentiel de l'examen d'un enfant hydrocéphale [6]. Certains troubles se rencontrent particulièrement dans cette pathologie : troubles visuo-spatiaux, de l'attention, de la compréhension syntaxique contrastant avec une fluence verbale accrue (*cocktail party syndrome*), troubles de la latéralisation. La stagnation du développement peut aider à prendre une décision opératoire dans les cas de dilatation d'indication limite.

Diagnostic différentiel

Il ne peut en règle être précisé que par les examens neuroradiologiques (échographie, scanner, IRM).

COLLECTIONS PÉRICÉRÉBRALES

Elles constituent le premier diagnostic à éliminer car la sanction thérapeutique est différente.

Les *épanchements sous-duraux* sont un diagnostic urgent (*voir* chapitre 27).

Les *collections sous-arachnoïdiennes* ou « hydrocéphalies externes » sont connues depuis une trentaine d'années grâce à la tomodensitométrie [2]. Elles se révèlent le plus souvent chez le jeune nourrisson de sexe masculin (entre 3 et 6 mois) par une macrocrânie à prédominance frontale avec croissance excessive du périmètre crânien. L'examen clinique et le développement psychomoteur sont le plus souvent normaux. On peut noter une tension de la fontanelle très inconstante ou un retard postural lié à une hypotonie axiale. L'échographie objective la dilatation des espaces sous-arachnoïdiens avec élargissement de la scissure inter-hémisphérique, alors que les ventricules sont normaux ou peu dilatés.

L'IRM affirme le diagnostic en montrant une image antérieure bifrontale de même signal que celui du LCR, l'élargissement des espaces sous-arachnoïdiens seulement dans les régions antérieures (région frontale, deux tiers antérieurs de la scissure inter-hémisphérique, scissure de Sylvius), avec un aspect trop visible des sillons corticaux et des citernes de la base (Figure 6-2).

L'évolution est spontanément résolutive, en 1 à 2 ans en moyenne, dans la majorité des cas. L'abstention thérapeutique est donc la règle. Seules justifient un traitement chirurgical les hydrocéphalies externes qui s'accompagnent d'une hypertension intracrânienne (signes cliniques, mesure de pression) et/ou d'une ascension brutale avec verticalisation de la courbe du PC. Dans les cas limites, l'acétazolamide (Diamox®) éventuellement associé au furosémide (Lasilix®) permettrait de ralentir la croissance du PC [2].

Le mécanisme physiopathologique responsable de ces collections sous-arachnoïdiennes est encore mal élucidé (anomalies transitoires des mécanismes de réabsorption).

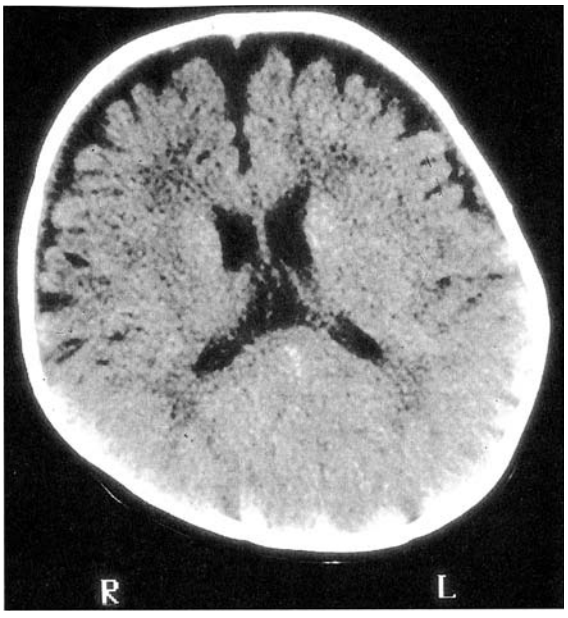


FIGURE 6-2. – Hydrocéphalie externe.

Il existe également des formes frontières avec dilatation importante des espaces sous-arachnoïdiens et dilatation ventriculaire chez des enfants ayant un retard psychomoteur et une hypotonie. Ces enfants sont souvent améliorés par une dérivation. S'agit-il d'une forme extrême de l'hydrocéphalie externe ou d'une autre entité ?

AUTRES DIAGNOSTICS

Ils ne se posent pas avec la même fréquence ni avec la même acuité.

Les *macrocrânies familiales*, présentes dès les premières semaines de la vie en dehors de tout signe clinique, doivent être citées. Outre la notion de macrocrânie évidente chez l'un des parents, la courbe de croissance du PC n'est jamais accélérée mais s'effectue parallèlement à la courbe normale dans un « couloir » supérieur. L'échographie est normale.

D'*autres macrocrânies* peuvent s'observer au cours de certaines encéphalopathies métaboliques (*voir* chapitre 18, p. 612) ou d'affections osseuses constitutionnelles. Elles s'accompagnent parfois d'une dilatation ventriculaire peu évolutive et ne constituent qu'un épiphénomène dans un syndrome complexe beaucoup plus général.

Étiologies

À cet âge, elles reconnaissent de multiples causes, le plus souvent non tumorales. Certaines sont acquises, d'autres congénitales mais à révélation tardive.

CAUSES INFECTIEUSES

Elles sont représentées par les méningites, liées à un feutrage inflammatoire des espaces sous-arachnoïdiens et des citernes de la base. Divers agents bactériens peuvent être responsables, le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* sont beaucoup plus rares depuis la vaccination. L'hydrocéphalie, tétraventriculaire, apparaît en quelques semaines ou plus rarement quelques mois (possibilité de méningites néonatales à entérobactéries surtout) après l'épisode infectieux méningé. C'est dire l'intérêt d'une surveillance clinique, voire neuroradiologique, pour le dépistage systématique de cette complication. La méningite tuberculeuse qui existe encore est responsable d'une hydrocéphalie dans un grand nombre de cas (*voir* chapitre 16).

Dans les pays d'endémie, la cysticercose est fréquemment responsable d'hydrocéphalie par obstruction des citernes de la base ou par localisation de kystes dans les ventricules.

MALFORMATIONS CÉRÉBRALES

Certaines malformations peuvent se révéler secondairement, le plus souvent dans le cours de la première année. La sténose de l'aqueduc, dans sa forme congénitale, peut ne se manifester qu'après un intervalle libre de quelques mois (Figure 6-3).

Le syndrome de Dandy-Walker se manifeste dans 70 p. 100 des cas dans la première année de vie (Figure 6-4).

Enfin, la malformation d'Arnold-Chiari surtout dans son type I, parfois dans son type II, peut se révéler dans la petite enfance.

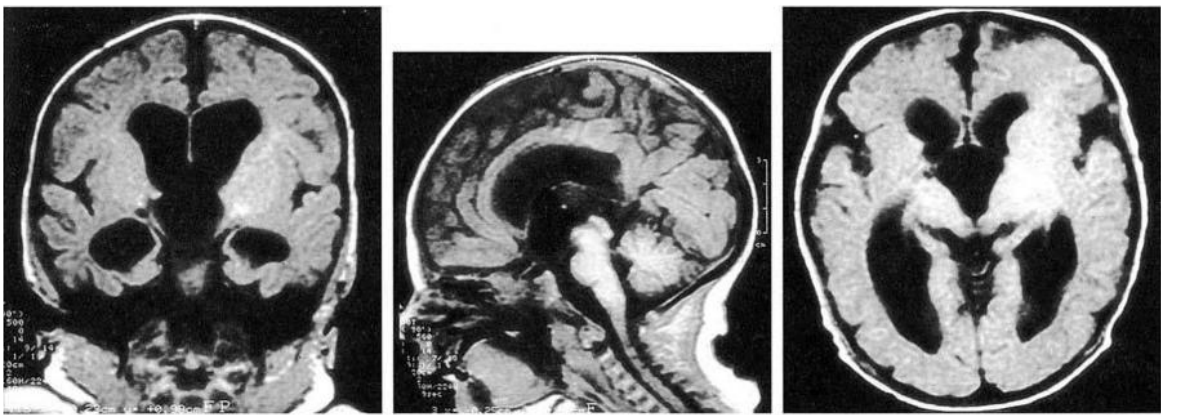


FIGURE 6-3. – Hydrocéphalie triventriculaire par sténose secondaire de l'aqueduc de Sylvius, diagnostiquée à l'âge de 2 mois chez un nourrisson ayant présenté une méningite néonatale à streptocoque B.

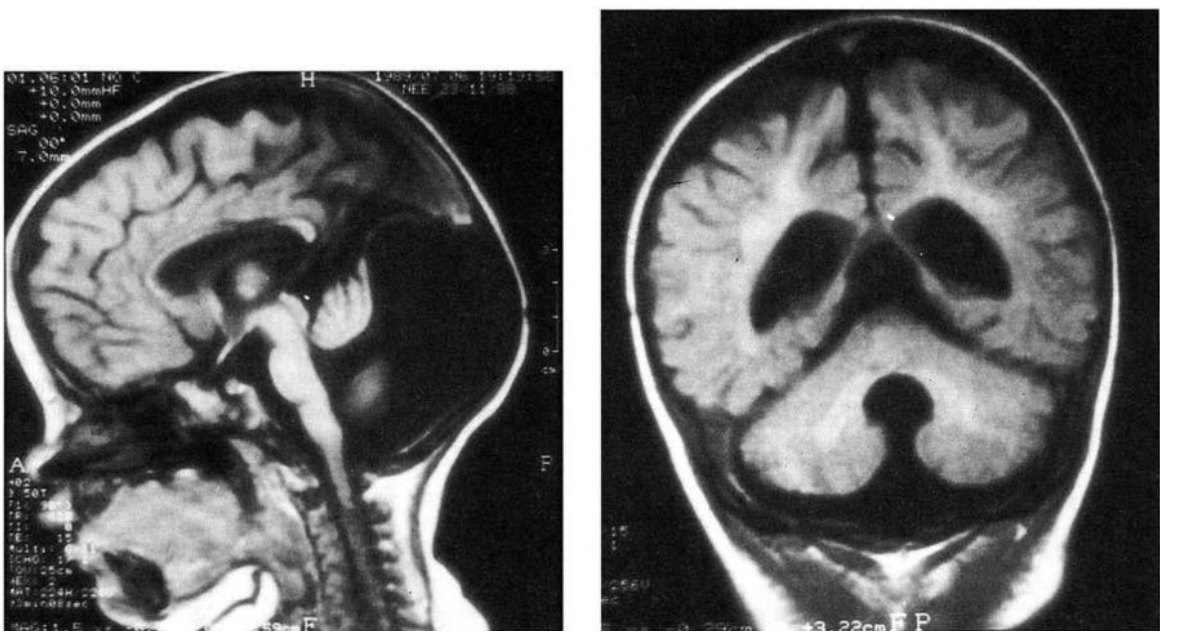


FIGURE 6-4. – Malformation de Dandy-Walker.

MALFORMATION ARTÉRIOVEINEUSE DE LA VEINE DE GALIEN

Elle se révèle chez le nourrisson par une hydrocéphalie progressive avec saillie des bosses frontales parcourues d'un lacis veineux très dilaté. Un souffle intracrânien est perçu dans la moitié des cas. Si l'insuffisance cardiaque est en règle absente à cet âge, on peut toutefois noter une cardiomégalie et un souffle systolique, témoins de l'hyperdébit créé par la fistule.

CERTAINES TUMEURS

Chez le nourrisson, elles ne représentent qu'environ 5 p. 100 de l'ensemble des causes d'hydrocéphalie. À l'inverse, les tumeurs cérébrales se révèlent souvent à cet âge par une hydrocéphalie. Il s'agit généralement d'une hydrocéphalie rapidement évolutive dont les signes d'appel sont sans particularité. Sa nature tumorale n'est révélée qu'après les examens complémentaires.

Parmi les tumeurs, le papillome des plexus choroïdes occupe une place privilégiée : la moitié des cas s'observent dans la première année de vie (Figure 6-5). Le diagnostic peut être soupçonné devant une très importante élévation de la protéinorachie, ces tumeurs s'accompagnant de l'hypersécrétion d'un LCR anormal. Il est évoqué sur l'aspect radiologique et échographique : siège intraventriculaire, présence de multiples calcifications fines, caractère souvent asymétrique de l'hydrocéphalie. L'exérèse chirurgicale de cette tumeur bénigne permet la guérison.

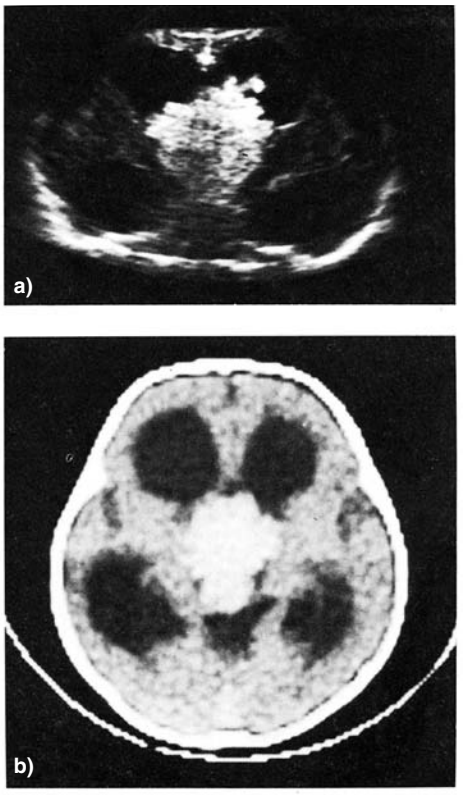


FIGURE 6-5. – Papillome des plexus choroïdes chez un nourrisson de 9 mois : **a)** échographie cérébrale ; **b)** scanner cérébral.

Les autres types de tumeurs sont de siège soit sus-tentoriel (tumeurs dysembryoplasiques, tumeurs gliales), soit plus rarement sous-tentoriel (épendymomes, médulloblastomes, astrocytomes cérébelleux) (*voir* chapitre 11).

CAUSES RARES

D'autres étiologies rares doivent être citées pour mémoire : l'hématome sous-dural qui peut s'accompagner secondairement d'une dilatation ventriculaire ; certaines hémorragies cérébroméningées le plus souvent traumatiques ; les kystes arachnoïdiens, notamment de la fosse postérieure et de la région supra-sellaire.

L'hydrocéphalie est rarement d'origine veineuse par obstacle anatomique ou fonctionnel sur la circulation veineuse cérébrale (achondroplasie, craniosténose, tumeur, thrombose sinusale, malformation artérioveineuse).

Malgré une enquête étiologique minutieuse, la cause précise de l'hydrocéphalie reste inconnue dans un pourcentage de cas variant de 10 à 30 p. 100 selon les séries.

Hydrocéphalies de l'enfant

Les formes qui concernent l'enfant de 2 à 15 ans sont de fréquence très inférieure à celles du nourrisson. Leur étiologie, tumorale le plus souvent, conditionne le pronostic et fait de l'hydrocéphalie essentiellement un signe révélateur.

Diagnostic

Les signes d'appel réalisent deux ordres de syndromes : dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'un tableau d'HIC aiguë, plus exceptionnellement d'une HIC subaiguë ou chronique.

Le *syndrome d'HIC aiguë* associe des céphalées apparaissant en fin de nuit, calmées par le lever et les vomissements qui les accompagnent souvent, parfois des douleurs abdominales qui font errer le diagnostic. Des troubles du comportement à type d'agitation, d'agressivité ou au contraire d'adynamie sont fréquents tout comme les troubles du sommeil (insomnie nocturne et somnolence diurne). Une attitude anormale de la tête (inclinaison latérale) et une raideur douloureuse de la nuque sont des signes de gravité traduisant l'engagement des amygdales cérébelleuses. En dehors des signes neurologiques de localisation en rapport avec la tumeur, une paralysie de la verticalité du regard, essentiellement vers le haut, témoigne de l'HIC (syndrome de Parinaud). Ce syndrome traduit une compression de la partie dorsale du mésencéphale (région prétectale) par une tumeur ou par l'hydrocéphalie. Le périmètre crânien est normal.

L'ensemble de ces signes impose des examens complémentaires urgents : le scanner cérébral affirme le diagnostic en montrant la dilatation ventriculaire et son caractère évolutif (hypodensité périventriculaire). Il permet aussi généralement une orientation sur l'étiologie de l'hydrocéphalie. L'IRM est indispensable pour préciser le diagnostic et son mécanisme.

Le *syndrome d'HIC subaiguë ou chronique* est beaucoup plus rarement révélateur. Parfois, l'attention est attirée par une macrocéphalie évidente (parfois plus de 5 DS). Ailleurs, il se traduit par des céphalées inconstantes, intermittentes et surtout par des troubles sensoriels à type de baisse de l'acuité visuelle. Des mouvements anormaux des globes oculaires consistant en de rapides secousses vers le bas suivies d'une lente réascension en position médiane (*ocular bobbing*) et des oscillations rapides de la tête peuvent s'observer. L'examen neurologique peut être normal. Sinon, il révèle une diplégie spastique souvent associée à une ataxie cérébelleuse (diplégie ataxique). L'examen du fond d'œil révèle une pâleur papillaire et parfois des signes d'atrophie optique. Il peut également exister des troubles endocriniens (obésité, hypogonadisme) liés à la lamination du plancher du III^{e} ventricule. L'état intellectuel est variable. Le scanner affirme le diagnostic par la dilatation ventriculaire.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose peu à cet âge.

• Le syndrome d'HIC aiguë pourrait faire envisager une *HIC aiguë idiopathique bénigne* [10], diagnostic d'élimination affirmé par la négativité des examens radiologiques (*voir* chapitre 14, p. 386).

• Le syndrome d'HIC chronique amène éventuellement à discuter certaines *macrocéphalies* (familiale, mégalencéphalie, gigantisme cérébral, maladie de surcharge) mais l'anamnèse, le tableau clinique et les examens radiologiques redressent rapidement le diagnostic.

Diagnostic étiologique

HYDROCÉPHALIES TUMORALES

Les hydrocéphalies tumorales concernent souvent des tumeurs cérébelleuses à l'origine d'un blocage de la circulation du LCR. Elles s'accompagnent d'une hydrocéphalie triventriculaire avec déformation et refoulement en avant du IV[e] ventricule. Parfois, il s'agit de tumeurs du tronc cérébral. Les tumeurs hémisphériques profondes ou celles du III[e] ventricule, beaucoup plus rares, peuvent être à l'origine d'une hydrocéphalie asymétrique (par blocage du trou de Monro) (Figure 6-6), en particulier les astrocytomes dans la maladie de Bourneville (*voir* chapitre 7, p. 173). Dans certains cas, la tumeur reste longtemps radiologiquement muette et il ne faut pas hésiter à répéter les examens radiologiques devant toute hydrocéphalie acquise, apparemment sans cause, pour ne pas passer à côté d'une telle néoformation à révélation tardive.

HYDROCÉPHALIES NON TUMORALES

Les hydrocéphalies non tumorales sont d'étiologies multiples mais très rares ou exceptionnelles pour chacune d'elles.

Certaines *malformations* peuvent se révéler tardivement après un intervalle de quelques années. Il s'agit en règle d'une sténose de l'aqueduc. Le scanner montre une dilatation du III[e] ventricule et des ventricules latéraux contrastant avec un IV[e] ventricule de taille normale ou de petite taille. L'IRM affirme le diagnostic en montrant la sténose elle-même. Il peut aussi s'agir d'une malformation de Chiari type I avec anomalie de la charnière occipito-vertébrale.

Les *causes hémorragiques ou infectieuses* sont rares à cet âge.

Les *hydrocéphalies « à pression normale »* ou *« à basse pression »*, bien décrites et connues chez l'adulte, restent exceptionnelles chez l'enfant [23].

Les signes cliniques associent une macrocéphalie toujours modérée (sans exagération de la vitesse de croissance du PC) et des signes neurologiques à type d'ataxie associée à une dégradation intellectuelle. Les examens psychométriques révèlent constamment des difficultés de perception sensitivomotrice et un abaissement du quotient intellectuel, portant essentiellement sur le quotient performance. L'IRM montre une dilatation ventriculaire sans signe de réabsorption transépendymaire et la mesure de la pression du LCR est normale.

La pathogénie de ces hydrocéphalies à pression normale est incomplètement expliquée : augmentation de la pression dans le territoire veineux, anomalies de la réabsorption lymphatique ?

Chez l'adulte, la dérivation ventriculaire dans ces hydrocéphalies dites à pression normale, entraîne une amélioration des signes cliniques dans un grand nombre de cas [23].

Ce type d'hydrocéphalie de mécanisme complexe impose une surveillance clinique et neuropsychologique prolongée dans les hydrocéphalies dites peu évolutives ou stabilisées. L'apparition de signes cliniques, même frustes, à type d'ataxie et/ou de dégradation intellectuelle, doit conduire à une prise de pression intracrânienne et souvent à mettre en place une dérivation ventriculo-péritonéale.

Parmi les autres causes très rares, on peut encore citer les *tumeurs médullaires* se révélant par une hydrocéphalie dont la physiopathologie est inconnue [3].

Malgré toutes les recherches, certaines hydrocéphalies de l'enfant restent *inexpliquées*.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES [12, 22, 32]

Les progrès thérapeutiques sont dus principalement aux avancées de la neuroradiologie. L'IRM, en facilitant

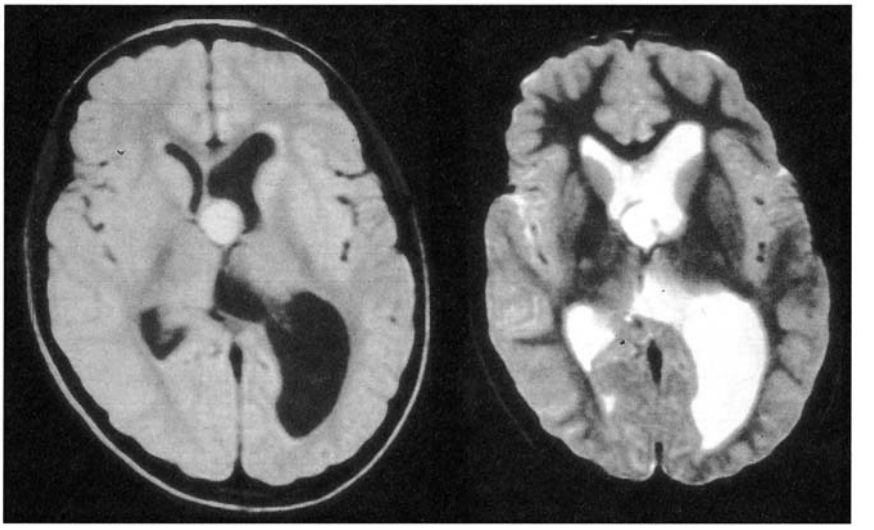


FIGURE 6-6. – Kyste colloïde du V3 chez une patiente de 12 ans entraînant une hydrocéphalie asymétrique par blocage du trou de Monro gauche.

la surveillance des dilatations ventriculaires, a permis de poser des indications opératoires plus adaptées et d'éviter ainsi des dérivations inutiles

Le traitement de l'hydrocéphalie, surtout dans les formes du nouveau-né et du nourrisson, n'est qu'exceptionnellement étiologique mais plus généralement symptomatique par dérivation du LCR en excès.

Modalités du traitement

Traitement étiologique

Le traitement étiologique, rarement possible, doit être réalisé. Il consiste à lever l'obstacle qui entrave la circulation du LCR : exérèse d'une tumeur, traitement d'une malformation vasculaire. L'exérèse d'une tumeur est précédée d'une dérivation dans tous les cas où l'état de l'enfant le nécessite. Cela contribue à améliorer sensiblement les conditions opératoires par réduction de l'HIC.

Techniques de dérivation

Ventriculo-cisternostomie

Elle consiste à faire communiquer le III^{e} ventricule avec la citerne interpédonculaire en perforant le plancher du III^{e} ventricule. Par un trou de trépan frontal, un trocart (leucotome ou sonde de Fogarty) est introduit sous contrôle endoscopique dans le ventricule latéral puis, par le trou de Monro, dans le III^{e} ventricule dont le plancher sera perforé. L'avantage de cette technique est d'éviter les risques infectieux liés à l'implantation d'une prothèse. En revanche l'obstruction de l'orifice de la ventriculo-cisternostomie est une complication non négligeable imposant de surveiller régulièrement les enfants ayant eu une telle intervention [12].

Dérivations internes

Il s'agit du traitement habituel de la majorité des hydrocéphalies de l'enfant. Elles consistent à dériver le LCR vers le torrent circulatoire (dérivations ventriculo-atriale, DVA) ou vers le péritoine qui a de grandes capacités de réabsorption (dérivation ventriculo-péritonéale, DVP). Les DVA sont abandonnées depuis de nombreuses années au profit des DVP.

Tous les ans apparaissent sur le marché des valves dites « de plus en plus performantes » : valves ajustables, modulables, valves avec système anti-siphon. Ce nouveau matériel n'a pas permis dans les différentes études randomisées, comparativement aux valves « standard », de diminuer ni les complications mécaniques ni les complications infectieuses [12].

La dérivation lombo-péritonéale (utilisée chez l'adulte) est peu pratiquée chez l'enfant en raison du risque de retentissement sur la croissance rachidienne en dehors des cas d'HIC idiopathique avec menace de la fonction visuelle.

Dérivations externes

Elles consistent à dériver le LCR vers une poche de recueil externe, stérile. Elles utilisent un matériel à débit réglable avec valve unidirectionnelle et ne constituent qu'une solution transitoire ; le risque majeur lié à cette dérivation est l'infection.

Indications

La *ventriculo-cisternostomie* est le traitement de choix des hydrocéphalies par sténose de l'aqueduc de Sylvius chez le grand enfant ; elle est contre-indiquée avant 6 mois. Dix à 20 p. 100 des hydrocéphalies sont traitées par cette méthode [12, 22].

Les *dérivations internes ventriculo-péritonéales* restent le traitement principal des hydrocéphalies (70 p. 100) [12, 22]. Leurs indications sont : 1) les hydrocéphalies rapidement évolutives dont le traitement étiologique est impossible ou insuffisant ; 2) les hydrocéphalies peu mais certainement évolutives ; 3) les hydrocéphalies apparemment stabilisées mais comportant des troubles psycho-intellectuels et/ou un syndrome cérébello-spastique.

Les *dérivations externes* sont indiquées s'il existe une méningite en cours jusqu'à stérilisation du LCR, dans les formes post-hémorragiques et dans tous les cas où le LCR est trop riche en protéines. Une concentration protéique importante conduirait très rapidement à une obstruction du drain.

Surveillance de l'hydrocéphalie traitée [12, 22, 32]

Elle s'impose avec la même rigueur, que l'hydrocéphalie soit traitée par dérivation ou par ventriculo-cisternostomie. Elle est à la fois clinique et radiologique.

La surveillance clinique comporte la mesure du périmètre crânien, le dépistage de signes cliniques nouveaux (cérébelleux, cérébello-spastiques, troubles de l'oculomotricité), l'appréciation de l'évolution psychomotrice chez le nourrisson, du comportement psychique, intellectuel et scolaire chez l'enfant plus grand. C'est avant tout sur ces signes cliniques que doit être suspecté un dysfonctionnement de valve, même si les examens complémentaires ne sont pas modifiés.

La surveillance radiologique comporte une radiographie crânienne et thoraco-abdominale pour vérifier la position et l'intégrité du matériel de dérivation. Une IRM doit être faite en moyenne 3 à 6 mois après la dérivation, elle sert de document initial pour la surveillance ultérieure.

Puis une surveillance clinique sera effectuée une fois par an et, par la suite, elle sera espacée. De nouvelles explorations radiologiques et neuroradiologiques ne seront pratiquées qu'en fonction des données de l'anamnèse et de l'examen clinique. Cette surveillance est indispensable pour le dépistage précoce des complications.

Toutes les études s'accordent pour dire que l'ablation du matériel de drainage est en règle impossible et que les enfants dérivés auront besoin de celui-ci toute leur vie [19]. Il est donc indispensable de bien préparer le passage enfant-adulte pour qu'ils puissent continuer à avoir un suivi régulier [31].

Complications

Complications de la ventriculo-cisternostomie

Si les complications infectieuses sont très rares avec cette technique, l'obstruction de l'orifice se voit dans

10 à 20 p. 100 des cas [12]. Un syndrome rare mais à bien connaître en raison de sa gravité et de l'urgence de son traitement est la *détérioration neurologique aiguë* [12] due à l'obstruction de l'orifice. Il peut intervenir des mois à des années après l'intervention. Il se manifeste par des signes d'hypertension intracrânienne, céphalées, vomissements suivis rapidement par des troubles de la conscience et, en l'absence rapide de traitement, coma et décès.

Complications des dérivations internes

Les complications mécaniques et infectieuses liées aux dérivations internes restent importantes, autour de 30 à 40 p. 100 dans la première année suivant la dérivation [12, 22, 32].

Complications mécaniques

Elles comprennent :

– les obstructions du shunt le plus souvent dans son segment inférieur, plus rarement dans son segment supérieur, parfois par accolement d'un plexus choroïde ;

– les désunions des différents segments de la dérivation soit spontanément, soit sous l'effet d'un traumatisme ; la présence de ces derniers accidents a été réduite grâce à l'utilisation du matériel « monobloc » ;

– les déplacements ou migrations des shunts.

Ces complications se révèlent par un syndrome d'HIC aiguë ou subaiguë et nécessitent une réintervention pour changement du matériel. On peut en rapprocher le changement systématique de matériel rendu indispensable par l'ascension du drain au cours de la croissance, mais séparé par des délais assez longs au cours des DVP.

La possibilité de voir apparaître un épanchement sous-dural secondaire à un drainage excessif, surtout au décours d'hydrocéphalies très importantes et négligées, a été considérablement réduite par l'amélioration des indications opératoires et l'utilisation de valves ajustables (haute pression).

L'hyperdrainage peut aussi entraîner un « syndrome des ventricules fentes », conduisant à la disparition du volume ventriculaire [12, 22]. Ce syndrome apparaît tardivement après la pose de la valve, parfois après plusieurs années. Dans une série de 70 patients dérivés pendant l'enfance et surveillés pendant au minimum 16 ans, l'incidence de ce syndrome est de 10 p. 100. Il se manifeste habituellement par des céphalées intenses et persistantes mais parfois il se révèle par une symptomatologie aiguë comportant une obnubilation, voire un coma. Ce syndrome pose des problèmes thérapeutiques difficiles car sa pathogénie est mal connue et polymorphe : céphalées fonctionnelles voire véritables migraines, pathologie psychosomatique, véritable hyperdrainage. Tous ces aspects doivent être considérés avant de proposer une thérapeutique. Le traitement peut être médical (Diamox® surtout, thérapeutique antimigraineuse), soutien psychologique, et enfin chirurgical si l'hyperdrainage est démontré (valve avec système anti-siphon, voire ventriculo-cisternostomie ou drainage lombo-péritonéal) [12].

Beaucoup plus rarement l'hyperdrainage peut être responsable d'une craniosténose par hypotension intracrânienne et arrêt de la poussée cérébrale, qu'il faut dépister précocement et surtout prévenir en raison de la lourdeur du traitement.

Complications infectieuses [12, 22, 32]

Dans la majorité des cas elles surviennent dans les 3 à 6 mois après la dérivation. Il s'agit de méningites, de péritonites et de septicémies. L'infection du LCR, le plus souvent staphylococcique, mais d'autres germes sont possibles en particulier anaérobies comme le *Propionobacterium acnes* [4], est à point de départ cutané ou, exceptionnellement, abdominal. Cliniquement, elle se manifeste par un dysfonctionnement de la dérivation, une fébricule traînante ou une altération de l'état général. La ponction lombaire fait le diagnostic mais le germe est rarement identifié. L'ablation du matériel avec mise en culture aérobie et anaérobie est indispensable et son remplacement n'est possible qu'après stérilisation du LCR. Une dérivation externe est souvent nécessaire dans l'intervalle. Malgré l'amélioration des conditions d'asepsie (lavage des mains+++, port d'une double paire de gants), l'utilisation de valves imprégnées d'antibiotiques, ces complications infectieuses restent fréquentes, voisines de 10 p. 100 [12].

ÉVOLUTION À LONG TERME. PRONOSTIC

Si la mortalité a considérablement baissé ces trente dernières années puisqu'elle est inférieure à 2 p. 100 dans la plupart des séries, la morbidité reste importante [18, 30].

Dans la série de Sgouros et coll. [30] de 70 patients dérivés avant l'âge de 2 ans et suivis au minimum pendant 16 ans, l'évolution est la suivante :

– pour les enfants dérivés pour myéloméningocèle, 50 p. 100 sont en scolarité normale, 40 p. 100 suivent une scolarité spéciale et 10 p. 100 ne sont pas scolarisés en raison de difficultés cognitives sévères ;

– pour les enfants dérivés pour des méningites et des hémorragies, respectivement 30 et 40 p. 100 ont des difficultés cognitives.

Finalement, deux tiers des patients de cette série ont une vie sociale indépendante mais vivent chez leurs parents et 14 p. 100 ont un métier protégé ou sont sans emploi.

Dans la série de Hoppe-Hirsh et coll. [18] portant sur 805 enfants suivis pendant 10 ans, 60 p. 100 ont un déficit moteur, 25 p. 100 un déficit neurosensoriel et 30 p. 100 une épilepsie. Le développement intellectuel est normal dans 30 p. 100 des cas, une déficience intellectuelle modérée est constatée dans 20 p. 100 des cas, elle est profonde dans 20 p. 100 des cas. Soixante pour cent des enfants ont une insertion scolaire normale mais, pour la moitié d'entre eux, il y a un décalage de 1 à 2 ans, 31 p. 100 sont dans une école spécialisée et 10 p. 100 ne sont pas scolarisés. Des troubles sévères du comportement (agitation/agressivité, troubles envahissants du développement) sont présents dans 30 p. 100 des cas, gênant considérablement la scolarisation.

Des troubles plus modérés du comportement à type de troubles de l'attention et d'hyperactivité sont retrouvés chez près de 15 p. 100 des enfants dans la série de Fernell et coll. [14].

Manifestations épileptiques

Elles sont présentes en moyenne dans 30 p. 100 de cas. Dans la série de 805 enfants, 28 p. 100 avaient des crises avant la dérivation et dans 72 p. 100 des cas les crises sont apparues après la pose du shunt [7]. La majorité des enfants ayant une épilepsie (95 p. 100) avaient des crises fréquentes et difficiles à contrôler par la médication antiépileptique. Ces épilepsies réfractaires sont constatées principalement chez les enfants dont l'épilepsie a débuté après la pose du shunt. Les épilepsies partielles sont plus fréquentes que les épilepsies généralisées secondaires. L'épilepsie est plus fréquente dans les hydrocéphalies postinfectieuses (50 p. 100), les hydrocéphalies prénatales, les hydrocéphalies chez les prématurés, les hydrocéphalies avec malformations cérébrales (30 p. 100) que dans les hydrocéphalies avec myéloméningocèles (7 p. 100).

L'épilepsie est aggravée par le nombre de révisions des shunts.

Les épilepsies ont une relation avec le développement intellectuel, 66 p. 100 des enfants sans épilepsie ont un développement intellectuel normal alors qu'il n'est normal que chez 21 p. 100 des enfants ayant une épilepsie. Les troubles du comportement sont présents chez 70 p. 100 des enfants ayant une épilepsie alors qu'on ne les retrouve que chez 20 p. 100 des enfants sans épilepsie. La scolarité est normale pour 52 p. 100 des enfants sans épilepsie et seulement pour 17 p. 100 de ceux ayant une épilepsie.

Manifestations endocriniennes

Elles sont plus rares et moins préoccupantes. Il s'agit essentiellement de pubertés précoces, de retard de croissance. Complications tardives des hydrocéphalies non tumorales traitées, elles s'observent dans 5 à 11 p. 100 des cas [8].

CONCLUSION [12, 32]

Les hydrocéphalies posent encore de très nombreux problèmes malgré des progrès sensibles obtenus avec l'imagerie médicale, en particulier l'IRM. Les nouveaux matériaux n'ont pas actuellement diminué les complications, aussi bien mécaniques qu'infectieuses. Les progrès décisifs viendront probablement d'une meilleure connaissance de la physiopathologie des hydrocéphalies, en particulier des mécanismes de réabsorption [21].

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams-Chapman I, Nellie I, Barbara J et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with post-hemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Paediatrics, 2008, *121* : 1167-1177.
2. Alvarez LA, Maytal J, Shinnar S. Idiopathic external hydrocephalus : natural history and relationship to benign familial macrocephaly. Pediatrics, 1986, *36* : 901-907.
3. Amlashi SF, Riffaud L, Morandi X. Communicating hydrocephalus and papilloedema associated with intraspinal tumours : report of four cases and review of the mechanisms. Acta Neurol Belg, 2006, *106* : 31-36.
4. Arnell K, Cesarini K, Lagerqvist-Widh A et al. Cerebrospinal fluid shunt infections in children over a 13 year period/ anaerobic cultures and comparison signs of infectionwith propionibacterium acnes and with other bacteria. J Neurosurg Pediatrics, 2008, *1* : 366-372.
5. Ashley WW, McKinstry RC, Leonard JR et al. Use of rapid –sequence magnetic resonance imaging for evaluation of hydrocephalus in children. J Neurosurg, 2005, *103* : 124-130.
6. Billard C, Santini JJ, Nargeot MC et al. Quel avenir pour les enfants hydrocéphales ? Arch Fr Pediatr, 1987, *44* : 849-854.
7. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Cinalli G et al. Epilepsy in children with shunted hydrocephalus. J Neurosurg, 1999, *90* : 274-281.
8. Brauner R, Rappaport R, Nicod C et al. Pubertés précoces vraies au cours de l'hydrocéphalie non tumorale. Analyse de 16 observations. Arch Fr Pediatr, 1987, *44* : 433-436.
9. Breeze AC, Alexander PM, Murdoch EM et al. Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomégalie. Prenat Diagn, 2007, *27* : 124-129.
10. Chazal J, Klein O. Benign intracranial hypertension : history, definition, and physiopathology. Neurochirurgie, 2008, *54* : 704-708.
11. Cochrane DD, Kestle JR. The influence of surgical operative experience on the duration of first ventriculoperitoneal shunt function and infection. Pediatr Neurosurg, 2003, *38* : 295-301.
12. Drake JM. The surgical management of pediatric hydrocephalus. Neurosurgery, 2008, *62* : 633-640, discussion 640-642.
13. Duncan CC, Ment LR. Intraventricular hemorrhage and prematurity. Neurosurg Clin North Am, 1993, *4* : 727-734.
14. Fernell E, Gillgerg C, Von Wendt L. Behavioural problems in children with infantile hydrocephalus. Dev Med Child Neurol, 1991, *33* : 388-395.
15. Fernell E, Hagberg B, Hagberg G, Von Wendt L. Epidemiology of infantile hydrocephalus in Sweden. I. Birth prevalence and general date. Acta Pediatr Scand, 1986, *75* : 975-981.
16. Fernell E, Hagberg B, Hagberg G, Von Wendt L. Epidemiology of infantile hydrocephalus in Sweden. III. Origin in preterm infants. Acta Pediatr Scand, 1986, *76* : 418-423.
17. Goh D, Minns RA. Intracranial pressure and cerebral arterial flow velocity indices in childhood hydrocephalus : current review. Childs Nerv Syst, 1995, *11* : 392-396.
18. Hoppe-Hirsh E, Laroussinie F, Brunet L et al. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus. Childs Nerv Syst, 1998, *14* : 97-99.
19. Iannelli A, Rea G, Rocco C. CSF shunt removal in children with hydrocephalus. Acta Neurochir, 2005, *147* : 503-507.
20. Johnson ML, Pretorius DH. Ultrasonic diagnosis of fetal and neonatal hydrocephalus. Clin Neurosurg, 1985, *32* : 274-592.
21. Kapoor KG, Katz SE, Grzybowski DM et al. Cerebrospinal fluid outflow : an evolving perspective. Brain Res Bull, 2008, *78* : 327-334.
22. Kestle JR. Pediatric hydrocephalus : current management. Neurol Clin, 2003, *21* : 883-895.
23. McConnell KA, Zou KH, Chabrerie AV et al. Decreases in ventricular volume correlate with decreases in ventricular pressure in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients who experienced clinical improvement after implantation with adjustable valve shunts. Neurosurgery, 2004, *55* : 582-593.
24. Mori K, Shimada J, Kurisaka M et al. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. Brain Dev, 1995, *17* : 338-348.

25. Moutard ML, Sacco S, Kieffer F et al. Pronostic des ventriculomégalies fœtales modérées et isolées. Med Foet Echograph Gynecol, 2004, *58* : 23-27.
26. Ouahba J, Luton D, Vuillard E et al. Prenatal isolated mild ventriculomégalie : outcome in 167 cases. BJOG, 2006, *113* : 1072-1079.
27. Panayi M, Gokhale D, Mansour S et al. Prenatal diagnosis in a family with X linked hydrocephalus. Prenat Diagn, 2005, *25* : 930-933.
28. Rodgers BL, Vanner LV, Pai GS, Sens MA. Walter-Warburg syndrome : report of three affected sibs. Am J Med Genet, 1994, *49* : 198-201.
29. Roume J, Larroche JC, Razavi-Encha F et al. Fetal hydrocephalus. Clinical signifiance of associated anomalies and genetic counselling : a pathological approach. Genet Couns, 1985, *151* : 185-196.
30. Sgouros S, Malluci C, Walsh AR et al. Long term complications of hydrocephalus. Pediatr Neurosurg, 1995, *23* : 127-132.
31. Vinchon M, Dhellemes P. Follow up of adults patients treated during childhood for hydrocephalus. Neurochirurgie, 2008, *54* : 587-596.
32. Weinziell MR, Rohde V, Gilsbock J. Management of hydrocephalus in infants by using shunts wih adjustable valves. J Neurosurg Pediatr, 2008, *2* : 14-18.

7

NEUROECTODERMOSES

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

J. MANCINI

Bourneville, en 1880, a donné la première description anatomique d'une « sclérose d'aspect tubéreux » des circonvolutions cérébrales chez une patiente épileptique et déficiente mentale. Puis l'association à l'atteinte cérébrale de signes cutanés, caractéristiques de cette phacomatose et permettant son diagnostic, a été remarquée. La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) a été longtemps caractérisée par la triade : adénomes sébacés du visage, déficience mentale et épilepsie. Par la suite, le concept de « complexe de la sclérose tubéreuse de Bourneville » s'est développé avec la notion de lésions dysplasiques ou hamartomes pouvant atteindre la plupart des organes. Les principales localisations s'observent au niveau du cerveau, de la rétine, de la peau, des reins, du cœur, des poumons et du squelette. L'extrême variabilité de distribution et de nombre de ces hamartomes rend compte de la remarquable diversité d'expression clinique, qui peut aller de l'absence de symptômes à des atteintes sévères de plusieurs organes [15].

ÉPIDÉMIOLOGIE

La STB est l'affection génétique dominante la plus commune à l'origine d'une épilepsie et d'une déficience mentale. Les travaux épidémiologiques relativement récents ont mis en évidence, avec la fréquence importante des formes pauci-symptomatiques, une incidence de la maladie supérieure aux estimations plus anciennes. L'incidence de la STB est évaluée à 1/6 000 naissances [24]. La prévalence la plus élevée a été rapportée dans une population suédoise d'enfants de 11 à 15 ans : 1/6 800 [1].

GÉNÉTIQUE

La STB a une transmission autosomique dominante. Deux gènes sont en cause mais 60 à 80 p. 100 des cas sont sporadiques, correspondant à des mutations de novo (non influencées par l'âge parental). Dans les formes à transmission autosomique dominante, la pénétrance est de 100 p. 100 avec une expressivité très variable. En 1987, un premier locus (maintenant appelé *TSC1*) a été localisé en 9q34 puis le gène a été cloné 10 ans plus tard. Il code la protéine hamartine et a une fonction de suppresseur de tumeur. En 1992 un deuxième locus (*TSC2*) était identifié sur le chromosome 16, en 16p13.3, dans une région déjà très étudiée, celle d'un gène candidat à la polykystose rénale (*PKD1*) ; cela a permis la réalisation rapide du clonage de *TSC2*. La protéine exprimée est la tubérine. Elle a une région d'homologie avec la protéine GAP3 qui a des activités anti-oncogènes. Cela est compatible avec la fonction de suppresseur de tumeur proposée pour la tubérine. Les protéines issues de *TSC1* et *TSC2* constituent un complexe qui exerce une action sur la protéine Rheb (*Ras homologue enriched in brain*). Cette protéine est un régulateur de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) qui est lui-même un régulateur de synthèse de protéines et de la prolifération cellulaire. Les mutations sont retrouvées dans plus de trois quarts des cas. Dans les familles à transmission autosomique dominante, les deux mutations sont également réparties. Les mutations de type sporadique sont 5 fois plus fréquentes avec *TSC2*. Les mutations *TSC2* seraient par ailleurs associées à des formes plus sévères [17]. Cependant, pour une même mutation il existe une grande variabilité du phénotype à l'échelle individuelle. Des mutations accompagnées d'un phénotype très modéré ont été rapportées [23].

PATHOGÉNIE ET NEUROPATHOLOGIE

La STB est caractérisée par un trouble plurisystémique de l'organisation et de la prolifération cellulaire dont la pathogénie commence à être élucidée. Il est responsable de la formation d'hamartomes plurisystémiques et occasionnellement de tumeurs.

Au niveau cérébral [10], on retrouve des nodules sous-épendymaires qui se calcifient rapidement. Des tumeurs s'observent exclusivement à partir des nodules qui siègent à proximité des trous de Monro, réalisant les tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes ; elles peuvent croître, risquant de bloquer la circulation du liquide céphalorachidien. Les lésions corticales sont à type de tubers, masses lisses et fermes situées au sommet des circonvolutions cérébrales. Les hamartomes, tout comme les tumeurs, sont formés en proportion diverse de cellules gliales, de cellules neuronales ayant perdu toute organisation ainsi que de cellules géantes multinucléées caractéristiques. Dans la substance blanche sous-corticale, on peut observer aussi des amas de neurones hétérotopiques ainsi que de cellules géantes. Dans la STB, les mécanismes de différenciation et de migration des cellules souches paraissent défectueux : certaines cellules restent au niveau de la matrice germinale et forment les hamartomes sous-épendymaires ou les tumeurs à cellules géantes. D'autres cellules migrent au niveau du cortex, elles forment les tubers, amas mal organisés de cellules dont la différenciation est souvent imparfaite. À certains stades du développement, l'interaction tubérine/hamartine est nécessaire. La survenue de mutations dans l'un des deux gènes provoque des perturbations entre la 7e et la 20e semaine de gestation touchant à la fois la division cellulaire, la différenciation, le contrôle de la taille des cellules et leur migration [4].

CLINIQUE

Critères diagnostiques

Le diagnostic repose encore actuellement sur des critères cliniques, radiologiques et neuropathologiques. Après ceux proposés par Gomez [14], ceux du Comité de l'Association nationale de la STB ont été modifiés par Roach en 1998 [26] et sont utilisés depuis (Tableau 7-I). La plupart des organes peuvent être le siège d'hamartomes, à l'exception des muscles striés et du système nerveux périphérique. Seuls les hamartomes formés de cellules ayant gardé la possibilité de se multiplier peuvent apparaître et augmenter de volume avec l'âge.

Manifestations cutanées et des phanères

Les *taches achromiques* sont le signe cutané le plus précoce. Elles peuvent être présentes dès la naissance mais apparaissent surtout dans la première année, le plus souvent sur une brève période de temps, vers l'âge de 5 mois. La lumière ultraviolette (lampe de Wood) les met en évidence (*voir* Planche couleur, Figure 7-1). Elles siègent électivement sur le tronc et les membres et sont de forme lancéolée, parfois à bords dentelés (aspect en feuille de sorbier). Elles rougissent au frottement et n'ont pas d'aspect histologique spécifique (les mélanocytes sont en nombre normal, mais il existe une diminution en nombre et en taille ainsi qu'en mélanisation des mélanosomes). Leur nombre varie de trois à une dizaine, rarement davantage. On peut aussi remarquer une mèche de cheveux ou une partie de sourcils dépigmentés.

Tableau 7-I. – Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (d'après Roach et al. [26]).

Critères majeurs
Angiofibromes faciaux : adénomes sébacés
Fibromes ungueaux et péri-ungueaux de Koënen multiples
Taches achromiques (plus de 3)
Plaques « peau de chagrin »
Phacomes rétiniens multiples
Nodules sous-épendymaires multiples et calcifiés (RX)
Tubers du cortex cérébral
Nodules sous-épendymaires
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire
Rhabdomyome cardiaque
Lymphangio-léiomyomatose pulmonaire
Angiomyolipome rénal
Critères mineurs
Défauts de l'émail dentaire : trous multiples à répartition diffuse
Polypes rectaux hamartomateux
Kystes osseux
Anomalies de la substance blanche : troubles de migration radiale
Fibromes gingivaux
Hamartomes non rénaux, d'autres organes
Tache achromique de la rétine
Lésions cutanées en « confetti »
Kystes rénaux multiples
STB certaine
2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs
STB probable
1 critère majeur et 1 critère mineur
STB possible
1 critère majeur ou 2 critères mineurs

Les *adénomes sébacés de Pringle* ou angiofibromes sont présents chez 70 p. 100 au moins des adultes. Ils apparaissent habituellement après l'âge de 6 ans, mais peuvent être exceptionnellement présents dès les premiers mois. Ils sont évolutifs et augmentent à la puberté. Ce sont des nodules charnus, roses et arrondis, multiples, qui siègent sur le nez et les joues, parfois le menton (Figure 7-2). L'examen histologique montrerait une prolifération fibreuse et vasculaire. En cas de préjudice esthétique, un traitement par laser peut être proposé.

Les *fibromes unguéaux* ou tumeurs de Koënen sont plus rares (20 p. 100 des adultes) et apparaissent après la puberté. Ce sont des nodules charnus, qui siègent dans le sillon de l'ongle des orteils ou des doigts. Il s'agit aussi d'angiofibromes.

La *« peau de chagrin »* apparaît rarement avant l'âge de 10 ans. La peau est d'abord plus épaisse et rose foncé, puis devient surélevée, grumeleuse et brunâtre (Figure 7-3). Ces plaques siègent le plus souvent dans la région lombosacrée ou sur le front.

On peut observer aussi des plaques fibreuses frontales, des défauts ou « puits » de l'émail dentaire, des fibromes gingivaux, etc.

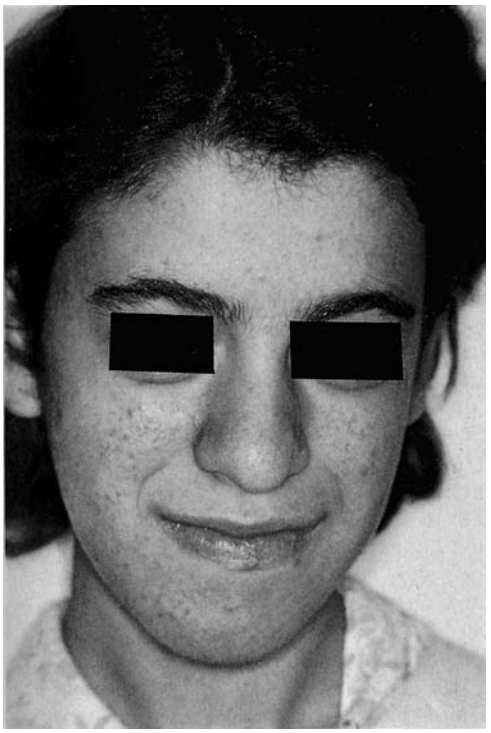


FIGURE 7-2. – Adénomes sébacés de Pringle.

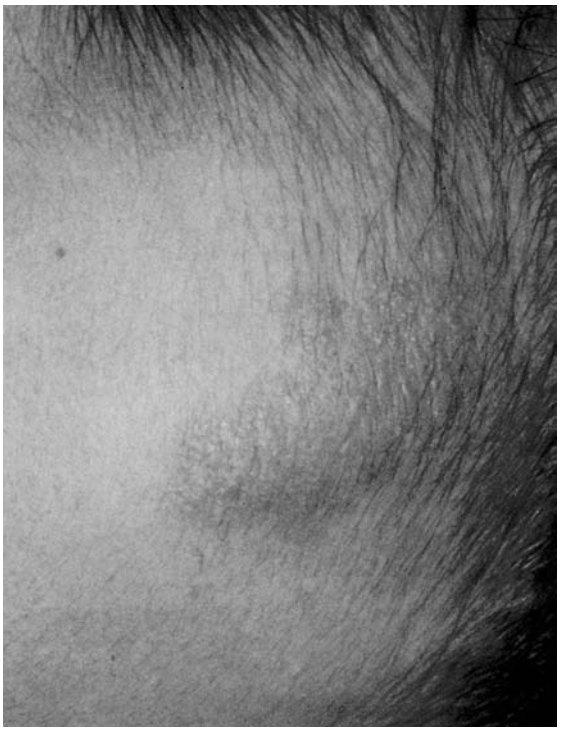


FIGURE 7-3. – Plaque « peau de chagrin ».

Manifestations neurologiques

L'épilepsie et la déficience mentale (avec parfois trouble du comportement de type autistique) représentent le risque majeur de la STB. Dans les études de population de sujets atteints de STB, l'épilepsie concerne environ 75 p. 100 et la déficience mentale 50 p. 100 d'entre eux. Cependant, dans une étude familiale non biaisée, la fréquence des épilepsies n'est que de 62 p. 100 et celle des retards mentaux de 38 p. 100 des cas, montrant que la proportion des cas « frustes » peut être méconnue [27].

Épilepsie

Le début de l'épilepsie est le plus souvent très précoce : dans deux tiers des cas avant l'âge de 1 an. Les crises peuvent même apparaître dès les premiers jours de vie. Un syndrome de West s'observe dans près de la moitié des cas. Inversement la STB représenterait 10 p. 100 environ des causes des syndromes de West. La recherche de taches achromiques doit donc être systématique chez tout enfant présentant des spasmes infantiles. Les spasmes sont le plus souvent typiques et symétriques, et volontiers associés à des crises partielles. Le tracé EEG ne montre pas d'hypsarythmie typique mais des signes irritatifs en foyer unique ou multiple ou un aspect d'hypsarythmie atypique. Les enfants ayant un syndrome de West sont plus à risque de déficience intellectuelle, mais le retard mental n'est pas constant dans cette population [13].

Des crises partielles motrices ou complexes sont ensuite le plus fréquemment observées chez le nourrisson. Des crises unilatérales ou généralisées peuvent survenir. Chez le grand enfant des crises très diverses peuvent coexister (crises toniques, atoniques, absences atypiques, etc.).

Une corrélation topographique significative entre les foyers EEG et les tubers corticaux, les plus volumineux surtout, a pu être montrée [7]. Par ailleurs la survenue d'une déficience mentale et la gravité de l'épilepsie paraissent en partie liées au nombre de tubers : au-delà de 10 tubers le risque est important, mais non constant. Le sexe masculin est un facteur de risque aggravant. La présence d'une mutation *TSC2* est un facteur de risque supplémentaire [18].

Il a été démontré récemment au sein des tubers, outre l'activation de la voie mTOR, la présence de récepteurs ionotropiques au glutamate (iGluR), rappelant ceux que l'on observe au niveau des neurones immatures qui rendraient compte de leur hyperexcitabilité et cela par l'augmentation de la fonction glutamatergique. De plus les neurones dysplasiques sont mal orientés et ont des arborisations dendritiques aberrantes avec une baisse de l'inhibition GABAergique, ce qui pourrait expliquer l'efficacité du vigabatrin dans le syndrome de West chez les nourrissons porteurs de STB [28].

Retentissement sur les fonctions cognitives

Il est bien démontré par toutes les études que le retard intellectuel ne s'observe que chez les sujets épileptiques. Cependant, a contrario, les cas de STB avec épilepsie ne comportent pas toujours un retard mental. *L'élément déterminant du pronostic mental est l'âge de début précoce des crises.* Plus de 90 p. 100 des sujets ayant eu leur première crise avant 2 ans ont un retentissement sur leurs

fonctions cognitives. La STB est un modèle privilégié d'étude des corrélations entre l'épilepsie, la déficience intellectuelle et les troubles autistiques, dans un contexte de dysplasie cérébrale, représentée principalement par les tubers. Il existe une distribution bimodale du QI avec une partie des sujets STB sévèrement atteints (QI entre 30 et 40), l'autre partie manifestant un discret glissement vers le bas (QI moyen 93) [19].

Troubles du comportement de type autistique

Ils sont associés à la STB avec une fréquence significative : ils sont signalés dans 17 à 58 p. 100 des cas de STB dans la littérature, ce qui ne reflète pas notre expérience actuelle (moins de 10 p. 100 des cas). Ils semblent en particulier deux fois plus fréquents après les spasmes infantiles de la STB qu'après ceux liés à d'autres causes, et plus particulièrement chez les garçons. Une hyperactivité s'observe aussi avec une grande fréquence. Ces troubles du comportement seraient plus fréquents chez les enfants porteurs de déficit intellectuel [9]. La persistance d'une activité épileptique dans les régions corticales antérieures et postérieures pourrait avoir un rôle déterminant dans la survenue de traits autistiques. Plus récemment, certains auteurs ont incriminé les tubers de localisation cérébelleuse [11]. La perturbation des voies de signalisation mTOR peut aussi être en cause du fait de la perturbation du rôle des interneurones qui ne remplissent plus leur fonction inhibitrice [25].

Tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes

Elles surviennent dans 10 à 15 p. 100 des cas de STB et le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence. Elles siègent constamment près des trous de Monro et leur croissance progressive tend à les obstruer (Figure 7-4). C'est

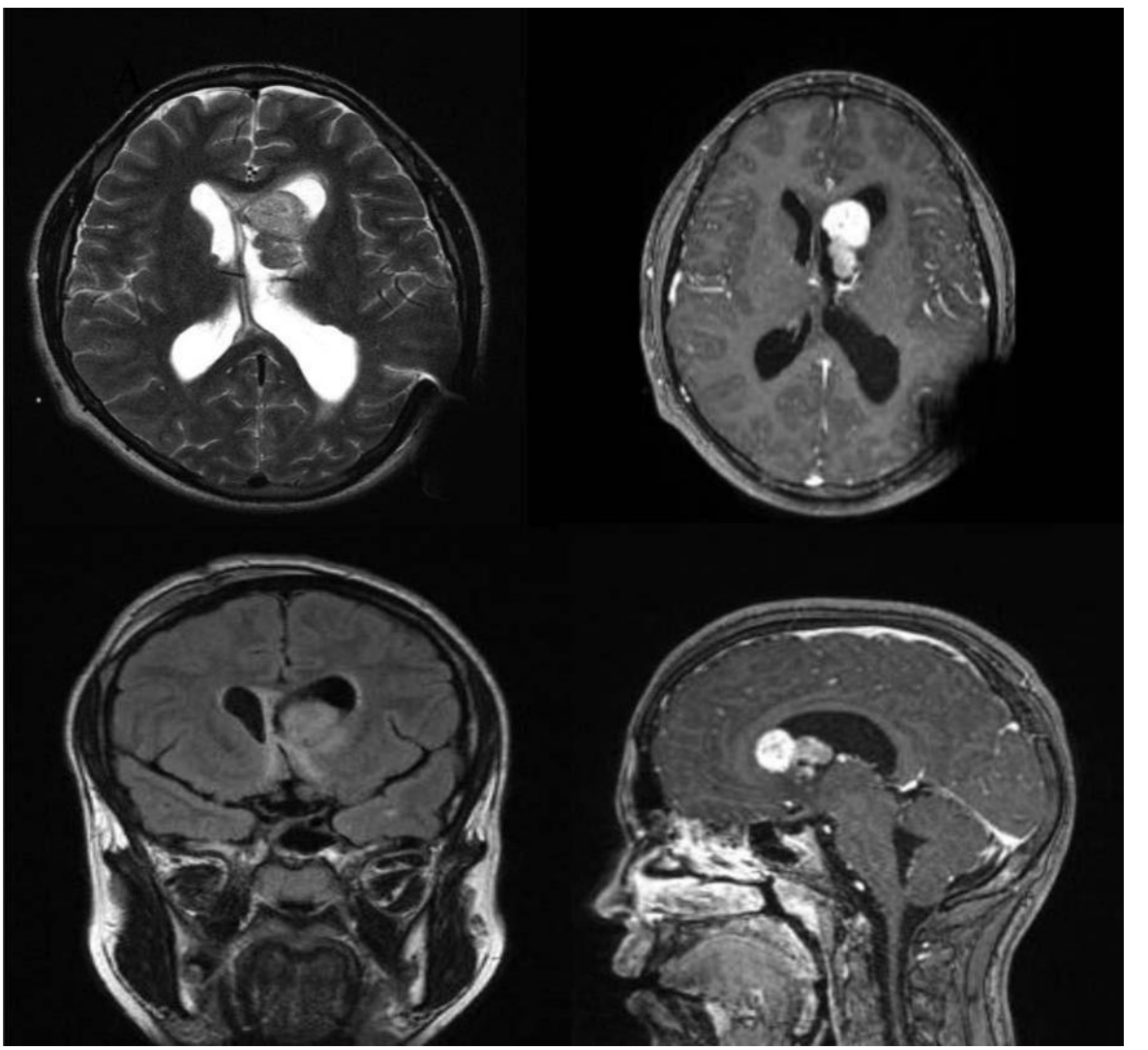


FIGURE 7-4. – Volumineux astrocytome à cellules géantes développé près du trou de Monro chez un enfant âgé de 15 ans.

ainsi qu'elles provoquent le plus souvent une hypertension intracrânienne insidieuse par hydrocéphalie. L'œdème au fond d'œil en est le reflet fréquent.

Données de l'imagerie cérébrale

Les lésions cérébrales de la STB ont un aspect caractéristique en imagerie.

Le *scanner cérébral* reste un examen intéressant car il objective au mieux les nodules sous-épendymaires calcifiés qui sont le signe neuroradiologique le plus constant, présent dans 80 p. 100 des cas (Figure 7-5). La présence d'au moins deux calcifications périventriculaires est un critère diagnostique majeur. Elles bombent de façon caractéristique dans la lumière ventriculaire et ne prennent pas le produit de contraste. La densité de calcification augmentant avec l'âge, elles peuvent ne devenir évidentes qu'au cours de la première année. Elles siègent le long des parois extérieures du corps des ventricules latéraux, dans leur partie antérieure surtout, à proximité des noyaux caudés. Elles s'observent beaucoup plus rarement au niveau du III^{e} voire du IV^{e} ventricule.



FIGURE 7-5. – Présence de nombreux nodules sous-épendymaires calcifiés bombant dans la lumière ventriculaire.

Les tubers sont de siège cortical et aussi cérébelleux. Leur aspect varie avec l'âge : chez le nourrisson ils sont le plus souvent hypodenses. Des hypodensités sous-corticales peuvent aussi s'observer, en relation avec des anomalies de myélinisation associées. Ces hypodensités vont disparaître avec l'âge et ne s'observent plus guère chez le grand enfant et l'adulte. La plupart des tubers sont isodenses au scanner, sans prise de contraste. Mais certains peuvent se calcifier progressivement.

Les tumeurs sont caractérisées par leur siège constant à proximité des trous de Monro, leur prise du produit de contraste intense et homogène, et leur tendance à augmenter de volume. Elles forment des masses bilatérales, asymétriques, arrondies. Elles sont isodenses au scanner avant injection mais souvent calcifiées. Elles peuvent provoquer une dilatation ventriculaire par obstruction des trous de Monro.

Une dilatation ventriculaire modérée est fréquente dans la STB même en l'absence de tumeur ; sa pathologie est mal élucidée.

En *IRM*, les nodules sous-épendymaires sont moins apparents et surtout visibles en T1. Par contre les tubers sont plus évidents, sous forme de zones donnant un hyposignal en T1, et un hypersignal en T2 au sein d'une circonvolution élargie (Figure 7-6). L'hypersignal est plus

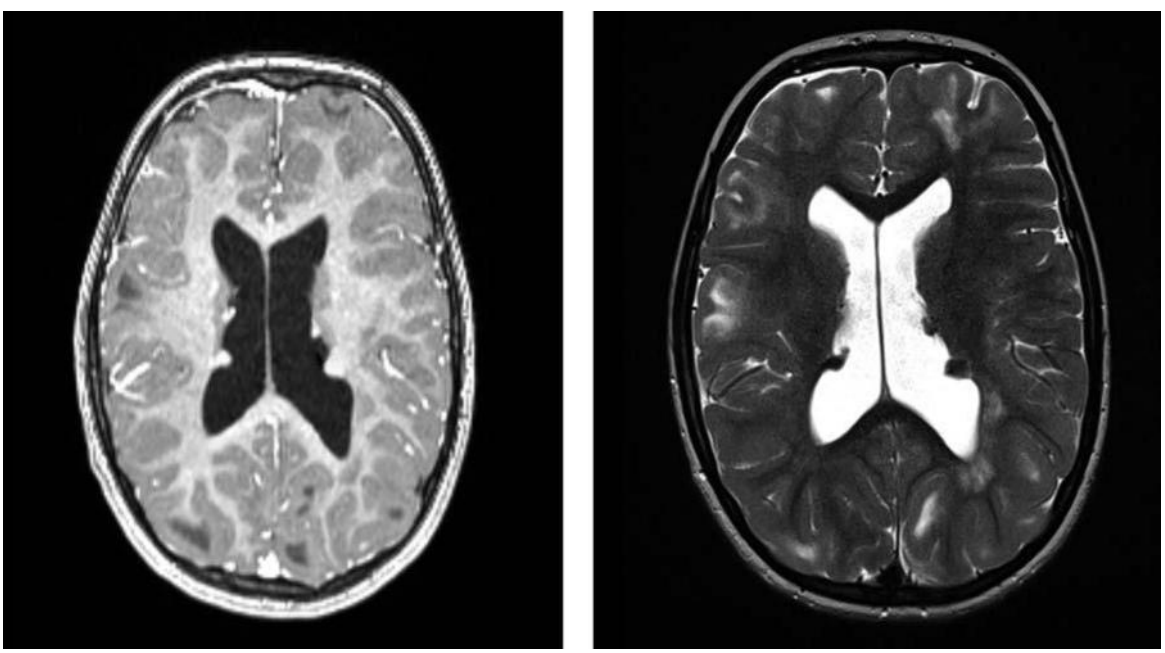


FIGURE 7-6. – Présence de nodules épendymaires et de nombreux tubers.

évident sur les séquences FLAIR. Enfin plus récemment, sur les images avec tenseur de diffusion, les lésions paraissent entourées d'une zone de cortex normal. Leur aspect varie aussi avec l'âge.

Des anomalies linéaires hyperintenses en T2 peuvent s'étendre d'un tuber cortical vers la surface ventriculaire. Elles représentent probablement des zones désorganisées de substance blanche avec des hétérotopies sur le trajet de migration cellulaire à partir de la zone germinale.

De *nouvelles techniques d'imagerie* sont utilisées pour tenter de définir parmi les tubers ceux qui sont épileptogènes. Ainsi la magnétoencéphalographie et surtout le PET au tryptophane, qui montre un hypermétabolisme d'autant plus important que le tuber présente un caractère épileptogène, pourront guider d'éventuelles décisions chirurgicales [21].

Manifestations oculaires

Les hamartomes rétiniens ou *phacomes* pourraient être retrouvés chez 50 p. 100 des patients atteints de STB à la condition d'un examen attentif du fond d'œil (Figure 7-7). Ils sont plats ou nodulaires, blanchâtres et non évolutifs. On peut aussi observer des plages de dépigmentation rétinienne et des taches hypopigmentées sur l'iris.

Manifestations cardiaques

Les *rhabdomyomes cardiaques*, uniques ou multiples, ne se manifestent qu'en période périnatale. Ils peuvent provoquer une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et des syndromes de Wolff-Parkinson-White ou des signes de cardiomyopathie. Ces tumeurs involuent après la naissance et sont en règle asymptomatiques chez l'enfant où elles prédominent (60 p. 100 versus 20 p. 100 à l'âge adulte). Elles n'apparaissent plus au cours de la vie.

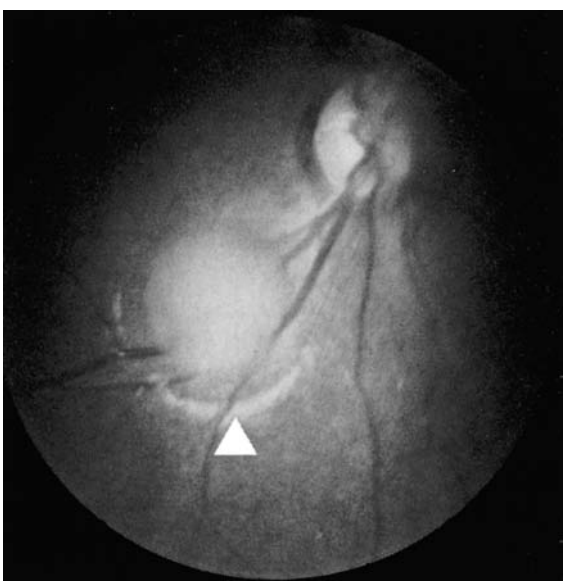


FIGURE 7-7. – Phacome rétinien.

Un nombre croissant de rhabdomyomes est détecté in utero, constituant ainsi une porte d'entrée diagnostique en anténatal. Il est habituel de compléter le bilan à visée diagnostique par une IRM cérébrale fœtale pour mieux définir le pronostic intellectuel. La présence de tubers est considérée comme un facteur de risque sur le plan cognitif [29].

Manifestations rénales

Des hamartomes rénaux, le plus souvent multiples et bilatéraux, s'observent dans 85 p. 100 de cas de STB autopsiés. Ils peuvent se manifester par des douleurs, des hématuries ou une hypertension artérielle. Ce sont le plus souvent des angiomyolipomes bien visibles en échographie et scanner. Des kystes rénaux identiques à ceux de la polykystose rénale peuvent aussi s'observer. Ces hamartomes apparaissent au cours de l'évolution, une surveillance échographique est donc recommandée.

Manifestations pulmonaires

Ce sont des kystes pulmonaires correspondant à des lymphangio-léiomyofibromes. Cette localisation très rare de la STB concerne l'adulte.

Autres manifestations

Des hamartomes de la rate et du foie peuvent s'observer exceptionnellement ainsi que des hamartomes coliques.

Les localisations osseuses sont des lésions kystiques qui atteignent essentiellement les mains et les pieds.

PRISE EN CHARGE

Le traitement de l'*épilepsie* est fonction du type de crises. Souvent réfractaire aux thérapeutiques classiques, cette épilepsie a largement bénéficié de l'apport du vigabatrin. Malgré son effet secondaire néfaste potentiel sur le champ visuel, le vigabatrin reste le médicament à utiliser en priorité dans le syndrome de West et serait particulièrement efficace dans la STB [2, 6]. La chirurgie est indiquée pour certains cas d'épilepsie rebelle, quand il existe une corrélation claire entre les crises cliniques, l'EEG et une lésion corticale accessible. Même lorsqu'il existe plusieurs tubers, les nouvelles techniques d'exploration peuvent mettre en évidence la responsabilité d'un seul d'entre eux et permettre ainsi un geste d'exérèse avec de bons résultats [3].

La prise en charge d'éventuels *troubles des fonctions cognitives* incite à une surveillance accrue au fil du développement de l'enfant : l'acquisition du langage, l'intégration en maternelle, l'apprentissage de la lecture au moment du CP puis l'entrée dans le secondaire et enfin l'orientation professionnelle seront des étapes importantes pour cette surveillance. Un bilan orthophonique et une évaluation psychométrique seront réalisés au moindre doute afin de proposer des aides rééducatives adaptées. En cas de déficience intellectuelle il faudra orienter l'enfant vers une scolarité adaptée.

Une prise en charge précoce des *troubles du comportement et de la communication*, souvent associés à la déficience mentale, est toujours nécessaire.

La présence de *nodules sous-épendymaires proches des trous de Monro* impose une surveillance attentive dans la crainte du développement d'une tumeur. Mais celle-ci peut apparaître très rapidement après une imagerie normale et se révéler par des signes d'hypertension intracrânienne, voire une baisse de l'acuité visuelle. Les résultats de certaines études plaideraient pour une surveillance par IRM régulière lorsque, outre le siège à proximité des trous de Monro, on relève une taille supérieure à 12 mm, une prise de contraste, une augmentation de taille sur deux imageries successives. Une chirurgie programmée avant tout signe d'HIC peut être proposée si la croissance est rapide, plus de 15 à 20 mm par an [5, 8].

La prise en charge des *signes cutanés* doit permettre d'éviter les préjudices esthétiques en s'aidant essentiellement des techniques de laser.

La présence d'autres problèmes incitera à orienter le patient vers les spécialistes de l'organe concerné.

Un espoir thérapeutique, le *sirolimus* (*rapamycine*), permet d'entrevoir des résultats encourageants du fait de son action antiproliférative, en réduisant les effets de la dérégulation de la voie mTOR. Il s'est montré actif dans les atteintes pulmonaires et rénales mais il limiterait aussi la croissance des astrocytomes à cellules géantes [12, 16, 20].

Le *conseil génétique* dépend encore de bilans cliniques et radiologiques recherchant les localisations de la STB chez les parents et la fratrie, cela en raison de l'absence de généralisation de la recherche des mutations et de leur caractère incertain. On peut proposer un examen cutané en lumière de Wood, un examen des phanères, une IRM cérébrale, une échographie rénale. Une demande importante émane des parents apparemment sains au terme de ce bilan et ayant un enfant atteint. Le risque de récurrence dans la fratrie est estimé alors à 4 p. 100, il est attribué à une mosaïque germinale et ne peut être prévenu. Toutefois la mutation étant retrouvée dans trois quarts des cas, il pourrait être possible de proposer un diagnostic anténatal lorsqu'elle est identifiée ; cependant le conseil génétique reste difficile du fait de la variabilité phénotypique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahlsén G, Gillberg IC, Lindblom R, Gillberg C. Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. Arch Neurol, 1994, *51* : 76-81.
2. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Res, 1997, *26* : 389-395.
3. Connolly MB, Hendson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex : a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. Childs Nerv Syst, 2006, *22* : 896-908.
4. Crino PB. Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2004, *19* : 716-725.
5. Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F et al. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. Childs Nerv Syst, 2003, *19* : 232-243.
6. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. Brain Dev, 2001, *23* : 649-653.
7. Cusmai R, Chiron C, Curatolo P et al. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. Epilepsia, 1990, *31* : 747-755.
8. de Ribaupierre S, Dorfmüller G, Bulteau C et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease : when should we operate ? Neurosurgery, 2007, *60* : 83-89.
9. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC) : a postal survey of UK families. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2007, *16* : 16-24.
10. DiMario F. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2004, *19* : 650-657.
11. Eluvathingal TJ, Behen ME, Chugani HT et al. Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex : neurobehavioral and neuroimaging correlates. J Child Neurol, 2006, *21* : 846-851.
12. Franz DN, Leonard J, Tudor C et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2006, *59* : 490-498.
13. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. Neurology, 2005, *65* : 235-238.
14. Gomez MR. Tuberous sclerosis, 2nd ed. Raven Pressed, New York, 1988.
15. Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex. Brain Dev, 1995, *17 (Suppl)* : 55-57.
16. Herry I, Neukirch C, Debray MP et al. Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex. Eur J Intern Med, 2007, *18* : 76-77.
17. Hung CC, Su YN, Chien SC et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. BMC Med Genet, 2006, *18* : 7-72.
18. Jansen FE, Braams O, Vincken Kl et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. Neurology, 2008, *70* : 908-915.
19. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. Psychol Med, 2003, *33* : 335-344.
20. Jozwiak J, Jozwiak S, Oldak M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. Med Res Rev, 2006, *26* : 160-180.
21. Kagawa K, Chugani DC, Asano E et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). J Child Neurol, 2005, *20* : 429-438.
22. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. Paediatr Drugs, 2008, *10* : 299-313.
23. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. Brain Dev, 2009, *31* : 104-113.
24. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci, 1991, *615* : 125-127.
25. Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD et al. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. J Neurosci, 2003, *23* : 622-631.
26. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference : revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol, 1998, *13* : 624-628.
27. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. J Med Genet, 1991, *28* : 395-397.
28. White R, Hua Y, Scheithauer B et al. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. Ann Neurol, 2001, *49* : 67-78.
29. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. Seizure, 2006, *15* : 558-562.

NEUROFIBROMATOSE DE TYPE I

D. RODRIGUEZ

La neurofibromatose de type 1 (NF1 ou maladie de von Recklinghausen), de transmission autosomique dominante, est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. Elle touche toutes les ethnies et son incidence est d'environ1/3 000 à 1/3 500 naissances vivantes [19, 44]. Les lésions de la NF1 peuvent impliquer de multiples organes mais les signes cardinaux sont les taches café-au-lait (TCL) ainsi que les tumeurs du système nerveux périphérique (neurofibromes) et du système nerveux central. La NF1 est considérée comme une neurocristopathie puisqu'elle touche les tissus dérivés de la crête neurale, mais ce terme ne rend pas compte de l'étendue des lésions présentes dans la NF1 telles que les dysplasies osseuses et vasculaires. Son phénotype est très hétérogène même en intrafamilial où peuvent coexister des formes frustes et des formes sévères. Les symptômes sont progressifs, les patients sont donc exposés tout au long de leur vie au risque de survenue de complications très diverses (dont la fréquence varie avec l'âge), imprévisibles et parfois graves. On observe une diminution de la durée de vie d'environ 15 ans chez les patients NF1 par rapport à la population générale, diminution liée aux tumeurs mais également aux complications vasculaires (accidents vasculaires cérébraux en particulier) [34].

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La NF1 est liée à des mutations dominantes dans le gène codant la neurofibromine. Le gène *NF1*, en 17q11.2, contient 60 exons sur 350 kb [1, 41, 44]. Les mutations peuvent être localisées tout au long du gène et sont de types très variés (mutations ponctuelles ou remaniements) [39, 44]. Les mutations de novo représentent environ la moitié des cas. Le taux de mutation du gène *NF1* est très élevé (1×10^{-4}/gamète/génération). Malgré l'identification du gène, la recherche de mutations n'est pas réalisée couramment et ce pour plusieurs raisons. D'une part, la recherche de mutations est longue et difficile (grande taille du gène, mutations de type varié et réparties tout au long du gène, etc.), mais surtout l'identification de la mutation est sans conséquence pour le patient, puisqu'il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype, ce qui est illustré par la grande variabilité intrafamiliale.

NF1 est un gène suppresseur de tumeur [3, 38, 44]. La perte somatique du deuxième allèle a été démontrée dans des leucémies, des phéochromocytomes, des tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN), des gliomes et quelques neurofibromes de patients NF1. Cependant, le gène *NF1* a également d'autres fonctions qui expliquent les troubles cognitifs, la vasculopathie et les autres signes de NF1.

La neurofibromine est une protéine ubiquitaire, mais son expression est élevée dans le système nerveux, les mélanocytes et les kératinocytes. Cette protéine contient une séquence similaire à celle des protéines GAP (protéines activant la GTPase) qui inhibent l'activation Ras, elle régule également la production d'AMPc et modifie l'activité mTOR (*mammalian Target Of the Rapamycin protein*) [2, 3, 43]. La neurofibromine intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

Les progrès dans la compréhension physiopathologique ouvrent des perspectives thérapeutiques pour le traitement des lésions tumorales et certains essais thérapeutiques sont en cours chez l'animal ou l'homme (inhibiteurs de la farnésyl-transférase, rapamycine et analogues, imatinib, etc.) [3, 48].

Récemment, des mutations dominantes dans le gène *SPRED1* ont été identifiées dans des familles ayant un diagnostic clinique de NF1 mais pas de mutation dans la neurofibromine (*voir* p. 185) [4, 31]. Ainsi le phénotype lié aux mutations de *SPRED1* vient rejoindre la NF1 dans le groupe des syndromes neuro-cardio-facio-cutanés qui comporte également les syndromes de Noonan, de Costello, LEOPARD et cardio-facio-cutané. Les protéines mutées dans ces différents syndromes proches phénotypiquement interviennent dans la cascade RAS-RAF-ERK-MAP-kinase [2, 31].

SYMPTOMATOLOGIE [8, 13, 14, 29, 35, 44]

La NF1 est une maladie extrêmement polymorphe dont la symptomatologie s'enrichit avec l'âge, sa pénétrance est proche de 100 p. 100 à partir de 8 ans [8]. L'âge d'apparition des symptômes est variable : les TCL, les dysplasies des os longs et les neurofibromes plexiformes superficiels sont habituellement détectés chez le nourrisson ; les lentigines, les gliomes des voies optiques et les scolioses apparaissent en général durant la première décennie ; les nodules de Lisch sont détectés en général dans la deuxième décennie ; alors que les neurofibromes cutanés et sous-cutanés surviennent souvent après la puberté.

Signes cutanés

C'est souvent la présence de TCL qui suggère le diagnostic de NF1 puisqu'elles sont le signe le plus fréquent et précoce (95 à 99 p. 100 des enfants de plus de 6 ans ont plus de six TCL) [35]. Elles peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître dans les premières années de vie. Elles ne sont cependant pas spécifiques du diagnostic – 25 p. 100 de la population générale a une à trois TCL – et elles peuvent être nombreuses dans d'autres pathologies.

Les lentigines sont des TCL de petite taille (1 à 3 mm de diamètre), elles prédominent au niveau des plis axillaires et inguinaux, du cou, mais peuvent être diffuses. Elles apparaissent plus tardivement que les TCL (60 p. 100 à 1 an, 75 p. 100 à 2 ans et 90 p. 100 vers 7 ans) [8].

Les xanthogranulomes juvéniles sont beaucoup plus rares (< 1 p. 100 des patients NF1). Il s'agit de papules orangées qui apparaissent dans les deux premières années de vie, puis régressent lentement. Leur association avec une leucémie myéloïde juvénile chronique a été rapportée, mais cette association est discutée [5].

Tumeurs du système nerveux périphérique

Neurofibromes

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes complexes développées aux dépens de la gaine des nerfs périphériques, associant des cellules de Schwann, des fibroblastes, des cellules périneurales, des mastocytes, des cellules endothéliales [47]. Il en existe plusieurs types. On retrouve au moins deux neurofibromes et/ou au moins un neurofibrome plexiforme à 1 an chez 10 p. 100, à 10 ans chez 48 p. 100 et à 20 ans chez 84 p. 100 des patients NF1 [8].

Les neurofibromes cutanés, modifiant l'aspect cutané, sont sessiles ou pédiculés, mous et indolores alors que les neurofibromes sous-cutanés perçus sous une peau normale sont fermes ou élastiques, parfois sensibles et/ou dysesthésiques. Ils apparaissent le plus souvent à partir de la puberté et augmentent en nombre et lentement en taille avec l'âge. Ils sont présents chez 99 p. 100 des patients adultes et représentent à cet âge une complication très invalidante esthétiquement, avec un retentissement psychologique et social important mais sans risque de dégénérescence. Un traitement par chirurgie ou laser peut être proposé en cas de gêne esthétique.

Les neurofibromes plexiformes (anciennement « tumeurs royales » ou « névromes ») se développent à partir de plusieurs fascicules nerveux (plexus ou troncs nerveux et leurs branches), ils peuvent être superficiels ou profonds, nodulaires ou diffus. Ils sont présents chez 27 p. 100 des patients. Les neurofibromes plexiformes superficiels sont des tumeurs molles, mal limitées, sensibles à la pression, recouvertes d'une peau souvent épaissie hyperpigmentée, parfois pilleuse et/ou hypertrichosique. Ces lésions congénitales sont découvertes à la naissance ou dans les premières années de vie lors d'une augmentation de volume. Elles peuvent toucher toutes les régions et sont parfois associées à une hypertrophie des tissus avoisinants, notamment au niveau des membres, et à des lésions osseuses dysplasiques (sphénoïde, os longs, rachis). Les neurofibromes plexiformes profonds sont le plus souvent découverts fortuitement chez l'enfant lors de la réalisation d'un examen radiologique pour des symptômes sans rapport avec la NF1 ou lors d'une IRM pour scoliose (Figure 7-8). Les neurofibromes plexiformes peuvent être asymptomatiques ou responsables d'une morbidité importante : gêne esthétique, douleurs souvent très invalidantes, déficits sensitivomoteurs et/ou troubles viscéraux par compression nerveuse (périphérique ou médullaire) ou viscérale. Les neurofibromes plexiformes palpébraux et/ou intraorbitaires peuvent également engendrer une amblyopie et/ou une exophtalmie. L'évolution des neurofibromes plexiformes est imprévisible et ils exposent les patients au risque de dégénérescence en tumeur maligne des gaines nerveuses (TMGN, ou MPNST : *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor*), ce risque est surtout important à partir de l'adolescence. Aucun critère clinique ou histologique ne permet de déterminer le pronostic des neurofibromes plexiformes, mais l'apparition brutale de douleurs, de signes de compression ou une modification rapide de leur volume ou de leur consistance fait suspecter une transformation maligne. Le traitement des neurofibromes plexiformes est difficile et réservé aux formes responsables de complications esthétiques ou fonctionnelles. Leur exérèse chirurgicale est délicate et, malgré différents essais thérapeutiques médicamenteux (interféron, thalidomide et récemment les inhibiteurs de la farnésyl-transférase ou l'imatinib), aucun traitement « réglé » n'est actuellement proposé chez l'enfant [37, 43]. Une exérèse-biopsie est indiquée devant l'apparition d'une modification brutale de la symptomatologie faisant craindre une dégénérescence.

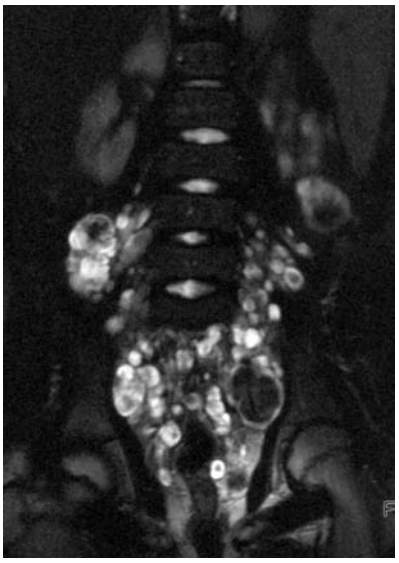


FIGURE 7-8. – Aspect IRM de multiples neurofibromes plexiformes profonds, abdomino-pelviens, découverts fortuitement : IRM faisant suite à une échographie abdominale réalisée en urgence pour des douleurs abdominales aiguës et résolutives chez un enfant atteint de NF1 (Dr Testard).

Tumeurs malignes des gaines nerveuses

Les TMGN (anciennement neurofibrosarcomes) peuvent survenir en dehors de la NF1 (0,001 p. 100) mais leur fréquence est beaucoup plus élevée dans la population NF1, surtout chez les patients ayant des neurofibromes plexiformes profonds [10, 12, 40]. Les TMGN sont rarissimes avant l'âge de 10 ans et leur risque de survenue au cours de la vie d'un sujet atteint de NF1 est de l'ordre de 4 à 12 p. 100 [12]. Chez les patients NF1, ce risque représente la crainte majeure : ces tumeurs malignes sont en effet des sarcomes des tissus mous, hautement invasifs et fréquemment métastatiques. La plupart des TMGN se développent à partir d'un neurofibrome plexiforme préexistant, superficiel ou profond. Les patients doivent être informés des signes d'appels majeurs évoquant une dégénérescence, mais le diagnostic lorsque le point de départ est profond est souvent tardif. Le diagnostic repose sur l'exérèse-biopsie puisque des zones bénignes et malignes peuvent coexister au sein d'une même lésion ; ainsi les biopsies même dirigées par les examens radiologiques peuvent être trompeuses. Les résections complètes larges

sont associées à la chimio- et radiothérapie [11]. Le taux de survie à 5 ans de ces lésions est de 21 p. 100 [10].

Nodules de Lisch

Les nodules de Lisch sont des hamartomes iriens, parfois visibles à l'œil nu sur les iris clairs, ils doivent cependant être recherchés par un ophtalmologiste averti à la lampe à fente. Ces lésions totalement dépourvues de morbidité sont très utiles au diagnostic, bien qu'elles soient rares avant 6 ans (10 p. 100 vers 2 ans et 70 p. 100 vers 10 ans) [8]. Les nodules de Lisch sont pathognomoniques de la NF1 mais doivent être différenciés des nævi iriens.

Dysplasies osseuses (dysplasies rachidiennes, des os longs ou du sphénoïde) [42]

Les atteintes rachidiennes (scoliose ou cyphoscoliose) représentent 75 p. 100 des complications orthopédiques de la NF1, elles sont présentes chez 10 à 30 p. 100 des enfants NF1. Il était classique d'opposer les scolioses « idiopathiques », sans lésion radiologique visible, des scolioses dystrophiques de pronostic sévère (5 p. 100 des NF1), mais on sait actuellement qu'il existe un continuum entre ces deux formes. Les scolioses dysplasiques sont une des complications les plus sévères de la NF1 pédiatrique, elles peuvent aboutir à des déformations majeures avec un retentissement cardiopulmonaire et médullaire. Il existe radiologiquement un élargissement du canal rachidien avec un « *scalloping* » vertébral (Figure 7-9), un amincissement des pédicules et un élargissement des trous de conjugaison ; ces lésions osseuses sont parfois associées à des neurofibromes para- ou intrarachidiens. Elles nécessitent une prise en charge précoce et quasiment toujours un traitement chirurgical spécialisé [9, 35].

Les dysplasies des os longs (3 p. 100 des patients NF1) touchent essentiellement les os de l'avant-bras ou de la jambe (Figure 7-10). Ces lésions congénitales se révèlent le plus souvent ultérieurement par une courbure du membre ou par une fracture pathologique. Le risque de pseudarthrose et d'inégalité de longueur des membres est important. L'introduction des techniques de greffes a amélioré leur pronostic.

La dysplasie du sphénoïde (1 p. 100 des patients NF1), le plus souvent unilatérale, est souvent associée à un neurofibrome plexiforme de la paupière et/ou de l'orbite avec un risque d'amblyopie et d'exophtalmie. Elle est souvent source de complications esthétiques, nécessitant une chirurgie réparatrice, mais l'âge pour cette intervention reste discuté.

Tumeurs du système nerveux central

Après les neurofibromes, les gliomes (astrocytomes pilocytiques le plus souvent) sont les tumeurs les plus fréquemment rencontrées dans la NF1 (15 à 20 p. 100 des patients NF1) [25-27].

Le gliome des voies optiques est la tumeur du SNC la plus fréquente, détectée chez 15 à 20 p. 100 des patients NF1 lorsqu'une IRM systématique est réalisée. Cependant, cette tumeur a globalement un pronostic meilleur lorsqu'elle survient dans le cadre d'une NF1



FIGURE 7-9. – Dystrophie rachidienne : élargissement du canal rachidien avec *scalloping* antérieur et postérieur des corps vertébraux.



FIGURE 7-10. – Dysplasie des deux os de l'avant-bras responsable d'une incurvation pathologique.

que lorsqu'elle survient hors NF1. En effet, seul un tiers des patients NF1 sont ou seront symptomatiques, mais l'évolution de ces tumeurs reste imprévisible ; certaines peuvent grossir brutalement avec des conséquences cliniques puis se stabiliser, et d'autres peuvent rester stables et même régresser [32]. Cependant, les lésions rétrochiasmatiques semblent plus souvent responsables de troubles visuels que les tumeurs des nerfs optiques et/ou du chiasma. Ainsi, il existe actuellement un consensus pour ne traiter que les lésions responsables d'une symptomatologie progressive. Les symptômes apparaissent en général avant l'âge de 6 ans (1 p. 100 des patients NF1 à 1 an et 4 p. 100 à 3 ans) [8]. Les signes révélateurs peuvent être un strabisme, une baisse de l'acuité visuelle, une exophtalmie, une puberté précoce ou, plus rarement, une hypertension intracrânienne (lésions kystique ou comprimant le 3e ventricule). Les jeunes enfants ne se plaignant pas de leurs troubles visuels, une surveillance ophtalmologique annuelle est conseillée pour certains jusqu'à 7 ans et pour d'autres jusqu'à l'âge adulte. Cet examen ophtalmologique devra être aussi complet que le permet l'âge de l'enfant (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs). En revanche, la réalisation d'une IRM systématique est déconseillée puisque seules les lésions symptomatiques seront traitées. L'IRM cérébrale est réalisée lorsqu'il existe des symptômes ophtalmologiques, neurologiques ou endocriniens et lorsque l'examen ophtalmologique n'est pas fiable en raison du très jeune âge de l'enfant ou de la présence de troubles cognitifs [26]. Si l'IRM retrouve une tumeur des voies optiques, une surveillance sera proposée (examen ophtalmologique et IRM tous les 3 mois pendant 1 an puis espacement) et le traitement ne sera discuté que pour les lésions progressives [17, 26]. Il n'est habituellement pas nécessaire de réaliser une biopsie et la chirurgie est rarement indiquée (hydrocéphalie ou exophtalmie sévère avec cécité unilatérale). La radiothérapie doit être évitée en raison des effets endocrinologiques et neuropsychologiques chez ces jeunes patients, mais surtout en raison du risque de vasculopathie occlusive post-radique, qui est, chez les patients NF1, beaucoup plus élevé que dans la population générale [16] et du risque de tumeurs cérébrales secondaires. La chimiothérapie semble actuellement le traitement de choix de première intention.

Les gliomes du bulbe et du cervelet sont également fréquents chez l'enfant NF1 ; ils peuvent comme les gliomes des voies optiques être asymptomatiques, voire diminuer de taille. Les tumeurs médullaires sont également plus fréquentes.

Si ces tumeurs du SNC ont longtemps été considérées comme un problème essentiellement pédiatrique, elles semblent plus agressives chez l'adulte et sont plus souvent rapportées sur les certificats de décès chez les patients NF1 que dans la population générale [6, 34].

Troubles cognitifs et OBNI

Ces troubles ont longtemps été méconnus et sous-estimés chez les enfants NF1, mais ils font actuellement l'objet de nombreuses études. Le retard mental est rare (4 à 8 p. 100) mais plus fréquent que dans la population générale et parfois accompagné de troubles psychotiques et d'une dysmorphie (proche du syndrome de Noonan). La fréquence des troubles des apprentissages est en revanche élevée, atteignant 65 à 81 p. 100 des enfants NF1 dans les études récentes [20-22, 44]. Les difficultés sont variées, il existe cependant très souvent des troubles perceptifs (visuospatiaux et visuoperceptifs), des troubles des fonctions exécutives et des troubles de l'attention. Le langage est souvent également altéré alors que la mémoire verbale et visuelle est respectée. Les troubles de l'attention soutenue sont présents chez 63 p. 100 des enfants, mais seuls 38 p. 100 répondent aux critères de déficit de l'attention avec hyperactivité. Ainsi, les troubles cognitifs sont la complication la plus fréquente altérant la qualité de vie des enfants NF1.

À l'IRM des enfants NF1, des zones en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR, sans troubles neuromoteurs, sans effet de masse, sans œdème et sans prise de gadolinium ont été décrites sous le nom d'OBNI (Objets Brillants Non Identifiés). Ces hypersignaux sont situés essentiellement dans les noyaux gris, les thalami, le tronc cérébral et la substance blanche cérébelleuse (Figure 7-11). Ils sont présents chez 60 à 70 p. 100 des enfants, mais là encore leur fréquence varie avec l'âge et ils tendent à disparaître chez l'adulte. Le lien entre les OBNI et les troubles cognitifs est discuté, une étude récente retrouve un lien entre des hypersignaux thalamiques et une atteinte cognitive sévère et généralisée [20].

Autres signes neurologiques

D'autres signes et complications neurologiques surviennent plus fréquemment chez les patients NF1 que dans la population générale. Il s'agit essentiellement de céphalées (40 p. 100), d'épilepsie (5 p. 100), de macrocéphalie (50 p. 100) et parfois de malformations telles que les sténoses de l'aqueduc de Sylvius.

Lésions cardiovasculaires [15, 36]

L'atteinte cardiovasculaire est encore peu connue dans la NF1, pourtant ces lésions ne sont pas rares et peuvent toucher l'ensemble des artères, et parfois les veines ou les artères pulmonaires [36]. L'atteinte des artères rénales est la plus fréquente (1 p. 100 des patients NF1). Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux survenant précocement sont une cause de décès des patients NF1 [15]. La dysplasie des artères cérébrales expliquerait également la survenue d'accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant et le risque élevé de vasculopathie post-radique [16].

Les malformations cardiaques touchent 0,4 à 2 p. 100 des patients suivant les séries ; il s'agit le plus souvent de sténose pulmonaire valvulaire.

Autres complications

La taille des patients NF1 est en moyenne inférieure à celle de la population générale et chez l'enfant NF1 on observe des troubles de la croissance et de la puberté asso-

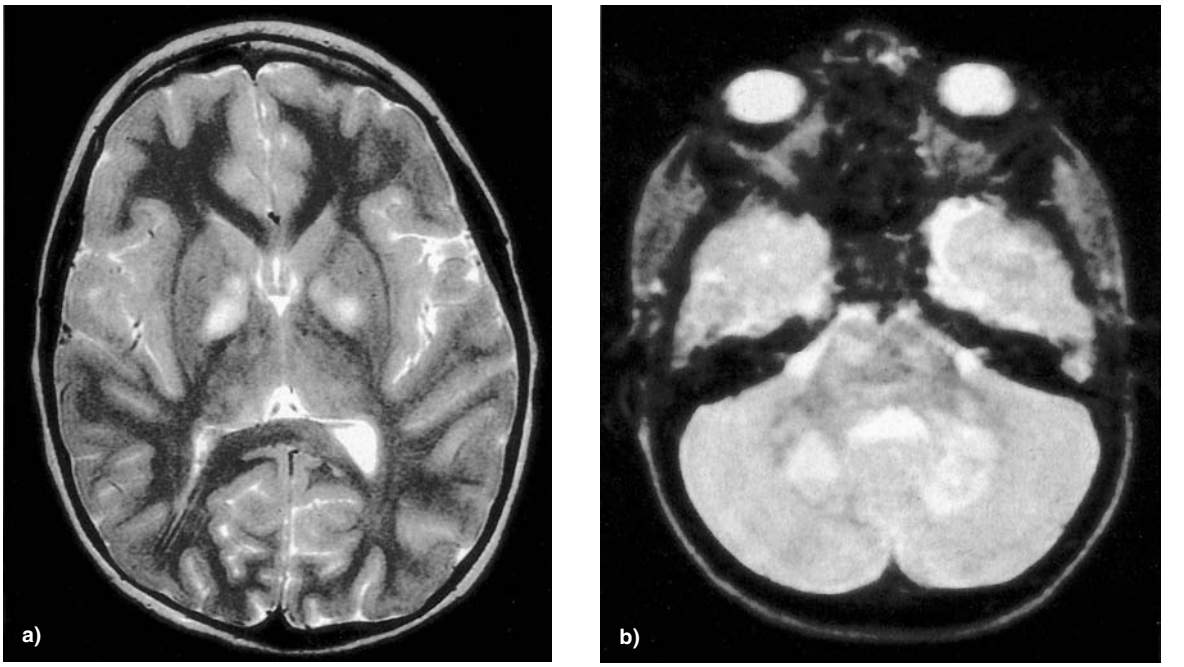


FIGURE 7-11. – Aspect typique des OBNI sur les images pondérées en T2 d'un enfant atteint de NF1 : hypersignaux bilatéraux, sans effet de masse ni œdème péri-lésionnel, au niveau des globes pâles et des thalamus (**a**), du tronc cérébral et de la substance blanche cérébelleuse (**b**).

ciés ou non à un gliome des voies optiques. Une surveillance clinique de la croissance et de la puberté est nécessaire.

D'autres tumeurs surviennent également avec une fréquence supérieure à celle de la population générale, il s'agit essentiellement de phéochromocytomes (< 1 p. 100), de tumeurs digestives (carcinoïdes ou autres), de leucémies et de tumeurs très variées.

DIAGNOSTIC DE NF1

Le diagnostic de NF1 reste actuellement clinique, l'étude moléculaire n'étant réalisée que dans les formes de diagnostic difficile. Il repose sur la présence de 2 des 7 critères définis lors de la conférence de consensus du NIH en 1988 (Tableau 7-II) [28]. Ces critères permettent de poser un diagnostic au terme de l'examen clinique (TCL, lentigines) éventuellement associé à l'examen ophtalmologique (nodules de Lisch) et à l'atteinte familiale. Si ces critères diagnostiques sont très performants à partir de l'âge de 8 ans (pénétrance complète), ils ne permettent pas toujours de poser le diagnostic chez les jeunes enfants, notamment dans les formes sporadiques [8] (30 p. 100 des patients NF1 de moins de 1 an ont un seul signe). Dans ce cadre, l'examen dermatologique et ophtalmologique des parents à la recherche de formes frustes est utile. Si certains examens radiologiques peuvent contribuer au diagnostic de NF1 (gliomes des voies optiques, lésions osseuses, neurofibromes plexiformes profonds), leur réalisation n'est pas conseillée en l'absence de symptômes. Certains ont proposé d'utiliser les OBNI comme un critère diagnostique supplémentaire chez l'enfant, mais l'adjonction de ce critère ne semble pas faciliter le diagnostic [7].

Certaines formes de NF1 sont liées à des mutations somatiques. Dans ces neurofibromatoses segmentaires, les lésions cutanées et profondes sont localisées dans le territoire muté.

Le phénotype clinique des formes liées à *SPRED1* doit encore être précisé sur un plus grand nombre de familles, mais semble associer des TCL, des lentigines, une macrocéphalie, des troubles cognitifs mais pas de neurofibromes et pas de nodules de Lisch ; une enfant présente également une leucémie aiguë monoblastique [4, 31].

Des TCL isolées même nombreuses ne suffisent pas au diagnostic, ces lésions cutanées peuvent être présen-

TABLEAU 7-II. – Critères diagnostiques de la NF1 (conférence de consensus du NIH, 1988 [28]).

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 2 des 7 critères suivants :

1. Au moins 6 taches café-au-lait, de plus de 5 mm avant la puberté et de plus de 15 mm après la puberté
2. Au moins 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme
3. Lentigines axillaires ou inguinales
4. Gliome des voies optiques
5. Au moins 2 nodules de Lisch
6. Lésion(s) osseuse(s) caractéristique(s) comme une dysplasie sphénoïdale ou un épaississement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
7. Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents

tes dans d'autres pathologies : la neurofibromatose de type 2 liée à des mutations dominantes de la schwannomine (22q12) et les syndromes LEOPARD, de McCune-Albright, de Silver-Russell, de Noonan, de Turcot, de Fanconi, etc.

CONDUITE À TENIR DEVANT DES TCL OU UNE NF1 [13, 18, 26, 33, 44, 45]

L'amélioration des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie et sur le traitement des complications, issue du suivi systématique de grandes cohortes de patients NF1, a modifié la prise en charge des patients NF1. On sait en effet que la réalisation de nombreuses explorations complémentaires systématiques, prescrites pendant des années, aboutit à la découverte de nombreuses lésions profondes asymptomatiques (tumeurs cérébrales et médullaires, neurofibromes plexiformes profonds). Mais on sait également qu'actuellement, en l'absence de traitement préventif, seules les lésions symptomatiques seront traitées. Ainsi le diagnostic présymptomatique de ces lésions n'a aucune conséquence bénéfique pour les patients, mais aboutit à la prescription d'explorations de « surveillance » répétées extrêmement anxiogènes pour le patient, la famille et les médecins. Ainsi le consensus actuel est le suivant : le diagnostic et le suivi des patients NF1 sont essentiellement cliniques et les explorations doivent être guidées par la clinique. Chez l'enfant une surveillance annuelle clinique complète (examen complet avec surveillance de la croissance, de la puberté et de la tension artérielle) est proposée ainsi qu'un examen ophtalmologique annuel puisque les jeunes enfants ne se plaignent pas de leurs troubles visuels. L'IRM cérébrale n'est indiquée que lorsqu'il existe des signes évocateurs de gliome des voies optiques ou, pour certains, lorsque l'examen ophtalmologique n'est pas fiable (jeune enfant ou troubles cognitifs) [26]. Cette surveillance est proposée chez les enfants au diagnostic de NF1 certain ou probable.

Dans ce cadre, il faut signaler que l'atteinte des nerfs auditifs, caractéristique de la neurofibromatose de type 2, n'est pas plus fréquente dans la NF1 que dans la population générale et ne justifie pas d'explorations complémentaires systématiques.

Actuellement, différentes études ont essayé d'identifier les populations de patients NF1 à risque de développer une TMGN, complication majeure. Une première étude a identifié trois facteurs indépendants associés à la mortalité : il s'agit de la présence de neurofibromes sous-cutanés ou d'une asymétrie de la face (neurofibrome plexiforme) et de l'absence de neurofibromes cutanés [40]. Une deuxième étude montre que chez l'adulte la présence de neurofibromes sous-cutanés et le sexe masculin sont deux facteurs indépendants associés à la mortalité, alors que chez l'enfant l'asymétrie de la face et le prurit sont associés de façon significative à la mortalité [23].

La réalisation d'un arbre généalogique et l'examen rigoureux, clinique et ophtalmologique, des apparentés sont indispensables pour différencier les cas familiaux des cas sporadiques liés à des néomutations. Cependant en cas de néomuations on ne peut éliminer le risque d'une mosaïque germinale. Le diagnostic prénatal a pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une « particulière gravité » ; or, dans le cas de la NF1, il est actuellement impossible de prédire la gravité de la maladie chez un individu en raison de l'extrême variabilité phénotypique même intrafamiliale. Pour ces raisons, la réflexion sur les indications du diagnostic prénatal doit être menée avec chaque couple concerné dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

CONCLUSION ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

La grande variété des symptômes de la NF1 conduit souvent à une prise en charge multidisciplinaire, mais chez l'enfant la fréquence des complications neurologiques et orthopédiques explique l'implication des neuropédiatres à côté des orthopédistes, alors que chez l'adulte ce sont les complications esthétiques, tumorales et vasculaires qui dominent le pronostic. La prise en charge systématique des patients NF1 permet de détecter et de traiter précocement les lésions symptomatiques, mais ce suivi doit être également un lieu d'échange et d'information pour le patient et sa famille pour ne pas accroître leur inquiétude. Malgré le nombre des complications possibles, la grande majorité des enfants NF1 (70 à 80 p. 100) n'ont à l'âge pédiatrique aucune complication en dehors des troubles des apprentissages.

Des études récentes se sont intéressées à l'impact de la NF1 sur la qualité de vie chez l'adulte et chez l'enfant [24, 30, 46]. Si certaines complications sont source de morbidité et de mortalité importante, les complications esthétiques restent le problème majeur des patients adultes. Chez les adultes, on note également l'impact de l'anxiété liée au risque de survenue de complications imprévisibles et des difficultés d'insertion socioprofessionnelle liées aux troubles cognitifs. Mais finalement, chez les adultes étudiés, la NF1 entraîne une diminution de la qualité de vie d'autant plus importante que la maladie est visible. Chez l'enfant, en revanche, les signes dermatologiques n'ont aucun impact sur la qualité de vie [46]. Cependant l'impact sur la qualité de vie des enfants NF1 est important, supérieur à celui de certaines maladies chroniques comme l'asthme. Il est lié à la présence des complications orthopédiques, des difficultés d'apprentissage ou à la présence d'au moins deux neurofibromes plexiformes. L'impact est plus important lorsqu'il est évalué par les parents que par les enfants, ce qui témoigne de leur inquiétude face à l'évolutivité de la maladie [24, 46].

BIBLIOGRAPHIE

1. Barker D, Wright E, Nguyen K et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science, 1987, *236* : 1100-1102.
2. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. Nat Med, 2006, *12* : 283-285.
3. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol, 2009, *10* : 508-515.

4. Brems H, Chmara M, Sahbatou M et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. Nat Genet, 2007, *39* : 1120-1126.
5. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1 : 14 patients without evidence of hematologic malignancies. Pediatr Dermatol, 2004, *21* : 97-101.
6. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Brain, 1999, *122* : 473-481.
7. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of « unidentified bright objects » on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology, 2000, *54* : 1646-1651.
8. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics, 2000, *105* : 608-614.
9. Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN et al. Modulation of spinal deformities in patients with neurofi bromatosis type 1. Spine, 2000, *25* : 69-75.
10. Evans DG, Baser ME, McGaughran J et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofi bromatosis 1. J Med Genet, 2002, *39* : 311-314.
11. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. Eur J Hum Genet, 2007, *15* : 131-138.
12. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofi bromatosis. Cancer Res, 2002, *62* : 1573-1577.
13. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofi bromatosis 1. J Med Genet, 2007, *44* : 81-88.
14. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 : clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol, 2002, *17* : 548-554.
15. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1 : report of the NF1 Cardiovascular Task Force. Genet Med, 2002, *4* : 105-111.
16. Grill J, Couanet D, Cappelli C et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. Ann Neurol, 1999, *45* : 393-396.
17. Grill J, Laithier V, Rodriguez D et al. When do children with optic patway tumors need treatment ? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. Eur J Pediatr, 2000, *159* : 692-696.
18. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses ? Lancet, 1999, *353* : 1114-1116.
19. Huson SM, Compston DA, Clark P et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofi bromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet, 1989, *26* : 704-711.
20. Hyman SL, Gill DS, Shores EA et al. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, *78* : 1088-1091.
21. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Neurology, 2005, *65* : 1037-1044.
22. Hyman SL, Shores A, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1 : subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol, 2006, *48* : 973-977.
23. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM et al. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1 : a cohort study of 703 patients. Am J Med Genet A, 2005, *132A* : 49-53.
24. Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A et al. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1 : contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. J Pediatr, 2009, *154* : 420-425.
25. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 : a longitudinal study. J Pediatr, 1994, *125* : 63-66.
26. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1 : controversies and recommendations. Ann Neurol, 2007, *61* : 189-198.
27. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1 : consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. Ann Neurol, 1997, *41* : 143-149.
28. NIH Consensus Developement Conference Statement. Neurofibromatosis. Arch Neurol, 1988, *45* : 575-578.
29. North KN. Neurofibromatosis 1 in childhood. Semin Pediatr Neurol, 1998, *5* : 231-242.
30. Page PZ, Page GP, Ecosse E et al. Impact of neurofi bromatosis 1 on Quality of Life : a cross-sectional study of 176 American cases. Am J Med Genet A, 2006, *140* : 1893-1898.
31. Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N et al. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. J Med Genet, 2009, *46* : 425-340.
32. Perilongo G, Moras P, Carollo C et al. Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1 : a real possibility. J Child Neurol, 1999, *14* : 352-356.
33. Pinson S, Creange A, Barbarot S et al. Neurofibromatosis 1 : recommandations pour la prise en charge. Arch Pediatr, 2002, *9* : 49-60.
34. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1 : An analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet, 2001, *68* : 1110-1118.
35. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med, 1981, *305* :1617-1627.
36. Riccardi VM. The vasculopathy of NF1 and histogenesis control genes. Clin Genet, 2000, *58* : 345-347.
37. Serletis D, Parkin P, Bouffet E et al. Massive plexiform neurofibromas in childhood : natural history and management issues. J Neurosurg, 2007, *106* : 363-367.
38. Theos A, Korf BR ; American College of Physicians ; American Physiological Society. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. Ann Intern Med, 2006, *144* : 842-849.
39. Thomson SA, Fishbein L, Wallace MR. NF1 mutations and molecular testing. J Child Neurol, 2002, *17 (8)* : 555-561 ; discussion 571-572, 646-651. Review.
40. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005, *65* : 205-211.
41. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell, 1990, *62* : 187-192.
42. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL. Orthopaedic manifestation of neurofibromatosis in children : an update. Clin Orthop, 2002, *401* : 107-118.
43. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. J Clin Oncol, 2006, *24* : 507-516.
44. Wolkenstein P. Neurofibromatoses. Paris, Doin, 2003.
45. Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1 : a study of 152 patients. Arch Dermatol, 1996, *132* : 1333-1336.
46. Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood : a cross-sectional study of 79 cases. Br J Dermatol, 2009, *160* : 844-848.
47. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. Am J Med Genet, 1999, *89* : 23-30.
48. Yang FC, Ingram DA, Chen S et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/-- and c-kit-dependent bone marrow. Cell, 2008, *135* : 437-448.

MALADIE DE STURGE-WEBER

R. NABBOUT

La maladie de Sturge-Weber est un syndrome neurocutané et oculaire rare et non familial qui associe dans sa forme complète un angiome plan lie-de-vin dans le territoire du nerf trijumeau (V) et, de façon homolatérale, un angiome veineux leptoméningé localisé le plus souvent dans la région pariéto-occipitale et des anomalies oculaires (glaucome, angiome choroïdien).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette affection est rare mais non exceptionnelle, touchant également les deux sexes et sans prédilection raciale. Actuellement, 3 enfants sur 1 000 naissent avec un angiome plan facial. Cependant, environ 10 à 20 p. 100 des enfants présentant un angiome plan facial ont également un angiome leptoméningé ou un glaucome. Ce risque passe à 35 p. 100 quand l'angiome plan touche les premières branches du nerf trijumeau (V1) de façon bilatérale [5]. En l'absence de données épidémiologiques basées sur une étude de population, l'incidence est estimée à 1 cas sur 20 000-50 000 nouveau-nés.

PATHOGÉNIE ET MÉCANISMES

La coexistence des atteintes faciale cutanée, oculaire et méningée s'explique par l'origine embryologique commune des trois tissus [5]. Tous proviennent d'éléments du mésoectoderme mésencéphalique ayant une origine commune dans la crête neurale céphalique. Une mutation somatique précoce concerne un précurseur du mésoectoderme mésencéphalique dont la descendance clonale donne la leptoméninge télencéphalique, la choroïde oculaire et le derme fronto-palpébral (territoire de la branche V1 du nerf trijumeau). L'hypothèse génétique repose sur trois constatations : d'une part, une mutation somatique d'un gène codant la fibronectine des fibroblastes de la peau au niveau de l'angiome cutané a été identifiée ; d'autre part, des anomalies chromosomiques (telles qu'inversion paracentrique ou trisomie 10) ont été décrites dans les fibroblastes des régions affectées chez 2 patients atteints d'une maladie de Sturge-Weber ; et enfin, malgré leur rareté, des formes familiales ont été également décrites, et après étude de linkage il semble que ces angiomatoses familiales soient en rapport avec le locus 5q11-23 du chromosome 5, siège d'un certain nombre de gènes impliqués dans la neurogenèse, la myogenèse et la vasculogenèse [4].

NEURO-ANATOMOPATHOLOGIE

Les lésions vasculaires sont habituellement limitées à la pie-mère et prédominent dans les régions postérieures, occipitales avec une extension pariétale ou temporale. L'angiome pial peut être bilatéral même quand l'angiome cutané ne l'est pas. Les anomalies vasculaires consistent en vaisseaux leptoméningés dilatés et tortueux avec fréquemment une dilatation du système veineux profond comprenant les veines radiaires et les plexus choroïdes. L'anomalie du drainage veineux des régions cérébrales en regard de l'angiome provoque une ischémie veineuse avec une diminution du débit artériel de ces régions [11]. Les vaisseaux corticaux dans ces régions sont plutôt hypoplasiques. Des études en SPECT chez le jeune enfant ont montré une diminution de la perfusion corticale dès la fin de la première année [1]. Les crises d'épilepsie aggravent l'ischémie veineuse et les besoins métaboliques accrus ne sont pas satisfaits. Une atrophie corticale s'installe avec des calcifications étendues du cortex et en sous-cortical.

En étude microscopique, le tissu cérébral montre une perte neuronale, un dépôt de calcium, des vaisseaux hypoplasiques, de la gliose et parfois des dysgénésies corticales focales (polymicrogyrie). Les vaisseaux méningés sont augmentés en nombre et dilatés. Le mécanisme des calcifications reste peu clair. Il est possible qu'elles soient dues aux lésions anoxiques des cellules endothéliales et périthéliales. D'autre part, la prise de contraste de l'angiome et l'élargissement du système veineux profond suggèrent une rupture de la barrière hématoméningée et les calcifications peuvent résulter d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Une prolifération et une apoptose exagérée du tissu endothélial des vaisseaux leptoméningés atteints ont été constatées [3]. Ces vaisseaux surexpriment des facteurs de croissance vasculaire comme la fibronectine et le facteur de croissance endothélial et son récepteur (VEGF, VEGF-receptor). Ces résultats sont en faveur d'un remodelage vasculaire continu plutôt que d'une lésion statique. Mais on ne sait pas si ces lésions sont primitives ou secondaires compensatoires et il est prématuré d'imaginer des thérapies orientées vers ces mécanismes.

SIGNES CLINIQUES

Atteinte cutanée

L'angiome facial est le signe d'appel qui évoque le diagnostic dès la naissance. Il se présente comme un angiome plan, lie-de-vin, uni- ou bilatéral, formé de capillaires veineux dilatés dans le derme (*voir* Planche couleur, Figure 7-12). L'atteinte de la paupière supérieure et du front (territoire de la 1re branche du nerf trijumeau, V1) fait fortement suspecter la maladie. Cet angiome est le plus souvent unilatéral (63 p. 100 des cas) mais peut atteindre toute la face (17 p. 100). L'angiome peut s'étendre au territoire de la 2e et 3e branche du trijumeau (V2 et V3) et parfois au thorax et aux membres, réalisant le syndrome de Klippel-Trénaunay. Les muqueuses conjonctivale, buccale, pharyngée et nasale peuvent être également touchées par le processus angiomateux. Une atteinte stomatologique peut être associée avec une croissance en excès d'un maxillaire, résultant en un déséquilibre facial et un trouble de l'articulé dentaire.

Atteinte neurologique

Les signes neurologiques font la gravité de cette maladie mais sont absents à la naissance. Ils compor-

tent des déficits focaux, hémiplégie et hémianopsie, un retard mental et surtout une épilepsie, sévère et précoce. L'atteinte neurologique est liée aux anomalies vasculaires leptoméningées, la plupart du temps de localisation pariéto-occipitale. Exceptionnellement, la localisation cérébrale de l'angiome peut épargner le lobe occipital et le début des symptômes est plus tardif, dans la deuxième décennie [4]. Dans de rares cas (5,5 p. 100), il n'existe pas de malformation capillaire faciale mais uniquement des anomalies vasculaires cérébrales comparables à celles de la maladie de Sturge-Weber.

L'épilepsie est présente dans 80 à 100 p. 100 des cas [6, 12]. Elle se manifeste classiquement très tôt, au cours de la première année de vie. Les états de mal épileptique sont souvent inauguraux et restent fréquents dans la petite enfance (Figure 7-13). Les crises sont le plus souvent focales, motrices, controlatérales à l'angiome, plus rarement généralisées d'emblée ou secondairement. Les premières crises laissent fréquemment place à un déficit hémicorporel transitoire ou définitif. Le retard mental est d'importance variable et semble dépendre de la précocité et de la gravité des crises [13]. L'hémianopsie est précoce et son incidence est difficile à évaluer vu le jeune âge des enfants. Des dysgénésies corticales ont été également décrites dans certains cas, majorant ainsi le potentiel épileptogène de l'angiome pial.

Atteinte ophtalmologique

Si l'angiome facial touche la paupière, il existe un risque non négligeable d'anomalies vasculaires de la conjonctive, de l'épisclère, de la rétine et de la choroïde de l'œil. Trente à 70 p. 100 des patients avec une maladie de Sturge-Weber développeront un glaucome dont les complications principales sont l'atrophie optique et la cécité. Le plus souvent, l'œil atteint est homolatéral à l'angiome cutané. En cas de glaucome, un traitement local par collyre antihypertenseur éventuellement associé à une chirurgie sera envisagé. Un angiome choroïdien est présent chez 40 p. 100 des patients et ne requiert pas de traitement chez l'enfant. Par contre, l'épaississement de la choroïde de l'œil peut être responsable de

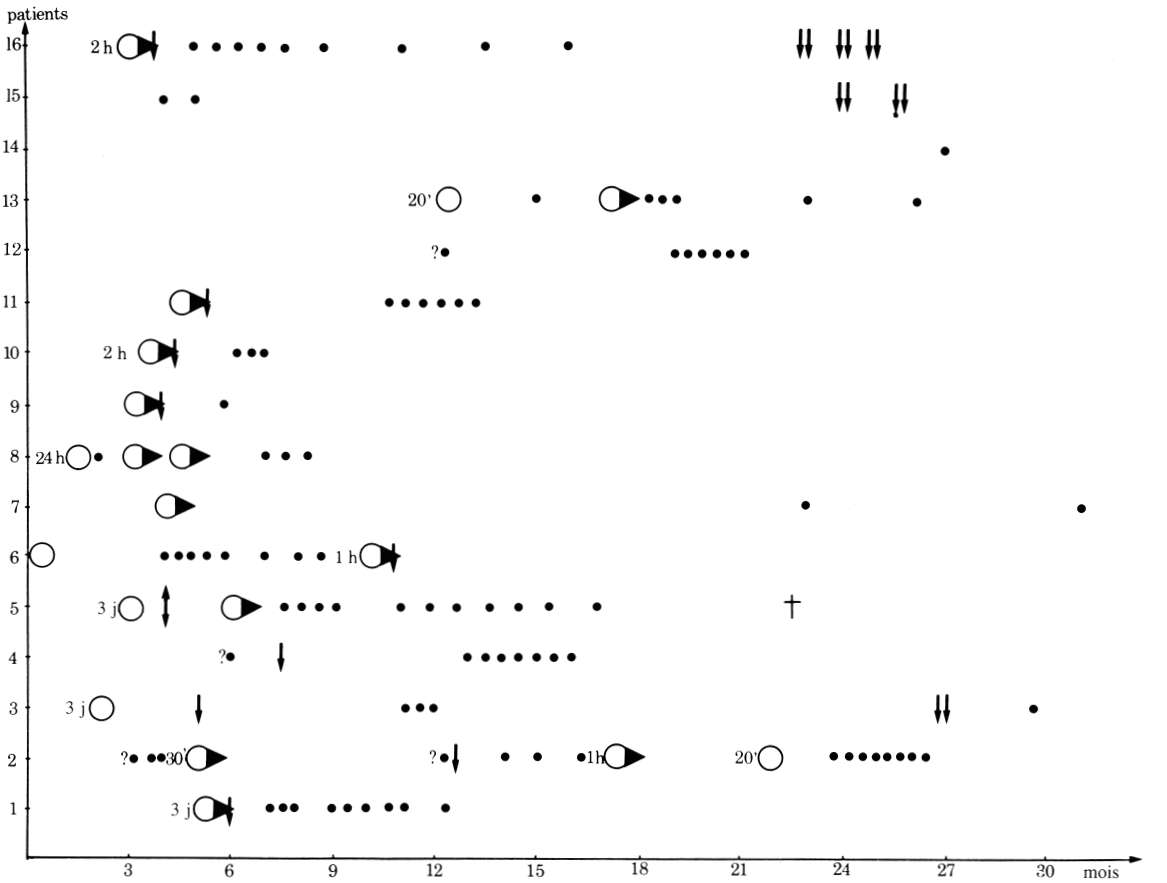


FIGURE 7-13. – Évolution de l'épilepsie dans la maladie de Sturge-Weber. La première crise réalise souvent un état de mal (cercles vides) suivi d'une hémiplégie transitoire (triangles pleins) ou définitive (flèches). Des crises partielles (cercles pleins) apparaissent quelques mois plus tard. Certains patients présentent en outre des épisodes d'hémiplégie apparemment non précédés de crises (doubles flèches).

l'apparition d'une cécité et peut motiver le recours à la photocoagulation afin de prévenir un décollement de rétine.

DIAGNOSTIC ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic est évoqué à la naissance devant un angiome plan touchant le territoire du V1 et confirmé, le plus souvent dans le courant de la première année de vie avec l'apparition de manifestations neurologiques et la découverte de l'angiome leptoméningé à l'imagerie cérébrale (Figure 7-14).

L'angiome cérébral peut être visualisé directement ou suspecté avec des signes indirects. L'injection de gadolinium à l'IRM ou de produit de contraste au scanner est indispensable pour cette étude. Les signes positifs sont une prise de contraste qui épouse le cortex et suit le contour des sillons et qui est associée à une visibilité augmentée des vaisseaux sous-corticaux. L'hypertrophie du plexus choroïde homolatéral est souvent présente mais non constante. Les signes indirects sont constitués par une atrophie cérébrale en regard de l'angiome et des calcifications qui n'apparaissent souvent qu'après plusieurs mois. L'IRM est plus sensible que le scanner pour la visualisation directe de l'angiome, alors que les calcifications sont mieux visibles au scanner.

L'angiome pial peut ne pas être visible durant les premiers mois de vie mais l'IRM, sur des séquences pondérées en T2, permet de détecter une inversion de signal de la substance blanche : hyposignal T2 et hypersignal T1 [8]. Dans une série personnelle de nourrissons présentant un angiome du V1 et suivis de façon prospective dès la naissance, l'hyposignal T2 était retrouvé de façon constante sur la première IRM faite avant l'âge de 6 mois chez les enfants présentant un angiome pial (n = 13), confirmé à l'IRM faite après l'âge de 1 an. L'hyposignal T2 était constant même en l'absence d'une visualisation directe de l'angiome ou une asymétrie des plexus choroïdes et a permis d'évoquer le diagnostic.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle, d'introduction plus récente, a des indications particulières. Elle offre des résultats différents selon les phases de la maladie et son aggravation. Ainsi les études du métabolisme du glucose par PET et de la perfusion cérébrale par SPECT [1, 9] ont mis en évidence au stade précoce de la maladie un hypermétabolisme transitoire du cortex au niveau de l'angiome, sans doute du fait d'une hyperperfusion chez les enfants asymptomatiques. À un stade avancé de la maladie, on note un hypométabolisme régional associé à une hypoperfusion au niveau et en dessous des zones calcifiées. Ces examens ne peuvent être réalisés en routine et sont utiles pour mieux préciser l'extension des lésions cérébrales, leur retentissement physiologique et leur progression.

L'IRM avec injection de produit de contraste est donc la technique de premier choix pour le dépistage et le diagnostic d'angiome pial même en présymptomatique. Le scanner avec injection est à privilégier dans un contexte d'urgence, devant une première crise chez un enfant avec un angiome du territoire du V1.

TRAITEMENT

Comme la détérioration neurologique semble résulter des crises et de l'anomalie de la vascularisation cérébrale,

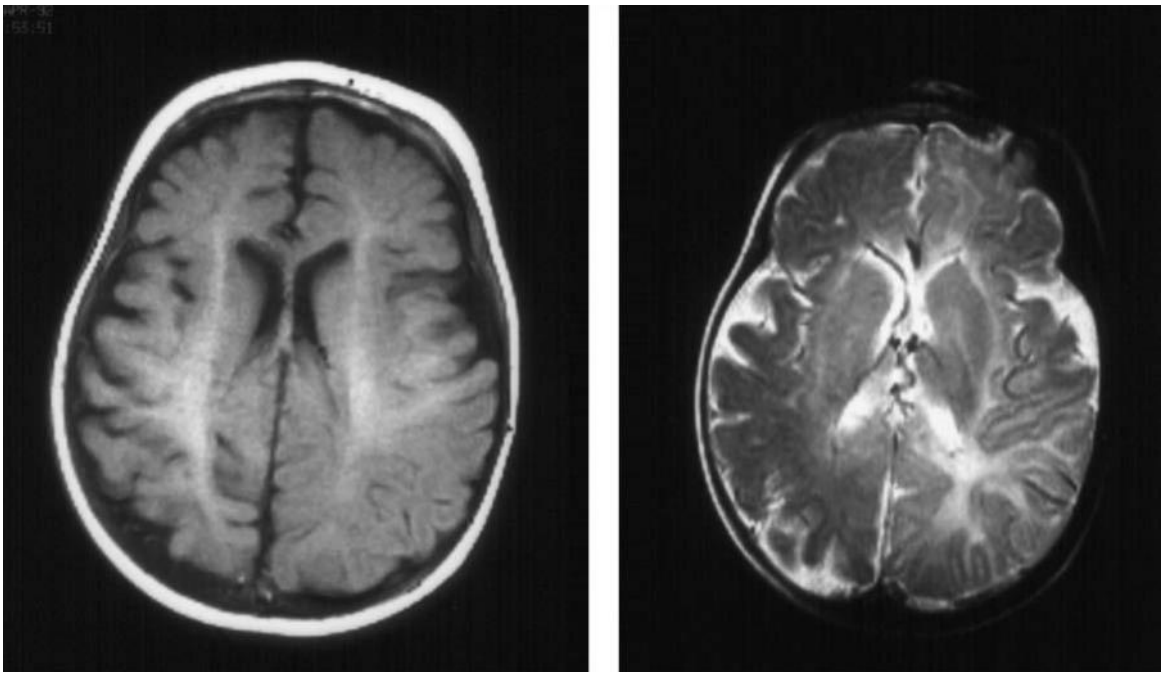


FIGURE 7-14. – Angiome leptoméningé postérieur gauche visible à l'IRM en séquences pondérées T1 et T2.

il a été proposé de donner un traitement anticonvulsivant préventif avant l'apparition des crises et l'adjonction possible d'aspirine à petites doses. Ainsi, dès la découverte à la naissance d'un angiome plan du territoire du V1, un traitement anticonvulsif est prescrit avec du Valium® intrarectal en cas de crises. De même, les parents sont éduqués pour prévenir toute déshydratation en cas de maladie aiguë, pour lutter contre la fièvre. Le danger de la déshydratation, de l'hyperthermie et des infections incite à traiter les enfants atteints de ce syndrome de façon urgente et agressive. Cette approche diminue la fréquence des états de mal durant la première année de vie et pourrait ainsi diminuer les séquelles motrices et cognitives [13], mais nous ne disposons pas d'étude randomisée avec un suivi à long terme qui permette de confirmer l'efficacité de cette approche sur le devenir à long terme de ces patients. Il est recommandé de poursuivre ce traitement préventif jusqu'à l'âge de 12 à 18 mois et de l'arrêter en cas d'absence de crises et de négativité des explorations neurologiques.

Nous avons montré récemment, dans une étude prospective, que l'hyposignal T2 observé avant l'âge de 6 mois sur la séquence T2 de l'IRM cérébrale signe la présence de l'angiome leptoméningé et permet de diminuer la durée du traitement préventif et d'éviter de possibles effets secondaires des anticonvulsivants, qui ne sont pas faciles à manier à cet âge et ne sont pas dénués d'effets secondaires. L'aspirine à faible dose a été proposée dès l'apparition des crises ou de signes neurologiques, mais ce traitement n'a pas non plus fait l'objet d'études randomisées.

Si l'épilepsie ou l'hémiplégie apparaissent, le traitement doit être maintenu. Dans les cas résistants aux traitements, une intervention chirurgicale de résection focale ou d'hémisphérotomie est envisagée [2, 7, 10].

Le traitement de l'angiome choroïdien est décevant mais la chirurgie du glaucome doit être discutée et peut être posée précocement.

Du point de vue dermatologique, le préjudice esthétique est parfois très lourd. Le traitement par laser pulsé est efficace mais ne constitue pas une urgence thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adamsbaum C, Pinton F, Rolland Y et al. Accelerated myelination in early Sturge-Weber syndrome : MRI-SPECT correlations. Pediatr Radiol, 1996, *26 (11)* : 759-762.
2. Bourgeois M, Crimmins DW, de Oliveira RS et al. Surgical treatment of epilepsy in Sturge-Weber syndrome in children. J Neurosurg, 2007, *106 (1 Suppl)* : 20-28.
3. Comati A, Beck H, Halliday W et al. Upregulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha in leptomeningeal vascular malformations of Sturge-Weber syndrome. J Neuropathol Exp Neurol, 2007, *66 (1)* : 86-97.
4. Comi AM. Pathophysiology of Sturge-Weber syndrome. J Child Neurol, 2003, *18 (8)* : 509-516. Review.
5. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. Pediatrics, 1985, *76 (1)* : 48-51.
6. Gilly R, Lapras C, Tommasi M et al. Sturge-Weber-Krabbe disease. Notes on 21 cases. Pediatrie, 1977, *32 (1)* : 45-64.
7. Hoffman HJ, Hendrick EB, Dennis M, Armstrong D. Hemispherectomy for Sturge-Weber syndrome. Childs Brain, 1979, *5 (3)* : 233-248.
8. Jacoby CG, Yuh WT, Afifi AK et al. Accelerated myelination in early Sturge-Weber syndrome demonstrated by MR imaging. J Comput Assist Tomogr, 1987, *11 (2)* : 226-231.
9. Juhasz C, Batista CE, Chugani DC et al. Evolution of cortical metabolic abnormalities and their clinical correlates in Sturge-Weber syndrome. Eur J Paediatr Neurol, 2007, *11 (5)* : 277-284.
10. Kossoff EH, Buck C, Freeman JM. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. Neurology, 2002, *59 (11)* : 1735-1738.
11. Lin DD, Barker PB, Hatfield LA, Comi AM. Dynamic MR perfusion and proton MR spectroscopic imaging in Sturge-Weber syndrome : correlation with neurological symptoms. J Magn Reson Imaging, 2006, *24 (2)* : 274-281.
12. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño J. Sturge-Weber syndrome : study of 55 patients. Can J Neurol Sci, 2008, *35 (3)* : 301-307.
13. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. Seizure, 2002, *11 (3)* : 145-150.

AUTRES NEUROECTODERMOSES

O. ENJOLRAS

La communauté d'origine du système nerveux central et de la peau, l'apport cellulaire des crêtes neurales aux tissus cutanés et leur rôle de médiateur dans le développement de tissus d'origine mésodermique, expliquent sans doute la fréquence particulière de marqueurs cutanés dans diverses maladies neurologiques sporadiques ou héréditaires.

NEUROECTODERMOSES VASCULAIRES

Syndrome de Sturge-Weber (SSW) (*voir* ci-dessus)

L'anomalie vasculaire touche trois tissus : la peau frontale et palpébrale supérieure dénommée aire V1 [porteuse d'angiome plan (AP)], la choroïde oculaire (risque de glaucome et d'angiome choroïdien) et la pie-mère (risque neurologique). La communauté d'origine de ces trois tuniques au niveau du primordium neural antérieur explique ce lien. Au cours du SSW, l'AP facial est une malformation capillaire banale. Le risque d'atteinte méningée est de près de 10 p. 100 si l'AP couvre tout le V1, il est très faible si une petite partie du V1 est concernée, et il est de plus de 50 p. 100 si les deux aires V1 sont couvertes d'AP [13] (*voir* Planche couleur, Figure 7-15). Le reste du visage, le tronc ou les membres peuvent aussi porter des AP mais cela n'accroît pas le risque neurologique. Il n'y a pas d'atteinte méningée avec un AP en aire maxillaire V2 ou mandibulaire V3 sans atteinte en V1. Quelques difficultés dans l'analyse lésionnelle cutanée apparaissent lorsque l'AP V2 déborde sur la paupière supérieure au niveau des canthus interne et externe : cela ne représente pas une atteinte V1 partielle associée. Les courants cellulaires venant des crêtes neurales présentent une certaine fluidité dans leurs limites relatives, ce qui explique des variantes dans les « frontières » entre V1-V2 et V2-V3.

Un nouveau-né porteur d'un AP V1 doit avoir un bilan neuroradiologique et ophtalmologique sans tarder, puis, en cas de SSW, le traitement de l'AP par laser pulsé à colorant peut démarrer dès lors que le traitement anticomitial est adapté.

Syndrome PHACES

Cet acronyme désigne l'association d'anomalies structurales à un hémangiome infantile facial : anomalie de la fosse postérieure (P), hémangiome facial en plaque de type segmentaire (H) (*voir* Planche couleur, Figure 7-16), anomalies artérielles (A) (intra- et extracrâniennes, vasculopathie cérébrale occlusive, risque d'attaque cérébrale ischémique dès la période néonatale), anomalies cardiaques et coarctation aortique (C), oculaires (E, pour *eye*) et sternales (S) [10, 14, 15].

Syndromes PELVIS ou SACRAL

Des anomalies anales, génitales, urinaires et un possible dysraphisme sont associés à des hémangiomes lombo-sacrés et de membre inférieur [7, 18].

Aplasia cutis congenita (ACC) du scalp

Une ACC est soit cutanée pure, soit assortie d'une absence d'os et méninge sous-jacente. Il existe deux types d'ACC du scalp : la *forme classique*, plaie aux bords nets, et la *forme membraneuse*, fausse bulle cernée d'un collier de cheveux. Dans les deux formes une connexion vasculaire avec le sinus longitudinal supérieur crée un risque d'hémorragie létale. L'ACC membraneuse (*voir* Planche couleur, Figure 7-17) associe, rarement, des anomalies cérébrales. La forme non membraneuse d'ACC peut s'intégrer dans le syndrome d'Adams-Oliver, sporadique ou héréditaire, avec réduction des orteils et des doigts.

NEUROECTODERMOSES PIGMENTAIRES

Taches café-au-lait (TCL)

Brune, homogène, de dessin net, la TCL traduit une hyperpigmentation de l'assise basale épidermique. Quelques TCL de taille modeste sont banales. Des TCL multiples, de taille variée, en nombre croissant, sont des marqueurs de *neurofibromatose* (NF), NF1 plutôt que NF2 (*voir* p. 180). Une vaste TCL métamérique évoque une NF segmentaire. Une grande TCL congénitale segmentaire, sombre, suggère un *syndrome d'Albright*, associant dysplasie fibreuse des os et puberté précoce.

Taches blanches : naevus achromique

Des taches blanches peu nombreuses, congénitales ou révélées au premier soleil, sont souvent sans signification. Une vaste tache blanche métamérique évoque un *naevus achromique* : la friction le fait rougir, ce qui le différencie d'un *hamartome anémique*. De multiples taches blanches à l'aspect lancéolé « en feuille de sorbier » évoquent la *sclérose tubéreuse de Bourneville* (*voir* p. 173).

Naevus pigmentaire géant congénital (NPGC)

Un naevus pigmentaire, accumulation cutanée de mélanocytes issus des crêtes neurales, peut être congénital et géant (≥ 20 cm de diamètre). Si une accumulation de mélanocytes s'est produite parallèlement dans la leptoméninge, une mélanose neurocutanée est réalisée [1]. Les NPGC siègent sur le tronc (près de deux tiers des cas) et la tête (près d'un tiers des cas), un petit nombre affecte les membres. Les naevi multiples congénitaux sans NPGC sont exceptionnels. L'aspect du NPGC va de la nappe brune ou noire, homogène ou non, inégalement infiltrée, pileuse ou non, à un agrégat de lésions de coloration hétérogène, mêlant du rouge orangé (phaéomélanine) à du brun, bleu ou noir (eumélanine). Des naevi satellites d'un NPGC sont constatés dans 90 p. 100 des cas (*voir* Planche couleur, Figure 7-18) [3]. La mélanose leptoméningée peut être asymptomatique [5], découverte lors d'une exploration IRM systématique (1 cas sur 5), ou être symptomatique, et dans ce cas l'hydrocéphalie est fréquente et le pronostic neurologique et vital mauvais [1, 3, 6]. Convulsions, tremblements, paralysie de paires crâniennes, céphalées, retard psychomoteur, œdème papillaire, troubles psychiatriques, myélopathie témoignent de la mélanose méningée. Celle-ci inclut encore un risque de mélanome malin cérébral [3]. Il existe une plus grande fréquence de mélanose neurocutanée en cas de NPGC postérieur (dos, lombes), ou de naevi multiples sans NPGC.

Les *taches mongoliques* ne sont pas des NPGC ; faites de mélanocytes épars dans le derme, elles s'estompent en quelques années. Leur association à une malformation capillaire est un autre exemple de neuro-ectodermose : la *phacomatose pigmentovasculaire* (*voir* Planche couleur, Figure 7-19).

LÉSIONS LINÉAIRES SUIVANT LES LIGNES DE BLASCHKO

Les lignes de Blaschko diffèrent des autres parcours de migration embryonnaire que sont les dermatomes et les lignes de Langer. Elles visualisent un mosaïcisme par lyonisation au cours de génodermatoses liées à l'X [2, 12].

Incontinentia pigmenti (IP)

De transmission dominante liée à l'X (Xq28, gène *NEMO*), l'IP touche les filles. Elle est considérée comme létale chez le fœtus mâle. Les phénotypes sont de gravité variable au sein d'une même famille, ce qui complique le conseil génétique [4]. L'IP évolue en quatre stades : en période néonatale des vésicules et des bulles, sur base érythémateuse ou papuleuse (stade 1) (*voir* Planche couleur, Figure 7-20), sont disposées en lignes, éclaboussures et volutes [2, 4, 9]. Le stade 2, fait de lésions verruqueuses et lichénoïdes, peut manquer ou être fugace. Puis les lésions cicatrisent avant 6 mois, laissant des pigmentations (stade 3) qui s'estompent avec le temps. Le stade 4, tardif, est de reconnaissance difficile si l'anamnèse manque : les lésions blaschko-linéaires consistent en discrè-

tes macules dépigmentées ou atrophiques. Les anomalies extracutanées rapportées sont très diverses [4, 9] : alopécie, hypodontie ou anodontie, dystrophie des ongles, anomalies squelettiques, anomalies oculaires variées (strabisme, microphtalmie, cataracte, atrophie optique, rétinopathie) sérieuses dans 8 p. 100 des cas, et anomalies neurologiques (convulsions, épilepsie, retard mental, déficit neurologique focal) dans environ 7,5 p. 100 des cas [9].

Hypomélanose de Ito (incontinentia pigmenti achromians)

L'association sporadique de leucodermies souvent congénitales, blaschko-linéaires (*voir* Planche couleur, Figure 7-21) ou en plaques, localisées ou diffuses, et d'anomalies neurologiques (convulsions, retard mental voire autisme, hypotonie, syndrome pyramidal, chez environ 50 p. 100 des sujets), squelettiques (retard statural, asymétrie corporelle, scoliose, cyphose, fente palatine, malformations des extrémités, asymétrie faciale, micro- ou macrocéphalie), dentaires, oculaires, cardiaques et génitales [16] correspond en fait au regroupement artificiel, sur la base de l'hypopigmentation cutanée, de cas hétérogènes liés à des mosaïcismes différents. Les anomalies caryotypiques retrouvées ne sont pas univoques.

Syndrome du naevus épidermique

Le *syndrome de Solomon*, sporadique, regroupait, dans un esprit de simplification, des hamartomes épidermiques linéaires, des anomalies extracutanées présentes dans un tiers des cas et un risque accru de tumeurs malignes [11, 19, 21]. Les anomalies cutanées rapportées à un mosaïcisme consistent en des hamartomes (naevus) congénitaux divers : épidermique (kératinocytaire), verruqueux, sébacé, comédonien, NEVIL (Naevus Verruqueux Inflammatoire Linéaire), naevus de cheveux laineux. Les anomalies oculaires sont variées ; colobomes irien ou palpébral, opacités cornéennes, lipodermoïdes conjonctivaux, symblépharon, troubles de réfraction, strabisme. Les anomalies neurologiques (épilepsie, spasmes infantiles, hémiparésie, retard psychomoteur, hydrocéphalie, atteinte de paires crâniennes, encéphalocèle) sont plutôt associées aux hamartomes sébacés. Elles concernent environ 10 p. 100 des patients. Le risque neurologique n'est pas corrélé à la taille de l'hamartome sébacé. L'imagerie objective, parfois chez un sujet asymptomatique : anomalie gyrique, dilatation ventriculaire, hémimégalencéphalie, calcifications cérébrales, malformation vasculaire cérébrale, porencéphalie, tumeur intracrânienne (astrocytome, papillome d'un plexus choroïde, lipome du corps calleux). L'imagerie peut être normale alors que le patient a des signes neurologiques. Les anomalies squelettiques accompagnent plutôt les hamartomes verruqueux épidermiques (kératinocytaires) des membres et du tronc (*voir* Planche couleur, Figure 7-22) : hypoplasies osseuses, scoliose, cyphose, hémi-, hyper- ou hypotrophie, anomalies des extrémités. Malformations vasculaires et taches café-au-lait ou achromiques seraient fréquentes.

Aujourd'hui, l'entité éponyme *syndrome de Solomon* est discutée : on parle plus volontiers *des* syndromes du naevus épidermique correspondant à des mosaïcismes différents [11, 19]. Quelques phénotypes sont bien individualisés. Parmi eux, le *syndrome du naevus sébacé de Schimmelpenning* [11] associe un naevus verruco-sébacé linéaire, étendu, cutané, parfois muqueux, des anomalies cérébrales (épilepsie dans trois quarts des cas, et retard mental dans la moitié des cas), des signes oculaires (trois quarts des cas) et squelettiques (deux tiers des cas) et des anomalies vasculaires (coarctation, anévrisme ou sténose artériels, malformations vasculaires diverses) [8]. Un rachitisme hypophosphatémique peut apparaître [22]. Le *syndrome CHILD* (*Congenital Hemidysplasia, Ichthyosiform erythroderma, Limb Defect*), lié à une mutation du gène *NSDHL* en Xq28, intègre chez des filles une érythrodermie ichtyosiforme hémicorporelle inflammatoire aux squames épaisses, avec ptychotropisme (atteinte des plis), malformations des membres (hypoplasie, phocomélie), hypohidrose, hypoplasie des nerfs crâniens, le tout du même côté. Le *syndrome du naevus comédonien* est associé à des cataractes, le *syndrome du naevus de Becker* à une hypoplasie mammaire et des anomalies squelettiques unilatérales. Au cours du *syndrome Protée*, que caractérisent collagénome plantaire, anomalies de croissance asymétriques (gigantisme partiel, mégadactylies, mégaspondylies, scoliose), exostoses, tumeurs (lipomes), malformations capillaires et lymphatiques, l'existence d'un hamartome verruqueux crée le lien avec le syndrome de Solomon [22].

SYNDROME DE GOLTZ

Ce syndrome lié à l'X, rapporté à une mutation de *PORCN*, touche les filles et serait létal in utero pour les fœtus mâles. Il associe des anomalies cutanées (macules et papules blaschko-linéaires et naevus lipomateux) et osseuses (défauts des extrémités), des anomalies oculaires et cardiaques et un retard mental, mais l'expression en est très variable.

NAEVOMATOSE BASOCELLULAIRE (SYNDROME DE GORLIN)

Cette génodermatose de transmission autosomique dominante, liée à des mutations du gène de suppression tumoral *PTCH*, prédispose au développement de tumeurs [17]. Les « naevi » basocellulaires cutanés (NBC) évoluent en épithéliomas basocellulaires. Il existe des ponctuations palmaires et plantaires, une dysmorphie (bosses frontales, prognathisme, hypertélorisme, ptosis), des anomalies squelettiques (costales, vertébrales, brachymétacarpie), des kératokystes odontogéniques mandibulaires et maxillaires, un hypogonadisme. Des atteintes neurologiques sont observées : crises convulsives, hydrocéphalie. L'imagerie cérébrale retrouve une calcification de la faux du cerveau chez 90 p. 100 des patients, et parfois une agénésie du corps calleux. Diverses tumeurs intracrâniennes sont rapportées : médulloblastome cérébelleux, méningiome, kyste des plexus choroïdes, craniopharyngiome. Une sensibilité cutanée excessive aux radiations ionisantes fait apparaître de multiples NBC sur une aire irradiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanosis. Pediatrics, 2000, *106* : 736-741.
2. Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. J Am Acad Dermatol, 1994, *31* : 157-190.
3. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N et al. Neurocutaneous melanosis : clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. J Am Acad Dermatol, 1996, *35* : 529-538.
4. Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) : a systemic disorder. Cutis, 2007, *79* : 355-362.
5. Foster R, Williams M, Barkovich A et al. Giant congenital melanocytic nevi : the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. Plast Reconstr Surg, 2001, *107* : 933-941.
6. Frieden IJ, Williams ML, Barkovich AJ. Giant congenital melanocytic nevi : brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. J Am Acad Dermatol, 1994, *31* : 423-429.
7. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. Arch Dermatol, 2006, *142* : 884-888.
8. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Schimmelpenning syndrome : an association with vascular anomalies. Cleft Palate Craniofac J, 2007, *44* : 208-215.
9. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N et al. Clinical study in 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol, 2003, *139* : 1163-1170.
10. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al. Patterns of infantile hemangiomas : new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. Pediatrics, 2006, *117* : 698-703.
11. Happle R. Gustav Schimmelpenning and the syndrome bearing his name. Dermatology, 2004, *209* : 84-87.
12. Happle R. X-chromosome inactivation in skin diseases expression. Acta Paediatr Suppl, 2006, *95* : 16-23.
13. Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Harper JI. Bilateral facial capillary malformation associated with eye and brain abnormalities. Arch Dermatol, 2006, *142* : 994-998.
14. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. J Pediatr, 2001, *139* : 117-123.
15. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas : demographic features, clinical findings and complications. Am J Med Genet A, 2006, *140* : 975-986.
16. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A et al. Hypomelanosis of ITO. A study of 76 infantile cases. Brain Dev, 1998, *20* : 36-43.
17. Soufir N, Gerard B, Portela M et al. PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma : a French study. Br J Cancer, 2006, *21* : 548-553.
18. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labreze C. SACRAL syndrome. Dermatology, 2007, *214* : 40-45.
19. Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. Semin Cutan Med Surg, 2004, *23* : 143-157.
20. Turner JT, Cohen MM, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature : Application of diagnostic criteria to published cases. Am J Med Genet A, 2004, *130* : 111-122.
21. Vidaurri de la Cruz H, Tamayo Sanchez L, Duran McKinster C et al. Epidermal nevus syndromes : clinical findings in 35 patients. Pediatr Dermatol, 2004, *21* : 432-439.
22. Zutt M, Strutz F, Happle R et al. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with hypophosphatemic rickets. Dermatology, 2003, *207* : 72-76.

NEURO-ICHTYOSES

O. ENJOLRAS

Le diagnostic des ichtyoses héréditaires connaît des progrès spectaculaires grâce à la biologie moléculaire.

L'*ichtyose liée à l'X* (ILX) est due à des délétions du gène de la stéroïde-sulfatase STS. Le syndrome de Kallman correspond aux larges délétions et associe ILX, hypogonadisme, anosmie, retard mental, épilepsie.

Le *syndrome de Refsum*, autosomique récessif, dû à un défaut de dégradation enzymatique peroxysomale de l'acide phytanique causant son accumulation, réalise ataxie, neuropathie, surdité, rétinite pigmentaire et une discrète ichtyose.

Le *syndrome de Chanarin-Dorfman*, autosomique récessif, dû à une anomalie du métabolisme du triacylglycérol, commence par un bébé collodion à la naissance puis une érythrodermie ichtyosiforme sèche s'installe, avec hépatosplénomégalie, stéatose hépatique, retard psychomoteur, ataxie, myopathie, nystagmus, surdité. Des triglycérides s'accumulent dans divers tissus par défaut d'activité lipasique ATGL du fait de mutations de *CGI-58*. Des vacuoles lipidiques sont visibles dans les polynucléaires.

Le *syndrome de Sjögren-Larsson*, autosomique récessif, dû à un déficit en déshydrogénases des aldéhydes gras avec accumulation d'alcools gras à longue chaîne (fibroblastes, leucocytes) par mutations du gène *ALDH3A2*, comporte érythrodermie ichtyosiforme néonatale, prurit, aspect quadrillé des plis, retard mental, paraplégie spastique, leucoencéphalopathie.

Le *syndrome IFAP* englobe ichtyose folliculaire, atrichie, photophobie, épilepsie et retard mental.

Divers syndromes ichtyosiformes avec cheveux cassants, secs, ébouriffés, du fait d'un déficit en acides aminés soufrés pilaires (*trichothiodystrophie*), sont associés à une photosensibilité, une petite taille, un hypogonadisme et un retard mental. Ils sont désignés par des acronymes : BIDS, IBIDS, PIBIDS. Le PIBIDS (*Photosensibilty, Ichthyosis, Brittle hair, Impaired intelligence, Decreased fertility, Short stature*) peut se compliquer de spasticité, nystagmus, surdité, cardiomyopathie. Une atrophie cérébelleuse et cérébrale avec trouble de myélinisation supratentorielle peut être observée en IRM.

Le *KID syndrome* (*Keratitis-Ichthyosis-Deafness*) est une érythrokératodermie en larges plaques associée à une kératite, une surdité, un retard mental.

Le *syndrome de Zunich* regroupe érythrodermie ichtyosiforme en plaques migratrices, dysmorphie, retard mental, cardiopathie.

Le *syndrome de Neu-Laxova* combine ichtyose « arlequin », microcéphalie, retard mental.

8

EMBRYOFŒTOPATHIES

EMBRYOFŒTOPATHIES ENVIRONNEMENTALES

B. CHABROL et P. GRESSENS

Dans les pays occidentaux, l'usage des drogues « récréatives » (éthanol, cocaïne, héroïne) n'épargne pas les femmes enceintes. Les mères alcooliques ou toxicomanes cumulent généralement plusieurs facteurs toxiques pour le fœtus. Des modèles animaux permettent de distinguer expérimentalement les mécanismes physiopathologiques impliqués. Il semble de plus en plus vraisemblable que ces toxiques potentialisent leurs effets respectifs. Le tabagisme chez la femme enceinte, en augmentation, est également préoccupant car la nicotine et, probablement, d'autres composés du tabac ont une influence nette sur le développement cérébral. La consommation en quantité importante de caféine durant la grossesse n'est pas sans conséquences. Enfin, certains médicaments peuvent également perturber l'ontogenèse cérébrale.

EFFETS NEURODÉVELOPPEMENTAUX DES ANTIÉPILEPTIQUES

Depuis plusieurs années, les effets tératogènes des antiépileptiques (AE) ont été bien documentés. Le premier cas de malformation associé à un anticonvulsivant a été rapporté en 1968 chez un nouveau-né exposé in utero à la prise de phénytoïne par sa mère [12]. Puis ont été décrits différents syndromes malformatifs liés à la prise de valproate (VPA), de carbamazépine (CBZ), etc. Ces effets tératogènes sont bien connus des neurologues, des obstétriciens et dépistés in utero. Ils peuvent même déboucher sur une indication d'interruption médicale de grossesse en fonction de leur type et de leur retentissement (p. ex. spina bifida, anencéphalie). Il n'en est pas de même des effets neurodéveloppementaux. Si quelques publications déjà anciennes mettaient l'accent sur ce type d'effets délétères, ce n'est que tout récemment que des études portant sur de nombreux enfants et prolongées dans le temps ont permis de mieux identifier des troubles des apprentissages, du comportement, voire un réel retard mental [29]. Tous ces troubles retentissent sur l'insertion scolaire et donc l'insertion sociale future de ces enfants [7, 13, 30].

Mécanismes pathogéniques

Effets développementaux des AE sur le cerveau fœtal

L'effet des anticonvulsivants varie au cours du temps : pendant le premier trimestre de la grossesse, des troubles sévères du développement cérébral fœtal peuvent survenir lors de prise d'AE par la mère. Lorsque l'exposition est plus tardive, il apparaît des troubles neurodéveloppementaux secondaires aux effets sur la prolifération et la migration cellulaire [13]. Les AE pourraient ainsi agir sur plusieurs étapes développementales du cerveau fœtal (prolifération, migration, croissance cellulaire, différenciation cellulaire, mort cellulaire et apoptose), entraînant des mal-

formations sévères type anomalie de fermeture du tube neural, malformations cérébrales mais également des anomalies de migration en particulier au niveau des régions hippocampiques. Un travail récent [25] chez l'animal a mis en évidence que l'augmentation extracellulaire de la concentration en GABA secondaire à la prise d'AE par la mère (vigabatrin et valproate) induit au niveau du cerveau fœtal des anomalies de la migration à type de dysplasies corticales et au niveau de l'hippocampe. Cette même équipe en 2008 rapportait une anomalie de migration avec une désorganisation des couches corticales secondaire à l'utilisation de la lamotrigine chez le rat [24].

Impact de l'épilepsie maternelle sur le développement fœtal

Il serait beaucoup moins délétère que ce qui est couramment supposé : seules les crises généralisées prolongées, en induisant une acidose fœtale, auraient un effet sur le fœtus. Holmes et coll., en 2001 [14], ne retrouvaient pas d'augmentation de l'incidence des malformations chez les enfants des femmes épileptiques non traitées durant la grossesse par rapport à celle de la population générale. D'autre part, les crises partielles et non convulsives (type absence) n'entraînent pas de modifications métaboliques et circulatoires fœtales [2].

Il faut noter que des tableaux cliniques identiques ont été observés chez des enfants exposés aux mêmes AE, mais pour d'autres indications maternelles (dépression, douleurs, migraines) [5].

Malformations observées

Elles sont variées et ont fait l'objet de très nombreuses publications. La plupart de ces malformations se détectent avec les techniques d'échographie actuelles et sont recherchées avec soin. La dysmorphie faciale est assez caractéristique ; elle est souvent peu évidente à la naissance et devient particulièrement nette au fil du temps : suture métopique marquée, voire trigonocéphalie, nez court avec des narines antéversées et une large ensellure nasale, petite bouche avec une lèvre supérieure fine et une lèvre inférieure éversée, sourcils arqués et déficients dans leur partie interne. Cette dysmorphie est particulièrement notée chez les enfants dont les mères ont pris du valproate. Elle est importante à connaître car elle semble corrélée à l'existence de troubles cognitifs qui ne pourront être évalués de façon précise que plus tardivement. Elle semble donc représenter un réel élément pronostique [18]. Une métaanalyse très récente a mis en évidence un risque malformatif calculé à 7,08 p. 100 contre 2,28 p. 100 dans la population générale [30]. L'incidence de malformations est plus élevée en cas de polythérapie (16,7 p. 100). L'antiépileptique qui entraîne le plus haut taux de malformations est le valproate (10,73 p. 100 en monothérapie). Les anomalies les plus fréquemment observées sont des malformations cardiaques à type de défect ventriculaire principalement. Le risque d'une anomalie de fermeture du tube neural est 14,7 fois plus élevé que dans la population générale, cette anomalie étant principalement observée avec le valproate. Les anomalies faciales (fentes), des oreilles et du cou sont 7,8 fois plus fréquentes que dans la population générale. Il a été également rapporté des problèmes ophtalmologiques à type de myopie ou strabisme [11], des anomalies génito-urinaires ou des défauts de la paroi abdominale, une agénésie du rayon radial. Des anomalies mineures ont été rapportées à type de chevauchement des orteils, une hyperlaxité ligamentaire et une possibilité d'arachnodactylie. Des hypoplasies unguéales sont également rapportées. Des agénésies du corps calleux ou du septum pellucidum ont été notées de manière sporadique. Avec la carbamazépine, un retard de croissance intra utérin est noté de manière plus fréquente qu'avec les autres AE [51]. L'ensemble de ces anomalies est actuellement regroupé sous l'expression « fœtopathie aux anticonvulsivants ».

Développement neurocognitif des enfants exposés in utero aux AE

Dès 1976, Shapiro avait mis en évidence un risque accru de déficit intellectuel chez les enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse [39]. Depuis, de nombreuses études ont souligné la possibilité de survenue de troubles cognitifs en dehors de toute malformation cérébrale dépistable en échographie anténatale. Ces troubles peuvent être totalement isolés ou associés à un tableau dit de malformations mineures (hypoplasie de la face, en particulier). Les troubles rapportés sont variés : retard de langage, retard global de développement, troubles du comportement, troubles des apprentissages, troubles de la mémorisation [7]. Moore et coll., dans une étude portant sur 57 enfants, rapportaient des troubles du comportement pour 81 p. 100 d'entre eux (décrits comme « trait autistique » pour 60 p. 100 et « autisme » pour 4 p. 100) et des troubles de la concentration associés à une hyperactivité chez 39 p. 100 [33]. De plus, 77 p. 100 avaient des difficultés d'apprentissage (et parmi eux, les trois quarts étaient scolarisés dans une école spécialisée), 81 p. 100 un retard de langage, 60 p. 100 un retard de la motricité globale et 42 p. 100 un retard de la motricité fine. Le valpraote, la phénytoïne, les polythérapies sont le plus souvent incriminés dans l'apparition de déficits cognitifs. L'une des critiques faites à ces publications était qu'il s'agissait pour la plupart d'études rétrospectives avec un manque de recul et de suivi au long terme. Meador et coll., dans un travail très récent, ont effectué un suivi prospectif de 309 enfants nés entre 1999 et 2004 dont les mères avaient pris des AE pendant la grossesse, effectué dans le cadre du registre NEAD (*Neurodevelopmental effects of antiepileptics drugs*) en Grande-Bretagne [30]. Ces auteurs ont évalué les fonctions cognitives de ces enfants à l'âge de 3 ans et concluent à une diminution du QI chez tous, mais cette diminution est particulièrement nette chez les enfants dont les mères avaient pris du valproate pendant la grossesse.

INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (IRS)

Les IRS utilisés comme antidépresseurs augmentent la concentration synaptique en sérotonine. Le cortex cérébral est largement innervé par des fibres sérotoninergiques dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux

du raphé. Ce système est présent dès les premiers stades du développement cérébral et différentes études ont montré un rôle déterminant de la sérotonine dans la prolifération, la migration et la différenciation neuronales ainsi que dans le contrôle de l'apoptose physiologique [47]. De plus, il existe un contrôle sérotoninergique de la mise en place des cartes corticales somato-sensorielles. Expérimentalement, un excès de sérotonine au cours de la mise en place de ces cartes les perturbe fortement [46].

CAFÉINE

Au cours de la grossesse, la demi-vie de la caféine est triplée et, au moins chez l'animal, il existe une concentration accrue de ses métabolites au niveau du cerveau fœtal. Elle peut agir par différentes voies : modification des taux circulants d'adénosine et antagonisation des récepteurs de cette dernière ; stimulation de la production d'acide hyaluronique par les astrocytes ; inhibition de la production du cholestérol [35, 36]. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène à doses faibles. Seules des doses élevées induisent des malformations congénitales pouvant toucher tous les organes, cerveau compris. Cependant, dans un modèle murin, des concentrations de caféine équivalant à une dose de 25 mg/kg accélèrent le processus d'encéphalisation [27]. D'autre part, les effets délétères de la prise de caféine au cours de la grossesse sont soulignés par la majoration de la fréquence des avortements spontanés précoces chez les consommatrices de café [5].

ÉTHANOL

L'alcool est le toxique le plus fréquemment consommé durant la grossesse après le tabac et serait la première cause d'insuffisance mentale de l'enfant. Les effets sur l'enfant de consommations élevées d'alcool ont été décrits pour la première fois par Lemoine et coll. en 1968 [22] et regroupés sous le terme de « syndrome d'alcoolisation fœtale » (SAF). Des études plus récentes ont montré qu'une exposition prénatale modérée à l'alcool (trois verres par jour ou plus) pouvait aussi entraîner des déficiences fonctionnelles et un retard de développement intellectuel d'autant plus important que la durée d'exposition pendant la grossesse est plus longue [20]. L'alcool a des effets délétères pendant toute la durée de la grossesse et agit à tous les moments du développement cérébral [50]. À un stade précoce, il peut entraîner des malformations cérébrales à type d'anomalies de fermeture ou de segmentation du tube neural, des agénésies du corps calleux et des dysgénésies du cervelet, des anomalies de la prolifération cellulaire responsables de microencéphalie. Plus tardivement sont décrits des troubles moins sévères de l'architectonie cérébrale à type d'hétérotopies neurono-gliales ou des anomalies de la mise en place des circuits neuronaux.

Sur le plan histologique

Les points d'impact de l'alcool au cours du développement sont variés : 1) au stade prémigratoire de préparation de l'épithélium neural, il agit sur la corticogenèse en retardant l'initiation du cycle mitotique, en l'allongeant, en diminuant le nombre de cellules initiant une mitose et en induisant une mort neuronale sélective ; 2) pendant la période de migration neuronale et de formation de la plaque corticale, il entraîne une transformation précoce de la glie radiaire ; 3) au stade de la gliogenèse tardive, il retarde la formation de l'astroglie et de l'oligoglie ; 4) pendant la période de synaptogenèse, il induit une dégénérescence apoptotique des neurones.

Au niveau moléculaire

Il a été montré, chez l'animal, que l'alcool avait des effets toxiques directs mais aussi indirects par l'intermédiaire de son métabolite principal : l'acétaldéhyde. Il détermine un trouble de la méthylation de l'ADN (processus actif dans l'expression des gènes) et supprime en particulier l'expression du gène *msx2* [38]. Il inhibe la synthèse de l'acide rétinoïque, morphogène ayant un effet important dans les mécanismes du développement du système nerveux central. Son rôle antagoniste sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate au glutamate et son rôle potentialisateur sur le récepteur GABA permettent d'expliquer une partie de ses effets neurodégénératifs et apoptotiques, notamment pendant la période de synaptogenèse [16], ce d'autant plus qu'il diminue aussi le nombre de récepteurs de certains facteurs neurotrophiques protecteurs. Des études tendent à montrer qu'il pourrait agir par l'intermédiaire de la production de radicaux libres ou par leur effet sur la production des prostaglandines. Le rôle d'une action par l'intermédiaire d'une carence en zinc, en acide folique ou en vitamine B6 est aussi probable [50]. De nombreux points restent encore à éclaircir concernant les mécanismes de l'action de l'alcool sur le système nerveux central (SNC), mais d'ores et déjà il apparaît qu'il a de multiples effets négatifs, justifiant une « consommation zéro » durant toute la durée de la grossesse.

Diagnostic de SAF

Il est porté devant l'association de quatre critères :

– notion d'une exposition prénatale à une alcoolisation maternelle confirmée ou incertaine ;

– existence d'un retard de croissance intra-utérin et/ou postnatal ;

– dysmorphie craniofaciale avec fentes palpébrales étroites, ensellure nasale prononcée et/ou narines antéversées, philtrum allongé, convexe, lèvre supérieure mince ;

– atteinte du système nerveux à type de microcéphalie, agénésie partielle ou complète du corps calleux, hypoplasie du cervelet, troubles de la motricité fine et/ou déficit intellectuel de gravité variable, et troubles du comportement tels que : instabilité, difficultés d'apprentissage, troubles de l'expression orale, difficultés d'abstraction, de calcul, labilité de l'attention, troubles de la mémoire, échec scolaire.

Ce tableau peut être plus ou moins complet. D'autre part, un certain nombre de malformations peuvent également s'observer : cardiaques (communications interventriculaires ou auriculaires, anomalies des gros vaisseaux,

tétralogie de Fallot), squelettiques (hypoplasie des ongles, clinodactylie, brièveté du 5e doigt, scoliose, thorax en carène ou en entonnoir, synostose radiocubitale, syndrome de Klippel-Feil, hémivertèbres, luxation des hanches, flexions et contractures musculaires), rénales (reins en fer à cheval, aplasie et hypoplasie rénales, duplication urétérale, hydronéphrose), oculaires (strabisme, problèmes de réfraction, anomalies vasculaires de la rétine), auditives (surdité de perception et de transmission).

COCAÏNE

Impact de la cocaïne sur le développement du cerveau fœtal

Outre le risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin, la cocaïne peut induire des microcéphalies, des malformations cérébrales (touchant principalement la ligne médiane), des accidents cérébraux hypoxo-ischémiques ou hémorragiques ainsi que des troubles de la cytoarchitecture cérébrale (anomalies de la migration neuronale, troubles de la maturation neuronale, anomalies vasculo-mésenchymateuses) [8, 17, 48]. Cependant, ces malformations cérébrales sont relativement rares après exposition in utero à la cocaïne. Des études expérimentales chez la souris ou le singe ont confirmé les très rares observations neuropathologiques démontrant les troubles de la cytoarchitectonie induits par la cocaïne dans le cerveau du fœtus humain. Ces travaux montrent en effet que la cocaïne administrée aux femelles gestantes perturbe plusieurs étapes critiques du développement cérébral [6, 12, 19, 23] (prolifération neuronale, migration neuronale, gliogenèse) et induit des anomalies durables du fonctionnement des récepteurs à la dopamine [10]. L'intensité des anomalies varie selon la région corticale étudiée sans pour autant que leur cartographie corresponde aux aires corticales somato-sensorielles ou aux territoires vasculaires. Au niveau moléculaire, la cocaïne interagit avec le transporteur à la dopamine, induisant une augmentation de la concentration synaptique en dopamine. Cette action catécholaminergique explique notamment une partie de ses effets vasculaires.

Impact de la cocaïne sur le neurodéveloppement de l'enfant

L'évolution des opinions sur les risques à long terme de l'exposition in utero à la cocaïne est passée par trois phases avec de vives polémiques. Dans une première période, des risques majeurs ont été mis en avant (« *crack kid* ») [1, 8, 48] ; des risques de lésions cérébrales ischémiques par disruption vasculaire ont particulièrement été décrits sur des cas cliniques. Ces risques ont ensuite été niés [52] et de nombreuses études et revues générales [9, 15] ont montré que, comparés à des groupes témoins appariés et en prenant en compte de nombreux facteurs associés, les tests de développement réalisés par des opérateurs ne connaissant pas les antécédents des enfants n'ont pas retrouvé de différences significatives. Hurt et coll. [15] ont comparé 65 enfants exposés in utero à la cocaïne et 68 non exposés, tous issus de zones défavorisées ; ils ont mis en évidence des scores de développement à 5 ans significativement plus bas chez les enfants exposés, mais ils ont montré que cette différence était liée à l'environnement et non pas à l'exposition in utero à la cocaïne. Actuellement, un retour de balancier amène à des conceptions plus nuancées. L'exposition in utero à la cocaïne semble bien avoir *per se* des conséquences développementales en rapport avec des épisodes répétés d'hypoxie in utero et avec des perturbations des neurotransmetteurs [40, 41]. Singer et coll. [40] ont comparé 31 enfants de très petit poids de naissance, exposés à la cocaïne in utero, à une grande cohorte d'enfants de très petit poids de naissance, non exposés (appariés pour l'âge, l'ethnie et le niveau socio-économique) ; ils ont mis en évidence, d'une part, une moins bonne interaction mère/nouveau-né en période néonatale dans la population exposée par rapport à la population contrôle et, d'autre part, à 3 ans, un retard de développement cognitif et moteur et un retard de langage chez les enfants exposés. Cependant, la question de l'implication des difficultés d'interaction mère/enfant dans ces troubles était posée. Comme pour les autres produits, les troubles décrits portent le plus souvent sur des anomalies modérées du développement cognitif et des troubles du comportement et des apprentissages, qui peuvent n'être que transitoires, dans les premiers mois, et disparaître ensuite [9].

OPIACÉS

Chez l'animal, l'imprégnation fœtale par la méthadone n'a pas d'effet détectable sur les capacités ultérieures d'apprentissage [32]. Nous avons récemment montré que la méthadone, à la différence de la cocaïne, ne perturbe pas les étapes de la mise en place de la cytoarchitecture corticale [34]. Néanmoins, certains travaux, réalisés pour la plupart in vitro, suggèrent que les opiacés modulent différentes étapes du développement cérébral et qu'un excès de stimulation des récepteurs aux opiacés peut induire des altérations cellulaires et moléculaires des neurones en culture. La pertinence de ces données expérimentales pour le fœtus humain reste à confirmer.

TABAC

Le tabagisme de la femme enceinte continue d'augmenter alors que les données épidémiologiques et expérimentales montrent qu'il a des effets directs et indirects sur le développement cérébral à l'origine de complications graves telles qu'une déficience cognitive ou une mort subite du nourrisson. Parmi les nombreux composés potentiellement toxiques pour le cerveau et liés au tabagisme, le monoxyde de carbone et la nicotine sont les plus étudiés. Ils peuvent tous deux agir sur le cerveau en développement, soit directement, soit indirectement par le biais d'effets hémodynamiques. L'intoxication tabagique a des conséquences indirectes sur le développement cérébral par le biais de l'insuffisance de croissance intra-utérine (dont le risque est multiplié par 2 ou 3) ou de complications gravidiques à l'origine d'un accouchement prématuré (hématome rétroplacentaire, placenta praevia ou rupture prématurée des membranes) [26]. Il est maintenant bien

établi que le retard de croissance intra-utérin est responsable de troubles du développement intellectuel à type de déficiences intellectuelles modérées ou de troubles des apprentissages scolaires. Il serait lié à la combinaison de l'exposition fœtale au monoxyde de carbone (diminuant la pression artérielle fœtale et responsable d'une hypoxémie) et à la nicotine (diminuant la perfusion maternelle placentaire et la vascularisation fœtale par vasoconstriction). Dans un modèle d'occlusion cérébrale chez le rat, Wang et coll. [49] ont montré que l'administration chronique de nicotine diminue le débit sanguin cérébral et renforce les lésions cérébrales observées, suggérant que la nicotine est un facteur additionnel aggravant l'ischémie. La grande prématurité est à l'origine d'accidents spécifiques de nécrose de la substance blanche, ou leucomalacies périventriculaires, et d'hémorragies intraventriculaires, significativement associées aux séquelles neuromotrices à type d'infirmité motrice d'origine cérébrale. Selon Spinillo et coll. [42], le tabagisme maternel semble être un facteur indépendant de risque d'hémorragies intraventriculaires de grade I ou II, probablement par le biais des fluctuations postnatales du débit sanguin cérébral.

Les études anatomiques montrent que le tabagisme maternel pendant la grossesse limite la croissance du cerveau antérieur et réduit le nombre de cellules de Purkinje du cervelet chez les ratons dont la mère a été imprégnée de nicotine pendant la gestation [4]. Le taux de gliose du noyau olivaire inférieur du tronc cérébral est corrélé avec l'intensité de l'imprégnation tabagique maternelle lors de la grossesse chez les enfants décédés de mort subite du nourrisson [43]. Les voies de transmission cholinergiques et cathécolaminergiques de la medulla du tronc cérébral sont anormales, surtout au niveau des centres cardiorespiratoires impliqués dans la mort subite du nourrisson [44]. Une toxicité biochimique directe du tabac sur le cerveau fœtal est rapportée dans quelques études. Le CO peut agir comme neurotransmetteur et réduire le taux de cathécholamines au niveau cérébral. D'autre part, la nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiniques acétylcholinergiques, dont il existe plusieurs isoformes. Dans le SNC, deux isoformes semblent prédominantes en période périnatale : un récepteur hétéropentamérique ($\alpha4\beta4$) et un récepteur homopentamérique ($\alpha7$). Ceux-ci sont présents à des taux abondants chez le fœtus en milieu de grossesse et jouent un rôle trophique important, comme la plupart des récepteurs aux neurotransmetteurs. Des modifications dans les taux de neurotransmetteurs cathécolaminergiques et sérotoninergiques, persistantes en postnatal, sont induites par l'injection de nicotine durant la gestation, modifiant le fonctionnement des synapses [37]. L'injection de nicotine à des femelles gestantes et chez le raton nouveau-né induit une stimulation des récepteurs nicotiniques cholinergiques, un arrêt des processus de mitose et une réduction des taux d'ADN, témoin de la prolifération cellulaire [28]. De plus, la persistance de taux élevés de c-fos en postnatal après injection de nicotine à des rates gestantes traduit l'existence de modifications prolongées du programme génétique impliqué dans les mécanismes de la mort cellulaire programmée ; elle permet d'expliquer les phénomènes de mort cellulaire cérébrale observés en postnatal dans le cerveau antérieur et le tronc cérébral, longtemps après la fin de l'exposition anténatale à la nicotine [45]. Cependant, les effets de la nicotine sur ses différents récepteurs cholinergiques sont variables. Dans un modèle de lésions excitotoxiques du cerveau murin néonatal, la stimulation des récepteurs nicotiniques cholinergiques de type $\alpha4\beta4$ a un effet neuroprotecteur sur la substance grise corticale à l'inverse de la stimulation des récepteurs de type $\alpha7$ qui a des effets délétères [21]. L'ensemble de ces données expérimentales corroborent les données épidémiologiques démontrant l'effet négatif de l'imprégnation tabagique sur le cerveau fœtal et l'apparition secondaire de troubles de l'efficience intellectuelle. Elles démontrent que le tabac peut sensibiliser le cerveau à l'effet délétère d'autres facteurs tels qu'une ischémie cérébrale, même si la nicotine pourrait avoir, dans certaines conditions, un effet neuroprotecteur. Elles posent la question de l'effet de la nicotine administrée en continu sous forme de « patchs » utilisés dans le sevrage tabagique de la femme enceinte.

CONCLUSION

En l'état actuel des données, il est possible d'affirmer que toute substance psychoactive possède une influence documentée ou potentielle sur le développement cérébral normal. L'absence, dans la pharmacopée disponible en situation clinique, de molécule franchissant peu, sinon pas, la barrière placentaire n'autorise donc qu'une limitation du risque lié à la décision de prescription pendant la grossesse. Ce contrôle du risque est fondé sur les résultats d'études épidémiologiques dont certaines sont encore en cours de progression. Ainsi, l'emploi d'anticonvulsivants pendant la grossesse entraîne un risque indéniable et non négligeable de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Leur fréquence exacte n'est pas encore connue et nécessite l'emploi de registres nationaux et internationaux. Or, seulement 40 p. 100 des femmes épileptiques en âge de procréer sont informées de la nécessité de planifier cette grossesse et du risque de tératogénicité des AE [3]. En revanche, pour ce qui concerne l'usage de drogues récréatives, dont l'alcool, mais aussi le tabagisme et la consommation de caféine, le praticien peut désormais délivrer une information claire, explicite, reposant sur des observations reproductibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bandstra ES, Burkett G. Maternal-fetal and neonatal effects of in utero cocaine exposure. Semin Perinatol 1991, *15* : 228-301.
2. Barret C, Richens A. Epilepsy and pregnancy : report of an epilepsy research foundation workshop. Epilepsy Res, 2003, *52* : 147-187.
3. Bell GS, Nashef L, Kendall S et al. Information recalled by women taking antiepileptic drugs for epilepsy : a questionnaire study. Epilepsy Res, 2002, *52* : 139-146.
4. Chen WJ, Parnell SE, West JR. Neonatal alcohol and nicotine exposure limits brain growth and depletes cerebellar Purkinje cells. Alcoholn 1998, *15* : 33-41.
5. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G et al. Caffeine intake and the risk of first trimester spontaneous abortion. N Engl J Med, 2000, *343* : 1839-1845.
6. Crandall JE, Hackett HE, Tobet SA et al. Cocaine exposure decreases GABA neuron migration from the ganglionic

eminence to the cerebral cortex in embryonic mice. Cereb Cortex, 2004, *6* : 665-675.
7. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptics drugs before birth. J Med Genet, 2002, *309* : 251-259.
8. Ferraro F, Ferraro R, Massard A. Conséquences de la toxicomanie à la cocaïne pendant la grossesse sur le développement de l'enfant. Arch Ped, 1997, *4* : 677-682.
9. Franck DA, Augustyn M, Knight WG et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. JAMA, 2001, *285* : 1613-1625.
10. Friedman E, Yadin E, Wang HY. Effect of prenatal cocaine on dopamine receptor-G protein coupling in mesocortical regions of the rabbit brain Neuroscience, 1996, *70* : 739-747.
11. Glover SJ, Quinn H, Barter P et al. Ophtalmic findings in fetal anticonvuslivant synrome(s). Ophtalmology, 2002, *109* : 942-947.
12. Gressens P, Kosofsky BE, Evrard P. Cocaine-induced disturbances of neurogenesis in the developing murine brain. Neurosci Lett, 1992, *140* : 113-116.
13. Holmes GL, Harden C, Liporace J et al. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. Epilepsy Behav, 2007, *11* : 270-276.
14. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvusivant drugs. N Engl J Med, 2001, *344* : 1132-1138.
15. Hurt H, Malmud E, Betancourt LM et al. A prospective comparison of developmental outcome of children with in utero cocaine exposure and controls using the Batelle Developmental Inventory. J Dev Behav Pediatr, 2001, *22* : 27-34.
16. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science, 2000, *287* : 1056-1060.
17. Kaufman WE. Developmental cortical anomalies after prenatal exposure to cocaine. Soc Neurosci Abst, 1990, *16* : 305.
18. Kini U, Adab N, Vinten J et al. Dysmorphic features : an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, *91* : F90-95.
19. Kosofsky BE, Wilkins AS, Gressens P, Evrard P. Transplacental cocaine exposure : a mouse model demonstrating neuroanatomic and behavioral abnormalities. J Child Neurol, 1994, *9* : 234-241.
20. Larroque B, Kaminski M, Dehane P et al. Moderate prenatal exposure and psychomotor development at preschool age. Am J Public Health, 1995, *85* : 1554-1561
21. Laudenbach V, Medja F, Zoli M et al. Selective activation of central subtypes of the nicotinic-acetylcholine receptor has opposite effects on neonatal excitotoxic brain injuries. FASEB J, 2002, *16* : 3-5.
22. Lemoine P, Harrousseau H, Borteyrue JP, Menuet JC. Les enfants de parents alcooliques. A propos de 127 cas. Ouest Med, 1968, *25* : 476-482.
23. Lidow MS. Prenatal cocaine exposure adversely affects development of the primate cerebrasl cortex. Synapse, 1995, *21* : 332-341.
24. Manent JB, Jorquera I, Franco V et al. Antiepileptic drugs and brain maturation : fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations n rats. Epilepsy Res, 2008, *78* : 131-139.
25. Manent JB, Jorquera I, Mazzucchelli I et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. Epilepsia, 2007, *48* : 684-693.
26. Marpeau L, Gravier A. Tabagisme et complications gravidiques. Réalités Gynécol Obstet, 2000, *48* : 1-3.
27. Marret S, Gressens P, Van Maele-Fabry G et al. Caffeine-induced disturbances of early neurogenesis in whole mouse embryo cultures. Brain Res, 1997, *773* : 213-216.
28. McFarland BJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Inhibition of DNA synthesis in neonatal rat brain regions caused by acute nicotine administration. Dev Brain Res, 1991, *58* : 3-9.
29. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009, *360* : 1597-605
30. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy : a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts Epilepsy Res, 2008, *81* : 1-13.
31. Meadow SR. Anticonvulsivant drug and congenital abnormalities. Lancet, 1968, *2* : 1296.
32. Miller MW. Development of the central nervous system : effects of alcohol and opiates. New York, Wiley-Liss, 1992, pp.397.
33. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvuslivant syndromes. J Med Gene, 2000 *37* : 489-497.
34. Nassogne MC, Gressens P, Evrard P, Courtoy PJ. In contrast to cocaine, prenatal exposure to methadone does not produce detectable alterations in the developing brain. Dev Brain Res, 1998, *110* : 61-67.
35. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system : mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. Brain Res Rev, 1992, *17* : 139-170.
36. Nehlig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure : a review on human and animal data. Neurotoxicol Teratol, 1994, *16* : 531-543.
37. Oliff HS, Gallardo KA. The effect of nicotine on developing brain cathecolamine systems. Frontiers Biosci, 1999, *4* : 83-97.
38. Rifas LR, Towler DA, Avioli LV. Gestational exposure to ethanol suppresses msx2 expression in developing mouse embryos. Proc Natl Acad Sci, 1997, *94* : 7549-7554.
39. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V et al. Anticonvuslivants and parental epilepsy in the development of birth defects. Lancet, 1976, *1* : 272-275.
40. Singer LT, Hawkins S, Huand J et al. Developmental outcomes and environmental correlates of very low birthweight, cocaïne-exposed infants. Early Hum Dev, 2001, *64* : 91-103.
41. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure : which one is worse ? J Pharmacol Exp Ther, 1998, *285* : 931-945.
42. Spinillo A, Ometto A, Stronati M et al. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. J Pediatr, 1995, *127* : 72-78.
43. Storm H, Nylander G, Saugstad OD. The amount of brainstem gliosis in sudden infant death syndrome victims correlates with maternal cigarette smoking during pregnancy. Acta Paediatr Scandinav, 1999, *149* : 8-11.
44. Tolcos M, McGregor H, Walker D, Rees S. Chronic prenatal exposure to carbon monoxide results in a reduction in tyrosine hydroxylase-immunoreactivity in the fetal medulla :implications for sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol, 2000, *59* : 18-28.
45. Trauth JA, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Persistent c-fos induction by nicotine in developing rat brain regions : interaction with hypoxia. Pediatr Res, 1999, *45* : 38-45.
46. Upton AL, Salichon N, Lebrand C et al. Excess of serotonin (5-HT) alters the segregation of ispilateral and contralateral retinal projections in monoamine oxidase A knock-out mice : possible role of 5-HT uptake in retinal ganglion cells during development. J Neurosci, 1999, *19* : 7007-7024.
47. Vitalis T, Parnavelas JG. The role of serotonin in early cortical development. Dev Neurosci, 2003, *25* : 245-256.
48. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. N Engl J Med, 1992, *327* : 399-407.
49. Wang L, Kittaka M, Sun N et al. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain micovascular tissue plasminogen activator in rats. J Cerebr Blood Flow Metab, 1997, *17* : 36-46.
50. West JR, Chen WJ, Pantazis NJ. Fetal alcohol syndrome : the vulnerability of the developing brain and possible mechanisms of damage. Metab Brain Dis, 1994, *9* : 291-322.
51. Wide K, Winbladh B, Tomson T et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero : observations spanning 25 years. Epilepsia, 2000, *41* : 854-861.
52. Zuckerman B, Franck DA. « Crack Kids » : not broken. Pediatrics, 1992, *89* : 337-339.

EMBRYOFŒTOPATHIES INFECTIEUSES

J. MANCINI

STATUT IMMUNITAIRE FŒTAL

Le système immunitaire fœtal se caractérise par une incompétence d'autant plus nette que la grossesse est peu avancée. Les divers moyens de défense de l'immunité spécifique qui implique les lymphocytes T, B et les cellules présentatrices de l'antigène, se mettent en place progressivement au cours de la vie intra-utérine. La différenciation des cellules lymphocytaires T commence aux alentours de la 10e semaine [18]. Dès la 10e semaine, le fœtus se dote de cellules impliquées dans les mécanismes de défense : les lymphocytes B expriment des IgM de surface, les lymphocytes T expriment les antigènes CD4/CD8. Les macrophages apparaissent dès la 4e semaine et se retrouvent dans la circulation fœtale, de même que les polynucléaires neutrophiles vers 12 semaines. Cependant ces cellules ont une fonction immature. La réponse humorale est insuffisante, limitée aux IgM sécrétées à de faibles taux. Les différents acteurs de la réponse cellulaire (activité cytotoxique des lymphocytes T, sécrétion d'interféron, activation des lymphocytes B, recrutement des macrophages et polynucléaires) ont une efficience moindre. Le caractère naïf des lymphocytes T et B est responsable d'une réponse de type primaire, retardée, lente et peu efficace. Ainsi le fœtus, du fait d'une immaturité fonctionnelle, est incapable d'éliminer soit l'agent pathogène, soit les cellules infectées ; plus tôt le fœtus sera atteint dans le déroulement de la grossesse, plus graves seront les conséquences de l'infection. Le placenta peut protéger le fœtus en évitant le passage par voie hématogène de certains agents infectieux et par ailleurs il fournit au fœtus certaines IgG d'origine maternelle. Cependant, ce transfert actif demeure faible jusqu'à la 20e semaine de gestation et il ne peut concerner que les agents infectieux préalablement rencontrés par la mère. Parfois le placenta échoue complètement dans sa fonction protectrice : il devient alors un réservoir d'agents infectieux avec un risque de contamination fœtale. Par ailleurs son atteinte perturbe sa fonction de nutrition fœtale avec comme conséquence un retard de croissance intra-utérin. Et là encore, plus l'infection est précoce, plus le risque de perturbation de la fonction placentaire est grand. Au niveau du cerveau fœtal, la réponse inflammatoire repose surtout sur les macrophages et la microglie, les astrocytes et les lymphocytes T n'intervenant que tardivement. De ce fait lors d'infections précoces, l'étendue des lésions destructrices contraste avec la discrétion de la réponse inflammatoire [39].

INFECTIONS CONGÉNITALES VIRALES

Herpès virus

Cytomégalovirus (CMV)

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cytomégalovirus, isolé dans les années 1950, est un virus à ADN bicaténaire de la famille des *Herpesviridae* (HHV-5). Ce virus est endémique, sans variation saisonnière et a une grande spécificité d'espèce. Il s'agit d'un virus fragile facilement inactivé par de nombreux agents physicochimiques. Sa transmission nécessite un contact étroit entre individus par l'intermédiaire des liquides biologiques (urines, larmes, sperme, sécrétions cervicales et vaginales, allaitement maternel) [21, 43]. Une de ses propriétés biologiques est la latence. Cette qualité permet le phénomène de récurrence à distance de la primo-infection. Par ailleurs, des réinfections par des souches humaines différentes restent possibles bien que rares [43]. Les facteurs accompagnant une séroprévalence élevée dans la population générale sont : le bas niveau socio-économique, le manque d'hygiène, un nombre élevé de contacts sexuels. Dans les pays développés, cette séroprévalence augmente avec l'âge. Il existe deux pics de primo-infection : pendant la petite enfance lors de la mise en collectivité et au début de l'âge adulte (par contact avec un jeune enfant ou par voie sexuelle). La séroprévalence du CMV est estimée entre 40 et 50 p. 100 chez les jeunes adultes et chez la femme en âge de procréer, alors qu'elle atteint 90 p. 100 à 100 p. 100 dans les pays plus pauvres [33]. En France, 43,5 à 51,5 p. 100 des femmes enceintes sont séronégatives [5]. L'infection congénitale à CMV est très fréquente. En Europe de l'Ouest, sa prévalence est rapportée entre 0,3 et 0,5 p. 100 des naissances. En France, la prévalence est difficile à établir : elle est estimée entre 277 et 1300 naissances par an selon les études [40]. Il est rapporté entre 0,6 p. 100 et 1,4 p. 100 de primo-infections chez les femmes enceintes séronégatives [5]. Une étude française a montré que la séroprévalence maternelle augmente avec l'âge et la parité, et qu'elle était liée au lieu de naissance (gradient Nord-Sud). Le virus est transmis de la mère au fœtus dans 30 à 50 p. 100 des cas. Chez les femmes séropositives pour le CMV, le taux de réactivation est de 10 à 30 p. 100 mais le risque de transmission au fœtus est beaucoup plus faible, de l'ordre de 0,5 à 3 p. 100 des cas [1, 5, 40]. Plus l'infection fœtale survient tôt dans la grossesse, plus le risque de fœtopathie sévère est important. L'atteinte neurologique et sensorielle concerne environ la moitié des enfants symptomatiques à la naissance et 10 à 15 p. 100 des enfants asymptomatiques [16].

ASPECTS CLINIQUES

• **Infections après la naissance.** Les primo-infections à CMV chez les sujets immunocompétents sont le plus souvent asymptomatiques. Elles sont parfois responsables d'un syndrome mononucléosique et plus rarement de complications : pneumopathie, hépatite, syndrome de Guillain-Barré, méningite aseptique. Cette primo-infection peut en revanche avoir des conséquences beaucoup plus graves chez les immunodéprimés (patients séropositifs pour le VIH, patients transplantés, etc.) et chez les femmes enceintes en raison du risque d'infection maternofœtale.

• **Infections congénitales : embryofœtopathies à CMV.** Le tableau clinique en rapport avec une infection congénitale est très variable, allant de formes asymptomatiques à des encéphalopathies très sévères.

Physiopathologie. Dans un premier temps, le virus infecte le placenta et s'y multiplie. Cette placentite entraîne une insuffisance placentaire responsable du

retard de croissance intra-utérin et de la microcéphalie. Le CMV a par ailleurs une toxicité directe. Il entraîne des lésions de méningoencéphalite aboutissant à des plages de nécrose parenchymateuse qui peuvent ultérieurement se calcifier et être associées à des réactions de type glial [33]. Le tropisme particulier du virus pour la matrice germinale explique la présence de kystes sous-épendymaires et la localisation préférentielle des calcifications dans les zones périventriculaires. Les autres conséquences du virus dépendront du moment de l'infection par rapport au développement du système nerveux central fœtal [7]. Si l'infection a lieu précocement, avant que les structures encéphaliques ne soient en place, elle peut être responsable de malformations importantes telles que l'holoprosencéphalie. Plus tard, mais avant 16 à 18 semaines d'aménorrhée, elle peut entraîner une absence de migration des neurones, soit une lissencéphalie. Entre 18 et 24 semaines d'aménorrhée, la migration neuronale sera perturbée avec des anomalies de type schizencéphalie, micropolygyrie ou hétérotopies nodulaires sous-corticales. Après 26-28 SA, les principales atteintes concernent la substance blanche. Il s'agit de troubles de la myélinisation associés ou non à des troubles de la migration neuronale. S'il n'y a pas d'atteinte corticale, il s'agit vraisemblablement d'une infection au cours du 3e trimestre ou périnatale. Par ailleurs, si l'infection fœtale a lieu avant 16 SA, il peut y avoir une atteinte du cervelet avec des troubles de la migration neuronale au niveau du cortex cérébelleux et des atrophies cérébelleuses [7].

Tableau clinique anténatal. En dehors de l'atteinte neurologique, l'infection va entraîner des anomalies de volume du liquide amniotique, un retard de croissance intra-utérin, des hyperéchogénicités de l'intestin grêle qui sont retrouvés chez un quart à un tiers des fœtus atteints. Par ailleurs des cas d'anasarque avec hépatosplénomégalie et calcifications intra-hépatiques associées à une ascite ont été rapportés [1]. Ces anomalies sont parfois régressives, mais la régression des signes n'est pas synonyme de guérison car des lésions diffuses sévères peuvent être retrouvées lors de l'étude anatomique [5]. Les morts fœtales in utero sont rares [31]. Au niveau cérébral, le signe d'appel le plus fréquent est la dilatation ventriculaire ; on note souvent un retard de migration neuronale et des foyers de micropolygyrie peuvent être dépistés par les IRM anténatales tardives. Les échographies montrent la microcéphalie traduisant une atrophie cérébrale, des septations intraventriculaires, des anomalies de la substance blanche ou des kystes. Ont aussi été décrites des calcifications périventriculaires et parenchymateuses, des hypoplasies cérébelleuses et du corps calleux et les différentes malformations cérébrales observées chez l'enfant [15].

Tableau clinique néonatal. Environ 13 p. 100 d'enfants infectés in utero sont symptomatiques à la naissance [16]. Le tableau classiquement décrit est la maladie des inclusions cytomégaliques, atteinte multisystémique qui touche préférentiellement le système réticuloendothélial et le système nerveux central. Elle est rare. La prématurité et l'hypotrophie y sont décrites dans 35 à 50 p. 100 des cas [33]. Il existe un syndrome ictéro-hémorragique et l'atteinte neurologique est très fréquente : microcéphalie (50 p. 100 des cas), hypotonie axiale, difficultés de succion, crises épileptiques, etc. Elle peut être associée à une choriorétinite dans 15 p. 100 des cas.

Tableau clinique chez l'enfant. Les patients atteints de formes sévères sont porteurs d'une microcéphalie, avec hypotonie axiale, tétraparésie spastique. Ils n'acquièrent ni la marche ni le langage et souffrent ainsi d'un lourd polyhandicap. D'autres ont une atteinte motrice moindre avec marche possible et acquisition d'un langage, mais souffrent parfois de troubles autistiques. D'autres encore ont une atteinte limitée à une épilepsie, laquelle complique habituellement le cours des formes sévères. Chez certains enfants, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement à type d'hyperactivité sont présents [27]. Chez d'autres, l'atteinte est uniquement sensorielle. Atrophie optique ou atteinte corticale sont les causes les plus communes de déficits visuels sévères. L'atteinte oculaire peut aussi se manifester par une choriorétinite qui se révèle cliniquement par une amblyopie et un strabisme [10]. L'atteinte auditive se traduit par une surdité de perception unilatérale ou bilatérale, modérée ou profonde. Elle peut être présente dès la naissance ou apparaître par la suite, le plus souvent dans la première année. Elle touche 35 à 65 p. 100 des enfants symptomatiques à la naissance et 7 à 15 p. 100 des enfants asymptomatiques. Les enfants souffrant de déficit auditif peuvent être appareillés précocement [41].

Les différents tableaux neurologiques rencontrés sont le reflet de l'atteinte cérébrale sous-jacente. Les anomalies les plus classiques comportent une atrophie cérébrale avec ventriculomégalie, uni- ou bilatérale, et des calcifications. Les calcifications siègent au niveau des noyaux gris centraux ou à la périphérie des ventricules. Elles peuvent aussi être diffuses et toucher tout le parenchyme. De manière caractéristique, les calcifications suivent parfois le trajet des artères lenticulo-striées. L'IRM cérébrale se révèle plus performante pour mettre en évidence les anomalies de gyration dominées par des aspects de micropolygyrie, que celle-ci soit focale, unilatérale ou diffuse. Des schizencéphalies ou des lissencéphalies s'observent aussi dans ce contexte. Outre les anomalies corticales, on note l'existence de nombreux kystes sous-épendymaires ou arachnoïdiens – et parfois ont été rapportées des agénésies du corps calleux. Enfin, un authentique tableau de leucoencéphalopathie a été décrit de manière plus récente. Lorsque celui-ci est isolé et qu'il apparaît chez des enfants asymptomatiques à la naissance, ces aspects peuvent orienter à tort vers des pathologies métaboliques de la substance blanche [48]. Il faut savoir penser au CMV et rechercher d'autres signes en faveur de cette fœtopathie en l'absence de régression psychomotrice.

Comment poser le diagnostic d'embryofœtopathie à CMV ?

• **Avant la naissance.** Chez la femme enceinte, des sérologies sont disponibles pour rechercher les IgM et les IgG. La présence d'IgM anti-CMV, la comparaison des sérologies lors de deux prélèvements successifs, la mesure de l'avidité des IgG permettent d'affirmer l'existence d'une infection récente. En revanche il est très difficile, voire impossible, de poser le diagnostic dans le cadre de réinfection. Par ailleurs le diagnostic de contamination

fœtale à CMV est affirmé par mise en évidence de l'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique. La ponction de sang fœtal qui apporte peu d'information complémentaire n'est pas recommandée par la plupart des auteurs [5]. En cas d'infection maternelle certaine pendant la grossesse, il est conseillé d'organiser un suivi dans un centre multidisciplinaire de diagnostic prénatal avec deux stratégies de prise en charge possibles : amniocentèse suivie d'une surveillance échographique ou surveillance échographique seule, cela en l'absence de thérapeutique efficace, afin de proposer une interruption médicale de grossesse (IMG) si le fœtus a une atteinte neurologique faisant craindre une affection d'une particulière gravité.

• **À la période néonatale.** La confirmation diagnostique repose sur la mise en évidence du virus par culture dans les urines ou lors d'une virémie. Le diagnostic peut aussi être posé par mise en évidence d'IgM sériques anti-CMV. Une PCR positive pour le CMV au niveau du liquide céphalorachidien aurait une valeur pronostique négative [2].

• **Par la suite.** La recherche du virus peut être réalisée par culture ou PCR sur les urines. Les examens sérologiques pourront révéler la présence d'IgM spécifiques. Il est difficile lorsqu'on évoque ce diagnostic chez un enfant d'assurer, en cas de présence d'IgG, le caractère ancien, anténatal de l'infection. Il a été proposé récemment d'effectuer la recherche de l'ADN du virus par PCR sur le sang prélevé pour les tests de Guthrie en période néonatale [27]. Cela pose certains problèmes mais pourrait permettre dans des cas évocateurs cliniquement (comme les leucoencéphalopathies) de poser un diagnostic avec certitude [48].

Considérations thérapeutiques

• **Chez le fœtus.** Le *ganciclovir* est actuellement une des molécules de référence dans le traitement des infections sévères à CMV notamment chez les patients immunodéprimés. Lorsque la molécule est administrée à la mère, elle s'accumule dans le placenta puis diffuse passivement chez le fœtus. Le principal problème posé par cette thérapeutique est la toxicité fœtale retrouvée chez les modèles animaux (toxicité gonadique et tératogénicité) qui contre-indique son utilisation à l'heure actuelle.

L'*immunisation passive par immunoglobulines anti-CMV* pourrait permettre un taux moins élevé de transmission de l'infection et une diminution de l'incidence des séquelles chez les fœtus atteints sans effet secondaire néfaste [38]. Il est nécessaire de confirmer ces premières données par des études multicentriques. Il n'y a pas de traitement consensuel validé à ce jour.

• **Chez le nouveau-né.** Le premier traitement utilisé dans les années 1980 dans les infections congénitales à CMV en postnatal a été le ganciclovir. À l'heure actuelle, son utilisation dans les formes sévères néonatales (pneumopathie interstitielle, hépatite, atteinte multisystémique) est reconnue. Son bénéfice à moyen et long terme est plus discuté [45]. Le ganciclovir intraveineux permettrait surtout d'éviter les séquelles auditives [30].

• **Traitement préventif.** L'un des principaux espoirs à l'heure actuelle est représenté par le vaccin anti CMV [33, 46]. En attendant ce vaccin, des mesures hygiéniques préventives peuvent être mises en place avec efficacité chez les mères séronégatives pour le CMV.

Autres virus herpès

Virus VZV

• **Mode d'action.** Le virus VZV – de la varicelle et du zona – fait partie des herpès virus. C'est un virus à ADN, neurotrope, qui a l'aptitude, après la phase d'infection initiale, de rester quiescent au sein des ganglions sensitifs dorsaux. La contamination se fait par contact direct avec les patients atteints par le biais des gouttelettes respiratoires ou du liquide des vésicules d'éruption. Le virus pénètre par les voies aériennes supérieures. Le tableau clinique de varicelle correspond à une primo-infection alors que, dans le cas de récurrences, si elle s'exprime cliniquement, l'éruption va se distribuer dans le territoire du ganglion rachidien colonisé lors de la primo-infection et donnera un tableau de zona. Le risque de varicelle congénitale est faible. Le risque de varicelle chez la mère pendant la grossesse est d'environ 0,7 à 3 pour 1 000 grossesses, soit environ 500 cas par an [35]. Le risque d'atteinte fœtale est faible : 0,4 p. 100 avant 13 SA, 2 p. 100 entre 13 et 20 SA ; après 24 SA le taux de transmission augmente mais il n'y a plus de risque de syndrome malformatif fœtal. En effet une infection pendant les 1er et 2e trimestres fait courir le risque de syndrome de varicelle congénitale. Le zona n'est pas susceptible de donner des contaminations sauf dans les formes disséminées. Au 3e trimestre de grossesse le risque concerne surtout la mère, avec parfois survenue de pneumonies varicelleuses potentiellement mortelles. Par ailleurs une varicelle contractée par la mère à la période périnatale, entre le 4e jour avant l'accouchement et le 2e jour postnatal, induit une varicelle très sévère chez le nouveau-né, mortelle dans 20 p. 100 des cas [44].

• **Le syndrome de varicelle congénitale** [3] se traduit par un ensemble de malformations. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées (70 p. 100), distribuées selon les dermatomes ; elles se traduisent par des lésions cicatricielles, rétractiles, plus ou moins pigmentées. Les atteintes oculaires (50 p. 100) associent choriorétinite, cataracte, syndrome de Claude-Bernard-Horner, microphtalmie. Les atteintes squelettiques se traduisent le plus souvent par l'hypoplasie d'un membre avec déformation des extrémités. Des orteils peuvent manquer. Enfin l'atteinte du SNC est plus rare (environ un tiers des cas). Elle comporte une atteinte clastique du cerveau et atrophique de la moelle. Il semble y avoir une dissémination virale à partir des ganglions spinaux vers la moelle et les nerfs périphériques, si bien que la fœtopathie varicelleuse pourrait être considérée à ce niveau comme un zona très précoce. Au niveau cérébral et bulbaire, elle peut entraîner une encéphalopathie précoce avec troubles de la succion et de la déglutition. De manière plus banale, elle peut se traduire par un retard de développement psychomoteur et une épilepsie. Un cas exceptionnel de vasculopathie cérébrale à type de syndrome de moya-moya a été rapporté après une varicelle contractée lors du 3e trimestre de la grossesse [51].

In utero l'infection peut donner des signes visibles en échographie : RCIU, dilatation ventriculaire, calcifications cérébrales, hépatiques, myocardiques, déformations des membres, épanchements péri-articulaires ont été rapportés [34].

• **Diagnostic et conduite à tenir chez la mère.** Chez la mère le diagnostic de varicelle repose habituellement sur les signes cliniques. Il peut être confirmé par PCR réalisée sur le liquide des vésicules. La confirmation sérologique n'est pas nécessaire habituellement mais elle est très importante chez les femmes enceintes ayant eu un contage varicelleux. La conduite à tenir dans ce contexte a bien été précisée [13]. Dès qu'on a la notion d'un contage varicelleux, il est conseillé de prescrire sans attendre de confirmation biologique des gammaglobulines spécifiques avant 96 heures [47]. Plus récemment il a été proposé chez les femmes enceintes infectées un traitement par aciclovir oral, 800 mg 5 fois par jour, ou valaciclovir, 1 g 3 fois par jour. En cas d'atteinte pulmonaire la patiente doit être hospitalisée et bénéficier d'un traitement par aciclovir par voie veineuse à la dose de 10 à 15 mg/kg toutes les 8 heures. Cependant le traitement maternel peut ne pas être efficace chez le fœtus, d'où la nécessité d'une surveillance échographique attentive. La recherche d'une contamination fœtale par PCR sur le liquide amniotique a une très bonne valeur prédictive négative, mais sa valeur prédictive positive est faible [36]. Dans l'attente de la généralisation de la vaccination contre la varicelle en France, il paraît absolument nécessaire de vérifier le statut des jeunes femmes en âge de procréer et de leur proposer la vaccination si elles n'ont pas encore rencontré le virus [13].

Herpès simplex virus (HSV)

• **Mode d'action.** Le virus HSV est un virus à ADN qui pénètre dans la cellule où il se réplique dans un premier temps, puis il se propage aux terminaisons sensitives qui correspondent à son site d'entrée dans l'organisme. Il est véhiculé par transport axonal rétrograde dans le ganglion rachidien correspondant où il reste quiescent. Lors de récurrences il va de nouveau se répliquer et s'exprimer au niveau du site initial d'infection. La réponse humorale vis-à-vis de l'HSV ne prévient ni la récurrence ni la réinfection chez la mère, si bien que le fœtus n'est que partiellement protégé par les anticorps (AC) transmis par la mère. Le virus HSV de type 1 se rencontre essentiellement dans les primo-infections rhinopharyngées de l'enfant et se transmet par contact étroit ; le virus HSV de type 2 est impliqué dans les infections génitales et se transmet par voie sexuelle. La transmission au fœtus se fait essentiellement par voie transplacentaire. L'infection de la mère est le plus souvent asymptomatique. Il n'existe pas de facteurs prédictifs d'une atteinte fœtale. Les deux types de virus peuvent être en cause. Les primo-infections semblent plus souvent responsables d'infection intra-utérine.

• **Conséquences cliniques.** Les infections congénitales à HSV peuvent entraîner une mort fœtale ; elles se caractérisent par une triade symptomatique avec lésions cutanées (vésicules ou aplasie cutanée), atteinte oculaire (choriorétinites, kératoconjonctivites, microphtalmie) et atteinte cérébrale (microcéphalie, encéphalomalacie multikystique, voire hydranencéphalie). Les signes cutanés sont présents dès la naissance ou apparaissent dans les deux premiers jours de vie, ce qui permet de les distinguer de la symptomatologie associée à une infection per-partum. Celle-ci se traduit par une infection néonatale sévère et justifie la pratique d'une césarienne et/ou, selon les cas, un traitement préalable maternel par aciclovir pour éviter la contamination par le virus HSV-2 lors du passage dans la filière génitale [44] (*voir* chapitre 20, p. 447).

À cette triade caractéristique peuvent s'ajouter des signes d'atteinte systémique : hépatosplénomégalie, calcifications des surrénales, pneumonie. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du virus HSV dans les prélèvements cutanés, conjonctivaux, oropharyngés ainsi que dans le LCR et les urines par PCR.

Tous les épisodes de primo-infection herpétique chez la femme enceinte nécessitent un traitement par aciclovir ou valaciclovir. Un traitement par voie veineuse à fortes doses (10 à 20 mg/kg × 3/j) est à proposer chez le nouveau-né infecté. Il réduit la mortalité mais les séquelles restent souvent lourdes chez les enfants porteurs d'une infection congénitale [44].

Virus de la rubéole

Le virus de la rubéole est un virus à ARN ayant un tropisme particulier pour l'endothélium des vaisseaux. La rubéole est une fièvre éruptive bénigne dans sa forme acquise. Elle est devenue rare en France du fait de la généralisation de la vaccination.

La forme congénitale avait été repérée au décours d'une épidémie de rubéole survenue en Australie en 1940 [26]. Dans sa forme congénitale, la rubéole est devenue exceptionnelle du fait du contrôle systématique des sérologies en début de grossesse et surtout du fait de la vaccination avant la grossesse des femmes en âge de procréer n'ayant pas rencontré le virus. Le syndrome de rubéole congénitale (SRC) se manifeste par l'association de surdité, malformations cardiaques, déficience intellectuelle moyenne ou légère et microcéphalie [12]. L'expression clinique est d'autant plus sévère que l'atteinte est précoce. Sur une série parisienne de 32 cas rapportés en 1987 [19], les fœtus atteints pendant le 1er trimestre de la grossesse souffraient de retard de croissance (76 p. 100) et de microcéphalie (36 p. 100) ; 40 p. 100 d'entre eux avaient des anomalies neurologiques et 40 p. 100 une cardiopathie ; 30 p. 100 avaient une atteinte sensorielle, oculaire sous forme de microphtalmie, cataracte, rétinite pigmentaire et/ou auditive (surdité de perception). Par ailleurs, 30 p. 100 d'entre eux étaient nés dans un tableau d'infection virale chronique avec hépatosplénomégalie, purpura thrombopénique. Les fœtus contaminés lors du 2e trimestre de la grossesse manifestaient dans 10 p. 100 des cas une hypotrophie. Seul l'un d'entre eux avait une surdité. Enfin, les contaminations lors du 3e trimestre se traduisent par des tableaux d'infection virale chronique et une éventuelle hypotrophie. Il n'y a pas d'atteinte neurosensorielle. À plus long terme, l'évolution peut se compliquer d'atteintes infectieuses (pneumonies interstitielles, encéphalites subaiguës) mais aussi de diabète et de dysfonction thyroïdienne [20]. La surdité peut être évolutive. En cas de rubéole présumée chez la femme enceinte, le diagnostic sur la présence d'IgM ne suffit pas ; l'utilité du test d'avidité de l'IgG à la rubéole est démontrée pour différencier l'infection primaire (associée à un fort risque de SRC) d'une infection passée (au faible risque de SRC). Il n'y a pas de traitement disponible contre le virus de la

rubéole. Afin de prévenir le SRC, il faut, selon la Société canadienne de pédiatrie, respecter les recommandations suivantes [11] :

– poursuivre la vaccination universelle des nourrissons afin de protéger les vaccinés et de limiter la circulation du virus ;

– utiliser le vaccin ROR plutôt que le vaccin monovalent contre la rougeole dans tous les programmes de vaccination de la planète afin d'accélérer l'élimination de la rubéole ;

– procéder au dépistage de toutes les femmes enceintes afin de déterminer le besoin de confirmer la séropositivité et de procéder à la vaccination post-partum de toutes les femmes vulnérables d'après le dépistage prénatal. Le vaccin chez les femmes en âge de procréer doit être réalisé sous couvert d'une contraception.

Parvovirus B19

Ce petit virus à ADN est considéré classiquement comme non tératogène. Sa toxicité est dirigée contre les cellules souches de la lignée érythrocytaire. Du fait de l'inhibition potentielle de l'érythropoïèse, il peut causer une anémie fœtale sévère avec risque de mort fœtale justifiant la pratique de transfusions in utero. Il induit parfois des myocardites et entraîne surtout des tableaux d'anasarque fœtoplacentaire. Il peut parfois être responsable de complications neurologiques [14]. Celles-ci sont rares mais peuvent se traduire par des encéphalopathies, rarement par des tableaux d'encéphalites néonatales. Le parvovirus B19 est impliqué dans des accidents vasculaires cérébraux. Récemment, un tableau de trouble de la migration neuronale avec micropolygyrie et hétérotopie a été rapporté [42].

Entérovirus

Les entérovirus sont des virus à ARN de petite taille répartis en trois groupes : échovirus, poliovirus et virus coxsackie. Les entérovirus sont habituellement transmis par les « mains sales ». Ils peuvent se transmettre par voie transplacentaire à l'occasion d'une virémie maternelle. Les conséquences de l'atteinte fœtale sont le plus souvent des morts in utero. Cependant, les virus coxsackie peuvent être responsables de malformations congénitales, surtout cardiaques. Des atteintes cérébrales ont également été rapportées, surtout à type d'hydrocéphalie dans ce contexte [17]. Des tableaux sévères néonatals liés à une contamination en fin de grossesse comportent une atteinte généralisée avec myocardite, encéphalite et hépatite souvent fatale. Des thérapeutiques à administrer dans ce contexte sont en cours d'essai [9].

INFECTIONS CONGÉNITALES D'ORIGINE PARASITAIRE : TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Épidémiologie. Modes de contamination

Toxoplasma gondii est le parasite responsable de la toxoplasmose. Ce parasite protozoaire atteint les animaux sauvages et domestiques. Ce sont le plus souvent les chats qui transmettent le parasite aux humains ou aux autres animaux. La maladie est présente partout dans le monde, mais sa prévalence est beaucoup plus élevée en Europe de l'Ouest et en particulier en France que dans d'autres parties du monde (inférieure à 20 p. 100 en Asie et en Amérique du Nord). Une enquête récente de l'Institut de veille sanitaire a montré une nette diminution de la prévalence chez les femmes en âge de procréer : 43,8 p. 100 en 2003 versus 54,3 p. 100 en 1995 [6, 29].

Toxoplasma gondii se présente sous trois formes : tachyzoïte, qui se reproduit très rapidement ; mérozoïte, qui se reproduit moins rapidement et se loge dans des kystes cellulaires ; et sporozoïte, qui se loge dans les oocystes. Les chats, hôtes du parasite, excrètent les oocystes dans leurs fèces. Après consommation d'oocystes sporulés, les sporozoïtes se transforment en tachyzoïtes. C'est sous forme de tachyzoïte que le parasite envahit les cellules du corps humain, où il se multiplie rapidement et peut détruire certaines cellules. Deux ou trois semaines après son premier contact avec l'organisme, le parasite de la toxoplasmose se divise plus lentement et une membrane protectrice se forme autour des cellules parasitiques. Le kyste qui renferme les parasites ou zoïtocyste contient alors les mérozoïtes. Les kystes tissulaires se forment principalement dans le cerveau, les yeux et les muscles squelettiques et cardiaques. Les mérozoïtes peuvent rester dans les tissus pendant des années, parfois jusqu'à la mort de l'hôte.

Les femmes enceintes peuvent contracter la toxoplasmose en mangeant de la viande de mouton, de porc ou de bœuf qui n'est pas assez cuite ou en buvant du lait non pasteurisé renfermant le parasite *Toxoplasma gondii*. Ce parasite peut toutefois être détruit dans la viande si la température interne de celle-ci est portée à environ 70 °C ou abaissée par congélation à environ –18 °C. Il est aussi possible de contracter *Toxoplasma gondii* par contact avec de la viande crue ou des animaux contaminés, ainsi que par exposition à des aliments, de l'eau ou de l'air contaminés par des selles de félins. Dans le cas de toxoplasmose congénitale, les parasites traversent le placenta qu'ils colonisent et de là parviennent au fœtus. Ce type de contamination survient lorsque la mère contracte la maladie pendant sa grossesse. De manière exceptionnelle, la réactivation de kystes, chez une mère préalablement immunisée, peut conduire à une transmission du parasite vers le fœtus [32].

Aspects cliniques

Toxoplasmose acquise après la naissance

La toxoplasmose, chez l'individu immunocompétent, est le plus souvent asymptomatique. Dans un peu moins de 20 p. 100 des cas, la maladie peut prendre une forme subaiguë et se traduit alors par un syndrome grippal avec fièvre, asthénie et adénopathies cervicales à l'examen ; on peut aussi noter un syndrome mononucléosique. L'immunité du sujet à de nouvelles attaques de la maladie est conférée par la présence d'IgG. Chez le sujet immunodéprimé, la toxoplasmose se manifeste par des signes

neurologiques en rapport avec la réactivation de kystes cérébraux latents consécutifs à une atteinte antérieure.

Toxoplasmose congénitale

La fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale dépendent de la date de la contamination, de la parasitémie maternelle de durée très courte, estimée à une dizaine de jours, du délai entre l'infection placentaire et la contamination fœtale, de l'état immunitaire du fœtus, du passage transplacentaire d'anticorps maternels et du traitement maternel mis en œuvre [8]. Le risque de passage de la barrière placentaire augmente au cours de la grossesse : faible jusqu'au 4e mois, il augmente les mois suivants. Ainsi, pendant le 1er trimestre de la grossesse, l'infection fœtale survient dans 10 à 25 p. 100 des cas ; durant le 2e trimestre elle augmente (30-50 p. 100 des cas) pour atteindre 60-65 p. 100 au dernier trimestre. Cependant, les conséquences de la contamination sont d'autant plus graves que le fœtus est plus jeune. Dans le cadre d'une contamination précoce, dont le risque est faible, les conséquences sont graves : mort in utero, retard de croissance intra-utérin, risque accru d'accouchement prématuré [22] mais aussi d'atteinte cérébrale sévère.

Expression clinique in utero

L'amélioration des techniques d'échographie fait qu'il devient parfois possible de visualiser l'atteinte cérébrale in utero. On retrouve différentes manifestations : calcifications intracrâniennes, bandes hyperéchogènes, microcéphalie ou à l'inverse dilatation ventriculaire et macrocéphalie. La dilatation ventriculaire est le signe le plus fréquemment retrouvé à ce stade et paraît plus pertinente pour le diagnostic que l'étude PCR du parasite au niveau du liquide amniotique [24]. La recherche d'une atteinte cérébrale est ainsi systématique et répétée par échographie mensuelle pendant la grossesse. Elle peut être complétée par une IRM cérébrale fœtale. Lors de la mise en évidence d'une atteinte cérébrale sévère, une IMG peut être envisagée.

Expression clinique après la naissance

L'atteinte du SNC se traduit après la naissance par des tableaux d'encéphalopathie, souvent sous forme d'hydrocéphalie avec calcifications intracrâniennes, ou par des signes non spécifiques : retard psychomoteur, atteinte motrice, déficience mentale, épilepsie, etc. Les calcifications intracrâniennes de découverte échographique anté- ou postnatale correspondent à des foyers de nécrose qui se calcifient secondairement. Elles peuvent être uni- ou bilatérales, le plus souvent multiples, et siéger dans n'importe quelle région de l'encéphale mais principalement dans les régions périventriculaires et au niveau des noyaux gris centraux. Typiquement en « coups d'ongle », elles sont souvent plus banales. Le traitement favorise leur régression, parfois leur disparition. Elles peuvent se révéler par des crises épileptiques.

Les troubles oculaires sont les plus fréquents (80 p. 100 des cas), en rapport avec une choriorétinite pigmentaire. En cas d'atteinte ophtalmique, on peut retrouver une microphtalmie et un strabisme [49].

Quand la contamination est plus tardive, après le 4e mois de grossesse, le fœtus est touché de manière généralisée avec atteintes viscérales. À la naissance il existe souvent une atteinte hépatique se traduisant par un ictère, généralement associée à une hépatosplénomégalie, une ascite fréquente, parfois des atteintes rénale, pulmonaire ou cardiaque (myocardite).

Le plus souvent, le tableau clinique reste latent (80 p. 100 des cas). L'enfant est alors parfaitement indemne à la naissance. Il est cependant porteur d'anticorps sous forme d'IgM. Il est alors à risque de déclencher une toxoplasmose plus tard dans sa vie, le plus souvent sous forme de lésions oculaires qui évolueront vers des cicatrices pigmentées du fait d'une choriorétinite pigmentaire. Ce risque a été confirmé dans une étude française récente d'une cohorte de 327 enfants suivis jusqu'à 14 ans et plus [50].

Ainsi, la toxoplasmose congénitale apparaît comme une maladie d'une très grande hétérogénéité clinique. À l'heure actuelle, le problème principal reste de prévenir les choriorétinites qui surviennent des mois ou des années après la naissance.

Diagnostic : confirmation biologique

À la période anténatale

Cette confirmation biologique comporte deux étapes : la première vise à affirmer le diagnostic de toxoplasmose acquise chez la mère pendant la grossesse, la seconde est de prouver le passage du parasite au fœtus.

Confirmation diagnostique chez la mère

Ce diagnostic repose surtout sur des techniques indirectes : recherches d'AC spécifiques (IgG, IgM et parfois IgA) par différents tests sérologiques. Vu les caractéristiques de l'infection congénitale, il est capital de préciser la date de l'infection in utero. Il faut ainsi connaître la cinétique des AC. Les IgG apparaissent dans les 2 semaines qui suivent l'infection, sont à leur maximum entre 6 et 8 semaines et persistent toute la vie. Les IgM, qui reflètent l'existence d'une infection récente sont les premières à être synthétisées, une à deux semaines après celle-ci, mais peuvent parfois persister longtemps. Les variations individuelles dans la durée et l'intensité de la réponse IgM limitent son utilité pour dater l'infection. Le diagnostic d'infection toxoplasmique est facile à affirmer quand il existe une séroconversion. Il est plus délicat lorsque les IgM sont présentes dès la première sérologie. On s'aide alors de l'étude de la cinétique des AC mais aussi de l'avidité des IgG. On teste ainsi l'affinité entre les AC et l'antigène. Au cours de la réponse immunitaire, on observe une augmentation progressive de l'avidité des IgG au fil du temps. Quand l'avidité est élevée, cela signifie que la femme enceinte a été contaminée 3 à 5 mois plus tôt, ce qui est particulièrement important car rassurant, quand la séroconversion est notée dans le 1er trimestre de grossesse.

Diagnostic chez le fœtus

Le diagnostic de contamination fœtale repose sur la recherche du parasite par PCR dans le liquide amniotique. Il faut réaliser une amniocentèse à partir de 18 semaines de grossesse et cela même en cas d'infection beaucoup

plus précoce, afin d'attendre que le parasite ait franchi la barrière placentaire et éviter les faux négatifs. En cas de contamination plus tardive, on prévoit un délai de 4 semaines entre la date de contamination présumée et la ponction. La technique PCR a une meilleure sensibilité que l'inoculation à la souris [28]. Toutefois, dans 10 à 30 p. 100 des études, le diagnostic anténatal est négatif alors que l'enfant est infecté, justifiant la poursuite du traitement par spiramycine chez la mère jusqu'à l'accouchement.

À la période néonatale

Outre le bilan clinique et paraclinique (examen du fond d'œil et échographie transfontanellaire), un bilan biologique sera réalisé. Il doit comporter la détection du parasite dans le placenta et le sang du cordon et un bilan sérologique sur le sang du cordon avec détection des anticorps IgG, IgM et IgA par des tests très spécifiques [23, 25]. En associant les méthodes de diagnostic parasitologique et sérologique, le diagnostic de l'infection est porté dans la majorité des cas.

Au cours de la première année

La surveillance sérologique du nourrisson doit être poursuivie. La persistance des anticorps IgG affirme ou confirme l'infection congénitale. Si l'enfant n'est pas atteint, les anticorps IgG transmis par la mère s'éliminent et la sérologie devient négative avant 12 mois. Le traitement inhibant la production d'anticorps, des profils sérologiques particuliers sont observés chez les enfants traités par pyriméthamine et sulfamides.

Traitement

Conduite à tenir et traitement pendant la grossesse

La mise en route d'un traitement pendant la grossesse repose sur la mise en évidence d'une séroconversion. De ce fait, le décret n° 92-144 du 14 février1992 impose une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives. Le diagnostic sérologique doit ensuite préciser la date de survenue de contamination maternelle puisque la fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale en dépendent. Un traitement immédiat par la spiramycine (Rovamycine®) doit être instauré dès que l'infection de la mère est suspectée, sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse. Ce traitement vise à traiter la placentite et à éviter la transmission maternofœtale [4]. Si le diagnostic prénatal confirme l'existence d'une contamination fœtale, le traitement est modifié et comporte l'administration de pyriméthamine et de sulfamides. La pyriméthamine (Malocide®) a pour effet secondaire une carence en acide folique avec anémie mégaloblastique, et parfois granulopénie et thrombopénie. Pour éviter le déficit en acide folique, on associe au traitement du folinate de calcium qui s'oppose aux inhibiteurs de la dihydrofolate réductase. L'administration de sulfadiazine s'accompagne d'un risque grave d'allergie cutanée et de thrombopénie, anémie hémolytique immuno-allergique, aplasie médullaire.

Traitement du nouveau-né et de l'enfant

Quelle que soit l'expression clinique de la toxoplasmose congénitale, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 1 an malgré sa toxicité potentielle. L'association pyriméthamine/sulfamides a fait la preuve de son efficacité en diminuant nettement l'apparition des signes neurologiques et des lésions oculaires. Il n'a cependant pas permis jusqu'à présent d'éradiquer complètement les choriorétinites.

Mesures de prévention avant la grossesse

Des mesures de dépistage ont été prises à l'échelon national depuis 1978 (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978). Un dépistage sérologique systématique des femmes est prévu dans le cadre de l'examen prénuptial puis au cours du premier examen prénatal. Ces mesures ont été renforcées par la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes non immunisées depuis 1992 (article 3 du décret n° 92-143 du 14 février 1992). La prévention primaire repose sur des mesures hygiénodiététiques.

INFECTIONS CONGÉNITALES D'ORIGINE BACTÉRIENNE : SYPHILIS CONGÉNITALE

La syphilis congénitale est devenue exceptionnelle en France où le dépistage de la syphilis est systématique en début de grossesse. Elle s'observe surtout dans le cadre de grossesses non surveillées, dans des milieux socialement défavorisés. Les signes d'atteinte fœtale n'ont rien de spécifique sur le plan neurologique. On peut parfois retrouver une dilatation ventriculaire dans le cadre d'une atteinte plus diffuse comportant retard de croissance intra-utérin, hépatomégalie, dilatation intestinale, calcifications pulmonaires [37].

BIBLIOGRAPHIE

1. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. Semin Perinatol, 2007, *31* : 10-18.
2. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis, 1990, *12 (S7)* : 45-53.
3. Alkalay AL, Pomerance JJ, Yamamura JM et al. Visual diagnosis casebook : congenital anomalies associated with maternal varicella infection during early pregnancy. J Perinatol, 1987, *7* : 69-71.
4. Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM et al. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Évaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 2001, *185* : 665-688.
5. ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte en France : synthèse et perspectives (septembre 2004). Masson, Paris, 2005.
6. Baril L, Ancelle T, Thulliez P et al. Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995 (France). BEH, 1996, *16* : 73-75.
7. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain : imaging analysis and embryologic considerations. Am J Neuroradiol, 1994, *15* : 703-715.

8. Bessières MH, Berrebi A, Roques C et al. Toxoplasmose et grossesse. *In* : A Berrebi, C Assouline, M Rolland. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale. Paris, Éditions Doin, 2000 : 245-286.
9. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA et al. Neonatal coxsackie B virus infection-a treatable disease? Eur J Pediatr, 2004, *163* : 223-228.
10. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA et al. Ophtalmologic findings in chidren with congenital cytomegalovirus infection. J Am Assoc Ped Ophtalmol Strab, 2000, *4* : 110-116.
11. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Société canadienne de pédiatrie (SCP). La prévention du syndrome de rubéole congénitale. Paediatrics Child Health, 2007, *12* : 799-801. http://www.cps.ca/francais/enonces/id/id07-02.htm
12. Cooper LZ, Krugman S, Cooper LZ, Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. Arch Ophthalmol, 1967, *77* : 434-439.
13. Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman : prevention and management. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008, *48* : 26-33.
14. De Jong EP, de Haan TR, Kroes AC et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Clin Virol, 2006, *36* : 1-7.
15. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. Neuropediatrics, 2004, *35* : 113-119.
16. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol, 2007, *17* : 355-363.
17. Dommergues M, Petitjean J, Aubry MC et al. Fetal enteroviral infection with cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy. Fetal Diagn Ther, 1994, *9* : 77-78.
18. Durandy A. Développement de l'immunité spécifique au cours de la vie prénatale. Arch Pediatr, 2001, *8* : 979-985.
19. Fohlen M. Rubéole congénitale à l'époque de la vaccination. À propos de 32 cas. Thèse Med, Paris, 1987.
20. Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF et al. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. Med J Aust, 2002, *177* : 664-667.
21. Francoual C, Rozenberg F, Gelot A. Infection materno-fœtale à cytomégalovirus. Med Mal Infect, 1996, *26* : 441-446.
22. Freeman K, Oakley L, Pollak A et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. BJOG, 2005, *112* : 31-37.
23. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Schaal JP et al. Value of Toxoplasma gondii detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J, 2007, *26* : 845-846.
24. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J et al. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis : necessity of an ultrasound follow-up. Prenat Diagn, 2003, *23* : 558-560.
25. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK et al. European multicentre study on congenital toxoplasmosis, Screening for congenital toxoplasmosis : accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. J Med Screen, 2007, *14* : 8-13.
26. Gregg NMcA. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust, 1941, *3* : 35-46.
27. Haginoya K, Ohura T, Kon K et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection : retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. Brain Dev, 2002, *24* : 710-714.
28. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med, 1994, *331* : 695-699.
29. Institut de veille sanitaire. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=toxoplasmose+&Submit.x=16&Submit.y
30. Kimberlin D, Lin C, Sanchez P et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. J Pediatr, 2003, *143* : 16-25.
31. Kost BP, Mylonas I, Kastner R et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy : a case report of fetal death in a CMV-infected woman. Arch Gynecol Obstet, 2007, *276* : 265-268.
32. Lebas S, Ducrocq V, Mucignat L et al. Congenital toxoplasmosis : a new case of infection during pregnancy in an previously immunized and immunocompetent woman. Arch Pediatr, 2004, *11* : 926-928.
33. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, *12* : 154-159.
34. Meyberg-Solomayer GC, Fehm T, Muller-Hansen I et al. Prenatal ultrasound diagnosis, follow-up, and outcome of congenital varicella syndrome. Fetal Diagn Ther, 2006, *21* : 296-301.
35. Mirlesse V. Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales. Paris, Elsevier, 2001 : 73-85.
36. Mouly F, Mirlesse V, Méritet JF et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. Am J Obstet Gynecol, 1997, *177* : 894-898.
37. Nicolay N, Gallay A, Michel A et al. Reported cases of congenital syphilis in the French national hospital database. Euro Surveill, 2008, *13 (50).*
38. Nigro G, Adler S, La Torre R et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med, 2005, *353* : 1350-1362.
39. Papiernick M. Maturation normale et pathologique du système immunitaire. *In* : E Papiernik, D Cabrol, JC Pons. Obstétrique. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 63-72.
40. Parent du Châtelet I, Levy-Bruhl D. Enquête sur les infections congénitales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Institut de Veille Sanitaire, Décembre 2007.
41. Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. Herpes, 2005, *12* : 50-55.
42. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR et al. Disturbance of Cerebral Neuronal Migration following Congenital Parvovirus B19 Infection. Fetal Diagn Ther, 2008, *24* : 491-494.
43. Ranger-Roger S, Venot C, Aubard Y et al. Cytomegalovirus. *In* : F Denis. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Paris, John Libbey Eurotext, 1999 : 214-239.
44. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy : current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1 : herpes simplex virus infections. Med Microbiol Immunol, 2007, *196* : 89-94.
45. Schleiss M. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. Semin Pediatr Infect Dis, 2004, *16* : 50-59.
46. Schleiss M. Prospects for development and potential impact of a vaccine against congenital cytomegalovirus infection? J Pediatr, 2007, *151* : 564-570.
47. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy : revisited. Reprod Toxicol, 2006, *21* : 410-420.
48. Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F et al. Pattern of white matter abnormalies at MR Imaging : Use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. Radiology, 2004, *230* : 529-536.
49. Vutova K, Peicheva Z, Popova A et al. Congenital toxoplasmosis : eye manifestations in infants and children. Ann Trop Pediatr, 2002, *22* : 213-218.
50. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. Pediatrics, 2004, *113* : 1567-1572.
51. West SL, Newton RW, Baildam EM et al. Recurrent hemiplegia associated with cerebral vasculopathy following third trimester maternal herpes zoster infection. Dev Med Child Neurol, 2006, *48* : 991-993.

9

PATHOLOGIE PÉRINATALE ACQUISE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ ET À TERME

S. MARRET, A. CHAROLLAIS, C. VANHULLE et S. CHABRIER

Les déficiences et les handicaps neurodéveloppementaux ou neurosensoriels de l'enfant ne diminuent pas franchement malgré les progrès de la surveillance des grossesses, du diagnostic prénatal, de la génétique et de la réanimation néonatale. Plus de la moitié des déficiences de l'enfant seraient liées à des troubles du développement secondaires à une pathologie acquise pendant la grossesse ou autour de la naissance [11]. Parmi les facteurs responsables de cette absence de réduction nette des taux de handicaps émergent notamment l'amélioration de la mortalité périnatale (passée en France de 21 pour 1000 naissances vivantes en 1972 à 10,6 pour 1000 en 2006), de la mortalité néonatale (passée de 14 pour 1000 naissances vivantes en 1969 à 2,3 pour 1000 en 2006), l'accroissement de la prématurité (de 5,9 p. 100 des naissances en 1995 à 7,2 p. 100 en 2003) et l'augmentation des grossesses gémellaires.

PATHOLOGIE FŒTALE

Actuellement, l'amélioration de la surveillance systématique des grossesses par l'échographie obstétricale et l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) fœtale demandée devant un signe d'appel échographique permet de faire de plus en plus souvent un diagnostic prénatal précoce des différentes lésions cérébrales acquises par le fœtus. Plus rarement c'est un accident aigu durant la grossesse, tel qu'un choc anaphylactique, un traumatisme abdominal direct, un épisode infectieux maternel, une intoxication oxycarbonée, une intoxication par la cocaïne ou une situation à risque hémorragique (thrombopénie auto-immune ou situation d'incompatibilité plaquettaire) qui attire l'attention des gynécologues-obstétriciens sur le cerveau fœtal.

Auparavant ces anomalies cérébrales étaient le plus souvent découvertes fortuitement à la naissance du fait de l'absence fréquente de manifestations cliniques initiales ; le diagnostic était alors fait plus tardivement devant des troubles du développement moteur et/ou cognitif, voire une épilepsie.

Ces diagnostics précoces en anténatal posent maintenant la question de leur retentissement sur le devenir à long terme de ces enfants. Les médecins des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal tentent de préciser aux familles confrontées à un diagnostic prénatal le pronostic de ces lésions dans une démarche relevant davantage d'une éthique de responsabilité que d'une éthique de conviction, tout en sachant qu'il est très difficile, voire impossible, de formuler un pronostic précis de handicap ultérieur devant une image. Compte tenu de la gravité potentielle de nombre de ces lésions fœtales, les centres de diagnostic prénatal pourront accéder à la demande réfléchie des familles d'interrompre la grossesse.

Porencéphalie

Il s'agit d'une cavité secondaire à une destruction localisée du parenchyme cérébral. Elle peut communiquer avec le ventricule homolatéral. La destruction du parenchyme est liée à un processus ischémique, notamment lorsqu'elle est localisée sur un territoire vasculaire, ou à un processus hémorragique. Un terrain génétique favorisant, avec des polymorphismes génétiques sur les facteurs de la coagu-

lation prédisposant à une thrombophilie ou des mutations du gène du protocollagène de type IV alpha-1 prédisposant à un défaut dans la vascularisation et à une hémorragie, est possible [14]. Les grossesses gémellaires monozygotes avec placentation monochoriale diamniotique, lorsqu'il existe des anastomoses profondes artério-artérielles entre les deux circulations fœtales, sont des situations à risque élevé du fait de la possibilité de variations hémodynamiques entre les deux circulations ou de la migration d'un embole d'une circulation fœtale vers l'autre, notamment en cas de mort in utero d'un des deux jumeaux.

Le diagnostic de porencéphalie peut être suspecté en anténatal devant une dilatation ventriculaire asymétrique alors que le troisième ventricule reste de taille normale ; il est alors confirmé par l'IRM fœtale. Mais souvent encore le diagnostic est fait dans les neuf premiers mois de la vie de l'enfant, sur une IRM cérébrale demandée devant la découverte d'une hémiplégie. Dans l'évolution, l'enfant peut présenter une épilepsie focale, un retard de langage, un retard mental voire des manifestations évoquant une porencéphalie « soufflante » avec une asymétrie crânienne, un bombement de la fontanelle et une hydrocéphalie, ou une aggravation du déficit moteur ou sa bilatéralisation. Dans cette dernière situation, la pose d'un shunt ventriculo-péritonéal sera discutée, permettant dans certains cas une amélioration de la symptomatologie [35]. Enfin la révélation de cette lésion peut être très tardive, fortuite, à l'âge adulte.

Schizencéphalie (Figure 9-1)

Cette anomalie cérébrale, décrite pour la première fois par Yakovlev et Waldsworth en 1946 [36], se caractérise par une brèche ou une fente uni- ou bilatérale qui traverse toute l'épaisseur du manteau cortical du ventricule jusqu'aux méninges. Les berges sont bordées de cortex souvent dysplasique de type polymicrogyrique, témoignant de sa date d'apparition au 3e ou 4e mois de la grossesse. La fente peut être fermée ; les deux parties sont alors séparées par une zone de gliose. Leur siège est variable, souvent frontal ou pariétal. Elle peut être associée dans environ 30 p. 100 des cas à d'autres anomalies du type polymicrogyrie, hétérotopies neuronales par arrêt migratoire, absence de septum pellucidum avec parfois dysplasie septo-optique ou dysgénésie du corps calleux [7].

Son origine clastique est probable compte tenu de son caractère le plus souvent sporadique et de l'association à divers types de lésions anatomiques, telles qu'une polymicrogyrie ou une hypoplasie calleuse. De rares observations familiales sont rapportées. Le rôle du gène *EMX2* semble restreint à un nombre très limité de cas [15].

L'expression clinique et la sévérité du tableau varient en fonction du caractère uni- ou bilatéral et du siège de la lésion ainsi que des autres lésions associées. Unilatérale, elle est souvent responsable de la survenue d'une hémiparésie, d'un retard de langage ou d'une épilepsie partielle ou généralisée, voire d'un authentique retard mental (respectivement 80, 50, 50 et 30 p. 100 des cas de la série de Denis [7]). Quand elle est bilatérale, les séquelles neurodéveloppementales sont plus lourdes, comportant une tétraparésie, un retard mental, une épilepsie ou une cécité. La sévérité de l'épilepsie ne semble pas liée à l'uni- ou bilatéralité des lésions. Enfin la schizencéphalie est associée à une naissance prématurée dans environ 20 p. 100 des cas.

Encéphalomalacie multikystique (Figure 9-2)

Cette entité désigne des lésions étendues des deux hémisphères frappant le cortex, la substance blanche et les noyaux gris centraux, dans les territoires d'irrigation

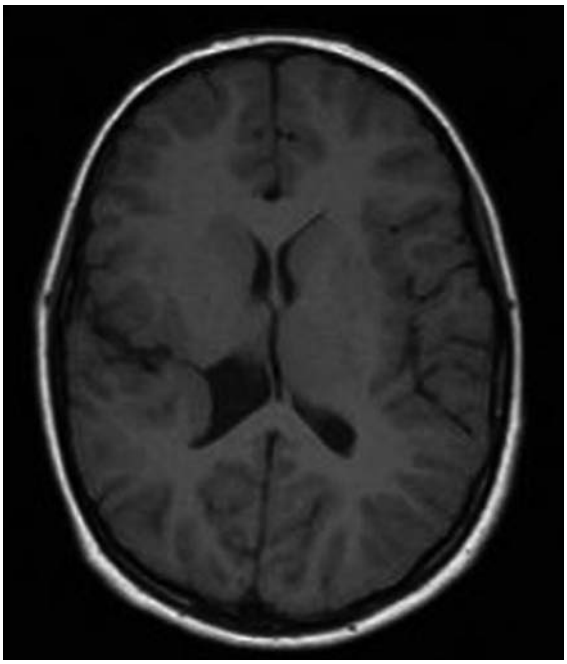


FIGURE 9-1. – IRM cérébrale. Schizencéphalie.

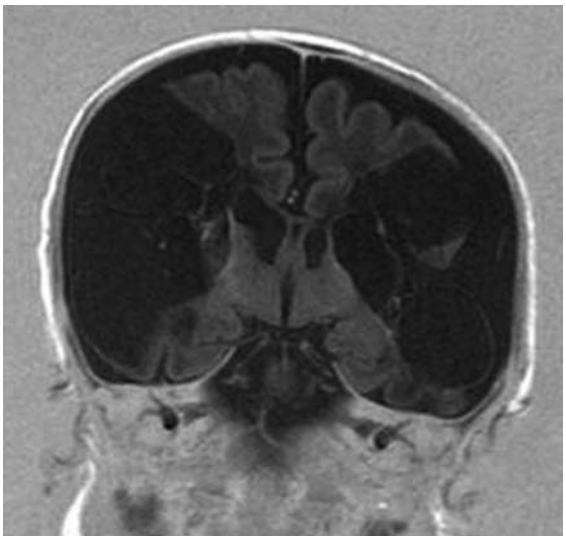


FIGURE 9-2. – IRM cérébrale. Encéphalomalacie multikystique.

des deux carotides internes (tandis que les territoires du système basilaire et des cérébrales postérieures sont préservés). Attribuée à un trouble anoxo-ischémique sévère, elle est le plus souvent observée dans une grossesse gémellaire monochoriale diamniotique avec syndrome transfuseur-transfusé, chez le jumeau transfusé après le décès in utero du jumeau transfuseur. Mais elle a aussi été décrite en cas de fœtopathie infectieuse ou après choc anaphylactique maternel, voire dans d'exceptionnelles maladies métaboliques par déficit en sulfite-oxydase, en pyruvate-déshydrogénase ou en pyruvate-carboxylase. Le pronostic en est particulièrement sombre puisqu'elle est à l'origine d'un tableau d'infirmité motrice d'origine cérébrale sévère avec retard mental [21].

Hydranencéphalie

C'est une pathologie spécifique du fœtus caractérisée par une fonte des hémisphères cérébraux avec préservation relative des noyaux gris centraux et du tronc cérébral, parfois d'une partie des lobes frontaux, temporaux et occipitaux. Les hémisphères cérébraux sont réduits à une mince membrane gliale, la faux du cerveau est hypoplasique, voire absente. Dans certaines observations avec suivi échographique anténatal, il a été observé que la résorption des deux hémisphères cérébraux suite à un accident aigu était progressive. Cette anomalie a été attribuée à une occlusion bilatérale des carotides, mais elle peut représenter la forme diffuse d'une encéphalomalacie multikystique ou d'une nécrose cérébrale diffuse et massive par anoxie et/ou infection, voire d'une hydrocéphalie post-hémorragique [21].

Sa découverte est le plus souvent anténatale dans le cadre du dépistage systématique par les échographies de surveillance de la grossesse, ou de la surveillance d'un traumatisme abdominal notamment par la ceinture de sécurité lors d'un accident de la voie publique.

En l'absence d'interruption de la grossesse, cette malformation peut être létale dans les premiers jours de vie. Le plus souvent l'évolution initiale se fait vers une hydrocéphalie avec tétraparésie, voire une épilepsie sévère ; le décès survient dans la petite enfance.

Microgyrie ou polymicrogyrie (Figure 9-3)

C'est une anomalie corticale survenant à la fin ou après la période de migration neuronale, donc vers le milieu de la grossesse. Elle est caractérisée par une destruction localisée des neurones de la partie moyenne du cortex ou des trois couches corticales les plus profondes. À l'emplacement des couches néocorticales détruites siège une gliose réactionnelle avec des microcalcifications. Les couches néocorticales superficielles épargnées forment des microgyrations accessoires donnant macroscopiquement un aspect de micropolygyrie ou de pachygyrie. Elles peuvent être uni- ou bilatérales, localisées dans les frontières de deux territoires artériels ou au bord d'une schizencéphalie ou d'une porencéphalie et associées à des lésions cérébelleuses microgyriques plurifocales [23].

La topographie de ces lésions peut s'expliquer par une sensibilité aux agressions accrue et spécifique des neurones des couches néocorticales profondes à cette étape du développement cérébral. Les agressions le plus souvent incriminées sont d'origine ischémique et/ou infectieuse (cytomégalovirus notamment) avec production de radicaux libres, de cytokines pro-inflammatoires et/ou d'excitotoxines responsables des morts neuronales. Des anomalies génétiques sont aussi décrites dans les syndromes avec polymicrogyrie bilatérale.



FIGURE 9-3. – Coupe histologique de cerveau ayant une micropolygyrie. (Courtoisie du Professeur Annie Laquerrière, CHU de Rouen.)

Quand elles sont isolées, elles sont reconnues en postnatal sur l'IRM cérébrale demandée dans le cadre d'un bilan d'épilepsie focale et/ou de retard mental.

Calcifications

La mise en évidence de microcalcifications est évocatrice d'une fœtopathie infectieuse. Elles incluent par ordre de fréquence : les infections à cytomégalovirus, la toxoplasmose, la rubéole, la varicelle, voire le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Elles sont parfois associées à des images hyperéchogènes des ramifications vasculaires des noyaux gris centraux, une dilatation ventriculaire ou une hydrocéphalie par lésions péri-épendymaires, une atrophie corticale, une microcéphalie ou une anomalie de la gyration, et des anomalies extracérébrales telles qu'une ascite fœtale, une anasarque, des anses intestinales hyperéchogènes.

L'existence de calcifications témoigne d'une atteinte encéphalitique. À long terme, le risque de déficience intellectuelle est important. Les difficultés intellectuelles seront d'autant plus sévères que les calcifications sont nombreuses et qu'elles sont associées à d'autres atteintes cérébrales ou extracérébrales. Elles pourront s'intégrer dans un tableau clinique plus complet associant épilepsie et infirmité motrice cérébrale [29].

Ventriculomégalies

Elles peuvent révéler les anomalies précédentes, le pronostic est alors mauvais avec un risque d'insuffisance mentale sévère. Mais la dilatation ventriculaire (DV) peut être modérée (taille du diamètre de l'atrium ventriculaire entre 10 et 15 mm) et en apparence isolée, sans autre ano-

malie morphologique visible en échographie et en IRM fœtale. Au cours de l'évolution, deux cas peuvent être considérés :

– la DV est évolutive et active : elle témoigne d'un obstacle à l'écoulement du liquide céphalorachidien, par sténose de l'aqueduc de Sylvius ou par hémorragie intraventriculaire. Détectée au 2e trimestre de la grossesse, le pronostic est mauvais car un retentissement sur le parenchyme adjacent est inéluctable. Si, par contre, elle apparaît au 3e trimestre, une surveillance régulière est nécessaire pour pouvoir décider à temps de la naissance dans un but thérapeutique curatif (dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculo-cysternostomie) ;

– la DV est passive : elle peut être le témoin d'une réduction du parenchyme cérébral par destruction cérébrale ou anomalie de la morphogenèse. Il y a un risque de déficience intellectuelle mais celle-ci sera de degré variable, allant du retard mental sévère (coefficient intellectuel < 50) aux troubles des apprentissages. En cas de DV modérée persistante définie par un diamètre de l'atrium inférieur ou égal à 15 mm, environ 85 p. 100 ont un pronostic favorable à court et moyen terme [25].

Pour clore ces paragraphes, il faut souligner que l'ensemble des lésions fœtales acquises rapportées précédemment sont souvent diversement associées entre elles du fait d'un mécanisme commun à l'origine de ces lésions (ischémie et/ou infection). Il n'est du reste pas exceptionnel dans les études autopsiques de trouver, associés à ces lésions, des foyers disséminés de destructions neuronales touchant notamment l'hippocampe, les noyaux gris centraux et les olives inférieures.

Hémorragies intracrâniennes fœtales acquises par thrombopénie allo-immune ou auto-immune

Une thrombopénie fœtale acquise peut se révéler par une hémorragie intracrânienne anténatale volontiers sous forme de pétéchies et de microhémorragies diffuses. C'est surtout en cas de thrombopénie par allo-immunisation fœtomaternelle que le risque est important dès la première grossesse. Il est de 10 à 15 p. 100 avec une révélation in utero dans la moitié des cas. Le pronostic neurodéveloppemental est sévère, dépendant du volume de l'hémorragie et de sa localisation. En cas de thrombopénie auto-immune, le risque d'hémorragie intracrânienne est surtout postnatal ; il est moindre, chiffré à environ 3 p. 100 [33].

MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DES LÉSIONS PÉRINATALES DU PRÉMATURÉ ET DU NOUVEAU-NÉ À TERME

Les mécanismes neurobiologiques aboutissant à la mort des cellules neurales (neurones mais aussi astrocytes et cellules progénitrices d'oligodendrocytes) font notamment intervenir la production des radicaux libres, la libération des cytokines pro-inflammatoires, l'accumulation de calcium intracellulaire et/ou la privation en facteurs de croissance ou en hormones. Au cours de l'ontogenèse, les différents types cellulaires seront plus ou moins sensibles aux agressions, notamment du fait de la variabilité de la présence et/ou de la fonctionnalité de divers récepteurs aux neurotransmetteurs à leur surface.

Dans le cerveau immature du nouveau-né à terme, la transmission synaptique est assurée surtout par le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) lié à un canal calcique ; elle est lente et faible du fait de la présence de la sous-unité NR2B au sein de ce récepteur. Des travaux récents suggèrent un rôle différent pour les récepteurs NMDA synaptiques et extrasynaptiques. La stimulation des premiers aurait des effets anti-apoptotiques, à l'origine de signaux de croissance et de survie cellulaire (tels que le facteur de transcription CREB, protéine liant l'élément de réponse via l'AMPc, et le BDNF, facteur neurotrophique dérivé du cerveau), tandis que la stimulation des seconds serait responsable d'une perte du potentiel de la membrane mitochondriale entraînant un déficit énergétique et la mort cellulaire. Un blocage des récepteurs NMDA synaptiques par des antagonistes durant la période de développement des circuits ou une stimulation excitotoxique des récepteurs NMDA extrasynaptiques par des agonistes glutamatergiques sont à l'origine d'une mort neuronale apoptotique [16]. D'autres récepteurs pourraient être incriminés dans ces processus d'apoptose. Chez le nouveau-né prématuré, l'électrogenèse se ferait plutôt dans la substance blanche sous-corticale, au niveau des circuits endogènes transitoires et des circuits thalamo-corticaux en croissance par stimulation des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine ; le récepteur de l'acide γ-aminobutyrique (GABA) pourrait être excitateur à cette période, notamment dans l'hippocampe [9].

La physiopathogénie des lésions cérébrales est encore mal comprise. Les facteurs étiologiques des lésions cérébrales acquises et des handicaps secondaires sont multiples, mais souvent non identifiés [18]. Les dommages cérébraux sont la conséquence de l'action conjuguée de multiples facteurs, associant diversement une ou plusieurs agressions exogènes passant souvent inaperçues à des anomalies des mécanismes endogènes protecteurs du développement cérébral. Deux types d'agressions aiguës périnatales sont ainsi classiquement incriminés chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré : des agressions hypoxo-ischémiques et des agressions inflammatoires ou infectieuses. Elles sont d'autant plus délétères qu'elles surviennent sur un cerveau fragile en développement privé de mécanismes endogènes protecteurs. Ainsi l'enfant né prématuré est séparé brutalement de son milieu ambiant intra-utérin, lequel lui fournissait un certain nombre de facteurs trophiques neuroprotecteurs pour le développement cérébral (facteur de croissance tel que le facteur vasoactif intestinal peptidique, l'hormone thyréotrope…). De même, chez le nouveau-né à terme, une carence iodée ou nutritionnelle, une hypothyroïdie maternelle, une restriction de croissance intra-utérine par insuffisance placentaire ou une sénescence placentaire (post-mature) sont des terrains ou des facteurs favorisant la survenue d'une encéphalopathie néonatale précoce. Des agressions postnatales (stress douloureux, hypoxie, carences nutritionnelles, hypoglycémie, médicament)

pourront renforcer les effets délétères des agressions initiales.

Chez le nouveau-né prématuré ou à terme, l'ensemble de ces facteurs interagissent sur un cerveau en phase active de développement et induisent des lésions, dont la topographie varie avec la vulnérabilité des différentes structures au cours du développement, des troubles du développement cérébral et des handicaps neuropsychiques.

PATHOLOGIE CÉRÉBRALE DU NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ

Leucomalacie périventriculaire

Physiopathologie

La substance blanche est très vulnérable et dans une phase très active de prolifération et de développement des cellules gliales (astrocytes et progéniteurs d'oligodendrocytes) et de surexpression de la microglie [3, 28, 34]. Les interneurones GABAergiques en migration destinés aux couches superficielles du néocortex et les neurones de la sous-plaque sur lesquels font relais les axones des connexions thalamocorticales sont très sensibles aux agressions, de même que les neurones des noyaux gris centraux et du striatum très riches en synapses glutamatergiques. Les neurones de la substance grise corticale semblent initialement protégés du fait de leur immaturité fonctionnelle, mais des phénomènes secondaires de mort neuronale peuvent survenir par déficit en astrocytes et oligodendrocytes et/ou défaut de myélinisation [36]. La sensibilité spécifique des différents éléments cellulaires de la substance blanche à cette période du développement peut s'expliquer au moins en partie par l'observation de la présence de récepteurs à différents neurotransmetteurs sur ces types cellulaires pendant cette période du développement : récepteurs AMPA et NMDA au glutamate sur les préoligodendrocytes, récepteurs à l'adénosine A2a ou à l'acétylcholine sur la microglie.

Neuropathologie (Figure 9-4)

La leucomalacie périventriculaire est définie par des lésions de nécrose focale et/ou de gliose plus ou moins diffuses de la substance blanche, au niveau de l'anneau périventriculaire cérébral. Les lésions de nécrose focale évoluent vers la constitution de petits kystes puis vers une atrophie de la substance blanche responsable d'une dilatation ventriculaire passive.

Diagnostic

La leucomalacie n'a le plus souvent aucune traduction clinique en période néonatale précoce. Son diagnostic peut être suspecté dès les premiers jours de vie sur l'électroencéphalogramme (EEG), lorsqu'il met en évidence des grapho-éléments anormaux à type de pointes positives rolandiques (Figure 9-5), ou sur l'échographie transfontanellaire montrant des hyperéchogénicités plus ou moins hétérogènes dans la substance blanche [28].

Dans les formes classiques, le diagnostic de certitude repose sur l'apparition de cavitations (témoins directs de la nécrose) au sein des images hyperéchogènes lors de la surveillance échographique systématique de ces enfants. Ces kystes apparaissent en moyenne 15 à 20 jours après la naissance ; ils peuvent être découverts plus tôt si la leucomalacie est anténatale (un tiers des cas) ou plus tardivement, entre 3 semaines et 2 mois, chez le prématurissime (né avant 28 semaines) et chez les enfants qui ont présenté au cours de leur évolution une entérocolite ulcéronécrosante. Ces lésions focales sont associées à une maladie diffuse de la substance blanche déterminant une atrophie avec dilatation à pression passive des ventricules ou ventriculomégalie visible en échographie transfontanellaire.

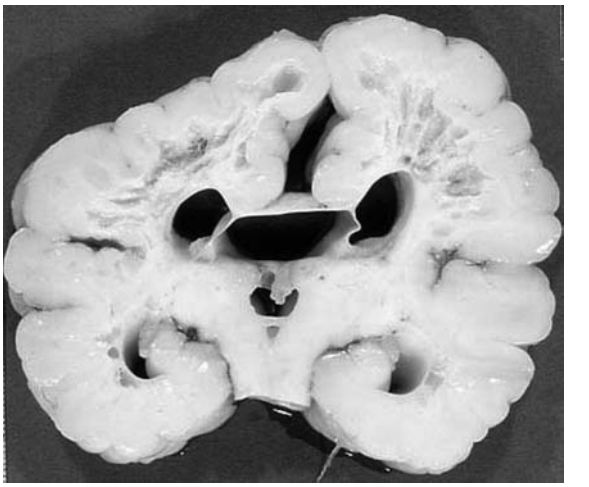


FIGURE 9-4. – Coupe macroscopique de cerveau montrant une leucomalacie kystique périventriculaire chez un prématuré décédé à 1 mois de vie.

De plus en plus fréquemment, notamment chez les nouveau-nés prématurissimes, la maladie de la substance blanche n'a pas d'expression focale. Elle n'a alors pas de traduction en imagerie standard (échographie transfontanellaire ou IRM) ou une traduction minime sous la forme d'une ventriculomégalie isolée en échographie et/ou d'un hypersignal en T2 dans la substance blanche en IRM, témoin d'une simple gliose réactionnelle.

Étiopathogénie

Le rôle de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë, bien que certaine en cas par exemple d'hématome rétroplacentaire ou de décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, est rarement prouvé. L'infection et l'inflammation sont parmi les facteurs de risque les mieux identifiés. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires ou de radicaux libres dans le liquide amniotique, le cordon ou le liquide céphalorachidien sont corrélés à la survenue d'une leucomalacie périventriculaire chez les grands prématurés [38]. Des déficits en facteurs de croissance sont contemporains de la naissance prématurée et ont probablement un rôle déterminant dans les lésions observées. La survenue de ces lésions est donc la résultante du jeu complexe d'interrelations entre les facteurs rapportés sur un anneau de substance blanche particulièrement vulnérable à ce stade de développement.

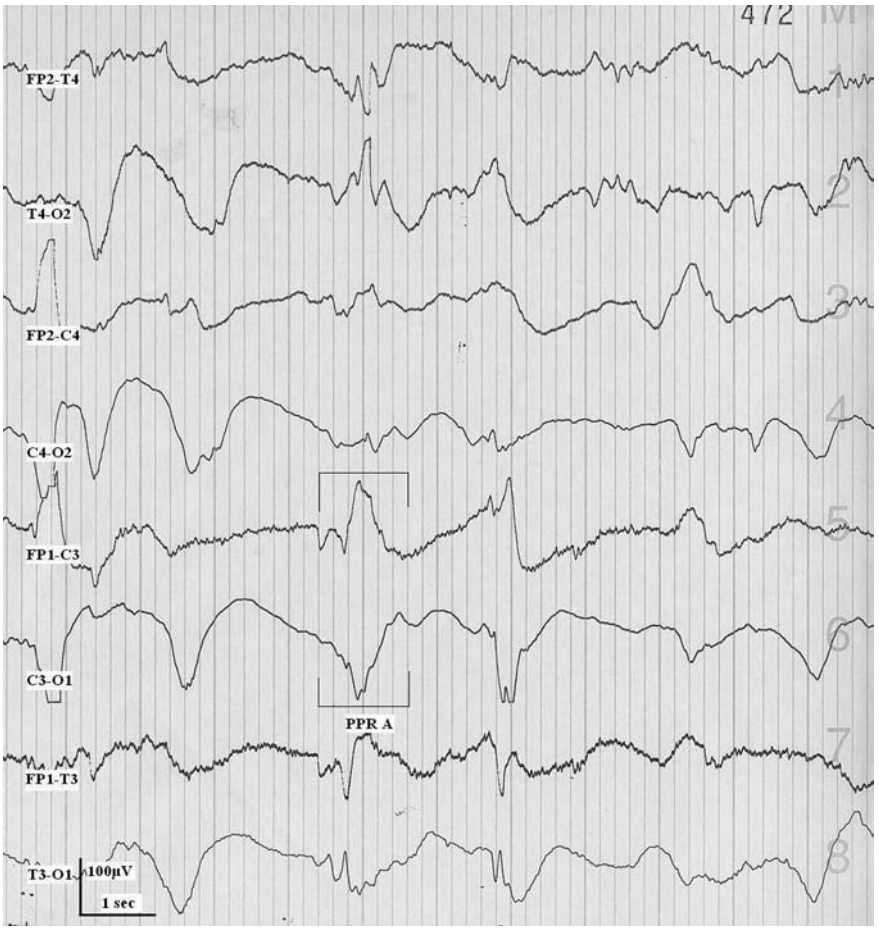


FIGURE 9-5. – Électroencéphalogramme d'un nouveau-né prématuré de 28 semaines montrant à 3 jours de vie de nombreuses pointes positives rolandiques de type A. Sur les régions rolandiques (FP1-C4/C4-O2 et FP1-C3/C3-O1), on note des éléments paroxystiques en opposition de phase d'amplitude variant de 20 à 200 µV.

Hémorragies intracrâniennes

Hémorragies non parenchymateuses

La zone germinative sous-épendymaire à l'origine de la production des cellules gliales est caractérisée par une angiogenèse importante, une immaturité et une fragilité vasculaire à ce stade de développement cérébral. Bien que le débit sanguin cérébral (DSC) soit faible dans la substance blanche périventriculaire, ses variations (chute du DSC en cas d'ischémie ou élévation du DSC et perte de l'autorégulation du DSC en cas d'hypercapnie) sont classiquement impliquées dans la genèse des hémorragies intracrâniennes du grand prématuré [36].

Ces lésions comprennent les hémorragies sous-épendymaires, les hémorragies intraventriculaires parfois compliquées de dilatation et les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Les deux premières sont dépistées sur les échographies transfontanellaires systématiques de la première semaine. Rarement la dilatation ventriculaire devient une hydrocéphalie évolutive menaçante justifiant alors la mise en place d'une dérivation ventriculopéritonéale. Elles sont classiquement de bon pronostic lorsqu'elles restent isolées. Mais une étude récente montre qu'elles sont aussi un facteur prédictif puissant de la survenue d'une atteinte de la substance blanche, visible ou non en échographie transfontanellaire [19]. De plus, dans l'étude EPIPAGE de 1812 enfants nés avant 33 semaines dans 9 régions de France en 1997, en l'absence de maladie de la substance blanche identifiable en imagerie, le risque de paralysie cérébrale augmente avec la gravité des lésions hémorragiques (Tableau 9-I).

Hémorragies intraparenchymateuses

Elles seraient secondaires à un ralentissement du flux sanguin veineux lié au bombement de la paroi ventriculaire dans le parenchyme cérébral et à un infarctus veineux secondaire. Cependant de plus en plus souvent, comme pour les leucomalacies périventriculaires, de multiples facteurs de risque sont incriminés dans leur genèse.

Elles sont diagnostiquées dans la première semaine de vie (3 premiers jours le plus souvent) devant une dégradation brutale de l'état général avec hypotonie et pâleur anémique, devant l'apparition de convulsions ou lors de la surveillance échographique systématique. Elles sont

TABLEAU 9-I. – Lésions cérébrales dépistées en période néonatale en échographique transfontanellaire et taux de paralysie cérébrale à 2 ans (d'après Ancel et coll. [1]).

Lésions	*Taux de PC (p. 100)*	*P*
Aucune	4,4	< 0,0001
HSE/HIV isolées	5,5	
HIV isolée avec dilatation ventriculaire	17,9	
Hyperéchogénicités persistantes/ dilatation ventriculaire isolée	14,1	
Kystes unilatéraux	35,3	
Kystes bilatéraux	74,4	
Hématome intraparenchymateux	66,7	

HIV : hémorragie intraventriculaire ; HSE : hémorragie sous-épendymaire ; PC : paralysie cérébrale.
Facteurs d'ajustement : terme, sexe, rupture prématurée des membranes ou travail prématuré.

responsables de décès spontanés ou par décision d'arrêt de soins devant l'étendue des lésions. En l'absence de décès, elles évoluent vers la cavitation.

Maladie de la substance blanche

La tendance actuelle est au regroupement de toutes les lésions avec atteinte du parenchyme de la substance blanche sous le terme générique de « maladie de la substance blanche ». En effet, il est souvent difficile de distinguer en imagerie les différentes formes d'atteinte du parenchyme périventriculaire : kystes périventriculaires témoins d'une leucomalacie focale, dilatation ventriculaire passive par atrophie de la substance blanche ou hyperéchogénicités diffuses persistantes en échographie avec hypersignaux de la substance blanche en IRM, témoins d'une leucomalacie dans sa forme diffuse, et porencéphalies et/ou hématomes intraparenchymateux [1, 22].

Lésions cérébrales périnatales et séquelles de la grande prématurité

Les lésions cérébrales précédemment rapportées constituent toutes à des degrés divers des facteurs de risque de séquelles neurodéveloppementales. Les leucomalacies cavitaires et les hématomes intraparenchymateux sont très significativement associés à la survenue d'une paralysie cérébrale ultérieure, qui sera d'autant plus fréquente que l'enfant est né tôt. Dans l'étude française EPIPAGE de 1 812 enfants nés avant 33 semaines en 1997 et vivants, une paralysie cérébrale à 5 ans est notée chez 60 p. 100 des anciens prématurés avec une leucomalacie kystique et chez 50 p. 100 de ceux avec un hématome intraparenchymateux.

Cependant ce sont les séquelles intellectuelles, cognitives (retards de langage, dyspraxies et troubles visuomoteurs, troubles des apprentissages) et sensorielles qui sont aujourd'hui le principal problème de la prématurité, y compris chez le prématuré modéré [24]. Plus fréquentes en cas de lésions cérébrales spécifiques et/ou de paralysie cérébrale, leur lien avec les lésions cérébrales est cependant moins net.

Soulignons l'importance d'un suivi rigoureux de ces enfants prématurés qui sont à risque de troubles du développement avec séquelles motrices et/ou cognitives, même en l'absence de lésions cérébrales identifiables par l'imagerie [22].

Prévention des lésions cérébrales de la prématurité

Quelques molécules utilisées en médecine néonatale ont des effets bénéfiques démontrés dans la diminution de la survenue de lésions [12]. C'est notamment le cas de la corticothérapie anténatale qui diminue le risque d'hémorragie intraparenchymateuse, ou de la caféine et du sulfate de magnésium qui diminuent le risque de maladie de la substance blanche et/ou des séquelles neuromotrices ultérieures [26, 27, 32].

PATHOLOGIE CÉRÉBRALE DU NOUVEAU-NÉ À TERME

Encéphalopathie néonatale précoce dite « anoxique »

Le pronostic global des nouveau-nés avec encéphalopathie néonatale nécessitant un transfert en réanimation reste très médiocre et ne s'est guère amélioré au cours des vingt dernières années. L'anoxie périnatale sévère n'en est pas le seul facteur de risque. Le traitement par hypothermie constitue un espoir d'amélioration.

Physiopathologie

À ce stade du développement cérébral, c'est la substance grise qui est la plus vulnérable du fait de la maturation fonctionnelle des neurones corticaux et des récepteurs aux neurotransmetteurs impliqués dans les phénomènes de propagation de l'influx nerveux (récepteur au glutamate notamment), d'une prédominance des synapses excitatrices (récepteur au glutamate) sur les synapses inhibitrices (récepteur au GABA), voire d'un effet excitateur du GABA et d'une consommation élevée en oxygène des neurones.

L'ensemble des observations expérimentales et des études neurobiologiques ont permis de distinguer plusieurs phases dans la genèse des lésions cérébrales à l'origine d'une encéphalopathie néonatale anoxique chez le nouveau-né à terme [13] :

– un *état pré-asphyxique* tels une insuffisance de croissance intra-utérine, un état métabolique maternel anormal, une fœtopathie virale, une post-maturité… ;

– une *phase d'anoxie* avec diminution des apports énergétiques, entrée d'eau et de sodium, accumulation de calcium et de neurotransmetteurs, responsable d'une mort neuronale précoce ;

– une *phase de dépression neuronale* avec un niveau énergétique normal mais une activité neuronale déprimée associée à la libération de radicaux libres et d'oxyde nitrique, secondaire à un stress oxydatif déclenché par des phénomènes de reperfusion ;

– une *phase de mort cellulaire retardée* secondaire au dysfonctionnement des microvaisseaux lié à l'accumulation de polynucléaires et à l'adhésion des plaquettes qui

libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres, à l'activation de la microglie et une excitotoxicité neuronale par accumulation de calcium dans le cytosol des neurones.

Ces différentes phases de la constitution des lésions cérébrales laissent penser qu'il existe une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 heures (voire 6 heures pour certains auteurs) pendant laquelle une action thérapeutique serait possible pour prévenir une partie des lésions cellulaires.

Neuropathologie

L'atteinte de la substance grise du cortex et/ou des noyaux gris centraux peut entraîner une nécrose neuronale diffuse étendue ou atteindre des zones de fragilité sélective dont la distribution est liée à leur activité métabolique importante à cette étape du développement : le cortex (en particulier au niveau médiocortical, calcarin et hippocampique), les noyaux gris centraux, les olives bulbaires, les noyaux des nerfs crâniens, le cervelet et les neurones de la corne antérieure. Trois aspects neuropathologiques sont caractéristiques des lésions anoxiques du nouveau-né : le status marmoratus, l'ischémie parasagittale et l'ulégyrie.

Le status marmoratus, ou état marbré, est secondaire à une nécrose du thalamus et éventuellement d'autres noyaux gris centraux. Il se développe un lacis de fibres myélinisées aberrantes donnant un aspect d'hypermyélinisation (marbrures).

La localisation parasagittale de la nécrose est secondaire à l'ischémie dans le territoire frontière entre les artères cérébrale antérieure et cérébrale moyenne. L'atteinte du cortex et de la substance blanche sous-corticale est supéromédiane, plus développée en postérieur. Cela serait lié à une plus grande difficulté à maintenir le flux sanguin cérébral dans cette région [36].

L'ulégyrie est une séquelle de la nécrose corticale. Elle correspond à une sclérose rétractile d'une circonvolution, prédominant au fond d'un sillon et donnant un aspect de circonvolution fripée en champignon.

Étiopathogénie

Classiquement l'encéphalopathie néonatale précoce était toujours attribuée à une anoxo-ischémie périnatale par insuffisance des échanges gazeux à proximité de l'accouchement. Le diagnostic d'anoxie sévère est facile lorsqu'il existe un contexte évocateur : hématome rétroplacentaire, rupture utérine, procidence du cordon ou d'un membre. Mais souvent l'anoxie n'est suspectée que lors de la surveillance systématique de l'accouchement qui met en évidence des signes non spécifiques tels qu'un liquide méconial ou des anomalies du rythme cardiaque fœtal (bradycardies sévères à moins de 80 battements par minute, tracés plats non modulés ou tachycardie) et/ou à la naissance devant des anomalies de l'adaptation à la vie extra-utérine. Aussi pour affirmer l'anoxie per-partum, l'académie américaine de pédiatrie a-t-elle des critères stricts associant la mise en évidence d'une acidose métabolique néonatale immédiate (pH < 7 ou déficit de base > 12) avec un score d'Apgar < 7 à 5 minutes, une atteinte neurologique et multisystémique néonatale et une évolution vers des séquelles à type de quadriparésie ou dyskinésie avec insuffisance mentale. En fait, l'asphyxie sévère intra-partum n'est probablement responsable que de 15 p. 100 des cas de paralysie cérébrale (PC).

Dans une grande étude cas-témoins réalisée en Australie, dans un pays avec un niveau de soins élevé, rapportant une série de 164 enfants nés à terme avec une encéphalopathie néonatale précoce, Badawi et coll. [2] identifient plusieurs facteurs de risque anté- ou intra-partum associés à une encéphalopathie néonatale précoce. L'existence d'un facteur de risque intra-partum n'est constatée isolément que dans 4 p. 100 des cas. Lorsqu'il existe, il est le plus souvent associé à un facteur anté-partum (25 p. 100 des cas). Les deux facteurs de risque qui apparaissent de très loin les plus fréquents sont le retard de croissance intra-utérin (RCIU) inférieur au 3e percentile [odd ratio ajusté 38,23 (IC 95 % : 9,44-154,79)] et la post-maturité [odd ratio ajusté 13,2 (IC 95 % : 5,03-34,83)]. En revanche dans une autre étude cas-témoins faite au Népal, dans un pays avec un niveau de soins médiocre, sur une série de 131 cas d'encéphalopathie néonatale précoce, un facteur d'hypoxie intra-partum est constaté dans 60 p. 100 des cas [10]. Une fièvre maternelle per-partum supérieure à 38,5 °C ainsi qu'une chorioamniotite clinique sont des facteurs de risque maintenant bien identifiés dans plusieurs études [5].

Clinique

Le tableau neurologique associe diversement des anomalies du tonus et/ou des réflexes archaïques, voire des convulsions, classées en trois stades de gravité croissante corrélées significativement aux anomalies de l'électroencéphalogramme :

– *stade I mineur* : le nouveau-né présente une hyperexcitabilité avec des trémulations et une exagération des réflexes ostéotendineux ;

– *stade II modéré* : le nouveau-né a des troubles de la conscience avec une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique et des réflexes primaires altérés. Il peut s'y associer des convulsions cloniques ou tonico-cloniques ;

– *stade III majeur* : le nouveau-né est comateux, aréactif avec une grande hypotonie axiale, une abolition complète des réflexes archaïques, un état de mal convulsif, des mouvements anormaux à type de pédalage, boxe, mâchonnements et à l'extrême des signes de décérébration ou de décortication (flaccidité, trépidations, gasps incessants).

Pronostic à long terme

Le risque de décès est d'environ 10 p. 100, variable selon les décisions d'arrêts de soins et les convictions éthiques de chaque équipe. Plusieurs types de séquelles sont possibles. Les séquelles motrices à type de paralysie cérébrale avec quadriparésie spastique sont détectées dans les neuf premiers mois de l'année. Ce risque varie de 10 à 30 p. 100, lié dans une certaine mesure au niveau socio-économique du pays et aux modalités de surveillance de la fin de la grossesse. Il faut souligner que les analyses des registres de PC retrouvent un antécédent d'encéphalopathie néonatale précoce dans environ un quart des cas seulement et que, dans les pays dits « favorisés », l'augmentation drastique du nombre des césariennes n'a pas permis de diminuer de façon importante les taux de paralysie cérébrale qui restent stable à environ 1-2 pour 1 000

naissances. La PC comporte souvent un retard mental et peut être associée à une épilepsie. La survenue possible de retard de langage et de troubles des apprentissages, même en l'absence de paralysie cérébrale, nécessite un suivi prolongé jusqu'à 8 ans.

Éléments pronostiques

Porter un pronostic précis de la gravité des séquelles neurodéveloppementales ultérieures reste très difficile ; cependant, dans certaines situations, la combinaison d'anomalies persistantes de l'examen clinique à des anomalies de l'électroencéphalogramme et de l'IRM cérébrale permet d'affirmer l'extrême gravité de la situation avec risque de décès et/ou de séquelles neurodéveloppementales lourdes à type de paralysie cérébrale.

Éléments cliniques

• *Le score d'Apgar.* Il n'est en général pas considéré comme hautement prédictif de séquelles neurodéveloppementales dans la population générale. Néanmoins, dans une étude en population conduite chez 235 165 nouveaunés à terme de plus de 2 500 g et suivis jusqu'à au moins 8 ans, un score d'Apgar à 5 min entre 0 et 3 est constaté chez 0,1 p. 100 des enfants ; comparé à un score supérieur à 7, il augmente le risque de paralysie cérébrale de 81 (IC 95 % : 48-138) et de retard mental sans paralysie cérébrale de 9,4 (IC 95 % : 3-29). Un score d'Apgar entre 4 et 6 est observé chez 0,6 p. 100 des enfants ; il augmente le risque de paralysie cérébrale de 31 (IC 95 % : 22-44) et de retard mental sans paralysie cérébrale de 4,4 (IC 95 % : 2,2-8,8). De même, en l'absence de paralysie cérébrale, le risque de séquelles neurodéveloppementales à type de troubles de la motricité fine, d'épilepsie, de diminution des performances dans les apprentissages (lecture, mathématiques…) et de troubles du comportement est accru en cas de score d'Apgar inférieur à 7 [30].

• *La classification clinique en trois stades.* Le stade I est de très bon pronostic ; le stade II est à risque de séquelles sévères dans 40 à 60 p. 100 des cas ; le stade III est de très mauvais pronostic car entraînant soit un décès, soit des séquelles majeures à type de quadriparésie.

Les convulsions, lorsqu'elles nécessitent plus de deux traitements, sont associées à un pronostic péjoratif (décès ou séquelles lourdes à type de paralysie cérébrale) dans 60 p. 100 des cas. De même un état de mal convulsif de plus de 48 heures est de très mauvais pronostic.

La récupération d'un examen clinique normal ou presque en 8 à 10 jours est un élément important du pronostic pour les encéphalopathies de stade II. La persistance d'un examen clinique anormal au-delà de 2 semaines est de mauvais pronostic. Des troubles de la succion-déglutition, un état léthargique, une absence de poursuite oculaire persistants font craindre une atteinte des noyaux gris centraux sévère et /ou du tronc cérébral.

• *L'électroencéphalogramme (EEG).* L'EEG standard est un élément fondamental du pronostic. Après 12 heures de vie, la mise en évidence d'un tracé de fond inactif, paroxystique, très hypovolté ou discontinu sans éléments maturatifs pendant plus de 48 heures (tracé discontinu de type B) est un critère de très mauvais pronostic (valeur prédictive positive 100 p. 100). La persistance au-delà de 7 jours de vie d'un tracé discontinu avec présence d'éléments maturatifs (tracé discontinu de type A) est un critère de mauvais pronostic (valeur prédictive positive > 80 p. 100). Cependant l'EEG est un enregistrement de surface qui ne repère pas les lésions isolées des noyaux gris centraux. L'EEG d'amplitude intégrée (*cerebral function monitoring*, CFM) en continu donne de bons éléments pronostiques pour certains [17].

• *L'IRM cérébrale.* Faite au mieux vers la fin de la première semaine de vie ou dans la première moitié de la deuxième semaine, elle montre une sémiologie variée, fonction de la durée et de la localisation de l'anoxie, à type de renforcement du signal cortical, de perte de la différenciation cortico-sous-corticale (substance grise/substance blanche), perte de l'hypersignal physiologique du bras postérieur de la capsule interne (PLIC) ou d'anomalies des noyaux gris centraux. Des hypersignaux en T1 dans les thalamus voire les putamens ou l'absence de PLIC sont associés à des décès ou des séquelles majeures [absence de PLIC (Se 0,90, Sp 1,0 ; VPP 1, VPN 0,87)]. La survenue de séquelles est moins liée aux anomalies de la substance blanche. Une IRM cérébrale normale n'est cependant pas la garantie d'un développement normal ; un status marmoratus peut passer inaperçu à l'IRM.

Autres éléments paracliniques

Les potentiels évoqués somesthésiques entre des mains entraînées ont une bonne valeur prédictive positive et négative (présence de l'onde N20 notamment). La spectroscopie en résonance magnétique nucléaire avec l'analyse des rapports lactate/créatine ou lactate/N-acétyl-aspartate peut contribuer à l'appréciation du pronostic. De nombreux paramètres biologiques ont aussi été étudiés et corrélés aux stades d'encéphalopathies ou aux séquelles : élévation des taux de glutamate, d'oxyde nitrique (NO), de *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) ou de *neuron-specific enolase* dans le LCR ; élévation des taux de protéine S100B dans les urines ; élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires, de fer non lié, d'hypoxanthine ou de globules rouges nucléés dans le sang. Mais l'ensemble de ces explorations biochimiques n'ont pas une valeur pronostique élevée.

Traitement

Le traitement classique associe une réanimation efficace en salle de naissance, un soutien hémodynamique et respiratoire, une prévention de l'hyperthermie et de l'hypoglycémie et le traitement des crises convulsives fréquentes et prolongées.

Le traitement des convulsions repose actuellement essentiellement sur le phénobarbital et la diphénylhydantoïne. De nouvelles molécules sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques (bumétanide, topiramate notamment).

L'hypothermie, dont l'efficacité est bien établie dans les modèles animaux, est un traitement prometteur [6]. Les premières études cliniques ont montré sa faisabilité et son innocuité. Les premiers essais randomisés publiés actuellement suggèrent un bénéfice de l'hypothermie pour les formes de gravité intermédiaire (stade II). L'efficacité limitée pourrait s'expliquer par une instauration trop tardive de l'hypothermie par rapport au début de l'anoxie ou à une

application à des encéphalopathies de début anténatal et non per-partum. Selon les recommandations actuelles, elle est en cours de généralisation dans la plupart des services de réanimation néonatale. Son utilisation doit se faire dans le cadre de protocoles stricts. L'obtention de données sur le devenir à long terme des enfants est indispensable mais encore en attente.

Accident vasculaire artériel

Avec une fréquence de 1/2 300 à 1/5 000 naissances, l'infarctus cérébral artériel néonatal est la forme la plus commune d'accident vasculaire cérébral (AVC) de l'enfant à terme. Il est par contre rare chez l'enfant prématuré. L'atteinte masculine est largement prédominante.

Étiologie et physiopathologie

La naissance est le principal facteur de risque d'infarctus cérébral chez l'enfant. La primiparité est très fréquente. Son explication en serait un travail long et laborieux. Une réduction de 40 p. 100 du débit sanguin cérébral au niveau des artères cérébrales moyennes est observée lors des contractions utérines [4]. Un mode d'accouchement par césarienne pour travail prolongé ou inefficace ou pour situations à risque d'anoxie est souvent noté, alors que le taux d'extraction instrumentale avec traumatisme obstétrical reste anecdotique.

L'atteinte vasculaire ischémique cérébrale est le plus souvent uniterritoriale (91 p. 100 des cas). Plus rarement, elle touche deux territoires artériels (5 p. 100) ou une même artère sur les deux hémisphères (4 p. 100). Ces infarctus ischémiques sont beaucoup plus fréquents au niveau de l'artère cérébrale moyenne (94 p. 100) et plus particulièrement au niveau de la branche gauche (62 p. 100). La plus grande vulnérabilité de l'hémisphère gauche pourrait s'expliquer par une maturation plus tardive comparée à l'hémisphère droit ou par la présentation cérébrale fœtale la plus habituelle en occipito-iliaque gauche, responsable d'une hyperpression et d'un traumatisme des vaisseaux gauches du cou.

Les mécanismes incriminés à l'origine d'un AVC sont la thrombose, la thromboembolie, le spasme artériel, voire l'insuffisance circulatoire généralisée. Comme pour l'encéphalopathie néonatale précoce, plusieurs facteurs génétiques ou épigénétiques favorisants ont été mis en évidence en association avec les AVC. Outre l'anoxie périnatale, des facteurs environnementaux incluent les infections virales, les insuffisances placentaires, le retard de croissance intra-utérin, la prééclampsie, le syndrome transfuseur-transfusé des grossesses monochoriales, l'exposition à diverses drogues (alcool, cocaïne), l'hypotension maternelle, un traumatisme maternel ou des facteurs postnatals (polycythémie, thrombose des veines rénales…). Les maladies génétiques dans lesquelles sont rapportés des AVC sont rares chez le nouveau-né et plutôt observées chez l'enfant plus grand : dysplasie fibromusculaire, homocystinurie, aciduries organiques, maladie mitochondriale, déficit en glycoprotéines multiples ou déficit en ornithyl-carbamyl-synthétase ou en carbamyl-phosphate synthétase. Des études assez récentes ont montré l'association à des facteurs de risque thromboemboliques : élévation de la lipoprotéine lipase, déficit en protéine C, mutation hétérozygote G169A pour le facteur V Leiden ou présence d'anticorps anticardiolipines.

Bien qu'il persiste de nombreuses interrogations sur la physiopathologie précise de l'AVC, ces études montrent l'existence de divers facteurs de risque associés.

Diagnostic

Forme typique

Chez le nouveau-né symptomatique, le tableau le plus typique est celui des formes de gravité moyenne marquées par des convulsions focales et répétées avec ou sans généralisation secondaire, survenant entre les 6e et 72e heures de vie. Plus rarement les circonstances révélatrices sont des apnées, une diminution de la vigilance ou un déficit focal. Dans toutes ces situations, l'examen intercritique est normal ou montre une simple hypotonie axiale. L'EEG met en évidence des crises, voire un état de mal, démarrant toujours du même côté, avec un rythme de fond conservé. L'échographie transfontanellaire est souvent pratiquée en première intention du fait de sa facilité d'accès. Dans 60 p. 100 des cas elle visualise un foyer hyperéchogène triangulaire à base corticale intéressant le cortex et la substance blanche sous-corticale, avec perte de la définition des circonvolutions adjacentes correspondant à un territoire artériel. Cependant elle manque de spécificité. Le Doppler pulsé peut objectiver une baisse de la vélocimétrie systolique de l'artère pathologique par rapport à l'homologue controlatérale. C'est l'IRM cérébrale qui est l'élément clé du diagnostic (Figure 9-6).

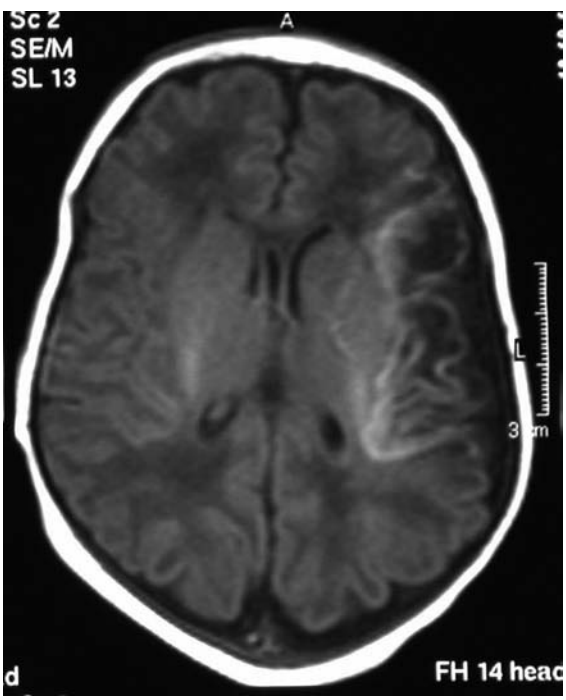


Figure 9-6. – IRM cérébrale. Coupe longitudinale montrant un accident vasculaire cérébral dans le territoire de la cérébrale moyenne avec relative préservation des noyaux gris centraux.

Faite précocement, elle montre des anomalies de la diffusion localisée majoritairement dans le territoire cérébral moyen gauche. L'IRM plus tardive, faite entre le 10e et le 15e jour de vie, confirme le diagnostic, montrant un hyposignal T1 avec hypersignal périphérique (en rapport avec une ischémo-hémorragie) dans le territoire artériel.

Autres aspects cliniques

En période néonatale, l'AVC peut être de découverte radiologique sur une IRM cérébrale faite dans le bilan d'une encéphalopathie néonatale précoce. Dans ces situations cliniques graves, les AVC peuvent être multiples, ischémo-hémorragiques, siégeant volontiers dans les territoires jonctionnels. Dans ce cadre, l'EEG montre un tracé de fond anormal en dehors des crises, discontinu, hypovolté, voire paroxystique.

Cependant le diagnostic peut passer inaperçu en période néonatale. C'est la constatation d'un trouble du développement neurologique (hémiplégie, épilepsie partielle ou même syndrome de West) qui amène à faire une imagerie cérébrale révélant un aspect séquellaire d'accident périnatal.

Pronostic

L'infarctus ne récidive pas mais peut laisser des séquelles. Dans une cohorte de 215 enfants, moins de 2 p. 100 ont eu un deuxième infarctus cérébral après un suivi médian de 3,5 ans. La moitié de ceux qui ont récidivé avaient une cause anatomique identifiée au premier infarctus : cardiopathie congénitale et maladie de moyamoya [20].

Chez le nouveau-né, l'EEG, l'IRM cérébrale et l'examen neurologique à la sortie ont une valeur pronostique. L'existence d'un tracé de fond normal est un élément de pronostic relativement favorable (*voir* plus haut, Encéphalopathie néonatale précoce). L'atteinte des noyaux gris centraux ou une dégénérescence wallérienne du faisceau corticospinal, dont témoigne l'atrophie ipsilatérale du tronc cérébral à l'IRM, est un facteur de risque d'hémiplégie ultérieure, voire de retard de langage ou d'épilepsie [4].

À moyen terme, jusqu'à 6 mois en moyenne, le diagnostic d'hémiplégie est difficile en raison de la pauvreté des symptômes. Le premier signe clinique est l'asymétrie de l'angle poplité et du mouvement des pieds lors de la mise en position verticale. Une perturbation plus précoce du répertoire chronologique des mouvements spontanés du nourrisson a été mise en évidence par l'équipe de Pretchl [31]. Une latéralisation très précoce, dès 12 mois, de la main est observée chez les enfants avec une hémiplégie sévère.

Les conséquences d'une lésion survenant sur un cerveau en développement ne pouvant être évaluées qu'à long terme, les études ayant le plus long suivi sont aussi celles qui montrent l'évolution la plus défavorable. Une évolution normale est observée dans environ la moitié des cas mais elle reste variable du fait du faible recul et de l'inhomogénéité des séries. Le déficit moteur est le plus fréquemment retrouvé (environ 30-40 p. 100 des cas). Il s'agit le plus souvent d'une hémiparésie spastique à prédominance brachiale, secondaire à une localisation prédominante des AVC dans le territoire sylvien, lieu de passage des faisceaux corticospinaux. Exceptionnellement une paralysie faciale est notée. Une amélioration clinique dans le temps ainsi que la prédominance des atteintes légères, modérées, confortent la notion de plasticité cérébrale du cerveau en développement. En dehors du cas particulier de l'encéphalopathie néonatale précoce avec AVC, les retards mentaux sont rarement observés. En revanche des troubles cognitifs plus particuliers, notamment à type de retard de langage, sont assez fréquemment rencontrés. Des troubles ophtalmologiques à type d'hémianopsie latérale homonyme, de paralysie oculomotrice et de cécité ont été rapportés. Après les convulsions initiales, la récurrence des crises épileptiques est très variable et se fait le plus souvent sur un mode focal. Elles réapparaissent après une période de rémission de 1 à 4 ans dans 12,5 p. 100 des cas publiés, souvent associées à une hémiparésie et/ou un retard psychomoteur. Le suivi longitudinal insuffisant de ces enfants dans beaucoup de séries sous-estime probablement la fréquence des séquelles.

Traitement

En période néonatale, le traitement symptomatique des crises est justifié à la période aiguë, lorsqu'il existe un état de mal ou lorsque les crises se répètent de façon rapprochée. Le phénobarbital ou la phénylhydantoïne en intraveineux sont les drogues les plus efficaces et les plus faciles à manier. Le traitement antiépileptique sera ensuite interrompu au bout de quelques jours, une fois l'orage passé.

Les traitements thrombolytiques ou par héparine de bas poids moléculaire n'ont pas fait l'objet d'essai clinique. L'abstention reste de mise.

Thrombose des sinus veineux

Elle survient dans un contexte d'anoxie aiguë sévère, de septicémie ou de déshydratation. Elle se révèle par des crises convulsives trois fois sur quatre et est associée une fois sur deux à une lésion parenchymateuse. Une thrombophilie est trouvée dans seulement 20 p. 100 des cas de la série canadienne [8]. L'hémorragie parenchymateuse, notamment bithalamique, est évocatrice. En plus de l'IRM cérébrale, l'écho-Doppler transfontanellaire permet de visualiser l'occlusion du sinus longitudinal supérieur, voire des sinus latéraux. L'abstention thérapeutique est la règle. Un suivi prolongé est nécessaire du fait du risque élevé de séquelles à type de déficience motrice surtout, mais aussi de retard cognitif ou d'épilepsie.

Hémorragies intracrâniennes

Elles sont dans l'ensemble peu fréquentes.

Hémorragies intraventriculaires

Les hémorragies intraventriculaires sont beaucoup plus exceptionnelles chez le nouveau-né à terme que chez le nouveau-né très prématuré. Elles sont secondaires à une atteinte ischémo-hémorragique des plexus choroïdes plutôt qu'à une hémorragie de la région matricielle sous-

épendymaire. Le risque de dilatation ventriculaire est présent pendant les trois semaines suivant l'occurrence de l'hémorragie. Au stade d'hydrocéphalie menaçante, elle peut, comme chez le prématuré, nécessiter la pose d'un shunt ventriculo-péritonéal.

Hématomes intraparenchymateux

Hématomes intracérébraux

La plupart sont liés à des troubles de la coagulation. Le plus souvent c'est une thrombopénie allo- ou auto-immune fœtomaternelle. Plus exceptionnellement c'est une hémophilie, un déficit en protéine C, une hypovitaminose K. L'évolution de cet hématome peut laisser persister après résorption une cavité porencéphalique. La gravité des séquelles neurodéveloppementales est fonction du siège et de la taille de l'hématome.

Hématomes intracérébelleux

Ils sont rares et sont surtout observés dans un contexte d'anoxie périnatale, plus rarement de trouble de la coagulation ou de malformation vasculaire. Leur symptomatologie est voisine de celle des hématomes sous-duraux de la fosse postérieure.

Hématomes sous-duraux

Il s'agit le plus souvent d'une complication d'un accouchement traumatique. Elle est secondaire à la rupture du sinus veineux de la fosse postérieure (sinus droit, sinus transverse, veine de Galien), par lacération de la tente du cervelet ou déformation traumatique de l'écaille occipitale. Le sang se répand alors sur la tente du cervelet. En cas de ruptures des veines superficielles, un hématome sous-dural hémisphérique peut survenir. Il est en général unilatéral et souvent associé à des contusions cérébrales.

Hématomes sous-duraux de la fosse postérieure

Très rarement le tableau clinique est très inquiétant d'emblée ou rapidement progressif avec des signes d'atteinte du tronc cérébral, associant diversement altération de la conscience ou coma, divergence verticale ou déviation latérale des globes oculaires, disparition du phénomène des yeux de poupée, inégalité pupillaire, aréflexie pupillaire à la lumière, irrégularité respiratoire, bradycardie et tension de la fontanelle. Une évacuation neurochirurgicale peut être indiquée. Le pronostic de cet hématome étendu est sombre.

Plus souvent le diagnostic est fait sur l'IRM cérébrale demandée devant une hypotonie axiale et/ou des épisodes convulsifs en rapport avec une contusion hémorragique associée à un hématome de taille plus modérée. Le pronostic en est généralement favorable sans séquelles importantes.

Hématomes sous-duraux de la convexité

Ils sont découverts sur une IRM cérébrale demandée devant des signes de localisation tels qu'une hémiparésie, des convulsions focales, une déviation des globes oculaires, une mydriase paralytique par atteinte de la 3e paire du côté de l'hématome. Il requiert parfois une évacuation neurochirurgicale. Des séquelles sont possibles.

CONCLUSION

Le principal problème posé par la survenue de lésions cérébrales chez un fœtus ou un nouveau-né est celui de son retentissement sur le développement de l'enfant. Une agression sur un cerveau immature va dévier le développement de celui-ci de sa trajectoire normale, d'autant plus que l'enfant sera séparé de son environnement « naturel » comme c'est notamment le cas en situation d'accouchement prématuré.

Un suivi au long cours de ces enfants, mieux organisé actuellement dans le cadre des Réseaux de périnatalité et/ou des Centres d'actions médicosociales précoces (CAMSP), doit permettre de repérer le plus tôt possible d'éventuelles difficultés. Un dépistage précoce est en effet nécessaire non seulement du fait de leur prévalence élevée, mais aussi parce qu'il permettra d'organiser la prise en charge et d'améliorer ainsi le pronostic fonctionnel et la qualité de vie de ces enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel PY, Livinec F, Larroque B et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities : the EPIPAGE cohort study. Pediatrics, 2006, *117* : 828-835.
2. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western australian case-control study. BMJ, 1998, *317* : 1554-1558.
3. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. Brain Pathol, 2008, *18* : 153-163.
4. Charollais A, Lardennois C, Marret S. Accidents vasculaires cérébraux. *In* : S Marret, V Zupan. Neurologie périnatale. Rueil-Malmaison, Doin, 2003 : 307-313.
5. Cooke R. Chorioamnionitis, maternal fever, and neonatal encephalopathy. Dev Med Child Neurol, 2008, *50* : 9-9.
6. Debillon T, Cantagrel S, Zupan-Simunek V, Gressens P. Neuroprotection par hypothermie lors des encéphalopathies anoxo-ischémiques du nouveau-né à terme : état des connaissances. Arch Pediatr, 2008, *15* : 157-161.
7. Denis D, Chateil JF, Brun M et al. Schizencephaly : clinical and imaging features in 30 infantile cases. Brain Dev, 2000, *22* : 457-483.
8. DeVeber G, Andrew M, Adams C et al, for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med, 2001, *345* : 417-423.
9. Dupont E, Hanganu IL, Kilb W et al. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. Nature, 2006, *439* : 79-83.
10. Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, Costello AM. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country : unmatched case-control study. BMJ, 2000, *320* : 1229-1236.
11. Expertise collective de l'INSERM. Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. Paris, Editions Inserm, 2004, 63 pages.
12. Foix-L'Hélias L, Marret S, Ancel PY et al. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants : the EPIPAGE cohort study. Br J Obstet Gynaecol, 2008, *115* : 275-282.
13. Glückman P, Williams CE. When and why do brain cells die ? Dev Med Child Neurol, 1992, *34* : 1010-1014.
14. Gould DB, Campbell Phalan F, Breedveld GJ et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. Science, 2005, *308* : 1167-1171.
15. Granata T, Freri E, Caccia C et al. Schizencephaly : clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis. J Child Neurol, 2005, *20* : 313-318.

16. Haberny KA, Paule MG, Scalett AC et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate receptor system and susceptibility to neurotoxicity. Toxicol Sci, 2002, *68* : 9-17.
17. Hellström-Westas L, Rosen I. Continuous brain-function monitoring : state of the art in clinical practice. Semin Fetal Neonatal Med. 2006, *11* : 503-511.
18. Kuban K, Leviton A. Cerebral palsy. N Engl J Med, 1994, *330* : 188-195.
19. Kuban K, Sanocka U, Leviton A et al. White matter disorders of prematurity : Association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. J Pediatr, 1999, *134* : 539-536.
20. Kurnik K, Kosch A, Sträter R et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neontaal arterial stroke : a prospective follow-up study. Stroke, 2003, *34* : 2887-2893.
21. Larroche JC, Droulé P. Les lésions cérébrales anténatales d'origine circulatoire. Corrélations anatomo-échographiques. Rev Prat, 1988, *38* : 817-824.
22. Larroque B, Ancel PY, Marret S et al. Neurodevelopmental disabilites and use of special care needs of 5-year-old children born before 33 weeks'gestation : the EPIPAGE study. Lancet, 2008, *371* : 813-820.
23. Lyon G, Evrard P. Micropolygyrie. *In* : G Lyon, P Evrard. Neuropédiatrie. Paris, Masson, 2000 : 61-62.
24. Marret S, Ancel PY, Marpeau L et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks'gestation : the EPIPAGE cohort study. Obstet Gynecol, 2007, *110* : 72-80.
25. Marret S, Lardennois C, Mercier A, Trestard L. Dilatations ventriculaires et agénésies du corps calleux dépistées en antenatal. *In* : S Marret, V Zupan. Neurologie périnatale. Rueil-Malmaison, Doin, 2003 : 241-249.
26. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain : the randomised controlled PREMAG trial. Br J Obstet Gynaecol, 2007, *114* : 310-318.
27. Marret S, Marpeau L, Bénichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. Pediatrics, 2008, *121* : 225-226.
28. Marret S, Zupan V, Gressens P et al. Les leucomalacies périventriculaires. I. Aspects histologiques et éthiopathogéniques. II. Diagnostic, séquelles et neuroprotection. Arch Pediatr, 1998, *5* : 525-545.
29. Mirlesse V, Kieffer F. Fœtopathies infectieuses (CMV, toxoplasmose, autre virus). *In* : S Marret, V Zupan. Neurologie périnatale. Rueil-Malmaison, Doin, 2003 : 262-267.
30. Moster D, Lie RT, Markestadt T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. Arch Dis Child, 2002, *86* : F16-F21. Pediatrics, 2006,*117* : 828-835.
31. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G et al. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. Lancet, 1997, *130* : 704-711.
32. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med, 2007, *357* : 1832-1902.
33. Sola MC, del Vecchio AD, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *In* : C Davis. Clinics in Perinatalogy. Neonatal hematology, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000 : 655-680.
34. Tahraoui SL, Marret S, Bodénant C et al. Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter. Brain Pathol, 2001, *11* : 56-71.
35. Tardieu M, Evrard P, Lyon G. Progressive expanding congenital porencephalies : a treatable cause of progressive encephalopathy. Pediatrics, 1981, *68* : 198-202.
36. Volpe JJ. Neurology of the newborn. Philadelphia, Saunders, 1995, 876 pages.
37. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies : a study of the congenital clefts in the cerebral mantle. J Neuropath Exp Neurol, 1946, *116* : 5.
38. Yoon BH, Jun JK, Parks KH et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines and neonatal brain white matter lesions. Am J Obstet Gynecol, 1997, *177* : 19-26.

10

DIAGNOSTIC PRÉNATAL EN NEUROPÉDIATRIE

M.-L. MOUTARD, C. GAREL et T. BILLETTE DE VILLEMEUR

Depuis plus de 10 ans, l'accès au fœtus – et à sa pathologie – a connu un essor considérable essentiellement du fait de l'imagerie fœtale. Les examens à visée génétique et les examens biologiques constituent l'autre versant de cette approche de la pathologie fœtale ou diagnostic prénatal (DPN). Cet accès au fœtus, de plus en plus performant, joint à la possibilité donnée par la loi sur l'interruption de grossesse (1974) de recourir à l'interruption médicale de grossesse (IMG) en cas « d'anomalie d'une particulière gravité » (*voir* encadré), a eu de multiples conséquences. Pour les soignants est apparue la nécessité : a) de faire intervenir le « spécialiste » de la malformation dépistée pour avis diagnostique et pronostique ; b) de délivrer au couple une information aussi claire, compréhensible et complète que possible concernant l'anomalie ; c) d'accompagner le couple dans la décision et d'assurer le cas échéant le suivi de l'enfant. C'est ainsi que les pédiatres ont été impliqués dans le suivi de certaines grossesses. Pour le fœtus, c'est l'émergence d'une véritable spécialité qui lui est dédiée, la médecine fœtale – voire la neurologie fœtale – avec une sémiologie clinique, radiologique particulière. Pour certaines malformations dépistées on note une diminution importante de l'incidence à la naissance en raison du recours quasi systématique à l'IMG : la myéloméningocèle, l'anencéphalie en sont des exemples ; la pratique des tests génétiques (marqueurs, caryotype fœtal) a fait diminuer de la même manière la naissance d'enfants trisomiques.

Au-delà de la possibilité donnée aux couples d'être informés et de choisir le devenir de leur grossesse en cas de découverte de malformation fœtale, on conçoit que de telles avancées posent de difficiles problèmes de société. Quelle sera la place de l'enfant handicapé, et quelle place occupera la recherche concernant des pathologies quasiment « éradiquées » par l'IMG ? Mais aussi, quel regard portons-nous sur les couples qui bien qu'avertis d'une pathologie sévère chez leur bébé choisissent de poursuivre la grossesse et d'élever un enfant gravement atteint, qui nécessitera des soins constants et une prise en charge importante et prolongée ?

PLACE PARTICULIÈRE DE LA NEUROPÉDIATRIE

Les malformations cérébrales occupent une place à part parmi les malformations dépistables avant la naissance : elles touchent un organe dont les facultés de « régénération »

Loi sur l'IVG, 1974, revue après la loi de bioéthique, 1994

La loi garantit le respect de tout être humain dès le commencement de la vie […] L'interruption volontaire de la grossesse pour motif thérapeutique peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins dont un expert et un médecin exerçant dans un centre de médecine fœtale attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la mère, ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

sont réduites (ce qui ne veut pas dire qu'il n'existe pas une plasticité), qui est difficilement accessible à une chirurgie de réparation ou de remplacement. Il en va de même pour les lésions acquises in utero, qu'elles soient infectieuses, anoxo-ischémiques, toxiques. Comment, alors, ne pas penser – que l'on soit parents ou soignant – que l'enfant atteint sera forcément symptomatique et, ce qui est le plus redouté s'agissant des anomalies cérébrales, porteur d'un retard mental plus ou moins sévère ? L'implication des neuropédiatres était alors importante pour apporter l'expérience d'enfants suivis, pour expliquer les facultés de plasticité cérébrale, de récupération, d'insertion ou à l'inverse pour annoncer le pronostic sévère de telle ou telle malformation, voire parfois pour dire l'incertitude pronostique. Cette présence des équipes de neuropédiatrie était aussi indispensable pour aider à comprendre et accepter quel qu'il soit le choix des parents et organiser le cas échéant un suivi postnatal d'un enfant annoncé comme handicapé, suivi d'autant plus efficace que mis en place avant la naissance.

OUTILS DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'échographie fœtale qui s'adresse à toutes les femmes enceintes est un examen facilement réalisable, renouvelable, sans danger – et surtout un outil primordial pour dépister les malformations cérébrales ou médullaires fœtales. Pour certaines malformations, cérébrales essentiellement, on a également recours à l'IRM fœtale qui apporte des renseignements précieux sur la giration, la fosse postérieure, le parenchyme cérébral. Il est étonnant de noter que cet outil majeur qu'est l'imagerie fœtale n'est encadré par aucune loi, aucune nécessité d'information préalable, aucun consentement « éclairé », s'opposant ainsi point par point aux « outils » génétiques (marqueurs, caryotype fœtal, FISH, télomères…) qui sont régis par la loi, font l'objet d'une information préalable, nécessitent un consentement et dont les résultats sont rendus par celui qui les a prescrits. Ainsi, souvent, les femmes qui font une échographie fœtale sont loin de penser que le but d'un tel examen est la recherche d'une anomalie et qu'un diagnostic positif risque de les placer en face d'un choix déchirant. L'information préalable apparaît donc d'autant plus importante aujourd'hui où l'amélioration constante des échographistes, des techniques, fait que le diagnostic de la plupart des malformations cérébrales est prénatal.

L'autre problème laissé de côté par l'absence d'encadrement du DPN par imagerie est de déterminer qui donne l'information sur le diagnostic et le pronostic de l'anomalie dépistée. Bien souvent encore le diagnostic et surtout le pronostic sont donnés par celui qui fait l'examen, notamment en cas d'anomalie cérébrale, et donc par un médecin qui ne connaît pas la pathologie et ne suit aucun patient porteur de cette anomalie [74]. Or dans ces cas de DPN, les premiers mots prononcés ont une immense portée et sont souvent irréversibles ; une annonce de « retard mental », d'enfant « grabataire » est définitive et conduit à demander une IMG. Les centres pluridisciplinaires de DPN le savent bien, qui ont depuis intégré les neuropédiatres dans leurs équipes ; mais est-ce le cas chez tous ceux qui pratiquent l'échographie fœtale ?

ANOMALIES CÉRÉBRALES ET/OU MÉDULLAIRES

Anomalies malformatives

Anomalies de fermeture du tube neural

Les principales anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sont l'anencéphalie, la myéloméningocèle et l'encéphalocèle. L'origine des AFTN reste mal élucidée et complexe ; si l'origine génétique ne fait aucun doute (récurrence, atteintes de jumeaux, association à des anomalies chromosomiques) [23, 80, 88], la responsabilité de facteurs environnementaux (acide folique, zinc), géographiques (disparité selon les régions du globe et non selon l'ethnie), socio-économiques (classes défavorisées, travailleurs agricoles), toxiques (pesticides, antiépileptiques) est claire et rend compte de la variabilité de l'incidence [35, 85]. La supplémentation en acide folique a fait baisser les AFTN, en particulier dans les pays de forte incidence [86, 97], mais de manière différente pour l'anencéphalie ou la myéloméningocèle [11] ; une large étude aux États-Unis a montré toutefois que la diminution des cas a débuté avant l'introduction de l'acide folique [8], confirmant ainsi le caractère multifactoriel de ces malformations. La baisse est diversement appréciée chez les femmes prenant des antiépileptiques [41, 90]. L'incidence à la naissance a chuté de manière importante du fait du recours à l'IMG (près de 100 p. 100 en ce qui concerne l'anencéphalie, en France).

Anencéphalie

Elle est caractérisée par l'absence de pôle céphalique remplacé par un tissu conjonctif constitué de débris neuronaux et méningés ; cette malformation précoce (4 premières semaines de gestation) et rapidement létale a une incidence de 6,5 à 30 pour 10 000 naissances et elle est plus fréquente chez les filles. Le diagnostic est fait dès la première échographie (12 SA) et l'IMG est le plus souvent demandée.

Myéloméningocèle

La myéloméningocèle (MMC) a une incidence variable selon les pays : en France elle est de 3,5/10 000. Il s'agit d'une ouverture du canal rachidien (spina bifida) par laquelle sortent les racines médullaires, les méninges, l'ensemble constituant le sac herniaire. La malformation est épidermisée ou non et dans ce dernier cas on observe une augmentation d'un marqueur sérique, l'alphafœtoprotéine, et des cholinestérases dans le liquide amniotique. La forme habituelle est lombo-sacrée (92 p. 100), plus rarement thoracique (6 p. 100) et cervicale (2 p. 100). Le diagnostic est fait à l'échographie de 12 SA mais il est des diagnostics tardifs lorsque les signes d'appel manquent, en raison de conditions locales (paroi maternelle, position du fœtus) ou encore dans les petites MMC, bas situées, sacrées et épidermisées. Les points d'appel sont au niveau de l'encéphale : engagement du cervelet dans le trou occipital (malformation d'Arnold-Chiari de type II présente dans 95 p. 100 des cas en cas de MMC lombo-sacrée), déformation de l'ensemble du pôle céphalique

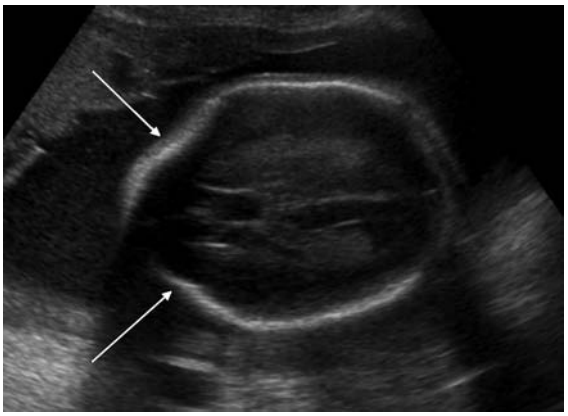


FIGURE 10-1. – Échographie réalisée à 24 SA chez un fœtus présentant une myéloméningocèle sacrée. Coupe axiale passant par les ventricules latéraux et montrant l'aplatissement des os frontaux (flèches).

qui est petit avec aplatissement des os frontaux (aspect en « citron » à l'échographie) (Figure 10-1) ; la ventriculomégalie bilatérale est habituelle ; ces signes incitent à « dérouler » parfaitement le rachis à la recherche de la MMC. La présence de mouvements actifs ne veut pas dire absence de paralysies.

Après la naissance, la symptomatologie varie selon le niveau : dans la forme lombo-sacrée, il existe des signes moteurs intéressant les membres inférieurs (paralysies non systématisées parfois suffisamment sévères et étendues pour empêcher la marche autonome), des troubles sensitifs ; les troubles vésico-sphinctériens sont constants (moins de 10 p. 100 des enfants auront une continence normale à l'adolescence) comme les troubles ano-rectaux et génito-sexuels. En principe les territoires moteurs situés au-dessus de la lésion et les fonctions supérieures sont indemnes. Cependant la constitution habituelle d'une hydrocéphalie in utero ou son apparition dès que l'on opère la MMC, la dérivation ventriculopéritonéale et ses fréquentes complications sont clairement corrélées à un retard intellectuel, modéré, parfois à des crises d'épilepsie. Enfin les troubles psychologiques à l'adolescence ne sont pas rares. Ainsi cette malformation est responsable d'un polyhandicap et nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Depuis 2003, quatre équipes américaines réunies sous le sigle MOMS (*Management Of Myelomeningocele Study*) ont mis en place la réparation in utero de la MMC, le but étant de diminuer l'incidence du Chiari, et donc de l'hydrocéphalie et des dérivations postnatales de manière à améliorer le pronostic intellectuel [17]. La naissance prématurée est la règle (terme moyen 34-35 SA). Le taux de dérivations postnatales est significativement moins élevé (43 versus 85 p. 100) que chez les patients non opérés [52] ; en revanche il n'y a pas d'amélioration sur le plan moteur et vésico-sphinctérien [23]. L'évaluation cognitive à deux ans montre que 67 p. 100 des enfants ont un développement normal, 20 p. 100 un retard modéré et 13 p. 100 un retard important, mais il n'y a pas de groupe contrôle d'enfants ayant une MMC et de même terme ou même poids de naissance.

ENCÉPHALOCÈLE

L'encéphalocèle (1/2 000 à 5 000 naissances) est une hernie de tissu cérébral non fonctionnel entouré de méninge ; on parle de *méningocèle* lorsque la hernie méningée ne contient que du LCR. Si le diagnostic prénatal est échographique, l'IRM cérébrale est nécessaire pour bien analyser le contenu du sac herniaire, l'encéphale en regard (trouble de la giration) et éliminer les autres masses cervicales ou frontales, lymphangiome, hémangiome ou kyste [10] (Figure 10-2). Le pronostic dépend de la localisation de l'encéphalocèle (occipitale, pariétale, frontale), de sa taille, du contenu ; il dépend également de l'association à d'autres anomalies et les encéphalocèles syndromi-

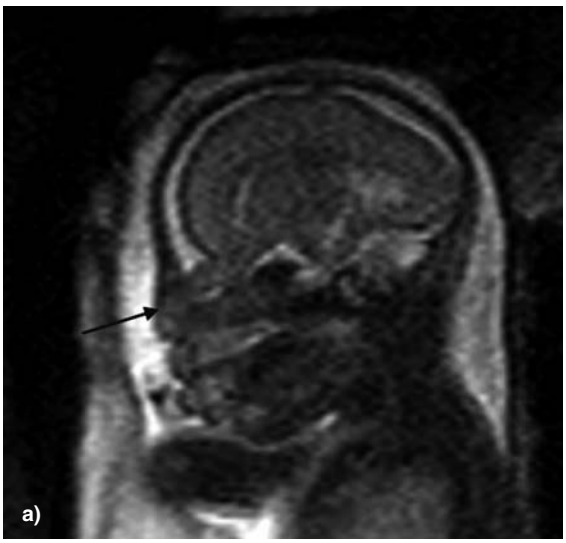




FIGURE 10-2. – **a)** IRM réalisée à 24 SA chez une mère d'origine africaine. Coupe sagittale en T2 montrant une encéphalocèle frontale (flèche). **b)** Contrôle postnatal à 1 mois. Coupe sagittale en T2.

ques sont toujours sévères, qu'il s'agisse du syndrome de Meckel-Gruber, de Walker-Warburg, de Joubert, ou d'anomalies chromosomiques (délétions, duplications, aneuploïdies) [89]. Le caryotype fœtal est donc indispensable alors que la biologie du liquide amniotique est en règle non informative.

Anomalies de la ligne médiane

Avant la naissance et chronologiquement, trois malformations intéressant la ligne médiane vont conduire à demander un avis neuropédiatrique et génétique : les holoprosencéphalies, les anomalies calleuses et septales.

Holoprosencéphalie (HPE)

On désigne sous ce terme une malformation précoce du cerveau antérieur (avant la 5e semaine de gestation) résultant d'un défaut d'individualisation de la ligne médiane, défaut ventral dans l'holoprosencéphalie classique ou dorsal dans l'holoprosencéphalie interhémisphérique ou syntélencéphalie, plus rare et moins sévère [38]. L'HPE classique est divisée en forme alobaire (Figure 10-3), où il n'existe aucune division interhémisphérique ; le cerveau a la forme d'une demi-sphère ouverte en arrière, il n'y a ni récessus olfactif, ni septum, trigone ou corps calleux, les thalami sont fusionnés. Les formes moins graves sont semi-lobaires (scissure interhémisphérique présente en partie, ventricule unique) ou lobaires (scissure présente mais incomplète, absence de corps calleux dans sa partie postérieure). La syntélencéphalie (Figure 10-4) réalise une fusion de la partie postérieure des lobes frontaux et des lobes pariétaux ; les noyaux caudés et les thalami peuvent être en partie fusionnés.

À ces malformations cérébrales s'associent des anomalies de la face qui vont de la cyclopie, de la fente vélopalatine à des anomalies plus modestes comme une fente labiale unilatérale, un simple hypotélorisme, une anomalie de la dentition (incisive médiane unique, dents surnuméraires, persistance des dents de lait), une macrocrânie et une luette bifide. Il faut rechercher ces anomalies faciales modestes dans la fratrie et chez les ascendants ; présentes, sans anomalie cérébrale, elles soulignent l'extrême variabilité phénotypique de l'HPE au sein d'une même famille pour un même génotype et suggèrent l'interaction de plusieurs gènes et/ou de facteurs environnementaux pour expliquer ce large spectre clinique.

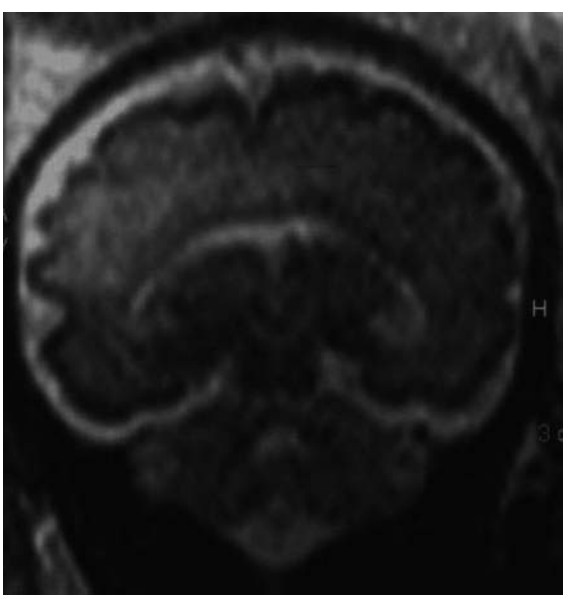


Figure 10-3. – Holoprosencéphalie alobaire découverte tardivement dans une grossesse gémellaire. IRM à 32 SA. Coupe coronale en T2 montrant un ventricule unique.

La prévalence de l'HPE au 2e trimestre est de 1/8 000 et de 1/250 pour les fausses couches [28]. Les filles sont davantage concernées (sex-ratio 1,45). Les étiologies des HPE sont multiples, hétérogènes, du fait de l'implication de facteurs génétiques et environnementaux et de l'intrication des deux : 45 p. 100 environ des HPE sont liées à une anomalie cytogénétique, trisomies 13 (surtout) ou 18, triploïdie, délétions ; 15 p. 100 sont liées à des causes environnementales parmi lesquelles le diabète, l'alcool sont documentés, ou font partie des quelque 25 syndromes polymalformatifs connus (Smith-Lemli-Opitz, Meckel, Rubinstein-Taybi, Pallister-Hall, pseudo-trisomie 13, Charge). Il reste donc 40 p. 100 d'HPE isolées, non chromosomiques et non syndromiques pour lesquelles on ne retrouve une anomalie des 4 principaux gènes (sur environ 12 loci retrouvés) *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* et *TGIF* que dans un quart des cas seulement [6]. Des mutations hétérozygotes dans deux gènes (*SHH* et *TGIF*, *SHH* et *ZIC2*) sont associées aux phénotypes plus sévères [38].

Le diagnostic de l'HPE est fait par l'échographie prénatale à un terme moyen de 19 semaines [19, 28] ; dans la forme alobaire, il existe un pont de cortex entre les deux hémisphères, un seul ventricule, une agénésie complète du corps calleux et une absence de faux du cerveau. Les anomalies de la face confirment le diagnostic. La forme semi-lobaire a les mêmes caractéristiques, avec fusion des thalami ; en revanche, les cornes occipitales sont individualisables. La difficulté réside dans les formes lobaires : lorsque le pont de cortex entre les deux hémisphères n'est pas bien visualisé, on peut ne voir qu'une simple agénésie septale d'autant que, dans ces formes, l'agénésie calleuse peut manquer et les anomalies de la face sont en règles absentes. L'IRM fœtale peut aider au diagnostic de ces formes mineures. Dans tous les cas, l'amniocentèse est indispensable.

Si les décès in utero ou dans les premiers mois de vie sont habituels dans les formes les plus sévères, la survie est la règle pour les autres types d'HPE. La symptomatologie peut donc comporter une encéphalopathie sévère avec microcéphalie, des anomalies labio-narinaires et/ou vélopalatines, une spasticité et un retard psychomoteur majeur auxquels s'associent une anosmie, des dysfonctionnements endocriniens (diabète insipide, déficit en hormone de croissance, hypernatrémie chronique). Dans les formes modérées, il existe un retard mental de sévérité variable, les anomalies faciales sont plus modestes ou absentes.

Agénésie du corps calleux (ACC)

Sa prévalence est discutée : si tous s'accordent pour dire que c'est la plus fréquente des malformations cérébrales, la prévalence varie selon les auteurs (0,05 à 0,7 p. 100) et selon la population de référence étudiée [40] : volontai-

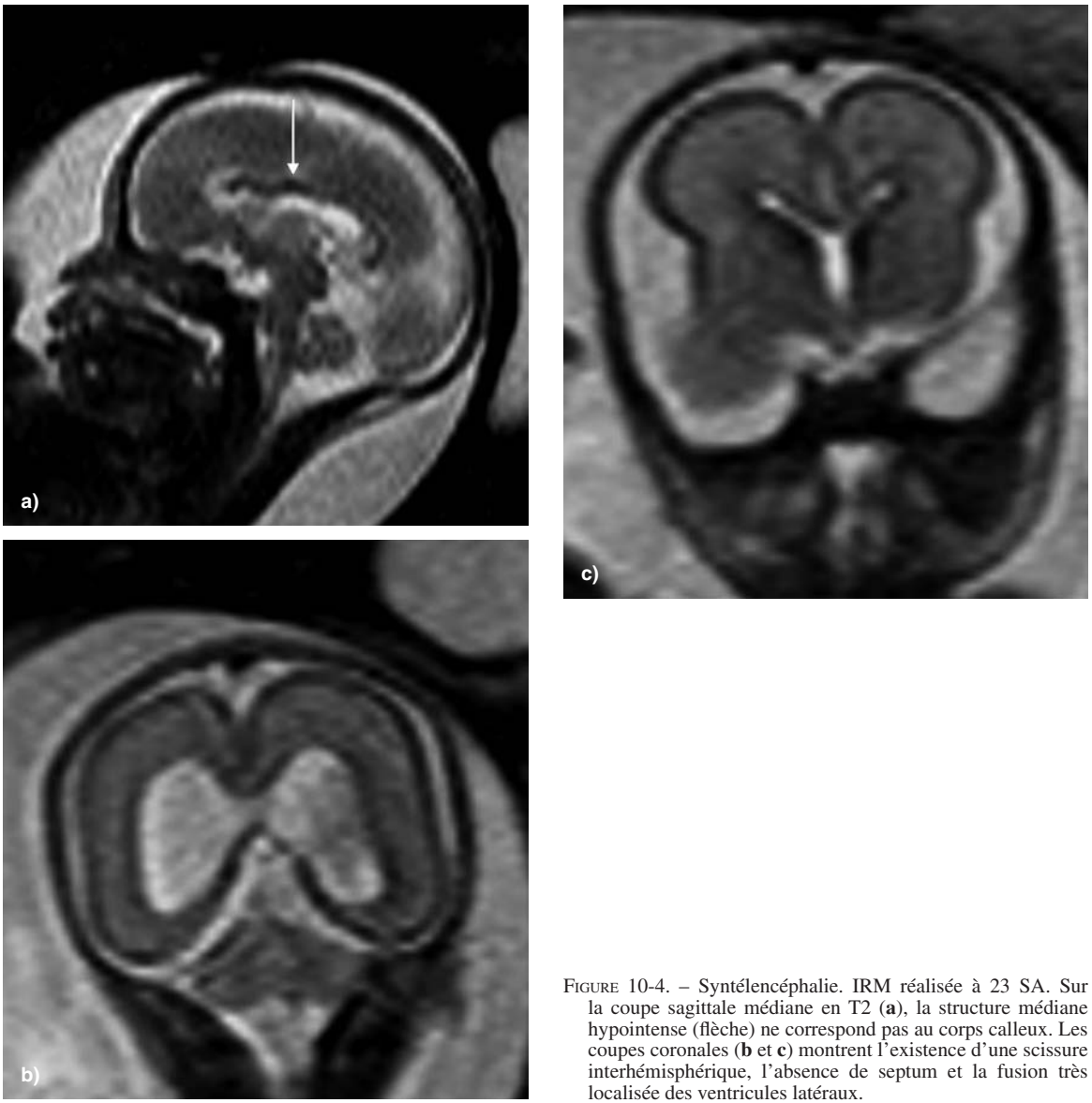


FIGURE 10-4. – Syntélencéphalie. IRM réalisée à 23 SA. Sur la coupe sagittale médiane en T2 (**a**), la structure médiane hypointense (flèche) ne correspond pas au corps calleux. Les coupes coronales (**b** et **c**) montrent l'existence d'une scissure interhémisphérique, l'absence de septum et la fusion très localisée des ventricules latéraux.

res jeunes sains (0/1 000), seniors enrôlés dans une étude sur le risque vasculaire (0/1 000) ou patients en centres spécialisés (2,3/100). Le chiffre le plus proche peut-être de la réalité est celui donné par Wang [95] qui réalise une échographie transfontanellaire chez 2 309 nouveau-nés en bonne santé et retrouve 2 ACC, soit une prévalence de 0,9/1 000 et une discrète prédominance masculine.

Le corps calleux est la principale commissure inter-hémisphérique ; il relie les régions homotopiques du néocortex. Il se développe après les commissures blanche et hippocampique, entre la 10e et la 25e semaine de gestation selon un schéma qui va du corps vers les extrémités, genou et bec d'un côté, splenium de l'autre. Sa myélinisation débute vers la 35e semaine et se poursuit bien après la naissance (6 ans). L'absence de corps calleux ou agénésie peut être totale ou partielle ; elle résulte de multiples causes au premier rang desquelles les anomalies chromosomiques (1, 8 surtout, 13, 18, 21, X…, monosomie ou trisomie, translocations, délétions). Elle peut être d'origine toxique (alcool, cocaïne, médicaments), métabolique (déficit en pyruvate déshydrogénase, hyperglycinémie sans cétose, phénylcétonurie), infectieuse (rubéole, CMV, influenza). Enfin elle peut être associée à de nombreuses anomalies cérébrales ou extracérébrales réalisant autant de syndromes XLAG (lissencéphalie, micropénis, épilepsie chez les garçons, gène *ARX*), syndrome MASA ou HSAS (spasticité, retard mental, pouces adductus, hydrocéphalie, gène *L1CAM*), liés à l'X, syndrome d'Andermann (neuropathie progressive, démence, gène *KCC3*), syndrome de Mowat-Wilson (maladie de Hirschsprung, gène *ZFHX1B*) et acidose lactique congénitale (déficit des complexes 1 et 4, gène *MRPS16*). Dans les autres syndromes comme le syndrome oro-facio-digital, les syndromes d'Aicardi, de Fryns, de Toriello-Carey

où l'ACC est régulièrement retrouvée, le gène n'a pas été identifié. Enfin l'ACC est inconstante dans les syndromes de Meckel-Gruber, de Joubert, de Sotos où le ou les gènes responsables sont connus [77].

La symptomatologie associée à l'agénésie calleuse est variable selon le caractère isolé ou non de celle-ci ; par exemple lorsque l'ACC est associée à un trouble de la giration, l'épilepsie est au premier plan. Toutefois, il est possible de déterminer des signes liés à l'absence de corps calleux seule en observant les patients porteurs d'une ACC isolée, adultes ou enfants : ces troubles sont cognitifs et comportementaux, et non moteurs ou épileptiques [24, 77]. Ils sont plus ou moins prononcés et semblent indépendants du fait que l'ACC soit partielle ou complète.

La découverte d'une agénésie du corps calleux en anténatal pose donc un double problème : reconnaître son caractère isolé ou non, ce qui reste difficile en dépit de l'apport de l'IRM fœtale ; et en cas d'agénésie isolée, essayer d'établir un pronostic. Plusieurs auteurs ont analysé le devenir des enfants après diagnostic prénatal d'une ACC en apparence isolée [22, 40, 73, 78, 92] : il est délicat de comparer les résultats (études prospectives ou rétrospectives, méthodes d'évaluation différentes, recul variable) mais il apparaît, avec un recul de 10 ans, que : a) le développement moteur est sans particularité ; b) si des crises fébriles peuvent se voir, aucune épilepsie n'est décrite dans cette population ; c) l'évolution est favorable sur le plan du développement intellectuel dans 70 à 80 p. 100 des cas, même si des difficultés scolaires, une lenteur, des troubles du comportement modérés peuvent se voir à la préadolescence.

Le DPN d'ACC est échographique (20 SA) ; le signe d'appel est la dilatation des cornes occipitales (colpocéphalie), l'orientation parallèle des ventricules latéraux, l'ascension du troisième. Lorsque la colpocéphalie manque, souvent en cas d'ACC partielle, le diagnostic peut être plus tardif. Le caryotype fœtal et l'IRM (30 SA) sont indispensables, non tant pour le diagnostic de la malformation que pour l'enquête étiologique (Figure 10-5).



FIGURE 10-5. – Agénésie du corps calleux et hétérotopie frontale gauche. IRM réalisée à 34 SA montrant l'absence totale de corps calleux sur la coupe sagittale médiane en T2 (**a**) et l'association avec une hétérotopie en regard de la corne frontale gauche (flèche) sur la coupe axiale en T2 (**b**). Cette hétérotopie est confirmée sur le contrôle postnatal à 1 mois (**c**, coupe axiale en T2).

Affirmer qu'une ACC est en apparence isolée avant la naissance est difficile : il ne faut pas se contenter d'une imagerie fœtale strictement normale en dehors de l'ACC et d'un caryotype fœtal normal. Il faut également – et c'est ici que la consultation d'un neuropédiatre, d'un généticien prend toute son importance – s'assurer de l'absence d'antécédent familial (arbre généalogique, recherche d'une consanguinité, de maladies neurologiques familiales, de malformations cérébrales, de retard intellectuel, d'épilepsie, de mort inexpliquée), d'antécédent maternel évocateur d'une pathologie neurologique héréditaire, de pathologie de la grossesse (médicaments, toxiques, anomalie des mouvements actifs, du liquide amniotique, retard de croissance). L'association d'une ACC à de petits signes transitoires pendant la grossesse (nuque épaisse, profil particulier du bébé, doute sur une malformation autre que cérébrale) ou « innocentés » par les examens appropriés (nouvelle échographie, caryotype fœtal) doit faire envisager la possibilité d'un syndrome polymalformatif et discuter la réalisation prénatale d'une FISH télomères. Parmi les « erreurs » prénatales, les dysmorphies faciales sont les plus fréquentes ; l'échographie 3D devrait pouvoir aider à ne pas passer à coté de ces petits signes qui transforment une ACC en apparence isolée en ACC syndromique et qui incitent là aussi à contrôler les télomères ou realiser une CGH array.

Cette distinction entre ACC isolée et associée est en effet primordiale pour l'information : le pronostic d'une ACC associée est souvent défavorable – exception faite de celles associées aux kystes interhémisphériques – alors que celui des ACC isolées peut être satisfaisant dans 70 à 80 p. 100 des cas. Depuis que cette information est fournie aux couples, les décisions de poursuivre la grossesse ont augmenté de 17 p. 100 en cas d'ACC isolée [50].

Agénésie septale (AS)

Il s'agit de l'absence totale ou partielle du septum pellucidum, membrane composée de deux feuillets développée de la face inférieure du corps calleux jusqu'au corps du trigone. L'existence d'un kyste du septum est banale chez le fœtus : il disparaît en fin de grossesse ou pendant la première année de vie. L'AS peut être primitive, malformative ou génétique (holoprosencéphalie, ACC), ou secondaire à une hydrocéphalie, une infection. Elle peut être strictement isolée ou s'associer à une fente schizencéphalique [29]. L'association à une hypoplasie du ou des nerfs optiques ou d'autres anomalies oculaires, un retard mental et un hypopituitarisme réalisent le syndrome de De Morsier, ou dysplasie septo-optique (DSO). Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est fréquent dans ce syndrome. Les rares études anatomopathologiques montrent des anomalies plus diffuses avec une hypoplasie de l'hypothalamus, des bulbes olfactifs, de la partie postérieure de l'hypophyse et du cervelet, et la présence d'hétérotopies cérébrales. L'étiologie et le mode de transmission de ce syndrome sont discutés : une mutation du gène HESX1 est retrouvée chez moins de 1 p. 100 des patients [65]. Le diagnostic d'AS est fait sur l'échographie à partir de 22 SA ; l'IRM est importante pour éliminer une forme mineure d'holoprosencéphalie ou rechercher les éléments d'une DSO (hypoplasie du nerf optique, anomalies oculaires, anomalies des bulbes olfactifs, position du chiasma et de la post-hypophyse). Toutefois ces signes radiologiques sont loin d'être constants et il est difficile de trancher entre agénésie septale isolée (Figure 10-6) et DSO en prénatal. Certains auteurs préconisent le dosage de l'œstriol dans le sang maternel, effondré en cas d'insuffisance antéhypophysaire fœtale [61]. Cette distinction est d'autant plus importante que l'agénésie septale isolée semble de bon pronostic [4, 61], même si un retard intellectuel modéré est possible.

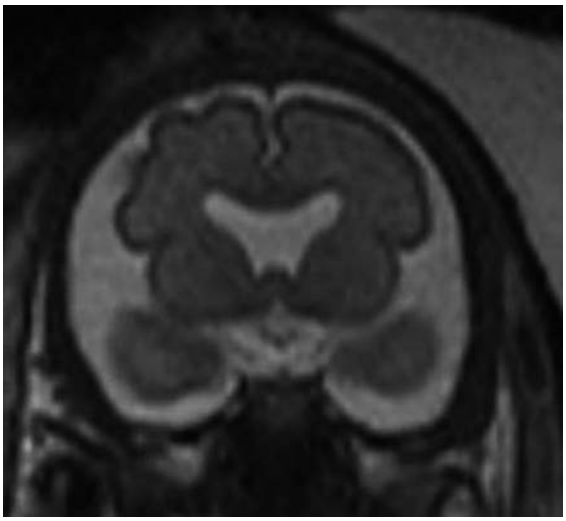


Figure 10-6. – Agénésie septale. IRM réalisée à 28 SA. Coupe coronale pondérée en T2 montrant la fusion des cornes frontales.

À la naissance, la possibilité d'être en présence d'une DSO impose chez tous les enfants ayant une AS de surveiller la glycémie de manière régulière les premières 72 heures, de réaliser un examen ophtalmologique précoce et de prévoir un bilan endocrinien à deux mois et demi.

Anomalies de la fosse postérieure

Les échographies prénatales vont permettre de dépister des anomalies des espaces liquidiens de la fosse postérieure (FP), des anomalies du cervelet et du tronc cérébral [70]. Sans revenir en détail sur des pathologies décrites ailleurs dans cet ouvrage, nous insisterons sur les aspects prénatals de ces pathologies.

Méga-grandes citernes (MGC)

Il s'agit d'une augmentation de l'espace liquidien en arrière du cervelet. Elles sont rencontrées dans 1/8 000 à 10 000 grossesses. Elles sont isolées dans un tiers des cas et il n'y a pas alors de justification à faire des examens supplémentaires car le pronostic neurologique est excellent dans 95 p. 100 des cas. Dans deux tiers des cas, la MGC est associée à d'autres anomalies échographiques : ventriculomégalie, ACC, anomalie rénale, cardiaque, hépatique. Elle peut être partie intégrante d'un syndrome polymalformatif, ou le témoin d'une aneuploïdie (trisomie 18 ou 21, trisomie 7q en mosaïque, trisomie 9p). Il est donc nécessaire d'avoir une échographie de référence avec un examen complet et minutieux du fœtus et de ses annexes lorsque

l'on doit évaluer le pronostic d'une MGC [63]. En effet si le pronostic est bon lorsque la MGC est isolée ou associée à une simple ventriculomégalie modérée (80 p. 100 d'évolution favorable), dans les autres associations il existe des troubles neurologiques dans 20 à 50 p. 100 des cas.

Kystes arachnoïdiens et persistance de la poche de Blake

Ce sont des formations kystiques au niveau de la grande citerne. L'IRM n'est d'aucun secours pour les distinguer d'une MGC car la définition échographique est supérieure et visualise mieux les parois du kyste. L'évolution est le plus souvent favorable, comme dans les MGC isolées. Des complications ont toutefois été rapportées avec l'apparition de céphalées, de malaises, de rares surdités progressives ou aiguës, de vertiges. Des expansions supra-tentorielles peuvent parfois évoluer avec augmentation de volume du kyste. Cette complication peut justifier une intervention neurochirurgicale afin de lever la compression des structures nerveuses adjacentes.

Asymétrie des hémisphères cérébelleux

Elle est généralement due à une lésion clastique, hémorragique ou ischémique, d'un hémisphère cérébelleux (Figure 10-7). Il peut y avoir disparition complète de l'hémisphère cérébelleux. Le vermis, l'hémisphère cérébelleux controlatéral et le tronc cérébral sont normaux. Parfois il existe une asymétrie associée du pédoncule cérébral, reflet de la dégénérescence wallérienne, témoignant du caractère ancien de la lésion cérébelleuse. Le pronostic neurologique de ces lésions est le plus souvent excellent, sans aucune manifestation postnatale ou avec des troubles oculomoteurs peu invalidants. Lorsque l'asymétrie des hémisphères n'a pas de caractère destructif mais qu'il s'agit d'une hypoplasie d'un hémisphère cérébelleux, il faut être plus prudent quant au pronostic : il peut s'agir de la lésion cérébelleuse d'une maladie héréditaire du métabolisme ou d'un syndrome PHACE associant une anomalie cérébelleuse (hypoplasie cérébelleuse, Dandy-Walker, hypoplasie vermienne), des anomalies artérielles et une sténose aortique, un hémangiome cutané, des anomalies oculaires.

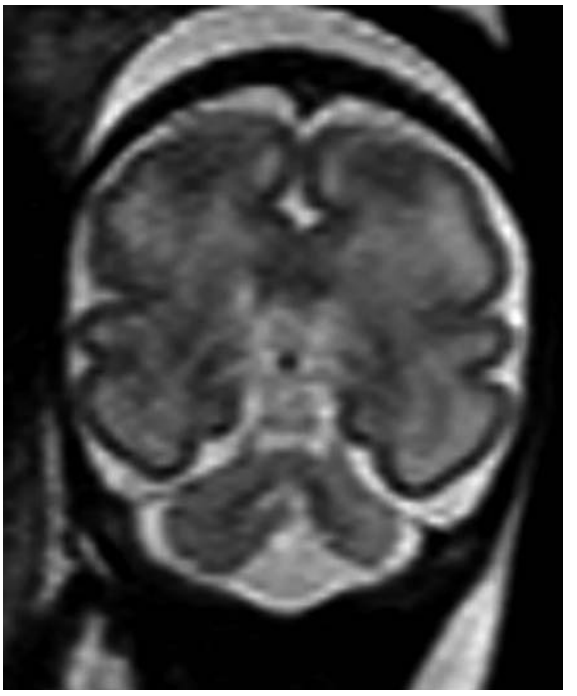


Figure 10-7. – Hypoplasie de l'hémisphère cérébelleux gauche. IRM réalisée à 29 SA. Coupe coronale pondérée en T2. On note une nette asymétrie de hauteur et de largeur des deux hémisphères cérébelleux.

Hypoplasie vermienne et agénésie partielle du vermis

Elles sont rares mais le pronostic est difficile à définir en prénatal. La croissance du cervelet est tardive et se déroule lors du dernier trimestre de la grossesse. Une taille manifestement insuffisante du vermis est à comparer au développement des structures adjacentes : hémisphères cérébelleux, tronc cérébral. Il faut tenter de déterminer si le vermis est complet ou non, ce qui, même avec une IRM vers 32 semaines, peut être difficile à préciser. On estime généralement que le pronostic neurologique est réservé quand le vermis est incomplet et que le quatrième ventricule est ouvert. Toutefois le suivi prospectif des enfants nés montre que l'évolution est hétérogène : pour un même aspect du vermis en imagerie, certains enfants ont un développement satisfaisant alors que d'autres ont des troubles neurologiques parfois sévères.

Hypoplasies cérébelleuses globales

Elles doivent faire rechercher une trisomie 21 ou une infection à CMV. Le tropisme du virus CMV pour les cellules en mitose touche préférentiellement les cellules de la couche des grains externes et entraîne une hypoplasie cérébelleuse.

Syndrome de Joubert

Sa définition est clinico-radiologique, mais il peut être reconnu à la période prénatale [33] sur l'existence d'une anomalie vermienne et l'aspect de dent molaire des pédoncules cérébelleux supérieurs horizontalisés (Figure 10-8). Le tableau neurologique associe un retard mental, une ataxie, des troubles oculomoteurs, des accès d'hyperpnée. Actuellement, sept gènes sont connus (*AHI1*, *NPHP1*, *CEP290*, *RPGRIP1L*, *MKS3*/*TMEM67*, *ARL13B*, *CC2D2A*) et l'on s'attachera en prénatal à rechercher les anomalies associées qui peuvent guider la recherche de mutation : kystes hépatiques ou du cortex rénal, rein multikystique, microphtalmie, colobome, hexadactylie, encéphalocèle occipitale. En postnatal l'apparition d'une rétinite pigmentaire, d'une néphronophtise, seront des éléments d'orientation.

Syndrome de Dandy-Walker (DWS)

Il est défini par l'association d'une dilatation kystique du quatrième ventricule, d'une agénésie partielle ou complète du vermis, d'une élévation de la tente du cervelet et du torcular et d'un élargissement de la fosse postérieure (Figure 10-9). Il est retrouvé dans 1/11 500 à 35 000 grossesses. Le pronostic neurologique est variable selon qu'il est associé ou non à une dilatation ventriculaire sus-tentorielle et/ou à d'autres malformations cérébrales (ACC, microcéphalie) ou extracérébrales (cœur, rein, syndrome



FIGURE 10-8. – Aspect de « dent molaire » dans le cadre d'une agénésie vermienne. IRM fœtale réalisée à 26 SA. Coupe axiale pondérée en T2. Les flèches montrent les pédoncules cérébelleux supérieurs, horizontalisés et épaissis, responsables de l'aspect de dent molaire.

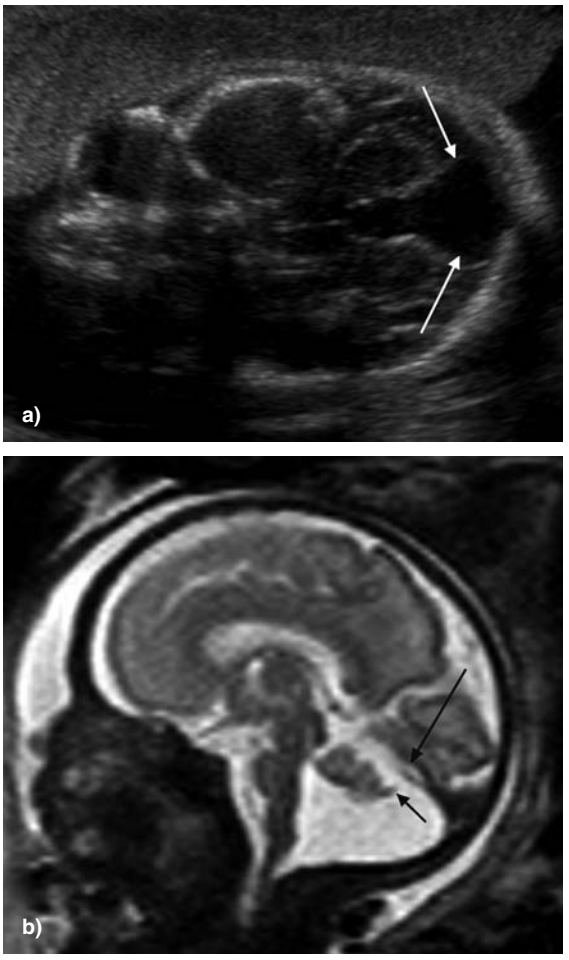


FIGURE 10-9. – Malformation de Dandy-Walker. **a)** Échographie réalisée à 24 SA. Coupe axiale montrant la dilatation kystique du quatrième ventricule. Les flèches indiquent les parois du kyste. **b)** Même fœtus. IRM fœtale à 29 SA. Coupe sagittale pondérée en T2. On note la surélévation de la tente du cervelet (flèche longue), la rotation vers le haut du vermis et l'aspect « en comète » caractéristique de son extrémité inférieure. Dans ce cas, l'agénésie partielle du vermis est très limitée. Le quatrième ventricule est largement ouvert. Les parois du kyste ne sont pas visibles en IRM.

polymalformatif), ce qui est retrouvé dans 80 p. 100 des cas. Une aneuploïdie est présente dans 20 à 50 p. 100 des cas [49]. Il s'agit d'une translocation déséquilibrée, d'une trisomie 18, 21 ou 13. On rencontre délétions, triploïdies, anomalies des gonosomes. Lorsque le DWS est isolé, l'évolution serait favorable dans 20 à 75 p. 100 des cas selon les études. Un critère pronostique reposant sur l'analyse de la foliation vermienne a été proposé [54].

HYPOPLASIE PONTOCÉRÉBELLEUSE

En période prénatale, l'hypoplasie pontocérébelleuse peut être associée à un hydramnios, un immobilisme voire une arthrogrypose (type I), une microcéphalie (type II), cependant le plus souvent à début postnatal. Il existe une hypoplasie des hémisphères cérébelleux et du vermis et une atteinte sévère du tronc cérébral avec perte du relief de la protubérance. Les formes à début fœtal sont généralement de type II ou IV (forme rapidement létale). Le diagnostic génétique de cette forme est possible par l'étude des gènes TSEN54, TSEN2 et TSEN34 du complexe tétraprotéique de la tRNA splicing endonucléase [18].

RHOMBENCÉPHALOSYNAPSIS

Il est marqué par une dilatation ventriculaire qui contraste avec une petite fosse postérieure et un petit cervelet. Le cervelet est malformé avec une continuité des sillons des folioles cérébelleux sur la ligne médiane et une absence d'individualisation du vermis en imagerie. L'association avec d'autres malformations cérébrales et extracérébrales est à rechercher. Le pronostic est difficile à déterminer. Les observations postnatales sont rares ; elles sont marquées par une déficience mentale fréquente associée à une ataxie du tronc, des troubles oculomoteurs. Cependant, il semble que le pronostic intellectuel ne soit pas uniquement corrélé à l'existence de telles associations [5, 79]. Lorsque le rhombencéphalosynapsis est associé à une alopécie partielle du scalp et une anesthésie faciale sur le territoire du trijumeau, il constitue le syndrome de Gomez-Lopez-Hernandez [39] dont le pronostic est similaire.

Anomalies de la giration

LISSENCÉPHALIE

La lissencéphalie est caractérisée par une absence de sillons (gyri) corticaux par arrêt de la migration neuronale entre la 9e et la 13e semaine de gestation. La prévalence

globale est de 1/100 000. Il existe plusieurs types de lissencéphalies [2, 93] selon l'étendue, les anomalies associées, l'histologie. Le type 1 est représenté par le syndrome de Miller-Dieker qui comporte une dysmorphie faciale assez caractéristique (front proéminent, creusement temporal, rétraction de l'étage moyen de la face, microcéphalie) et une atteinte neurologique sévère : retard psychomoteur marqué, épilepsie souvent réfractaire. L'examen histologique retrouve un pattern cortical particulier : cortex épaissi avec seulement quatre couches, mais les neurones, parfois inversés, gardent leur disposition radiaire. Il existe dans 90 p. 100 des cas une anomalie sur le chromosome 17 (délétion dans la région 17p13.3, chromosome en anneau). L'existence de translocations chez les parents explique la possibilité de récidive dans la fratrie ; mais même en cas de caryotype parental normal, la biopsie de trophoblaste est indiquée lors des grossesses ultérieures en raison de la possibilité de mosaïcisme germinal.

Les autres lissencéphalies de type 1 peuvent être autosomiques récessives liées à des anomalies du gène *LIS1* ou des gènes Tubuline [72]. Elles peuvent être autosomiques dominantes ou liées à l'X : parmi celles-ci, une entité particulière se traduit par des hétérotopies en bandes (« double cortex ») chez les filles transmettrices (Figure 10-10) qui sont en règle symptomatiques (retard mental modéré, épilepsie) et une lissencéphalie chez le garçon (le gène est situé en Xq22.3). Le syndrome XLAG, évoqué ci-dessus à propos des ACC, est une lissencéphalie touchant les garçons, avec micropénis. Le diagnostic peut être évoqué en prénatal.

La lissencéphalie de type 2 est représentée par le syndrome de Walker-Warburg. Histologiquement, le cortex est composé de méninges épaissies, hypervascularisées, les neurones sont de disposition anarchique séparés par des travées acellulaires ou gliales et ils sont retrouvés jusque dans les méninges : l'aspect est celui d'une micropolygirie plus que d'une véritable lissencéphalie. Cliniquement on note une hydrocéphalie, une dysplasie rétinienne et parfois une encéphalocèle ; le retard est marqué (enfant grabataire, absence de langage, épilepsie), la survie limitée à quelques mois. La présence d'une dystrophie musculaire congénitale est fréquente. La prévalence du syndrome de Walker-Warburg est de 0,21 cas pour 10 000 nouveau-nés vivants [68]. La transmission est autosomique récessive ; plusieurs gènes sont impliqués dans ce syndrome (*FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *FCMD*), comme dans d'autres affections touchant l'encéphale, le muscle et l'œil, notamment le syndrome de Fukuyama, la *muscle eye brain disease* (MEB).

Le diagnostic échographique de lissencéphalie est difficile et parfois tardif (3e trimestre) en raison de la pauvreté physiologique de la giration avant cette date (intérêt de bien examiner les vallées sylviennes) ; le signe d'appel est souvent la ventriculomégalie. Lorsque l'anomalie de la giration est localisée, le diagnostic peut être difficile. L'IRM a ici une indication formelle : en permettant lors des séquences T2 de mieux différencier la substance blanche du cortex, elle peut montrer des hétérotopies en bandes, un trouble de la giration localisé ou étendu. Elle permet de retrouver les autres éléments d'un syndrome de Walker-Warburg par exemple, non pas tant une agénésie du corps calleux ou une encéphalocèle que les anomalies cérébelleuses.



FIGURE 10-10. – Double cortex. IRM fœtale réalisée tardivement à 37 SA pour ventriculomégalie. Cette coupe coronale en T2 (**a**) montre bien au niveau frontal l'alternance de bandes en hypersignal (substance blanche) et en hyposignal (substance grise). L'hétérotopie en bandes est indiquée par la flèche. Le même aspect est observé sur l'IRM postnatale (**b**).

HÉMIMÉGALENCÉPHALIE

Le diagnostic d'hémimégalencéphalie (1 à 3/1000 enfants épileptiques) est possible avant la naissance [76]. Cette malformation rare, sporadique, est marquée à l'IRM par l'hypertrophie d'un hémisphère cérébral dont le ventricule est dilaté et déformé ; le cortex est épais, désorganisé et le signal de la substance blanche est anormal (Figure 10-11). Histologiquement, on note un cortex épaissi, une désorganisation de la disposition laminaire alors que la disposition radiaire est conservée, et la présence de neurones géants (*balloon cells*) caractérise la malformation. L'hémimégalencéphalie peut être isolée ou systémique : elle fait alors partie d'un tableau d'hémigigantisme avec anomalies cutanées (Ito, syndrome de Klippel-Trénaunay, NF1, sclérose tubéreuse de Bourneville, naevus). Elle est dans tous les cas responsable



FIGURE 10-11. – Hémimégalencéphalie. IRM réalisée à 29,5 SA. La coupe coronale postérieure en T2 (**a**) montre l'asymétrie de taille des deux hémisphères et la dilatation du ventricule latéral droit. La coupe plus antérieure (**b**) montre la dysplasie operculaire droite. On note aussi le relatif hyposignal de la substance blanche de l'hémisphère cérébral droit et l'épaississement du corps calleux.

d'une encéphalopathie sévère où l'épilepsie est au premier plan : les premières crises, partielles, peuvent apparaître dès les premiers jours de vie, suivies de spasmes. Pendant la grossesse, la découverte d'une dilatation unilatérale des ventricules avec asymétrie des hémisphères est évocatrice : l'IRM est indispensable pour mettre en évidence le trouble de la giration associé et rechercher les signes d'une forme systémique. L'IMG est le plus souvent demandée par les couples et l'examen neuropathologique est particulièrement important pour mettre en évidence les éléments d'une sclérose tubéreuse de Bourneville par exemple.

HÉTÉROTOPIES

Elles sont la conséquence d'un trouble de la migration neuronale caractérisé par des amas de neurones soit en situation périventriculaire (hétérotopies nodulaires sous-épendymaires ou HNSE), soit en bandes, au sein de la substance blanche (hétérotopies laminaires). Les deux types peuvent être diagnostiqués en prénatal. Les HNSE ont de multiples origines notamment virales, anoxo-ischémiques. Deux tableaux cependant méritent d'être individualisés : le syndrome d'Aicardi doit être suspecté devant la coexistence d'une anomalie calleuse, d'HNSE, d'un colobome, d'anomalies vertébrales chez une fille ; ces anomalies se dépistent en prénatal. Aucun gène n'a été identifié. Les HNSE liées à l'X sont bilatérales, elles touchent les filles qui présentent une épilepsie rebelle et souvent une intelligence normale, parfois des anomalies cardiaques, cérébelleuses [34]. Les garçons atteints sont rares, cette affection étant habituellement létale sauf en cas de mosaïcisme somatique ou mutation faux sens. Le tableau est plus sévère que chez la fille. Ces HNSE sont liées à des mutations du gène FLNA qui code une protéine, la filamine A. Le diagnostic est échographique mais les hétérotopies peuvent être masquées par la matrice germinale jusqu'à 26 SA. L'IRM peut aider au diagnostic et rechercher les anomalies rapportées que sont les anomalies cérébelleuses, la présence d'une méga-grande citerne : ces signes « supplémentaires » assombrissent le pronostic [1, 91]. Les hétérotopies en bandes ont été décrites dans le paragraphe consacré aux lissencéphalies liées à l'X.

POLYMICROGYRIE

Il s'agit d'un trouble de la giration correspondant à un excès de plissement du ruban cortical (Figure 10-12).

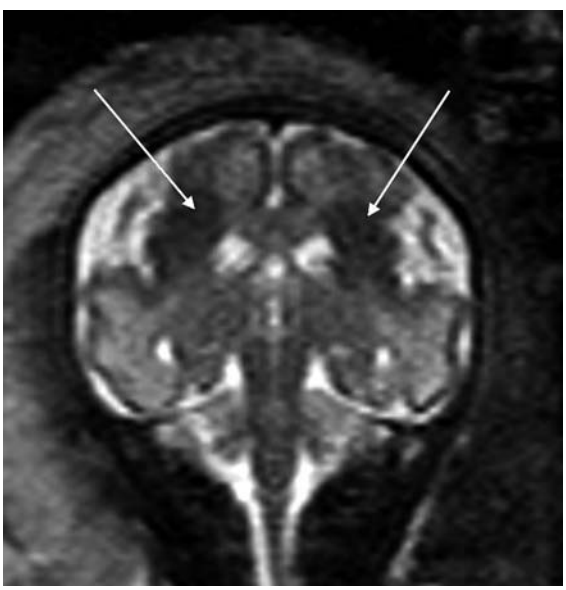


FIGURE 10-12. – Polymicrogyrie périsylvienne associée à une dysplasie bioperculaire révélée par une akinésie fœtale. IRM à 32 SA. Coupe coronale en T2 montrant la dysplasie bioperculaire et la polymicrogyrie périsylvienne (flèches) donnant une impression de cortex trop épais.

La polymicrogyrie peut se voir avant la naissance dans de multiples circonstances : elle constitue notamment l'expression des fœtopathies virales et en particulier du CMV [31], de la pathologie vasculaire (gémellité), mais aussi de maladies métaboliques (peroxysome, déficit en PDH), de certaines anomalies chromosomiques (délétion 22q11.2) ou de syndromes identifiables (Joubert, Fukuyama, Galloway-Mowat). Ces polymicrogyries peuvent être associées à une fente schizencéphalique, être uni- ou bilatérales. L'existence de polymicrogyries bilatérales, récidivantes dans une même famille, la prédominance des garçons (formes périsylviennes) ont fait suspecter une origine génétique avec un premier locus Xq28 identifié [94]. C'est en fait dans une forme étendue fronto-pariétale bilatérale où existent également une hypoplasie cérébelleuse et du tronc, une atteinte de la substance blanche, qu'a été retrouvée une mutation du gène *GPR56* [51]. Il n'est pas toujours possible d'évoquer le diagnostic précis en prénatal sauf dans les étiologies virales, vasculaires, situations de loin les plus fréquentes. Toutefois, quelle que soit l'étiologie, et a fortiori si d'autres anomalies cérébrales ou cérébelleuses sont retrouvées faisant suspecter une forme génétique ou syndromique, le pronostic est réservé (retard mental, anomalie de l'oculomotricité, syndrome pseudo-bulbaire, épilepsie).

Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Elle doit être classée dans les anomalies de la migration en raison de la présence d'amas de neurones et de cellules gliales soit en position cortico-sous-corticale (tubers) soit sous-épendymaires (nodules sous-épendymaires). Cette affection dominante (1/6 000 à 1/10 000 naissances) est une phacomatose dont on connaît bien les manifestations cutanées (taches achromiques, tumeurs de Koenen, adénomes sébacés) et l'atteinte cérébrale responsable de phénotypes très variés (il est des individus asymptomatiques) mêlant épilepsie, retard mental et troubles du comportement à des degrés très divers. La STB peut aussi comporter une atteinte cardiaque (rhabdomyomes ventriculaires), rénale (angiomyolipomes), pulmonaire. Deux gènes appartenant au groupe des gènes suppresseurs de tumeur ont été identifiés (*TSC1* et *TSC2*). La STB est une affection autosomique dominante à forte pénétrance mais les formes de novo représentent 60 à 70 p. 100. En prénatal, le signe d'appel est presque toujours la découverte de rhabdomyomes multiples plus souvent qu'uniques, dans les ventricules cardiaques (la localisation auriculaire n'est pas évocatrice de STB), à l'échographie de 32 SA ; ces tumeurs cardiaques sont associées dans 51 à 86 p. 100 des cas à la STB. Le mode de découverte est plus rarement une tumeur cérébrale [71] ou une dilatation ventriculaire associée à un trouble de la giration [13], et alors plus précoce (14-26 SA). L'IRM cérébrale fœtale est indispensable pour mettre en évidence les tubers ou les nodules sous-épendymaires (Figure 10-13) dont le nombre et l'importance sont corrélés à un pronostic plus péjoratif ; toutefois leur absence n'exclut pas une atteinte cérébrale et ne permet pas de rassurer les couples en annonçant une forme pauci- ou asymptomatique. La découverte de l'affection chez un des deux parents ne permet pas non plus de dire que l'enfant à venir aura une forme similaire ; elle conduit le médecin à annoncer en outre à un parent non symptomatique qu'il est porteur d'une affection dont le phénotype peut être évolutif (tumeurs cérébrales, rénales, pulmonaires, lymphangioléiomyomatose) et on conçoit que ce DPN pose de difficiles problèmes éthiques. La recherche de mutations n'est pas réalisée en prénatal : la coexistence de rhabdomyomes et de tubers ou nodules affirme le diagnostic ; en outre cette recherche est longue, et le DPN en règle tardif (32 SA). L'attitude des couples est très partagée devant l'annonce d'une telle pathologie et dans notre expérience la moitié d'entre eux choisissent de poursuivre la grossesse principalement en raison du DPN très tardif : la mise en place d'un suivi est particulièrement importante (risque de spasmes précoces).

Processus expansifs

Kystes paraventriculaires

Les kystes paraventriculaires sont appelés de façons très diverses, appellations qui recouvrent probablement la même entité. On parle ainsi de kystes de germinolyse, de kystes ou pseudo-kystes sous-épendymaires ou périventriculaires, voire de cloisonnement ventriculaire. Tous ces termes désignent une cavitation généralement localisée sous les cornes frontales dans la zone germinative encore active, au niveau de la jonction thalamo-caudée [66]. Les kystes sont également souvent localisés en dehors des ventricules, à l'emplacement d'une zone germinative éteinte. Leur origine est peu claire, on invoque une exagération de l'involution physiologique de la matrice germinale. Ces kystes sont fréquents et restent présents chez environ 5 p. 100 des nouveau-nés. Ils peuvent apparaître dans l'évolution d'une hémorragie sous-épendymaire. S'ils sont le plus souvent sans conséquence sur le pronostic, lorsqu'ils sont isolés, uniques ou alignés en collier de perles (Figure 10-14), localisés en regard de la corne frontale ils sont parfois le marqueur d'une pathologie cérébrale. Il est indispensable, comme toujours en prénatal, de rechercher des signes associés à l'échographie cérébrale (dilatation ventriculaire, anomalie de la substance blanche). L'examen du fœtus et de ses annexes doit être minutieux et complet et comprendre, bien sûr, l'histoire de la grossesse. En effet, les kystes paraventriculaires peuvent être associés à une aberration chromosomique, ou être le reflet d'une atteinte cérébrale, d'une infection à CMV, d'une rubéole, ou d'une maladie héréditaire du métabolisme (syndrome de Zellweger ou déficit en holocarboxylase synthétase, déficit en glutamine synthase). Il est donc nécessaire d'être prudent quand les kystes paraventriculaires sont multiples, étendus, larges, de localisation inhabituelle (corne occipitale ou temporale). Le pronostic dépend de l'étiologie et il faut savoir pousser les investigations [7], notamment par une IRM fœtale, lorsque les kystes ne sont pas typiques ou que l'on ne peut éliminer formellement une infection du groupe TORCH.

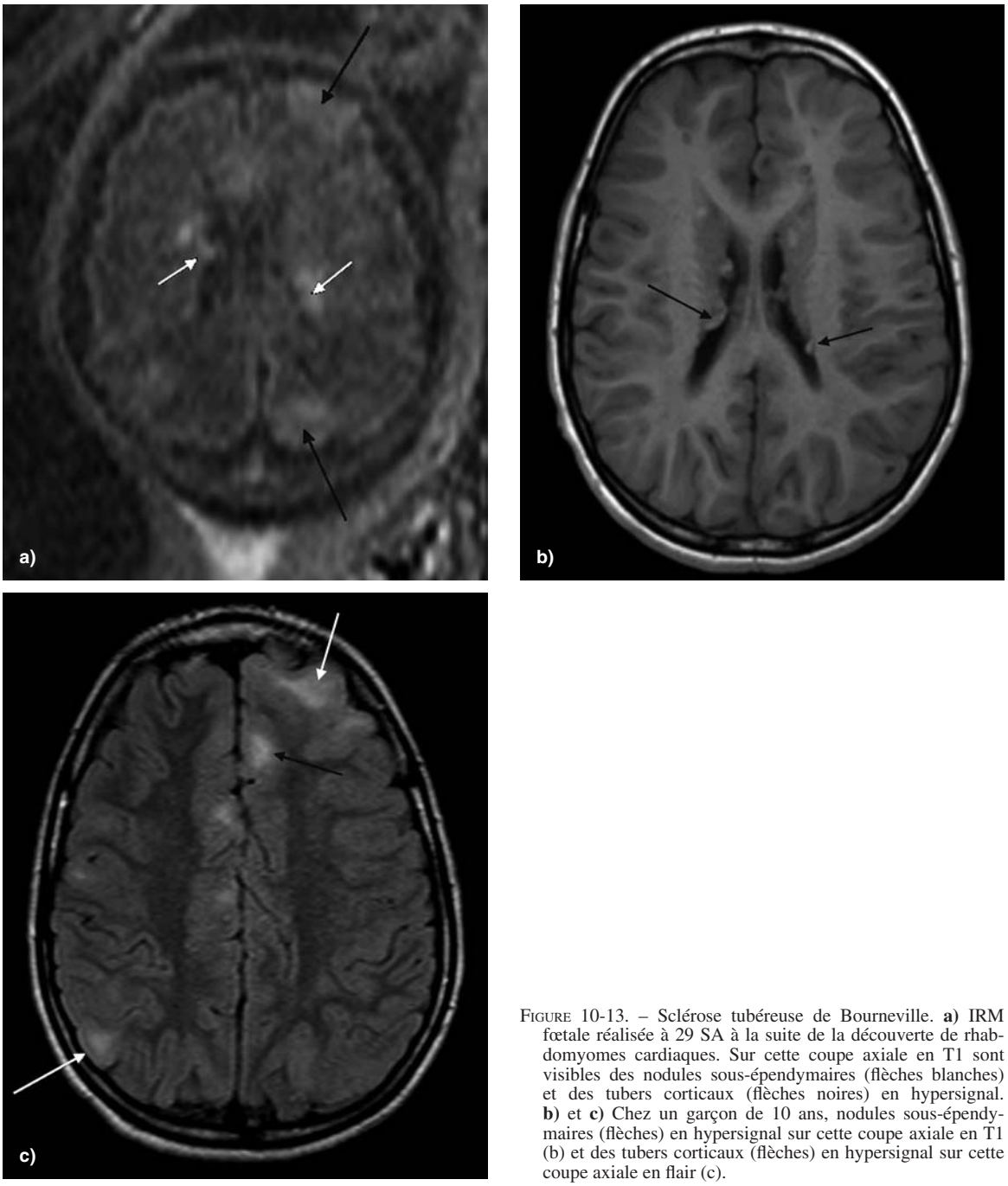


FIGURE 10-13. – Sclérose tubéreuse de Bourneville. **a)** IRM fœtale réalisée à 29 SA à la suite de la découverte de rhabdomyomes cardiaques. Sur cette coupe axiale en T1 sont visibles des nodules sous-épendymaires (flèches blanches) et des tubers corticaux (flèches noires) en hypersignal. **b)** et **c)** Chez un garçon de 10 ans, nodules sous-épendymaires (flèches) en hypersignal sur cette coupe axiale en T1 (b) et des tubers corticaux (flèches) en hypersignal sur cette coupe axiale en flair (c).

KYSTES DES PLEXUS CHOROÏDES

Ils sont très fréquents en début de grossesse et disparaissent spontanément avant 28 semaines d'aménorrhée dans la grande majorité des cas. Ils peuvent être uni- ou bilatéraux, parfois volumineux ou cloisonnés sans que cela influence le pronostic. Toutefois, ils sont fréquents en cas de trisomie 18 (jusqu'à 30 p. 100 des fœtus T18 [25]) mais aussi, bien que plus rarement, en cas de trisomie 21, de triploïdie ou de syndrome de Klinefelter. En fait, dans la pratique, la persistance d'un kyste d'un plexus choroïde à l'échographie morphologique de 22 semaines n'a pas de signification pronostique particulière s'il est isolé [32] et qu'il n'existe pas de facteur de risque associé [44, 84]. À la naissance, on retrouve un kyste d'un plexus choroïde chez près de 8 p. 100 des enfants et l'immense majorité de ces kystes aura disparu à 6 mois ; si le kyste persiste, ce qui est rare, il n'est pas utile de répéter les examens de contrôle dans la mesure où ces kystes sont asymptomatiques.

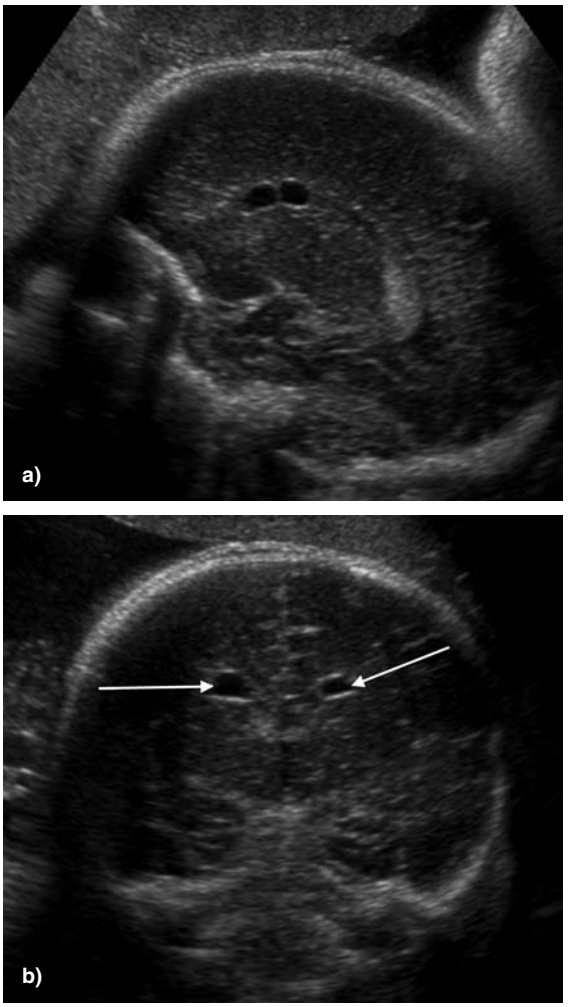


FIGURE 10-14. – Kystes paraventriculaires. Échographie réalisée à 36 SA. **a)** Coupe parasagittale montrant l'aspect typique de ces kystes paraventriculaires « en chapelet » ou « en collier de perles ». **b)** Coupe coronale. Les flèches indiquent les kystes paraventriculaires qu'il ne faut pas confondre avec les cornes frontales, virtuelles.

KYSTES ARACHNOÏDIENS

Ces kystes sont de localisation différente en prénatal que ceux vus en postnatal [96]. Ils siègent en effet au niveau de la citerne opto-chiasmatique, de la citerne quadrigéminale, de l'incisure tentorielle et surtout de la fosse postérieure (région rétroclivale, sus ou rétrovermienne, angle pontocérébelleux). Ces localisations les différencient des kystes arachnoïdiens vus en postnatal qui sont situés dans la fosse cérébrale moyenne dans plus de la moitié des cas. Les kystes prénatals se voient généralement après 20 semaines d'aménorrhée et peuvent entraîner un refoulement des structures adjacentes. Une ventriculomégalie est notée dans 16 p. 100 des cas. Ces kystes régressent spontanément le plus souvent. Parfois, au contraire, ils augmentent de volume, ce qui justifie un contrôle échographique postnatal.

KYSTES INTERHÉMISPHÉRIQUES

Ce sont des kystes arachnoïdiens particuliers par leur localisation dans la fente interhémisphérique. Ils sont souvent associés à une agénésie du corps calleux. Ils constituent vraisemblablement un obstacle mécanique à la formation du corps calleux et sont une des rares anomalies associées à l'agénésie calleuse qui ne comporte pas de facteur pronostique sévère. Au cours de l'évolution on peut observer une épilepsie généralement facilement traitable [42]. Leur pronostic est donc peu différent de l'agénésie du corps calleux isolée. Leur découverte justifie une exploration par IRM fœtale à la recherche d'une polymicrogyrie en regard du kyste. La surveillance postnatale est la règle, certains de ces kystes pouvant augmenter de manière importante et donc nécessiter une dérivation.

LIPOMES

Ils sont le plus souvent observés en regard du corps calleux qui est alors anormal, voire absent. On en distingue deux types [53] : les lipomes curvilinéaires, moulés sur la partie postérieure du corps calleux dont ils épousent la taille et la forme ; les lipomes tubulonodulaires, situés plus en avant, en regard du genou du corps calleux et s'étendant en haut et en avant entre les hémisphères. Les lipomes curvilinéaires sont de bon pronostic, ou parfois associés à une épilepsie simple à traiter. Les lipomes tubulonodulaires ont un pronostic neurologique et développemental plus réservé [48]. Ils peuvent être associés à d'autres malformations (fente palatine, lipomes de la face). Les lipomes peuvent avoir d'autres localisations comme la citerne quadrigéminée, la citerne suprasellaire, la région interpédonculaire, l'angle pontocérébelleux ou la vallée sylvienne.

TUMEURS INTRACRÂNIENNES FŒTALES

Elles sont rares et habituellement supratentorielles [21]. Il s'agit le plus souvent de tumeurs germinales (tératomes). Les gliomes, hamartomes et craniopharyngiomes sont plus rares. Le pronostic est sombre et le diagnostic prénatal de tumeur conduit presque toujours à une IMG.

MALFORMATIONS ARTÉRIOVEINEUSES FŒTALES

Elles sont également rares. On distingue les malformations des sinus duraux [69], les malformations artérioveineuses piales [43] et les malformations de la veine de Galien [20]. Le pronostic de ces différentes malformations est lié à leur retentissement sur le tissu cérébral (thrombose, vol vasculaire, hémorragie), ou cardiaque quand leur débit est important.

Pathologies acquises

Pathologies infectieuses

CYTOMÉGALOVIRUS

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est fréquente pendant la grossesse. Elle concerne 27 000 grossesses par an aux États-Unis et 0,5 à 3 p. 100 des grossesses en Europe [64]. En France, on évalue sa fréquence entre 1 et 4 p. 100 des femmes enceintes séronégatives. En raison de la fréquence de la transmission par la salive chez les femmes, mères d'un premier enfant, il est nécessaire de

rappeler les règles d'hygiène, indispensables, mais dont on sait l'efficacité limitée (notamment ne pas utiliser la cuiller de l'enfant pour goûter sa nourriture). Le risque de transmission fœtale est de 30 à 40 p. 100 et ne se modifie pas quel que soit le terme de la grossesse. Une femme séropositive peut aussi faire une réactivation pendant la grossesse. Cette éventualité n'est pas exceptionnelle (estimée de 10 à 30 p. 100), mais le risque de transmission au fœtus est alors faible, de 1 à 3 p. 100. Les conséquences de l'atteinte fœtale varient selon l'âge du fœtus lorsqu'il est infecté ; elles sont plus fréquentes et plus sévères si l'infection a lieu pendant la première moitié de la grossesse. L'infection fœtale est alors symptomatique dans 5 à 15 p. 100 des cas lorsqu'il s'agit de primo-infection. Lorsque l'infection fœtale survient au cours d'une réactivation, elle n'est symptomatique que dans moins de 2 p. 100 des cas. Il faut aussi rappeler que dans le cas de la primo-infection à CMV, un risque faible d'infection fœtale persiste même si l'infection maternelle a eu lieu dans les 6 mois précédant la grossesse [99]. Chez le fœtus infecté, l'atteinte cérébrale, bien que fréquente, n'est pas constante. De plus, l'atteinte cérébrale n'est pas toujours symptomatique dès la vie fœtale mais peut ne se révéler qu'après la naissance. La fœtopathie à CMV peut se manifester pendant la grossesse [46] par un RCIU, une hyperéchogénicité intestinale, un épanchement pleural, un hydramnios, une anasarque fœtoplacentaire, des calcifications cérébrales prédominant en périventriculaire, une microcéphalie, une polymicrogyrie ou une hypoplasie cérébelleuse isolée. Il peut y avoir une infection fœtale symptomatique sans atteinte cérébrale. À l'inverse, l'atteinte cérébrale peut être isolée. Elle doit être recherchée sur les échographies. Sont évocateurs le signe du candélabre (vasculopathie des vaisseaux lenticulo-striés visible à l'échographie), une anomalie de la substance blanche ou des kystes paraventriculaires qui, dans le contexte d'une séroconversion à CMV, sont considérés comme un signe positif d'atteinte cérébrale [67] et justifient une IRM fœtale [7] pour rechercher une atteinte plus étendue.

À la naissance, l'infection fœtale à CMV peut se manifester par un RCIU, une prématurité ou par des signes généraux : ictère, hépatosplénomégalie, purpura thrombopénique. L'atteinte oculaire peut être une choriorétinite ou une atrophie optique. L'atteinte neurologique peut se manifester par une microcéphalie, une hypotonie, une léthargie, des convulsions. Le pronostic neurologique est fonction de l'importance des lésions cérébrales. Chez les nouveau-nés infectés, l'échographie transfontanellaire faite à la naissance retrouve une anomalie cérébrale dans 56 p. 100 des cas, alors que la tomodensitométrie cérébrale est anormale dans 71 p. 100 et l'IRM dans 89 p. 100 des cas [59].

En prénatal, il faut prendre en compte le fait que des enquêtes systématiques chez les nouveau-nés ont montré que 0,7 p. 100 d'entre eux sont infectés (sur 117 986 nouveau-nés). Parmi les nouveau-nés infectés, 12,7 p. 100 sont symptomatiques dont 40 à 58 p. 100 auront des séquelles définitives, neurologiques et/ou auditives. De plus, 13,5 p. 100 des nouveau-nés infectés asymptomatiques auront aussi des séquelles définitives : il s'agit de surdité progressive et/ou de troubles neurologiques, respectivement chez 10 et 5 p. 100 des enfants infectés asymptomatiques à la naissance.

Toxoplasmose

Il s'agit d'une infection parasitaire responsable d'une fœtopathie infectieuse. En France, la séroconversion concerne 0,4 à 1,6 p. 100 des grossesses ; la prévalence est de 2/10 000 naissances au Danemark. La primo-infection maternelle s'accompagne d'un passage transplacentaire plus fréquent en fin de grossesse qu'au début. Toutefois, l'atteinte fœtale est plus sévère si elle est précoce [87]. L'échographie pourra dépister des calcifications intracérébrales, une microcéphalie, une polymicrogyrie, voire une encéphalomalacie multikystique. Une dilatation triventriculaire par atteinte inflammatoire périaqueducale est possible. L'atteinte peut s'accompagner d'un tableau de fœtopathie infectieuse générale. Le pronostic est lié à l'atteinte cérébrale. Elle se complique d'une très fréquente choriorétinite (85 p. 100), non diagnostiquée en anténatal. Le dépistage systématique et le traitement pendant la grossesse (pyriméthamine et sulfadiazine) poursuivi après la naissance en a transformé le pronostic, tant neurologique que visuel. Le traitement postnatal diminue les atteintes oculaires progressives qui sont retrouvées au bout d'un an dans 30 p. 100 des cas, contre 84 p. 100 lors d'absence ou d'insuffisance de traitement.

Rubéole

La fœtopathie rubéolique a quasiment disparu depuis la vaccination systématique. Elle était pourvoyeuse de microcéphalies, de calcifications intracérébrales, d'une encéphalopathie sévère associée à une cécité, une surdité et une cardiopathie.

Pathologies ischémiques

Quelle que soit sa cause, l'ischémie cérébrale entraîne des lésions prédominant dans la substance blanche périventriculaire avant 34 semaines et prédominant dans la substance grise à l'approche du terme. Les lésions ischémiques sont les leucomalacies périventriculaires, les atrophies hémisphériques par atteinte de la substance blanche, les schizencéphalies, les porencéphalies, les polymicrogyries, les ulégyries. Au maximum on est en présence d'encéphalomalacie multikystique ou d'hydranencéphalie. Au niveau cérébelleux, l'ischémie entraîne une atrophie hémisphérique. Une diminution des mouvements fœtaux doit faire craindre une ischémie cérébrale fœtale. L'échographie peut révéler une lésion hyperéchogène avec parfois un effet de masse ou plus tardivement une amputation anatomique, une mauvaise croissance hémisphérique, une dilatation ventriculaire passive ou des cavitations. Les lésions seront précisées par l'IRM fœtale. Le pronostic dépend de la localisation, de l'étendue, du caractère uni- ou bilatéral.

Pathologies hémorragiques

Les hémorragies sont généralement intraparenchymateuses en cas de thrombopénies, dans les zones germinales et intraventriculaires dans les souffrances fœtales aiguës, et péricérébrales en cas de traumatisme mais aussi de trouble de la coagulation, d'allo-immunisation

plaquettaire, à rechercher en prénatal. Leur pronostic est lié à leur étendue et aux lésions parenchymateuses qu'elles provoquent soit directement soit par l'œdème périhémorragique. Dans les hémorragies intraventriculaires, les lésions induites par l'hydrocéphalie sont rares et ne se rencontrent que si l'hémorragie est majeure. Le bilan de ces accidents hémorragiques ou ischémo-hémorragiques survenus avant la naissance doit comprendre une étude de la coagulation, la recherche de facteurs de risque infectieux, métaboliques, inflammatoires chez l'enfant comme chez les parents ; récemment la responsabilité d'anomalies de la microcirculation cérébrale et en particulier de l'endothélium vasculaire (gène *COL4A1*) a été soulignée à l'origine de ces accidents ischémo-hémorragiques anténatals [45].

Pathologies toxiques

Syndrome d'alcoolisation fœtale

Il induit une fœtopathie associant un RCIU et une microcéphalie [57]. L'agénésie du corps calleux est la malformation la plus fréquente. Après la naissance on peut reconnaître la dysmorphie faciale caractéristique : philtrum bombant, disparition de l'arc de Cupidon. Le retard mental et les troubles du comportement sont la règle.

Cocaïne

Elle provoque un excès de la vasoconstriction des vaisseaux fœtaux et placentaires. Les lésions induites sont de nature ischémique tant au niveau cérébral que sur l'ensemble du fœtus. Comme pour l'alcool, il peut être utile de rechercher des marqueurs biologiques de l'intoxication chez la mère ou le fœtus [56].

Acide rétinoïque

Il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse et au moins les 6 mois précédents [16]. En effet, il entraîne une anomalie de migration des cellules de la crête neurale, un retard de développement de la vésicule otique et une anomalie de développement des arcs branchiaux. L'embryopathie inclut une microtie, une anotie, une micrognathie, une fente palatine. La microcéphalie, l'agénésie du corps calleux et l'agénésie vermienne sont fréquentes.

Acide valproïque

Il est tératogène au premier trimestre de la grossesse [36]. Il provoque essentiellement des anomalies de fermeture du tube neural et des fentes labiopalatines. La dysmorphie faciale est reconnaissable après la naissance. Les troubles cognitifs et comportementaux sont fréquents. Le risque en est notablement diminué par acide folique [90].

Phénylcétonurie maternelle

La phénylcétonurie est une maladie récessive autosomique dépistée à la naissance. Un régime restreint en phénylalanine dans l'enfance permet un développement normal de l'enfant ainsi dépisté et traité. Devenus adultes, ces patients ne font plus de régime. Cependant, les femmes phénylcétonuriques doivent reprendre un régime rigoureux avant le début et durant toute la durée de leurs grossesses pour éviter d'intoxiquer leur fœtus [27]. La fœtopathie phénylcétonurique se voit cependant encore chez des femmes traitées dans l'enfance qui ont oublié de reprendre leur régime, ou qui n'y parviennent pas. L'hyperphénylalaninémie maternelle, même modérée (> 6 mg/100 ml, soit 360 mmol/l) intoxique l'embryon puis le fœtus. Elle peut entraîner des fausses couches à répétition, un RCIU, une microcéphalie fœtale, une malformation cardiaque [81].

Diabète maternel

Le glucose et les corps cétoniques sont des métabolites tératogènes. Le diabète non ou mal équilibré pendant le premier trimestre de la grossesse peut induire des malformations du système nerveux central. Les malformations les plus fréquentes sont les anomalies de fermeture du tube neural, le syndrome de régression caudale, les holoprosencéphalies, la microcéphalie. On rencontre aussi une augmentation des dilatations ventriculaires [3]. La glycosurie est donc un des éléments de surveillance systématique de la grossesse.

Signes d'appel

Ventriculomégalie

La ventriculomégalie (VM) a une définition échographique : il s'agit de l'élargissement du carrefour ventriculaire, mesuré en regard du plexus choroïde. Les abaques font que cet élargissement est jugé pathologique à partir de 10 mm à la 22e semaine de gestation. Le terme d'hydrocéphalie est réservé aux dilatations ventriculaires importantes, évolutives. Le diagnostic est fait à l'échographie, l'IRM fœtale n'étant utile que pour l'enquête étiologique. La VM n'est pas en soi une malformation cérébrale : c'est un signe d'appel qui doit conduire, d'une part, à une surveillance échographique régulière pour valider la dilatation du ou des ventricules, apprécier son évolutivité, la rapporter au diamètre biparietal, au PC et, d'autre part, à une enquête étiologique approfondie. Sa prévalence est de 0,5 à 2/1000 naissances. Il n'est pas possible de donner un pronostic global des VM car celui-ci dépend de l'existence ou non d'une étiologie ; en revanche les VM isolées, modérées (comprises entre 10 et 15 mm), stables ou résolutives pendant la grossesse dont les observations se sont multipliées occupent une place à part du fait d'un pronostic en règle favorable.

Dans près de deux tiers des cas, la dilatation ventriculaire résulte d'une malformation cérébrale, d'un processus clastique, infectieux, d'une anomalie chromosomique, que les moyens d'investigation habituels et ici particulièrement indispensables permettent de retrouver (échographie Doppler, IRM, caryotype fœtal, recherches virales, recherche d'allo-immunisation plaquettaire). Les malformations cérébrales le plus souvent responsables de dilatation ventriculaire sont les anomalies de fermeture du tube neural et en particulier les MMC, l'HPE et l'ACC. Les anomalies de la fosse postérieure, les anomalies étendues de la giration, les kystes arachnoïdiens peuvent tous s'accompagner de dilatation ventriculaire.

La sténose de l'aqueduc est évoquée devant une dilatation des ventricules latéraux et du troisième, alors que

le quatrième ventricule reste de taille normale. Cette sténose peut résulter d'une infection fœtale, d'une hémorragie intraventriculaire. Elle peut être congénitale, récessive autosomique ou liée à l'X. L'association d'une sténose de l'aqueduc à des pouces adductus chez le garçon avec agénésie du corps calleux est connue sous le nom d'hydrocéphalie liée à l'X : ce syndrome ainsi que les syndromes MASA, HSAS ou CRASH sont des affections alléliques liées à des mutations du gène *L1CAM* [83]. Le pronostic de cette anomalie est donc plutôt péjoratif si elle est syndromique, variable dans les autres étiologies [62].

Les atteintes cérébrales d'origine vasculaire, clastiques, peuvent entraîner une lésion cavitaire intraparenchymateuse communiquant ou non avec un ventricule (porencéphalie). Cette lésion survient dans la deuxième moitié de la grossesse. Les signes cliniques varient selon le siège et la taille de la cavité : signes focaux déficitaires (hémiplégie), épilepsie parfois très rebelle, retard mental. L'expression la plus sévère de ces processus clastiques est l'hydranencéphalie où la destruction concerne la quasi-totalité des hémisphères. À l'échographie anténatale, une porencéphalie peut se présenter comme une cavitation associée à une dilatation ventriculaire unilatérale, parfois rapidement croissante (porencéphalie soufflante) ; l'hydranencéphalie réalise un tableau d'hydrocéphalie majeure et les structures cérébrales restantes sont parfois difficiles à repérer.

Les dilatations ventriculaires peuvent se voir au cours d'infections fœtales (CMV, toxoplasme) qui doivent être systématiquement recherchées.

Enfin, le caryotype fœtal est indispensable.

Le pronostic anténatal des VM secondaires dépend de l'anomalie sous-jacente, de la taille de la dilatation ventriculaire et de son aspect évolutif. Il est globalement défavorable, mais chaque cas doit être discuté en fonction de l'anamnèse, des données des examens complémentaires, de l'évolution au cours de la surveillance [14]. Un consensus existe en revanche sur le danger de la chirurgie in utero (dérivation ventriculo-amniotique).

Les VM apparemment isolées représentent 15 à 22 p. 100 des VM diagnostiquées en anténatal. Les paramètres corrélés à un pronostic défavorable sont discutés (aspect des cornes frontales, épaisseur du manteau cortical en frontal, diamètre biparié tal, dimension des ventricules latéraux, surtout évolutivité de la dilatation).

Parmi ces VM apparemment isolées, il faut mettre à part les VM modérées, c'est-à-dire inférieures ou égales à 15 mm et stables ou résolutives. De nombreuses séries ont été rapportées depuis la publication de Gupta [47] confirmant l'évolution favorable de près de 80 à 90 p. 100 des enfants en termes de développement psychomoteur et de comportement [15, 26, 37, 60, 75] et certains auteurs considèrent même qu'une VM isolée inférieure à 12 mm doit être considérée comme une variante de la normale.

Microcéphalies

Pendant la vie fœtale, le diagnostic de microcéphalie est posé quand le périmètre crânien mesuré à l'échographie, ou le périmètre cérébral en IRM, est inférieur au troisième percentile [58]. La mesure du diamètre biparié tal (BIP) ne permet pas de porter le diagnostic, mais il est utile pour préciser la morphologie du crâne. Le pronostic de la microcéphalie diagnostiquée en prénatal est fonction de son étiologie. Si l'on peut globalement indiquer qu'il y a un risque important de déficience mentale lorsque le PC est mesuré et reste inférieur au troisième percentile, sa sévérité et les troubles neurologiques associés sont difficiles à préciser en période néonatale. Les aberrations chromosomiques comportent souvent une microcéphalie intégrée dans un syndrome polymalformatif. Les causes malformatives sont nombreuses : la microcéphalie est un signe d'appel faisant partie intégrante des holoprosencéphalies et des hypoplasies pontocérébelleuses. Elle est souvent associée à des troubles de la giration, une agénésie du corps calleux. Les microcéphalies vera, microcéphalies malformatives isolées, sont exceptionnellement dépistées car elles n'entraînent une diminution du périmètre crânien qu'au cours du troisième trimestre, voire après la naissance. Les causes infectieuses sont l'apanage des fœtopathies à CMV, toxoplasmose, rubéole et de la syphilis. Les microcéphalies sont liées à l'alcoolisme maternel, à la prise de toxique ou de médicaments, mais aussi à des maladies métaboliques maternelles (phénylcétonurie) ou fœtales (SLO, déficit en sérine). Les lésions ischémiques cérébrales pendant la vie fœtale entraînent généralement une microcéphalie. Le RCIU, lorsqu'il s'accompagne d'une microcéphalie inférieure au troisième percentile, est généralement de mauvais pronostic intellectuel, même si le retard de croissance est qualifié d'harmonieux ou proportionnel, sans disproportion entre la biométrie cérébrale et les autres mensurations fœtales. Enfin il ne faut pas méconnaître les traumatismes qui peuvent entraîner des microcéphalies par des lésions ischémiques et hémorragiques. La découverte d'une microcéphalie pendant la grossesse, si elle permet d'évoquer d'emblée un pronostic neurologique réservé, doit déclencher une enquête étiologique approfondie pour affiner celui-ci et rechercher les étiologies comportant une possible récurrence [98].

Les « petits signes » d'appel

Non neurologiques

Il s'agit de signes qui, isolés, sont sans grande signification, tels les *pieds bots varus équins*, une *dilatation pyélocalicielle modérée*, un *RCIU*, voire une *nuque retrouvée trop épaisse* au premier trimestre avec caryotype normal. En revanche, lorsque ces « petits signes » s'associent à une anomalie du pôle céphalique, permanente ou transitoire, certaine ou suspectée (doute sur une anomalie vermienne, sur un corps calleux un peu court ou dépourvu de bec), il faut craindre une atteinte plus globale et se méfier d'une anomalie cérébrale syndromique : la réalisation d'une FISH télomères – ou d'une CGH array – dans ces cas devrait être la règle.

L'*anasarque fœtoplacentaire non immunologique* peut être un marqueur de maladie lysosomiale fœtale avec une atteinte neurologique sévère [12]. Ce sont des maladies lysosomiales rares dans l'enfance qui sont les plus représentées pendant la vie fœtale : mucopolysaccharidoses de type IV, VII, I, gangliosidose à GM1, sialidoses et galactosialidoses, maladies de Gaucher, de Niemann-Pick A et C, de Farber et de Wolman et mucolipidose de type II. Ces maladies doivent être recherchées sur les prélève-

ments amniotiques quand le caryotype est normal et que l'anasarque ne fait pas la preuve de son étiologie [55]. L'existence d'une organomégalie, d'une hypokinésie fœtale, de lymphocytes vacuolés à la ponction de sang fœtal sont des arguments en faveur de ces étiologies.

Neurologiques

L'*immobilisme* et l'*hypokinésie* du fœtus sont des manifestations neurologiques fœtales qui peuvent être d'origine cérébrale, médullaire, nerveuse périphérique ou musculaire [30]. Ils se manifestent par une pauvreté ou une absence des mouvements fœtaux à plusieurs examens successifs. L'analyse des mouvements fœtaux comprend les mouvements des membres, les mouvements respiratoires, les mouvements oculaires et les mouvements de déglutition. Les immobilismes et hypokinésies fœtales s'accompagnent souvent d'un hydramnios du fait de troubles de la déglutition fœtale, d'arthrogrypose. Le pronostic est d'autant plus sévère que les troubles de la mobilité fœtale sont précoces et qu'il existe une séquence de déformation d'hypokinésie fœtale.

CONCLUSION

Le neuropédiatre a un rôle central lorsqu'un risque neurologique est mis en évidence pendant la vie fœtale [82]. Il doit préciser le diagnostic d'une anomalie dépistée pendant la grossesse et en déterminer le pronostic. Cependant, la démarche neuropédiatrique est réalisée sans accès direct au fœtus et la sémiologie sur laquelle il s'appuie pour informer les obstétriciens et les parents lui est fournie par l'histoire de la grossesse et les antécédents familiaux, les examens morphologiques, les prélèvements.

L'information sur l'histoire naturelle des pathologies et les possibilités thérapeutiques est indispensable pour aider les parents à prendre une décision. Ces données sont aussi nécessaires aux obstétriciens et à l'équipe des CPDPN qui doivent statuer sur la légitimité d'une éventuelle demande d'interruption de grossesse. L'action du neuropédiatre s'inscrit ainsi dans une démarche multidisciplinaire, associant obstétriciens, échographistes, radiologues, généticiens cliniciens, fœtopathologistes et neuropathologistes.

La qualité et la précision du dépistage prénatal sont en évolution constante du fait des progrès de l'imagerie prénatale et des outils de diagnostic biologique et génétique (biologie moléculaire et cytogénétique). La connaissance du devenir des anomalies dépistées pendant la vie fœtale progresse elle aussi très rapidement. Ces progrès imposent une rigueur diagnostique et le contrôle constant de l'information donnée en prénatal [9]. Pour ce faire, il appartient aux neuropédiatres de confronter les données prénatales à celles de l'examen neuropathologique en cas d'IMG et d'organiser un suivi prospectif systématique des enfants nés après diagnostic d'une pathologie neurologique, même si le développement semble normal. C'est à ce prix que l'on a pu et que l'on pourra « innocenter » certaines anomalies cérébrales (kystes, ventriculomégalies modérées…) ou au contraire renforcer la surveillance ou les examens dans d'autres cas pour affiner le pronostic (anomalies cérébelleuses par exemple).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bargalló N, Puerto B, De Juan C et al. Hereditary subependymal heterotopia associated with mega cisterna magna : antenatal diagnosis with magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, *20* : 86-89.
2. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology, 2005, *65* : 1873-1887.
3. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects : A population based case-controlled study. Pediatrics, 1990, *85* : 1-9.
4. Belhocine O, André C, Kalifa G, Adamsbaum C. Does asymptomatic septal agenesis exist ? A review of 34 cases. Pediatr Radiol, 2005, *35* : 410-418.
5. Bell BD, Stanko HA, Levine RL. Normal IQ in a 55-year-old with newly diagnosed rhombencephalosynapsis. Arch Clin Neuropsychol, 2005, *20* : 613-621.
6. Bendavid C, Dubourg C, Pasquier L et al. MLPA screening reveals novel subtelomeric rearrangements in holoprosencephaly. Hum Mutat, 2007, *28* : 1189-1197.
7. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M et al. Ultrasound Cytomegalovirus-related fetal brain lesions : comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol, 2008, *32* : 900-905.
8. Besser LM, Williams LJ, Cragan JD. Interpreting changes in the epidemiology of anencephaly and spina bifida following folic acid fortification of the U.S. grain supply in the setting of long-term trends, Atlanta, Georgia, 1968-2003. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007, *79* : 730-736.
9. Billette de Villemeur T. La place du pédiatre en prénatal. L'exemple de la consultation de neurologie fœtale. Arch Pédiatr, 2002, *9* : 945-946.
10. Blanluet-Gerard M, Patkaï J, Simon I et al. Prenatal skin edema mimicking a recurrence of meningo-encephalocele. Prenat Diagn, 2003, *23* : 173-175.
11. Boulet SL, Yang Q, Mai C et al. ; National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008, *82* : 527-532.
12. Bouvier R, Maire I. Diagnostic des maladies de surcharge lysosomiale à révélation fœtale. Ann Pathol, 1997, *17* : 277-280.
13. Brackley KJ, Farndon PA, Weaver JB et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis with intracerebral signs at 14 weeks' gestation. Prenat Diagn, 1999, *19* : 575-579.
14. Breeze AC, Alexander PM, Murdoch EM et al. Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomegaly. Prenat Diagn, 2007, *27* : 124-129.
15. Breeze AC, Dey PK, Lees CC et al. Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly. J Perinat Med, 2005, *33* : 236-240.
16. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, *32* : 315-331.
17. Bruner JP. Intrauterine surgery in myelomeningocele. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, *12* : 471-476.
18. Budde BS, Namavar Y, Barth PG et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. Nat Genet, 2008, *4* : 1113-1118.
19. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. Am J Obstet Gynecol, 2001, *184* : 1256-1262.
20. Campi A, Scotti G, Filippi M et al. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation : MR study of fetal brain and postnatal follow-up. Neuroradiology, 1996, *38* : 87-90.
21. Cassart M, Bosson N, Garel C et al. Fetal intracranial tumors : a review of 27 cases. Eur Radiol, 2008, *18* : 2060-2066.
22. Chadie A, Radi S, Trestard L et al ; Haute-Normandie Perinatal Network. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. Acta Paediatr, 2008 , *97* : 420-424.

23. Chen CP. Prenatal diagnosis, fetal surgery, recurrence risk and differential diagnosis of neural tube defects. Taiwan J Obstet Gynecol, 2008, *47* : 283-290.
24. Chiarello C. A house divided ? Cognitive functioning with callosal agenesis. Brain Language, 1980, *11* : 128-158.
25. Cho RC, Chu P, Smith-Bindman R. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of trisomy 18 based on serum screening. Prenat Diagn, 2009, *29* : 129-139.
26. Colitto F, Bianco F, Luciano R et al. Visual, motor and perceptual abilities at school age in children with isolated mild antenatal ventricular dilatation. Early Hum Dev, 2009, *85* : 197-200.
27. Committee on genetics. Maternal phenylketonuria. Pediatrics, 2008, *122* : 445-449.
28. David AL, Gowda V, Turnbull C, Chitty LS. The risk of recurrence of holoprosencephaly in euploid fetuses. Obstet Gynecol, 2007, *110* : 658-662.
29. Denis D, Chateil JF, Brun M et al. Schizencephaly : clinical and imaging features in 30 infantile cases. Brain Dev, 2000, *22* : 475-483.
30. DeVries JIP, Fong BF. Changes in fetal motility as a result of congenital disorders : an overview. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, *29* : 590-599.
31. Dhombres F, Nahama-Allouche C, Gelot A et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of polymicrogyria. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, *32* : 951-954.
32. DiPietro JA, Costigan KA, Cristofalo EA et al. Choroid plexus cysts do not affect fetal neurodevelopment. J Perinatol, 2006, *26* : 622-627.
33. Doherty D, Glass IA, Siebert JR et al. Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. Prenat Diagn, 2005, *25* : 442-447.
34. d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F et al. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, *75* : 873-878.
35. Duncan S. Teratogenis of sodium valproate. Curr Op Neurol, 2007, *20* : 175-180.
36. Eroglu E, Gökçil Z, Bek S et al. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. Acta Neurol Belg, 2008, *108* : 53-57.
37. Falip C, Blanc N, Maes E et al. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly : a series of 101 cases. Pediatr Radiol, 2007, *37* : 981-989.
38. Fernandes M, Hébert JM. The ups and downs of holoprosencephaly : dorsal versus ventral patterning forces. Clin Genet, 2008, *73* : 413-423.
39. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B et al. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome : two new cases and review of the literature. Pediatr Neurol, 2009, *40* : 58-62.
40. Fratelli N, Papageorghiou AT, Prefumo F et al. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. Prenat Diagn, 2007, *27* : 512-517.
41. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia, 2003, *44 (Suppl. 3)* : 4-13.
42. Fuchs F, Moutard ML, Blin G et al. Prenatal and postnatal follow-up of a fetal interhemispheric arachnoid cyst with partial corpus callosum agenesis, asymmetric ventriculomegaly and localized polymicrogyria. Case report. Fetal Diagn Ther, 2008, *24* : 385-388.
43. Garel C, Azarian M, Lasjaunias P, Luton D. Pial arteriovenous fistulas : dilemmas in prenatal diagnosis, counseling and postnatal treatment. Report of three cases. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, *26* : 293-296.
44. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. Am J Obstet Gynecol, 2008, *199* : 285.
45. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. N Engl J Med, 2006, *354* : 1489-1496.
46. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol, 2008, *198* : 380.
47. Gupta JK, Bryce FC, Lilford RJ. Management of apparently isolated fetal ventriculomegaly. Obstet Gynecol Surv, 1994, *49* : 716-721.
48. Ickowitz V, Eurin D, Rypens F et al. Prenatal diagnosis and postnatal follow-up of pericallosal lipoma : report of seven new cases. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, *22* : 767-772.
49. Imataka G, Yamanouchi H, Arisaka O. Dandy-Walker syndrome and chromosomal abnormalities. Congenit Anom (Kyoto), 2007, *47* : 113-118.
50. Isapof A, Kieffer-Renaud V, Sacco S et al. Impact du dépistage anténatal des agénésies du corps calleux sur le devenir des grossesses. Étude de 155 cas de 2000 à 2006. Arch Fr Ped, 2009 (en cours).
51. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. J Med Genet, 2005, *42* : 369-378.
52. Johnson MP, Gerdes M, Rintoul N et al. Maternal-fetal surgery for myelomeningocele : neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. Am J Obstet Gynecol, 2006, *194* : 1145-1150 ; discussion 1150-1152.
53. Kim TH, Joh JH, Kim MY et al. Fetal pericallosal lipoma : US and MR findings. Korean J Radiol, 2002, *3* : 140-143.
54. Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N et al. Dandy-Walker malformation : prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv Syst, 2003, *19* : 7-8.
55. Kooper A, Janssens PMW, de Groot A et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. Clinica Chimica Acta, 2006, *371* : 176-182.
56. Koren G, Hutson J, Gareri J. Novel methods for the detection of drug and alcohol exposure during pregnancy : implications for maternal and child health. Clin Pharmacol Ther, 2008, *83* : 631-634.
57. Koren G, Nulman I, Chudley AE, Loocke C. Fetal alcohol spectrum disorder. CMAJ, 2003, *169* : 1181-1185.
58. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN et al. Microcephaly : an epidemiologic analysis. Am J Obstet Gynecol, 2003, *188* : 1484-1490.
59. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. Eur J Pediatr, 2006, *165* : 773-778.
60. Laskin MD, Kingdom J, Toi A et al. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly : a systematic review. J Matern Fetal Neonat Med, 2005, *18* : 289-298.
61. Lepinard C, Coutant R, Boussion F et al. Prenatal diagnosis of absence of the septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, *25* : 73-75.
62. Levitsky DB, Mack LA, Nyberg DA et al. Fetal aqueductal stenosis diagnosed sonographically : how grave is the prognosis ? AJR Am J Roentgenol, 1995, *164* : 725-730.
63. Long A, Moran P, Robson S. Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. Prenat Diagn, 2006, *26* : 707-710.
64. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. Euro Surveill, 2009, *14* : 26-32.
65. McNay DE, Turton JP, Kelberman D et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab, 2007, *92* : 691-697.
66. Malinger G, Lev D, Ben Sira L et al. Congenital periventricular pseudocysts : prenatal sonographic appearance and clinical implications. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, *20* : 447-451.
67. Malinger G, Lev D, Zahalka N et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain : the spectrum of sonographic findings. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, *24* : 28-32.
68. Martinez-Lage JF, Garcia Santos JM, Poza M et al. Neurosurgical management of Walker-Warburg syndrome. Childs Nerv Syst, 1995, *11* : 145-153.
69. Merzoug V, Flunker S, Drissi C et al. ; Multicentric study of the GRRIF (Groupe de Recherche Radiopédiatrique en Imagerie Fœtale), part of SFIPP (Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Prénatale). Dural sinus malformation (DSM) in

fetuses. Diagnostic value of prenatal MRI and follow-up. Eur Radiol, 2008, *18* : 692-699.
70. Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar development and disease. Curr Opin Neurobiol, 2008, *18* : 12-19.
71. Mitra AG, Dickerson C. Central nervous system tumor with associated unilateral ventriculomegaly : unusual prenatal presentation of subsequently diagnosed tuberous sclerosis. J Ultrasound Med, 2000, *19* : 651-654.
72. Morris-Rosendahl DJ, Najm J, Lachmeijer AM et al. Refining the phenotype of alpha-1a Tubulin (TUBA1A) mutation in patients with classical lissencephaly. Clin Genet, 2008, *74* : 425-433.
73. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J et al. Agenesis of corpus callosum : prenatal diagnosis and prognosis. Childs Nerv Syst, 2003, *19* : 471-476.
74. Moutard ML, Moutel G, François I et al. Prenatal diagnosis of cerebral malformation with an uncertain prognosis : a study concerning couple's information and consequences on pregnancy. Ann Genet, 2004, *47* : 41-51.
75. Moutard ML, Sacco S, Kieffer F et al. Pronostic des ventriculomégalies fœtales modérées et isolées. Médecine Fœtale et Échographie en Gynécologie, 2004, *58* : 23-27.
76. Patni S, Thomas N, Mansour M, Beattie B. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology – a case of hemimegalencephaly. Prenat Diagn, 2006, *26* : 1089-1097.
77. Paul LK, Brown WS, Adolphs R et al. Agenesis of the corpus callosum : genetic, developmental and functional aspects of connectivity. Nat Rev Neurosci, 2007, *8* : 287-299.
78. Pilu G, Sandri F, Perolo A et al. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum : a survey of 35 cases. Ultrasounds Obstet Gynecol, 1993, *3* : 318-329.
79. Poretti A, Alber FD, Bürki S et al. Cognitive outcome in children with rhombencephalosynapsis. Eur J Paediatr Neurol, 2009, *13* : 28-33.
80. Poulose T, Tsepov D, Fox R. Familial exencephaly – anencephaly sequence and translocation. J Obstet Gynaecol, 2007, *27* : 317-318.
81. Rouse B, Matalon R, Koch R et al. Maternal phenylketonuria syndrome : Congenital heart defects, microcephaly and developmental outcomes. J Pediatr, 2000, *136* : 57-61.
82. Scher MS. Fetal neurologic consultations. Pediatr Neurol, 2003, *29* : 193-202.
83. Silan F, Ozdemir I, Lissens W. A novel L1CAM mutation with L1 spectrum disorders. Prenat Diagn, 2005, *25* : 57-59.
84. Sohn C, Gast AS, Krapfl E. Isolated fetal choroid plexus cysts : not an indication for genetic diagnosis ? Fetal Diagn Ther, 1997, *12* : 255-259.
85. Stemp-Morlock G. Reproductive health : Pesticides and anencephaly. Environ Health Perspect, 2007, *115* : A78.
86. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. Pediatrics, 2000, *106* : 677-683.
87. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis : a meta-analysis of individual patients' data. Lancet, 2007, *369 (9556)* : 115-122.
88. Thangavelu M, Frolich G, Rogers D. Partial duplication 2p as the sole abnormality in two cases with anencephaly. Am J Med Genet, 2004, *124* : 170-172.
89. Thauvin-Robinet C, Callier P, Laurent N et al. Syndromic encephalocele in a fetal case with a 1p35-pter deletion and a 14q32-qter duplication inherited from a maternal balanced translocation. Prenat Diagn, 2007, *27* : 555-559.
90. Tomson T, Battino D. Pregnancy and epilepsy : what should we tell our patients ? J Neurol, 2009, Mar 1.
91. Tsuneda SS, Torres FR, Montenegro MA et al I. A new missense mutation found in the FLNA gene in a family with bilateral periventricular nodular heterotopia (BPNH) alters the splicing process. J Mol Neurosci, 2008, *35* : 195-200.
92. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N et al. Pronostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum. Am J Obstet Gynecol, 1994, *170* : 753-758.
93. Verloes A, Elmaleh M, Gonzales M et al. Genetic and clinical aspects of lissencephaly. Rev Neurol (Paris), 2007, *163* : 533-547.
94. Villard L, Nguyen K, Cardoso C et al. A locus for bilateral perisylvian polymicrogyria maps to Xq28. Am J Hum Genet, 2002, *70* : 1003-1008.
95. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. Neuroradiology, 2004, *46* : 368-373.
96. Wester K. Peculiarities of intracranial arachnoid cysts : location, sidedness, and sex distribution in 126 consecutive patients. Neurosurgery, 1999, *45* : 775-779.
97. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A et al. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity : 1995-2002. Pediatrics, 2005, *116* : 580-586.
98. Woods CG. Human microcephaly. Curr Opin Neurobiol, 2004, *14* : 112-117.
99. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M et al. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, *31* : 417-720.

11

TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

J. GRILL, T. ROUJEAU, K. BOUCHIREB, C. DUFOUR et M. ZERAH

GÉNÉRALITÉS

Épidémiologie

Les leucémies et les tumeurs du système nerveux central (SNC) représentent plus de la moitié des cancers de l'enfant. Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant et la principale cause de décès par cancer chez ce dernier. Selon les données du Registre national des tumeurs solides de l'enfant (http://www.chu-nancy.fr/rntse/), elles constituent plus du tiers de ces tumeurs avec une incidence annuelle de l'ordre de 30 cas/million d'enfants pour les années 2000-2003. Elles représentent aussi 20 p. 100 des urgences neurochirurgicales. L'incidence diminue légèrement avec l'âge et le ratio ajusté des tumeurs du SNC est deux fois plus important chez le nourrisson que chez l'enfant plus grand. Mais entre 10 et 14 ans, les tumeurs cérébrales redeviennent le cancer le plus fréquent. Cette incidence ne semble pas se modifier au cours du temps depuis les années 1990 (période où l'IRM devient utilisable en pratique courante). Des données épidémiologiques précises, notamment sur le plan anatomopathologique, sur les années 2004-2006 viennent d'être publiées par la base de données de la banque française des tumeurs cérébrales [6] : sur les 1 017 cas colligés, il y avait 52 p. 100 de gliomes, 31 p. 100 de tumeurs neurectodermiques et d'épendymomes, 5 p. 100 de craniopharyngiomes et 3 p. 100 à chaque fois de tumeurs germinales, de méningiomes et de neurinomes.

Le groupe des tumeurs du SNC est très hétérogène sur le plan de la survie car le pronostic dépend à la fois de la localisation (et donc des possibilités chirurgicales) et de l'histologie (et donc de l'efficacité des traitements adjuvants). La moitié des tumeurs du SNC sont des tumeurs gliales. La survie à 5 ans est par exemple proche de 0 p. 100 pour les gliomes malins infiltrants du tronc, et de plus de 80 p. 100 pour les gliomes de bas grade des voies optiques [40].

En dehors de l'irradiation et des syndromes de prédisposition, il existe très peu de facteurs de risque indiscutables et ils n'expliquent probablement qu'un très faible pourcentage des cas. Les principaux syndromes prédisposants sont décrits dans le Tableau 11-I. Les enquêtes épidémiologiques ont étudié de multiples facteurs environnementaux mais les résultats ne sont pas toujours reproductibles et le risque relatif rarement supérieur à 2. Le risque de tumeur cérébrale a été rapporté comme accru dans les circonstances suivantes : exposition parentale aux pesticides [116], exposition alimentaire aux nitrosoamines qui se transforment en un carcinogène de type nitrosourée (viande de salaison) [25], exposition paternelle à une chaleur excessive (sauna) dans les trois mois précédant la grossesse [15], antécédent d'avortement maternel pour les tumeurs gliales [63], poids de naissance élevé pour les tumeurs gliales [110], consommation maternelle de café ou de thé [78], exposition aux traitements antirétroviraux pendant la grossesse [9]. Les téléphones portables, les lignes à haute tension et le tabagisme parental ne peuvent pour l'instant pas être retenus comme facteur de risque compte tenu des résultats contradictoires dans la littérature.

Tableau 11-I. – Principaux syndromes de prédisposition aux tumeurs du SNC.

Syndrome	*Tumeur cérébrale*	*Transmission*	*Locus Chromosome*	*Gène*	*Signes à rechercher*
Neurofibromatose type 1	Gliomes des voies optiques Astrocytome Méningiomes	Autosomique dominante	17q11.2	*NF1*	Taches café-au-lait Neurofibrome plexiforme Nodule irien de Lisch Lésions squelettiques
Neurofibromatose type 2	Méningiomes Épendymomes Neurinomes de l'acoustique	Autosomique dominante	22q12.2	*NF2*	Opacités cristalliniennes Neurofibromes Hamartomes rétiniens
Sclérose tubéreuse de Bourneville	Épendymomes Astrocytomes à cellules géantes Tubers corticaux	Autosomique dominante	16p13 9q34	*TSC1* *TSC2*	Taches achromiques Angiofibromes faciaux Épilepsie, retard mental Atteinte rétinienne Rhabdomyomes cardiaques Angiomyolipomes rénaux
Maladie de von Hippel-Lindau	Hémangioblastome cérébelleux	Autosomique dominante	3p25-p26	*VHL*	Hémangioblastome rétinien Cancer du rein à cellules claires Tumeurs neuroendocrines du pancréas
Rétinoblastome héréditaire	Pinéaloblastome Gliome malin		13q14	*RB1*	
Ataxie télangiectasie	Prolifération lymphoïde du SNC	Autosomique récessive	11q22.3 11q21		Télangiectasies cutanéo-muqueuses Déficit immunitaire Atteinte pulmonaire
Syndrome de Turcot	Médulloblastome	Autosomique dominante	5q21-q22	*APC*	Polypose colique familiale
Syndrome de Gorlin	Médulloblastome desmoplasique Méningiomes	Autosomique dominante	9q22.3-q31	*PTCH*	Dysmorphie faciale avec macrocéphalie Naevus basocellulaire Kystes des mâchoires Anomalies du squelette
NEM1 ou syndrome de Wermer	Adénomes hypophysaires	Autosomique dominante	11q13	*MEN1*	Adénomes parathyroïdes Tumeurs endocrines du pancréas
Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes	ATRT Schwannomes Méningiomes	Autosomique dominante	22q	*hSNF5/ INI1*	Tumeurs rhabdoïdes extracérébrales
Médulloblastomes familiaux	Medulloblastomes desmoplasiques		10q24.3	*SUFU*	
Syndrome de Rubinstein-Taybi	Médulloblastomes Gliomes Méningiomes	Sporadique	16p13.3 22q13	*CBP* *EP300*	Microcéphalie Dysmorphie Pouces larges Constipation
Syndrome de Fanconi	Médulloblastome Astrocytome	Autosomique récessive		*BRCA2*	Malformations du squelette Hyperpigmentation Anomalies génitales et cardiaques
Syndrome de Cowden	Lhermitte-Duclos (gangliocytome dysplasique du cervelet) Méningiomes	Autosomique dominante	10q23.2	*PTEN*	Hamartomes disséminés Macrocéphalie Papillomatose orale Kératose palmoplantaire
Syndrome de Li-Fraumeni	Gliomes malins PNET Carcinomes des plexus choroïdes	Autosomique dominante	17p13.1	*P53*	Sarcomes ou autres cancers chez apparentés du 1er ou 2e degré

Principes de neuropathologie

La classification de l'OMS a été développée pour les tumeurs gliales de l'adulte. La complexité de ces pathologies, notamment chez l'enfant, ne réussit pas toujours à entrer dans le carcan de cette classification. Celle-ci est régulièrement mise à jour et de nouvelles entités sont décrites à chaque fois [62]. Habituellement, les tumeurs sont décrites selon le type cellulaire prédominant et gradées de I à IV, de la plus bénigne à la plus maligne. D'autres types de classification existent, comme celle de Sainte-Anne basée sur la structure spatiale des tumeurs, mais elles ne sont pas universellement reconnues [23]. La complexité du diagnostic nécessite souvent le recours à de multiples immunohistochi-

mies à la recherche de marqueurs diagnostiques : GFAP et Olig2 pour les tumeurs gliales, synaptophysine et NeuN pour les tumeurs neurectodermiques, EMA pour les tumeurs épithéliales et les épendymomes… La prolifération est mesurée selon un index de marquage obtenu avec un anticorps ciblant une protéine du cycle cellulaire, MIB-1 ou Ki-67. Un index supérieur à 10 p. 100 fait en général craindre une évolution rapide, mais ce chiffre doit être nuancé selon le degré d'infiltration tumorale dans le prélèvement analysé et l'âge du patient car les tumeurs des nourrissons peuvent avoir un index de prolifération élevé même lorsqu'elles sont bénignes. Parfois l'avis d'un comité d'experts sera demandé, surtout dans le cas de l'inclusion du patient dans un protocole thérapeutique spécifique.

On décrira en simplifiant les tumeurs gliales (astrocytomes, oligodendrogliomes, oligo-astrocytomes et épendymomes), les tumeurs neurectodermiques primitives ou PNET (médulloblastomes, pinéaloblastomes, épendymoblastomes), les tumeurs germinales malignes (tératomes, germinomes, tumeurs mixtes sécrétantes), les tumeurs des plexus choroïdes (papillomes et carcinomes), les craniopharyngiomes, les méningiomes, les sarcomes et les tumeurs atypiques tératoïdes et rhabdoïdes. De nombreuses autres tumeurs sont répertoriées mais elles sont rares et surtout considérées comme des diagnostics différentiels. Si le type de présentation clinique et les possibilités neurochirurgicales dépendent de la localisation tumorale, la stratégie du traitement adjuvant sera grandement guidée par le type histologique de la tumeur.

Principes de biologie

La cause des tumeurs cérébrales de l'enfant est le plus souvent inconnue et bien souvent on considère que le cancer est un phénomène stochastique pouvant survenir spontanément dans une cellule à la suite d'une mitose anormale. Selon deux théories qui s'opposent depuis près de vingt ans, l'origine supposée des tumeurs se situe au niveau d'un progéniteur déjà engagé ou d'un précurseur commun indifférencié (cellule souche tumorale). La première hypothèse, défendue par Rubinstein, stipule que les tumeurs sont différentes selon leur siège, même si elles sont similaires sur le plan histologique. Ainsi, il semble exister des propriétés biologiques attachées à la localisation tumorale dans le SNC indépendamment de l'histologie. La seconde hypothèse, soutenue par Lucy Rorke dans son concept de tumeur neurectodermique primitive (PNET), indique que ces tumeurs naissent d'une cellule plus primitive, aujourd'hui définie comme la cellule souche tumorale. Dans certains cas, une dédifférenciation a pu être obtenue in vitro à partir d'un astrocytome mature vers une cellule progénitrice ayant des propriétés de cellule souche [98] ; ces cellules tumorales deviennent alors très sensibles à la transformation maligne [26]. Cela pourrait représenter une voie d'oncogenèse alternative à partir de cellules déjà engagées dans la maturation qui se dédifférencient avant de se transformer (Figure 11-1). Les travaux réalisés dans de nombreux laboratoires suggèrent que les tumeurs cérébrales sont organisées en une hiérarchie de cellules reposant sur une fraction de cellules tumorales ayant des propriétés de cellules souches (autorenouvellement et totipotence notamment). Ces cellules ont été décrites comme résistantes aux thérapeutiques conventionnelles comme l'irradiation [4] ou la chimiothérapie [61], alors que les agents différenciants peuvent être plus efficaces. Dans l'initiation et le développement des tumeurs cérébrales, outre les cellules souches tumorales, le microenvironnement joue un rôle très important. Par exemple, dans les modèles murins de gliome des voies optiques, les tumeurs ne se développent que dans un contexte de perte d'hétérozygotie du gène NF1 dans les cellules du microenvironnement cérébral [3]. À cet égard, les cellules du cerveau des enfants sont soumises à de nombreux facteurs de croissance, surtout dans la prime enfance, et cela pourrait expliquer la plus grande agressivité des tumeurs chez les plus jeunes.

De plus en plus fréquemment, les données biologiques sont incorporées dans le diagnostic ou le pronostic des tumeurs cérébrales, même si l'histologie est toujours considérée en priorité. Les techniques utilisées sont :

– l'hybridation fluorescente in situ (FISH) pour rechercher des pertes, des gains ou des amplifications

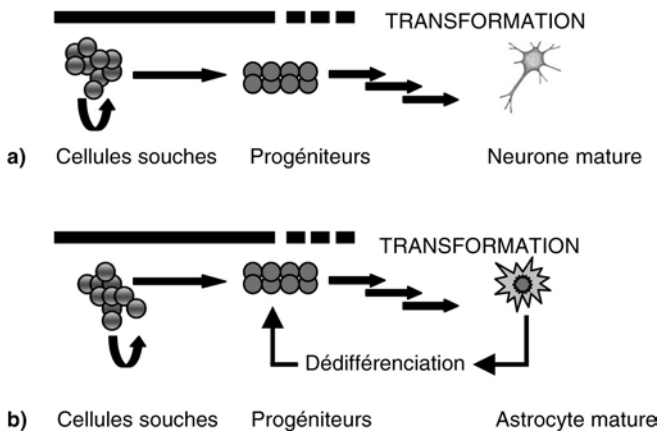


FIGURE 11-1. – Oncogenèse **a)** du médulloblastome, **b)** de l'astrocytome.

chromosomiques à l'aide d'une sonde marquée spécifique d'un segment de chromosome donné ;

– l'hybridation génomique comparative par microarray (CGH-array) qui reste néanmoins réservée aux protocoles de recherche pour analyser l'ensemble des déséquilibres chromosomiques ;

– la recherche de mutations oncogéniques spécifiques comme celles de la bêtacaténine dans certains médulloblastomes, ou du gène hSNF5/INI1 dans les tumeurs atypiques tératoïdes et rhabdoïdes.

Enfin, une meilleure connaissance des voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse de ces tumeurs nous permet maintenant de développer des traitements ciblés pour bloquer certains processus liés à la survie et à la prolifération des tumeurs. Le cas échéant, ces approches ciblées seront décrites dans les paragraphes se rapportant à une tumeur précise.

Principes de radiologie

L'IRM est maintenant devenue un examen indispensable pour confirmer et préciser le diagnostic d'une tumeur cérébrale ou médullaire. Bien que certaines lésions puissent être difficilement visualisables sur le scanner car elles se différencient mal du parenchyme tumoral normal, la plupart des tumeurs sont aisément diagnosticables par cet examen. De réalisation plus simple, sans sédation ni anesthésie, le scanner reste un examen de débrouillage indispensable s'il est réalisé avec injection de produit de contraste, ce d'autant qu'il apporte des informations diagnostiques qu'on ne peut obtenir par l'IRM (calcifications fréquemment associées à certaines histologies comme le craniopharyngiome, ou hyperdensité de la tumeur par rapport au parenchyme normal suggérant une tumeur maligne).

Certaines séquences IRM peuvent être utiles comme les séquences de tenseurs de diffusion pour déterminer le passage de faisceaux nerveux au voisinage de la tumeur dans le cadre du bilan préchirurgical, ou les séquences de perfusion et de perméabilité pour déterminer l'agressivité de la tumeur. La spectroscopie IRM permet l'analyse des métabolites du tissu cérébral (choline, N-acétylaspartate, créatine, lipides) ; la modification des rapports de ces différents pics peut donner des indications diagnostiques préopératoires ou permettre de suivre l'évolution des tumeurs sous traitement. Ces techniques restent cependant réservées aux centres spécialisés.

L'artériographie n'est utile que dans le cas de tumeurs hypervascularisées susceptibles d'être embolisées (carcinomes des plexus choroïdes, hémangioblastomes ou méningiomes).

Prise en charge initiale

Le diagnostic d'une tumeur cérébrale est souvent difficile chez l'enfant si bien que le délai moyen est en général de plusieurs mois – 20 semaines dans l'étude d'Edgeworth en 1996 au Royaume-Uni [31]. Les symptômes pris dans leur ensemble sont souvent évocateurs du diagnostic mais ils peuvent ne pas être constants ou progressifs. Ce sont les signes d'allure psychiatrique ou les signes digestifs qui sont les pièges les plus fréquents. Le diagnostic erroné de migraine est suspecté près d'une fois sur trois quand le symptôme initial de la tumeur est une céphalée. Cependant, une augmentation progressive de leur fréquence et de leur intensité, leur apparition nocturne réveillant l'enfant et le caractère rebelle aux antalgiques doivent faire évoquer l'origine tumorale des céphalées, surtout si elles ne sont pas isolées. Une récente métaanalyse de la littérature par l'équipe de Nottingham [113] a montré que les symptômes les plus fréquents sont : les céphalées (33 p. 100), les nausées et les vomissements (32 p. 100), les troubles de l'équilibre et de la coordination (27 p. 100) et un œdème papillaire (17 p. 100).

Chez les jeunes enfants et les nourrissons, le symptôme le plus fréquent est l'augmentation du périmètre crânien (41 p. 100).

Les douleurs dorsales, une scoliose, une faiblesse d'un membre ou des troubles sphinctériens orientent vers une tumeur de moelle.

La perte ou la prise de poids, l'augmentation du périmètre crânien, les troubles de la croissance, des troubles visuels ou une puberté précoce sont des symptômes plus inhabituels qui doivent néanmoins faire évoquer une tumeur cérébrale.

Lorsque le diagnostic d'une tumeur cérébrale est fait (9 fois sur 10 le scanner suffit), un transfert en milieu neurochirurgical est en général réalisé rapidement. Pour le conditionnement adéquat du patient, il est indiqué de tenir compte du risque d'aggravation secondaire. Un transfert médicalisé (SAMU) sera justifié en cas de convulsion(s), d'hydrocéphalie active, de signes méningés ou de troubles de la conscience. En cas de signes d'hypertension intracrânienne (HTIC), il importe de maintenir une bonne tension artérielle, d'éviter le stress, de lutter contre l'œdème cérébral par une bonne oxygénation, une position légèrement surélevée de la tête, des médicaments anti-œdémateux de type corticoïdes et si besoin une perfusion de mannitol. Il n'est pas toujours possible de prédire la vitesse d'évolution de l'HTIC qui se fait souvent par à-coups, mais tout doit être fait pour que le transfert soit le plus rapide possible en cas de signes d'HTIC. Ceux-ci peuvent être frustes surtout chez les nourrissons et c'est alors sur la présence d'une hydrocéphalie au scanner que l'HTIC sera suspectée.

Même si la lenteur d'installation des signes cliniques (délai supérieur ou égal à 2 mois) est indicateur d'une tumeur bénigne, ces lésions, surtout si elles sont kystiques, peuvent entraîner une décompensation rapide et un engagement cérébral ou amygdalien.

TUMEURS DE LA FOSSE POSTÉRIEURE

Les tumeurs de la fosse postérieure sont découvertes le plus souvent (75 p. 100 des cas) devant des signes d'HTIC (céphalées, vomissements, plus rarement convulsions) causés par une hydrocéphalie obstructive à cause du blocage du 4^{e} ventricule. L'œdème au fond d'œil peut manquer. Les autres signes fréquemment retrouvés sont une instabilité à la station debout ou une marche instable en rapport avec un syndrome cérébelleux (60 p. 100 des cas). L'atteinte des paires crânien-

nes ou un déficit moteur indiquent une atteinte du tronc cérébral. L'état général peut être altéré avec déshydratation en raison des vomissements et d'une éventuelle anorexie. Une fois sur trois, une régression psychomotrice ou des difficultés scolaires peuvent s'associer au tableau et faire errer le diagnostic vers des troubles psychologiques.

Astrocytome pilocytique du cervelet

Épidémiologie

Approximativement 10 à 15 p. 100 de toutes les tumeurs cérébrales et 25 à 35 p. 100 des tumeurs de la fosse postérieure de l'enfant sont des astrocytomes pilocytiques juvéniles du cervelet. L'âge moyen au diagnostic, de l'ordre de 8 ans, est légèrement plus élevé que pour les autres tumeurs de la fosse postérieure.

Symptômes et signes cliniques particuliers

Des douleurs de la nuque, un torticolis ou des vertiges sont parfois rapportés comme signes révélateurs.

Diagnostic

Au scanner, ces lésions apparaissent typiquement comme des lésions kystiques hémisphériques spontanément hypodenses, contrairement aux tumeurs malignes. Habituellement, il existe une partie charnue en périphérie du kyste ou un nodule mural. Si le 4e ventricule ou l'aqueduc sont comprimés, une hydrocéphalie active peut exister (Figure 11-2). Un engagement amygdalien est un facteur de gravité imposant un geste chirurgical en urgence. La partie charnue prend fortement le contraste mais la paroi du kyste pas toujours.

L'IRM permet de mieux préciser les rapports de la lésion avec le 4e ventricule, les pédoncules cérébelleux ou le vermis. Les formes intéressant partiellement le tronc cérébral sont dites transitionnelles et ne sont pas toujours d'aussi bon pronostic que les formes hémisphériques pures [75].

Anatomie pathologique et biologie

Habituellement, l'examen histologique est assez typique avec un aspect biphasique fait de tissu glial lâche microkystique et de tissu plus compact contenant des fibres de Rosenthal. Même si une prolifération vasculaire peut être rencontrée, il n'y a en général pas de signes de malignité [62]. L'immunohistochimie est très positive pour la GFAP et un index de marquage MIB-1 supérieur à 5 p. 100 peut indiquer un comportement plus agressif [13].

Jusqu'à récemment, très peu de données existaient sur l'oncogenèse de ces tumeurs. Mais plusieurs études en CGH-array viennent de montrer la fréquence d'une duplication de l'oncogène *BRAF* qui pourrait devenir une cible thérapeutique intéressante [77].

Traitement

Habituellement, la tumeur ne siège pas dans le 4e ventricule mais elle peut le comprimer. En cas d'engagement amygdalien, de compression du tronc cérébral ou de troubles de la conscience, une intervention d'urgence s'impose. Dans certains cas, on peut discuter une ponction du

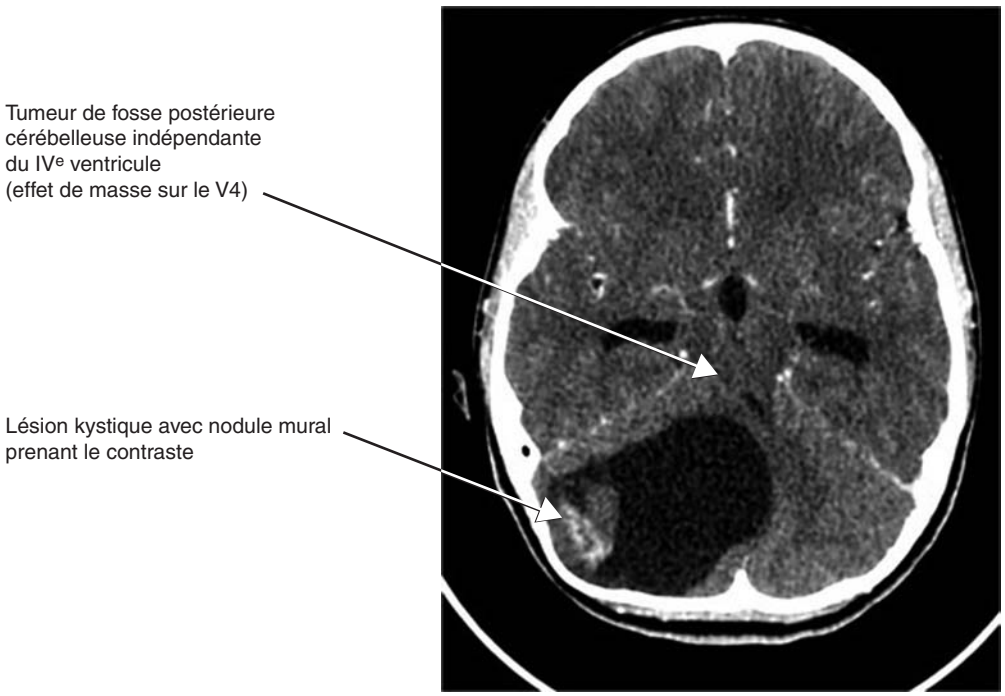


FIGURE 11-2. – Astrocytome pilocytique de la fosse postérieure.

kyste pour décomprimer la fosse postérieure. En général cependant, la chirurgie n'est pas différée car les traitements anti-œdémateux sont peu efficaces.

Le but de la chirurgie est la résection complète de la tumeur même si elle doit être réalisée en deux temps. Un traitement complémentaire (chimiothérapie chez les enfants de moins de 10 ans et radiothérapie chez les plus grands) est rarement indiqué, sauf lorsqu'une chirurgie complète n'est pas envisageable.

Pronostic et qualité de vie

Le risque de rechute locale est inférieur à 10 p. 100 en cas de chirurgie complète et de près de 30 p. 100 en cas de chirurgie subtotale. L'infiltration du tronc cérébral, souvent associée à une résection subtotale, est le facteur de risque principal d'une moins bonne survie sans récidive [75]. Une régression d'un éventuel résidu est possible. Le devenir fonctionnel est bon en général avec près de 90 p. 100 des patients pouvant mener une vie normale, mais des déficits modérés sont rencontrés chez près de 20 p. 100 des patients. Une récente étude nord-américaine a montré un risque accru de troubles cognitifs ou adaptatifs chez les enfants traités pour un astrocytome du cervelet sans que la localisation de la tumeur ait une quelconque influence [8]. À long terme, le devenir des patients n'est pas toujours aussi favorable qu'on l'imagine habituellement et la qualité de vie qu'ils décrivent est significativement plus mauvaise que celle des témoins, notamment pour la socialisation.

Médulloblastome

Épidémiologie

Le médulloblastome est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant, avec près de 25 p. 100 des cancers du SNC avant l'âge de 15 ans. Cette tumeur existe de la naissance à l'âge adulte inclus mais les cas sont généralement diagnostiqués entre 5 et 10 ans. La majorité des séries rapportent une prédominance masculine de l'ordre de 2 : 1. La plupart des cas sont sporadiques mais des formes familiales ont été rapportées, notamment dans le cadre d'un syndrome de Gorlin (*voir* Tableau 11-I).

Symptômes et signes cliniques

Chez les nourrissons, le médulloblastome est souvent découvert lors d'une régression psychomotrice qui est parfois présente plusieurs mois avant que d'autres signes de tumeur de la fosse postérieure soient évidents. Lorsqu'on interroge les parents sur le niveau de développement psychomoteur prémorbide maximal atteint par l'enfant avant les signes de la maladie, on constate très souvent un retard psychomoteur préalable au diagnostic [2]. Certaines observations cliniques et les modèles animaux de médulloblastomes suggèrent que cette tumeur peut se développer sur une anomalie de l'embryogenèse du cervelet (*voir* ci-dessous). L'augmentation du périmètre crânien est fréquemment présente elle aussi chez les nourrissons.

Les signes méningés peuvent être au premier plan et sont alors fortement évocateurs d'une forme métastatique. Les métastases extranévraxiques des tumeurs cérébrales sont exceptionnelles mais ne se rencontrent pratiquement que dans les médulloblastomes ; elles se révèlent par des douleurs osseuses dues à l'envahissement ostéomédullaire.

Diagnostic

Au scanner, le médulloblastome se présente comme une tumeur hyperdense, rarement calcifiée (10 p. 100 des cas). Un aspect kystique peut se voir mais plus rarement que dans les astrocytomes pilocytiques. La prise de contraste est en général très nette et homogène. L'hydrocéphalie est présente dans plus de 80 p. 100 des cas.

L'IRM permet de mieux préciser l'extension de la tumeur vers les trous de Lushka ainsi que les métastases. Une exploration complète de l'encéphale et de la moelle épinière jusqu'au cul-de-sac dural est obligatoire avant tout geste chirurgical. Les séquences T2 peuvent être utiles lorsque la tumeur ne prend pas le contraste dans son ensemble (Figure 11-3). Elle permet d'analyser les rapports avec le tronc cérébral qui peut être infiltré. L'extension de la maladie est décrite selon la classification de Chang qui tient compte de l'extension locale de la tumeur et du siège des métastases (Figure 11-4). Cette classification a été décrite initialement en 1959, avant l'avènement du scanner et de l'IRM. Plus récemment, nous avons individualisé les formes métastatiques selon leur aspect nodulaire ou linéaire, les premières étant de meilleur pronostic que les secondes [28].

Anatomie pathologique et biologie

Le médulloblastome a été baptisé et décrit initialement par Bailey et Cushing en 1925 avec le postulat que les cellules tumorales ressemblaient à celles du tube neural en développement ; plus de 80 ans plus tard, les études les plus récentes ont permis de découvrir la justesse de cette hypothèse [96, 99, 115]. Plus tard, en 1985, le médulloblastome a été inclus par Lucy Rorke dans la catégorie des tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET).

Sur le plan histologique, trois formes de médulloblastomes sont individualisées dans la dernière classification de l'OMS [62]. La variante nodulaire/desmoplasique, de meilleur pronostic, comporte des nodules de différenciation neuronale séparés les uns des autres par des zones plus indifférenciées avec un index de prolifération élevé et une trame réticulinique. Au maximum, une nodularité extensive peut être présente chez les très jeunes enfants [38]. Cette variante se rencontre dans 15 à 20 p. 100 des cas, surtout chez les enfants de moins de 3 ans. La variante anaplasique à larges cellules, de plus mauvais pronostic, représente une petite fraction des médulloblastomes (de l'ordre de 10 p. 100) et peut se rencontrer à tout âge. Cependant, la forme la plus fréquente (70 p. 100 des cas) est dite standard.

Le profilage génomique des médulloblastomes permet d'identifier au moins cinq sous-types biologiquement distincts, chacun caractérisé par une voie de signalisation impliquée dans le développement du cervelet [56]. Le premier groupe est caractérisé par des mutations de l'on-

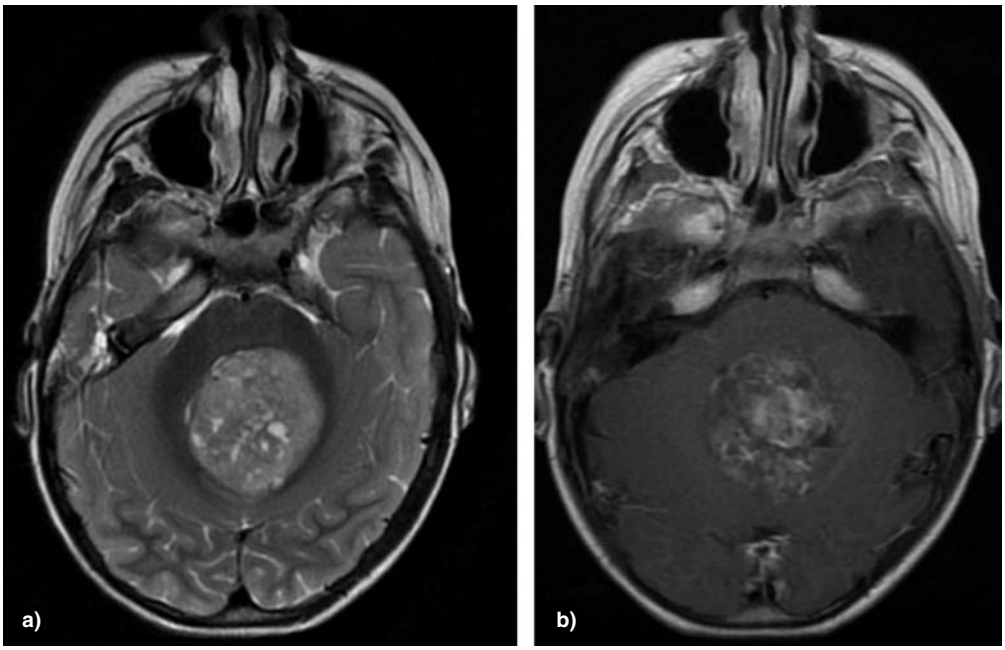


FIGURE 11-3. – Médulloblastome. **a)** Ax T2. Tumeur de fosse postérieure développée dans la cavité du IV^e^ ventricule relativement homogène en T2 (microkystique). **b)** Ax T1 Gado. Hydrocéphalie associée. Traitement premier de l'hydrocéphalie, exérèse tumorale dans un second temps.

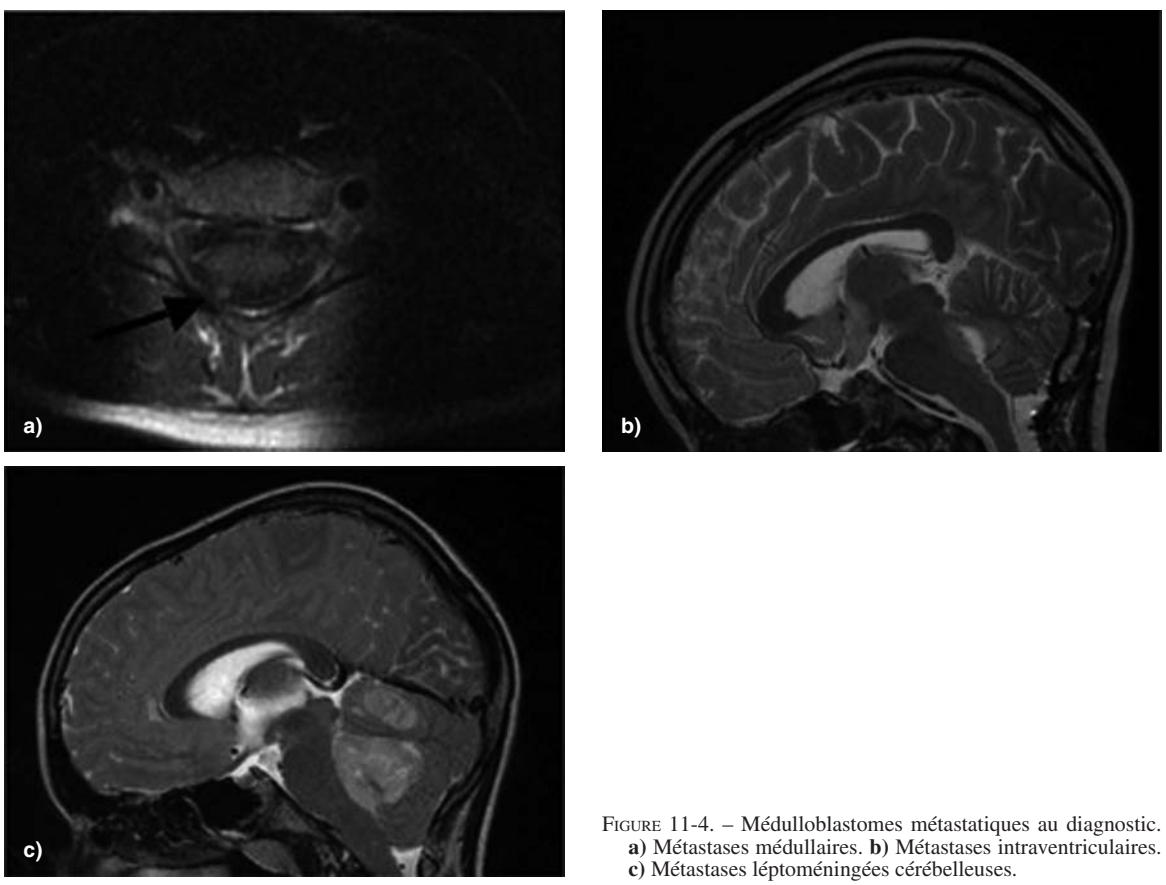


FIGURE 11-4. – Médulloblastomes métastatiques au diagnostic. **a)** Métastases médullaires. **b)** Métastases intraventriculaires. **c)** Métastases léptoméningées cérébelleuses.

cogène bêtacaténine, une monosomie du chromosome 6 et une activation de la voie *Wnt*. La forme histologique est de type standard, avec cependant une accumulation nucléaire de la protéine mutée détectable en immunohistochimie. Le pronostic de ces formes est excellent. Le deuxième groupe est caractérisé par des mutations du gène *PTCH1* ou *SUFU*, une perte du bras long du chromosome 9 et une activation de la voie Sonic Hedgehog. Il correspond aux formes desmoplasiques en histologie. Les autres groupes sont un peu moins définis biologiquement, ils comportent une surexpression de gènes de différenciation neuronale ou de gènes de photorécepteurs, des anomalies du chromosome 17 dont l'isochromosome 17q. Les formes métastatiques y sont plus fréquentes. L'amplification de l'oncogène c-myc (ou alternativement N-myc et L-myc) est fortement associée aux formes anaplasiques à larges cellules, de plus mauvais pronostic.

Traitement

La prise en charge initiale comportera d'abord le traitement de l'hydrocéphalie, soit par une ventriculocisternostomie quelques jours avant l'intervention [92], soit par un drainage ventriculaire externe immédiatement préopératoire. Le bénéfice escompté est celui d'une détente de la fosse postérieure qui limitera les risques de complications per- et postopératoires [46]. Sauf dans certains cas sélectionnés (tumeurs infiltrantes de grande taille, maladie métastatique) où une chimiothérapie de réduction tumorale peut être justifiée [44], le temps suivant sera une chirurgie d'exérèse. Il est très important de réaliser une exérèse la plus complète possible chez les plus jeunes enfants qui pourront alors bien souvent être traités sans irradiation [45], alors que chez l'enfant plus grand, une exérèse subtotale ne modifiera pas vraiment le traitement. Cette exérèse doit être appréciée par une imagerie précoce avant la 72e heure pour éviter les difficultés d'interprétation d'un éventuel résidu à cause de l'inflammation postopératoire. Le traitement complémentaire sera fonction du caractère radiologiquement complet ou non de l'exérèse et de l'existence ou non de métastases. Les formes de haut-risque seront volontiers traitées avec une chimiothérapie intensive associée à l'irradiation craniospinale à forte dose [36], alors que les formes de meilleur pronostic pourront être traitées par une irradiation craniospinale à dose réduite associée à une chimiothérapie [74]. Devant le risque de séquelles plus importantes à moyen terme chez les patients recevant de la chimiothérapie en plus de la radiothérapie, le groupe français a testé avec succès un traitement basé uniquement sur une irradiation hyperfractionnée dans les formes localisées du grand enfant [18].

Pronostic et qualité de vie

On peut estimer que plus de 70 p. 100 des formes localisées et seulement un peu moins de 50 p. 100 des formes métastatiques guérissent aujourd'hui avec les modalités actuelles du traitement.

Les facteurs cliniques de mauvais pronostic sont : le jeune âge, le caractère incomplet de l'exérèse chirurgicale, l'existence de métastases, y compris lorsqu'il n'y a qu'une atteinte isolée du liquide céphalorachidien (LCR) [94]. Dans les études utilisant une chimiothérapie dite « sandwich » interposée entre la chirurgie et la radiothérapie pour les médulloblastomes de haut risque, la réponse à la chimiothérapie pourrait indiquer une meilleure survie sans récidive [29]. Les facteurs histologiques et biologiques de bon pronostic ne sont pas tous unanimement reconnus. Néanmoins, on peut retenir de façon certaine comme indicateurs de bon pronostic le caractère desmoplasique en histologie et l'expression nucléaire de la bêtacaténine [56]. Les indicateurs de mauvais pronostic sont l'amplification de l'oncogène c-myc [95] et le caractère anaplasique à grandes cellules en histologie. Ces facteurs de risque biologiques sont bien souvent plus importants pour le pronostic que les facteurs de risque cliniques, ce qui justifie qu'ils soient analysés systématiquement, au mieux sur du matériel tumoral congelé en peropératoire.

Les séquelles les plus importantes après le traitement d'un médulloblastome touchent essentiellement les sphères cognitive et endocrinienne. Les facteurs de risque de séquelles altérant significativement la qualité de vie sont : le jeune âge au diagnostic [101], l'hydrocéphalie au diagnostic [46], les complications postopératoires comme le classique mutisme akinétique [112], la dose d'irradiation craniospinale [53], l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante – notamment à haute dose [54] – et la souffrance des structures cérébelleuses comme les noyaux dentelés et le vermis [46, 80]. L'intelligence, mesurée par le QI, décline avec le temps et ce déclin est dépendant du type de thérapeutique administré et de la gravité du syndrome cérébelleux résiduel [54].

Épendymome

Épidémiologie

L'épendymome est la troisième tumeur cérébrale de l'enfant en fréquence. La localisation est le plus souvent dans la fosse postérieure mais il existe des formes supratentorielles et médullaires, ces dernières se rencontrant surtout chez l'adolescent et l'adulte. En France, de 15 à 20 épendymomes de la fosse postérieure sont diagnostiqués chaque année ; l'âge médian est de 5 ans. De très exceptionnelles formes familiales ont été décrites.

Symptômes et diagnostic

Comme ces tumeurs se manifestent souvent chez des petits enfants, il n'est pas rare que les symptômes initiaux soient une léthargie, une irritabilité et un repli sur soi. Le torticolis est fréquent en raison de la propension de la tumeur à s'infiltrer au travers du foramen de Magendie vers le trou occipital.

Radiologiquement, ce sont des tumeurs souvent isodenses au scanner par rapport au cortex cérébelleux qui s'invaginent fréquemment dans les trous de Lushka vers les angles pontocérébelleux, et dans le foramen de Magendie vers le trou occipital et la moelle cervicale.

La prise de contraste est moins homogène et plus serpigineuse que dans le médulloblastome.

Certaines parties de la tumeur peuvent ne pas prendre le contraste et seront mieux visualisées en séquences T2 ou FLAIR à l'IRM. L'imagerie de la moelle est en géné-

ral normale au diagnostic car les formes métastatiques d'emblée sont rares.

Anatomie pathologique et biologie

En histologie, la tumeur est caractérisée par l'existence de rosettes épendymaires, un marquage positif pour le marqueur glial GFAP et une positivité cytoplasmique en motte du marquage pour l'EMA (*epithelial membrane antigen*). La classification de l'OMS décrit une forme différenciée de grade 2 et une forme anaplasique de grade 3 [62]. L'impact pronostique du grade est débattu, même s'il peut être retrouvé chez les grands enfants. Parmi les quelques variantes décrites dans la littérature, celle dite « à cellules claires » mérite d'être signalée : sa localisation est presque toujours supratentorielle, les métastases extranévraxiques ne sont pas rares et les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont une perte du 18q et un gain du 19q [90]. L'oncogenèse de ces tumeurs est de mieux en mieux décrite avec un rôle reconnu de la voie de signalisation Notch impliquée dans le développement du SNC durant l'embryogenèse. Notre groupe a même récemment décrit des mutations oncogéniques dans les épendymomes situés dans la fosse postérieure [84]. Il est clair également que la biologie des formes supratentorielles et médullaires diffère de celle des formes localisées dans la fosse postérieure, même si elles ne peuvent pas être distinguées histologiquement.

Traitement

Le rôle de la chirurgie complète est primordial et unanimement reconnu pour la survie du patient et, le cas échéant, plusieurs interventions peuvent s'avérer nécessaires. Près d'une fois sur deux cependant cela n'est pas possible et le risque de rechute devient très important malgré le traitement complémentaire. Le seul traitement complémentaire validé est la radiothérapie, même si certaines formes chez l'enfant de moins de 5 ans peuvent être contrôlées par la chimiothérapie [43]. À l'extrême, pour certains auteurs, les épendymomes sustentoriels de grade 2 pourraient ne pas avoir besoin de traitement complémentaire après une chirurgie complète.

La dose d'irradiation minimale à administrer est de 54 Gy en 6 semaines sur le lit tumoral. Les études récentes ont en effet montré l'inutilité de l'irradiation craniospinale prophylactique en l'absence de métastase ainsi que l'inutilité de l'irradiation du reste de la fosse postérieure [71].

Les rechutes, malheureusement fréquentes en cas d'exérèse incomplète, sont en général traitées par une nouvelle chirurgie et/ou une ré-irradiation lorsque cela est possible.

Peu de chimiothérapies se sont avérées efficaces dans cette maladie, la drogue la plus utile est l'étoposide oral en traitement continu à petites doses et l'association la plus efficace combine vincristine, cyclophosphamide et étoposide.

Pronostic et qualité de vie

Il est difficile d'analyser l'efficacité des traitements (il n'existe qu'une seule étude randomisée de trop petite taille dans la littérature) et les facteurs pronostiques dans les épendymomes en raison de l'absence de critère diagnostique défini et de reproductibilité des grades de l'OMS. Compte tenu de la réticence à utiliser l'irradiation chez les enfants les plus jeunes, le risque de rechute est plus important dans ces tranches d'âge avec une survie sans récidive à 5 ans de 20 à 40 p. 100. Dans ces cas, le contrôle de la maladie par l'irradiation semble meilleur que lorsqu'elle est utilisée au diagnostic [66]. Les meilleurs résultats publiés font état d'une survie sans récidive à 5 ans de 50 à 60 p. 100 [71]. La localisation tumorale supratentorielle est associée à un meilleur pronostic dans certaines études [43]. Les métastases au diagnostic semblent aggraver le pronostic.

De nouveaux facteurs biologiques ont été récemment associés à un mauvais pronostic : la maintenance des télomères et l'expression de la télomérase [102], la perte d'expression de la nucléoline [87], un index Ki67 élevé [79], la surexpression du récepteur à l'EGF et le gain du chromosome 1q [69], la surexpression de la ténascine-C [57]. Ils doivent encore être confirmés.

En ce qui concerne les séquelles neurologiques et cognitives, celles-ci peuvent être importantes en cas de chirurgie agressive ou répétée rendue nécessaire pour obtenir une exérèse complète [111]. Les autres facteurs de risque de séquelles cognitives sont l'existence d'une hydrocéphalie préopératoire et le jeune âge au diagnostic [111]. Il semble que l'irradiation de la fosse postérieure à elle seule n'entraîne pas de séquelles majeures, les QI restant en général dans la norme [54, 111].

Gliome du tronc cérébral

Épidémiologie et diagnostic

Les tumeurs du tronc cérébral représentent 15 à 20 p. 100 des tumeurs de la fosse postérieure. La rapidité d'apparition des symptômes est un critère diagnostique important ; les formes qui évoluent sur moins de 2 mois entre les premiers signes et le diagnostic sont très évocatrices d'une forme maligne d'évolution péjorative. On classe ces tumeurs en deux formes chirurgicales principales : l'une diffuse, intrinsèque et inopérable, l'autre exophytique vers l'arrière et plus susceptible d'être opérée. Radiologiquement, on distingue quatre types : le type I est diffus, infiltrant, hypodense au scanner, hypointense en séquence T1 et hyperintense en séquence T2 à l'IRM, avec rarement une prise de contraste annulaire et localisée, et il est enfin habituellement centré sur la protubérance (Figure 11-5) ; le type II a le même aspect mais plus localisé ; le type III est exophytique en général vers les côtés ou l'arrière, la prise de contraste est souvent intense et il existe fréquemment un aspect kystique ; le type IV représente les formes cervico-bulbaires. Quarante pour cent des tumeurs du tronc sont radiologiquement du type I. Si les formes localisées au niveau de la protubérance sont le plus souvent malignes, ce n'est pas le cas pour les tumeurs bulbo-cervicales ou les tumeurs tectales où l'histologie la plus fréquente est l'astrocytome pilocytique [107].

Dans les formes diffuses intrinsèques évoluant rapidement, le diagnostic est fait de façon présomptive et l'on n'a recours à la biopsie qu'en cas de présentation atypique ou pour rechercher des cibles thérapeutiques dans le cadre d'un protocole investigatif [89]. Dans les autres cas, le diagnostic nécessitera toujours un geste chirurgical.

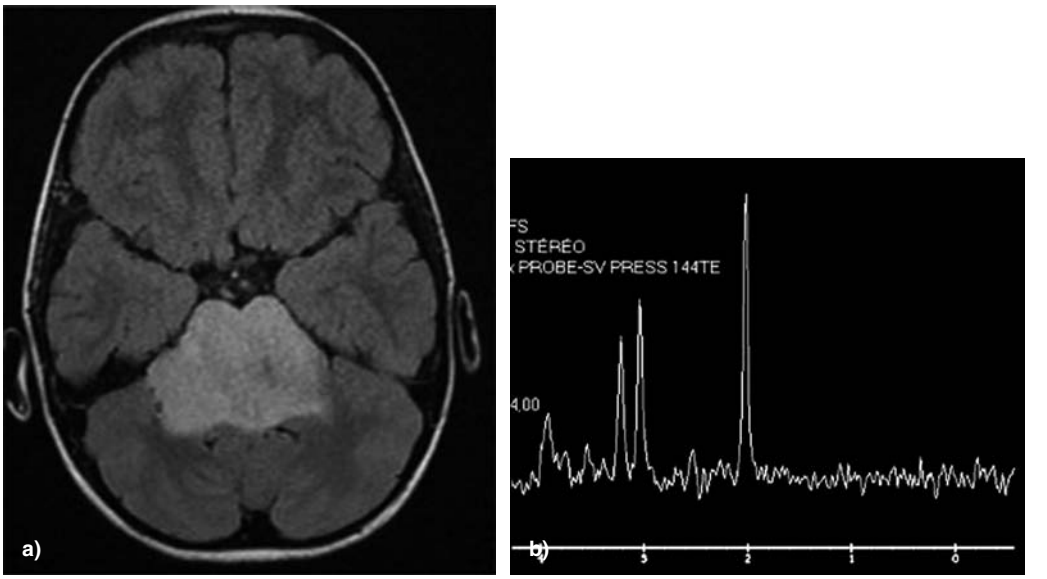


FIGURE 11-5. – Gliome infiltrant du tronc. **a)** Ax T2 Flair, **b)** spectro-IRM. Lésion homogène hyperintense en T2, essentiellement protubérantielle. L'injection de produit de contraste montre l'existence d'une zone de nécrose latéralisée à gauche sous la décussation. Par ailleurs, il existe aussi des petites zones de prise de contraste diffuses. La spectroscopie montre l'existence d'un pic de lactate compatible avec la nécrose.

Traitement et pronostic

La prise en charge thérapeutique est adaptée au type de tumeur.

Le traitement des formes diffuses repose sur la radiothérapie externe à la dose de 54 Gy. La totalité des études portant sur l'ajout d'une quelconque modalité thérapeutique à l'irradiation ont été négatives [49] et il n'existe actuellement aucun traitement adjuvant validé à rajouter à l'irradiation. De nombreuses équipes fondent de nouveaux espoirs dans les thérapeutiques ciblées qui sont actuellement testées dans ces formes graves. La survie médiane est de 9 mois et très peu d'enfants survivent au-delà de 2 ans après le diagnostic. L'évolution se fait vers une paralysie complète motrice et végétative sans trouble de la conscience s'il n'y a pas d'hydrocéphalie par obstruction du 4^{e} ventricule.

Le traitement des formes exophytiques repose sur la chirurgie. Ce sont en général des tumeurs gliales de bas grade. Les astrocytomes pilocytiques sont de meilleur pronostic que les gangliogliomes, plus infiltrants et rarement complètement opérables [7]. En cas d'exérèse incomplète et de progression malgré la chirurgie, une chimiothérapie peut être proposée chez les plus jeunes et une irradiation chez les plus grands.

Autres diagnostics

Maladie de Lhermitte-Duclos[1]

Il s'agit d'une affection bénigne rare d'origine incertaine caractérisée par une désorganisation de l'architecture des couches cellulaires cérébelleuses, parfois aussi appelée gangliocytome même si la controverse persiste pour savoir s'il s'agit d'une lésion néoplasique, malformative ou hamartomateuse. Parfois, elle se retrouve dans le cadre d'un syndrome de Cowden, ou hamartomatose multiple [76], où l'on retrouve des mutations du gène suppresseur de tumeur *PTEN* qui entraînent une activation de la voie de signalisation *mTOR* [88]. En IRM morphologique, le cervelet a un aspect tigré avec des feuillets élargis. En IRM fonctionnelle, cette lésion montre une diminution du coefficient de diffusion compatible avec une hypercellularité, un indice vasculaire élevé sans altération de la barrière hémato-encéphalique (absence de prise de contraste) [20]. D'authentiques lésions tumorales de type ganglioglioome peuvent se développer en son sein [104].

Hémangioblastome

Cette tumeur vasculaire et kystique est fréquemment associée à la maladie de von Hippel-Lindau et le cervelet est l'une des localisations les plus fréquentes. Elle n'est souvent découverte qu'à l'âge adulte. Un bilan général à la recherche de localisations rétiniennes et rénales s'impose. Cette affection est due à une mutation du gène éponyme et on dispose désormais de thérapeutiques ciblées [52]. Un registre national est constitué au sein de l'Institut National du Cancer [86].

TUMEURS CÉRÉBRALES

Tumeurs thalamiques

Peu de données existent chez l'enfant où la plupart des séries ont étudié moins de 30 patients et souvent sur des périodes prolongées. Déficits moteurs et hyper-

1. Bull Assoc Fr Etude Cancer, 1920, *9* : 99-107.

tension intracrânienne sont les symptômes les plus fréquents ; les tremblements sont rares au diagnostic. On sépare habituellement les lésions thalamiques unilatérales (75 p. 100), les lésions thalamo-pédonculaires (10 p. 100) et les tumeurs bithalamiques (15 p. 100) [81]. Parmi les facteurs pronostiques étudiés, une durée des symptômes supérieure à 2 mois, la présence d'un kyste, une histologie de bas grade et une exérèse supérieure à 90 p. 100 sont associées à une meilleure survie sans récidive. L'extension au thalamus controlatéral est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. L'œdème péritumoral et un volume supérieur à 30 ml sont fortement évocateurs d'une tumeur maligne. Soixante pour cent des tumeurs sont des gliomes de bas grade, surtout pour les lésions thalamo-pédonculaires. Les tumeurs bithalamiques ne sont pas toujours très évolutives et peuvent rentrer dans le cadre d'une gliomatosis cerebri (*voir* plus loin). Les autres tumeurs thalamiques sont essentiellement des gliomes de haut grade mais on rencontre aussi occasionnellement des PNET ou des germinomes.

Une résection chirurgicale maximale doit être tentée même dans le cadre d'une tumeur maligne puisque la survie est meilleure en cas d'exérèse subtotale [81]. Chimiothérapie et radiothérapie seront adaptées au diagnostic histologique.

Tumeurs hémisphériques

La plupart de ces tumeurs sont d'origine neuroépithéliale (80 p. 100) et 40 p. 100 d'entre elles sont des tumeurs gliales qui peuvent être de bas grade ou de haut grade. Les épendymomes sont fréquents également, surtout chez les enfants de moins de 10 ans. On ne décrira que les formes particulières.

Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET)

Cette tumeur a été décrite pour la première fois en 1988 par Daumas-Duport comme une lésion de bas grade localisée au cortex, souvent révélée par une épilepsie. En IRM, elle est en hyposignal T1 et en hypersignal T2. Une prise de contraste localisée est possible, en rapport alors avec un nodule oligodendroglial ou pilocytique. Après résection même subtotale, les récidives sont rares. Il n'y a pas d'indication d'un traitement complémentaire oncologique la plupart du temps. La transformation maligne est exceptionnelle. Le contrôle de l'épilepsie est meilleur lorsque la chirurgie est précoce [12].

Gangliogliome desmoplasique infantile (DIGG)

Également appelée « astrocytome desmoplasique infantile », il s'agit d'une tumeur kystique rare attachée à la méninge qui survient presque toujours chez les enfants de moins de 2 ans [64]. Son évolutivité est faible mais le volume peut être très important. La chirurgie peut être compliquée par des hémorragies si bien que des interventions itératives sont proposées. Des formes multifocales sont possibles. Une évolution maligne a été décrite en cas de résection incomplète de même que l'involution spontanée. Il n'y a pas de place pour un traitement complémentaire par chimiothérapie ou irradiation.

Gangliogliome

Cette tumeur associe des astrocytes tumoraux avec des cellules tumorales ganglionnaires ; elle est le plus souvent de bas grade bien que des formes malignes aient été décrites [62]. Sa fréquence dans les études récentes semble plus proche de 5 p. 100 que de 1 p. 100 des tumeurs cérébrales de l'enfant. Elle est révélée par une épilepsie, souvent réfractaire. Au scanner la tumeur est hypodense, souvent calcifiée et entraîne peu d'effet de masse. La localisation préférentielle est le lobe temporal. La présence d'un kyste est habituelle et la prise de contraste intense. En IRM, il n'y a pas d'infiltration péritumorale. Le traitement sera l'exérèse chirurgicale et le pronostic est excellent, avec plus de 90 p. 100 de survie et un contrôle de l'épilepsie dans la plupart des cas. Dans certaines localisations inopérables, le pronostic peut être plus réservé. Certaines études suggèrent un risque de transformation maligne après irradiation, mais cette transformation peut également exister spontanément.

Gliomatosis cerebri

Il s'agit d'une forme particulière de gliome infiltrant définie par l'atteinte d'au moins deux lobes cérébraux plus ou moins une atteinte des noyaux gris centraux. Une atteinte bithalamique est possible. En raison de la nature infiltrative de ces tumeurs, il est difficile de les classer et de les grader selon l'OMS. Leur évolution est sévère avec souvent une épilepsie réfractaire et une survie médiane inférieure à 2 ans. Les facteurs de risque de mauvais pronostic sont l'existence d'une prise de contraste et l'âge inférieur à 10 ans [1].

Tumeurs neurectodermiques primitives (PNET)

Elles se posent comme le diagnostic différentiel des gliomes malins et, bien que leur biologie soit différente des médulloblastomes, leur traitement repose sur le type d'approche développé pour les médulloblastomes (*voir* plus haut). Ces tumeurs se rencontrent surtout chez l'enfant plus jeune (avant 10 ans) alors que les gliomes malins sont plutôt rencontrés chez les adolescents. Même avec des thérapeutiques agressives, le pronostic est médiocre, surtout si une exérèse chirurgicale complète ne peut être réalisée.

Gliomes de bas grade

Les gliomes de bas grade représentent 80 p. 100 des gliomes sustentoriels. Leur mode de révélation associe fréquemment aux signes déficitaires une épilepsie, qui peut être réfractaire aux anticonvulsivants. Outre les gangliogliomes et les astrocytomes pilocytiques déjà décrits plus haut, il faut signaler une forme de tumeur particulière associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), l'astrocytome subépendymaire à cellules géantes. De par sa localisation intraventriculaire il se révèle fréquemment par une hydrocéphalie, mais le plus souvent il s'agit d'une découverte systématique lors du suivi de ces patients. Les tumeurs de la STB, lorsqu'elles ne peuvent être traitées

par une exérèse radicale et curative, sont très sensibles à un traitement ciblé bloquant la voie d'oncogenèse directement en aval des gènes *TSC1* et *2*, à savoir les dérivés de la rapamycine qui interfèrent avec mTOR [34].

Gliomes de haut grade

Ils représentent de 20 à 40 p. 100 des gliomes malins supratentoriels et moins de 10 p. 100 des tumeurs cérébrales. La plupart sont sporadiques, mais ils peuvent se rencontrer dans le cadre d'une NF1, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Turcot. Contrairement à l'adulte, ils dérivent exceptionnellement d'un gliome de bas grade [14]. Les gliomes malins sont l'une des tumeurs radio-induites les plus fréquentes [17]. L'évolution clinique est en général rapide (moins de 2 mois) et marquée par des déficits moteurs, des troubles de la conscience et des crises convulsives (un tiers des cas). Au fond d'œil, l'œdème papillaire bilatéral est habituel. Le scanner avec injection fera le diagnostic qui sera confirmé par une IRM. On recherchera les signes de gravité évocateurs d'une tumeur maligne comme un œdème/une infiltration tumorale avec une lésion beaucoup plus étendue en T2 qu'en T1 avec injection, l'atteinte de plusieurs lobes ou structures, des signes de nécrose, un aspect hétérogène avec des prises de contraste ou une taille importante, supérieure à 30 ml (Figure 11-6). La spectroscopie et la tomographie par émission de positons (TEP-scan) peuvent montrer des aspects évocateurs de la malignité et/ou guider un geste biopsique, mais ces examens ne sont pas toujours utilisables en routine compte tenu de la présentation clinique de ces tumeurs nécessitant une intervention chirurgicale urgente.

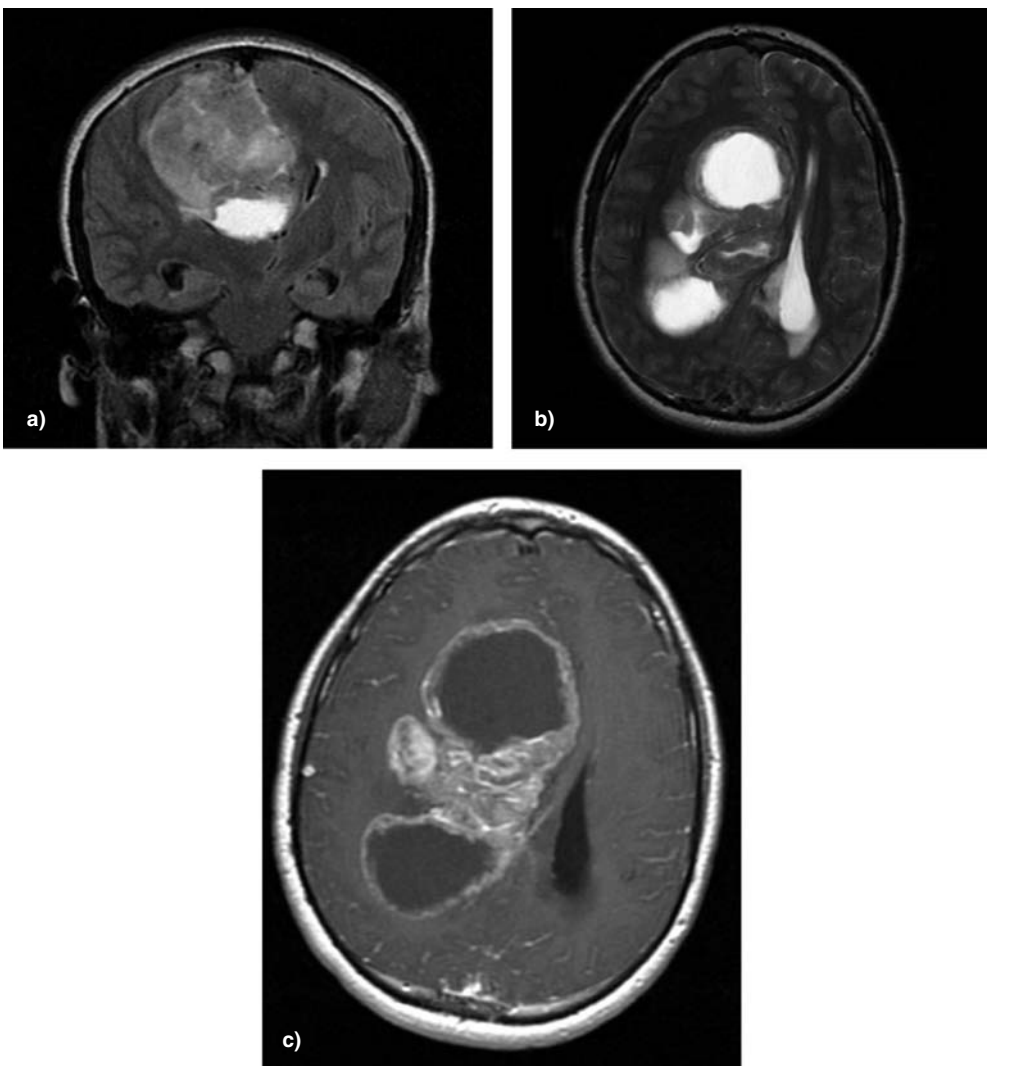


FIGURE 11-6. – Tumeur sustentorielle. **a)** Coro T2. Hypertension intracrânienne et hémiparésie gauche révélatrices. **b)** Ax T2. Lésion essentiellement charnue, en hypersignal T2 et réhaussée après injection. Nécrose kystique intratumorale. Effet de masse important avec engagement sous-falcoriel et compression du ventricule latéral gauche. **c)** Ax T1 Gado. Tumeur glioneuronale maligne. Épendymome anaplasique.

La nomenclature et la biologie de ces tumeurs sont mal connues. Les discordances entre examinateurs sont très importantes sur le plan anatomopathologique et les anciens essais thérapeutiques pédiatriques ont souvent trouvé 25 à 30 p. 100 de tumeurs de bas grade lors de la relecture centralisée [19]. Même si les termes qui décrivent l'histologie sont ceux utilisés chez l'adulte, il est maintenant clair que le même mot ne recouvre pas toujours la même entité. Ainsi, l'analyse précise des déséquilibres chromosomiques par CGH-array identifie des classes moléculaires de gliomes pédiatriques qui ne correspondent pas toujours à celles de l'adulte [82]. Il existe maintenant des arguments pour penser que la voie ras/AKT est importante pour la prolifération des gliomes malins de l'enfant [82].

Sur le plan thérapeutique, la chirurgie radicale n'est pas toujours possible et compte tenu du caractère souvent infiltrant de ces lésions, une irradiation complémentaire est en général pratiquée sauf chez l'enfant très jeune où l'on préfère utiliser une chimiothérapie [27]. Les modalités thérapeutiques ne sont pas différenciées selon le sous-type histologique ou le grade de la tumeur. De nombreuses chimiothérapies ont été essayées, y compris la chimiothérapie haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques, sans clairement démontrer un avantage de survie associé à l'adjonction de la chimiothérapie. À l'instar des bons résultats décrits chez l'adulte avec le témozolomide, de nombreuses équipes utilisent ce médicament, souvent de façon concomitante à l'irradiation car son administration est orale et sa tolérance est excellente, et même si les taux de réponse en rechute sont aussi médiocres qu'avec les autres médicaments [109].

Malgré une approche multimodale, seuls 20 p. 100 des enfants de plus de 5 ans atteints de gliome malin vont pouvoir guérir. Cependant, il existe un groupe de gliome malin chez les très jeunes enfants dont le pronostic est nettement meilleur que celui des plus grands, avec une survie globale autour de 50 p. 100 [27].

Tumeurs pinéales

On parle souvent de tumeurs de la région pinéale car il n'est pas toujours possible d'affirmer une origine pinéale de la tumeur. Elles représentent environ 5 p. 100 des tumeurs avec une prédominance géographique nette pour le Japon. De nombreux types histologiques sont possibles, y compris les tumeurs gliales, et nous ne décrirons que les plus fréquents. La clinique est très stéréotypée et associe une hydrocéphalie obstructive par blocage de l'aqueduc de Sylvius (90 p. 100) et des troubles oculomoteurs, classiquement un syndrome de Parinaud : limitation du regard vers le haut, perte du réflexe d'accommodation-convergence, pupilles intermédiaires peu réactives à la lumière.

En imagerie, on recherchera des signes radiologiques d'orientation : une calcification ou de la graisse évocatrice d'une tumeur germinale, une prise de contraste homogène et intense évocatrice d'un germinome ou d'un pinéaloblastome, un aspect kystique orientant vers une tumeur germinale mixte, une deuxième localisation suprasellaire qui signe souvent une tumeur germinale bipolaire. Un bilan métastatique comprendra systématiquement une IRM médullaire et une analyse du LCR à la recherche de cellules tumorales dès que le problème de l'hydrocéphalie aura été réglé. Systématiquement, on recherchera des marqueurs circulants de tumeur germinale dans le sang et dans le LCR : alphafœtoprotéine (AFP), hormone chorionique gonadotrope (HCG) et bêta-HCG. Des taux de bêta-HCG discrètement élevés peuvent se voir dans les germinomes mais la sécrétion de ces marqueurs signera en général une tumeur germinale mixte.

Si le diagnostic ne peut être obtenu avec les marqueurs, une biopsie chirurgicale ou stéréotaxique sera rendue nécessaire.

Pinéaloblastomes

Ce sont des PNET de la région pinéale. Trois pour cent des rétinoblastomes s'accompagnent d'un pinéaloblastome (forme trilatérale). Les cellules tumorales présentent des marqueurs neuronaux (synaptophysine, chromogranine) et un index de prolifération très élevé. Une dissémination métastatique via le LCR est fréquente, ce qui justifie un bilan d'extension identique à celui du médulloblastome. Ces tumeurs sont moins sensibles à la chimiothérapie que les médulloblastomes mais les approches multimodales (chimiothérapie + chirurgie + irradiation craniospinale) permettent de guérir près de la moitié des patients [85]. Des protocoles plus intensifs avec de la chimiothérapie haute dose pourraient donner de meilleurs résultats sans l'utilisation d'une irradiation craniospinale [29].

Tumeurs germinales malignes (TGM)

Le diagnostic repose soit sur la positivité des marqueurs et ne nécessite alors pas de biopsie, soit sur une biopsie stéréotaxique de la tumeur en l'absence de sécrétion. Lorsque le diagnostic de TGM est assuré, le premier traitement sera une polychimiothérapie à base de sels de platine suivie d'une éventuelle chirurgie d'un résidu tératomateux qui résiste habituellement à la chimiothérapie. Ce traitement sera complété par une irradiation locale ou locorégionale, comprenant les ventricules. Des approches basées sur la chimiothérapie haute dose sont là aussi utilisées soit au diagnostic pour éviter l'irradiation, soit à la rechute. L'irradiation craniospinale est réservée aux formes métastatiques et aux rechutes.

Pour les germinomes, la survie sans récidive est supérieure à 90 p. 100 dans les formes localisées et 80 p. 100 dans les formes métastatiques avec les protocoles actuels [30]. Pour les tumeurs germinales sécrétantes, les résultats sont moins bons avec à peine 50 à 60 p. 100 de survie sans récidive, ce d'autant que les marqueurs sont très élevés [55].

Tumeurs du parenchyme pinéal

Les kystes de la glande pinéale sont les lésions les plus fréquentes. Leur découverte est habituellement fortuite car ils ne causent pas d'hydrocéphalie. Habituellement, leur aspect est bien limité, rarement multiloculé, mais il n'y a pas de prise de contraste. Il peut y avoir un contenu

plus riche en protéines que le LCR, parfois légèrement hématique.

Les tumeurs du parenchyme pinéal et les pinéalocytomes sont des tumeurs rares de grade II qui existent chez l'adulte et l'enfant [33]. Leur aspect est pléomorphe, avec une différenciation neuronale extensive. Les récidives sont rares même avec une chirurgie subtotale.

Les tumeurs papillaires pinéales ont été récemment décrites et sont caractérisées par des rosettes périvasculaires, et un marquage par la NSE, les cytokératines 18, la vimentine, la S100 et la protéine MAP-2. Le pronostic est nettement plus péjoratif puisque les trois quarts des patients rechutent dans les 5 ans, même en cas d'irradiation complémentaire.

Tumeurs suprasellaires

Ces tumeurs partagent une triade symptomatique : troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle, hémianopsie), troubles endocrinologiques (diabète insipide, prise de poids) et hypertension intracrânienne. Les histologies rencontrées sont par ordre de fréquence : les gliomes hypothalamo-chiasmatiques, les craniopharyngiomes, les tumeurs germinales malignes, les hamartomes hypothalamiques et les adénomes hypophysaires. La répartition des diagnostics histologiques varie selon l'âge. Un bilan ophtalmologique et endocrinologique de départ sera systématiquement demandé.

Gliomes hypothalamo-chiasmatiques

Épidémiologie

Les gliomes des voies optiques représentent 4 à 6 p. 100 des tumeurs cérébrales de l'enfant. La plupart des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 10 ans, significativement plus tôt que les autres gliomes de bas grade. Un peu moins de la moitié de ces tumeurs surviennent dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 (*voir* chapitre 7). La fréquence des gliomes des voies optiques dans la NF1 se situe entre 1 et 5 p. 100. Le risque relatif de gliome des voies optiques dans la NF1 est 50 fois celui de la population générale.

Signes et diagnostic

Les signes cliniques au diagnostic sont influencés par l'âge du patient mais l'atteinte visuelle est toujours au premier plan. Elle se manifeste habituellement par un nystagmus dû à la malvoyance chez les nourrissons et une baisse de l'acuité visuelle ou une altération du champ visuel chez l'enfant plus grand. En cas d'atteinte de la partie intra-orbitaire du nerf optique, une exophtalmie est possible. Une puberté précoce peut révéler ce type de tumeur ou survenir secondairement en cours d'évolution. Chez le nourrisson, le gliome hypothalamo-chiasmatique peut se révéler par une cachexie diencéphalique ou syndrome de Russel ; il s'agit d'un défaut de croissance pondérale se traduisant par la disparition du panicule adipeux avec, au début, un appétit conservé. Dans cette forme clinique particulière, une prise en charge nutritionnelle spécifique (alimentation entérale ou parentérale) sera nécessaire en parallèle du traitement oncologique.

Une tumeur des voies optiques peut se développer n'importe où sur le trajet entre le nerf optique et le cortex occipital, en passant par le chiasma, les bandelettes optiques et les corps géniculés. Ces tumeurs peuvent s'étendre vers l'hypothalamus. Réciproquement, les tumeurs hypothalamiques et du fond du 3e ventricule peuvent s'étendre vers le bas et l'avant et comprimer ou infiltrer les voies optiques. La distinction entre les deux types de tumeurs n'est pas toujours aisée mais sera très importante pour guider les choix thérapeutiques, et notamment la place de la chirurgie. Classiquement, on utilise une vieille classification anatomique établie par Dodge qui reconnaît le type I limité au nerf optique, le type II atteignant le chiasma sans le dépasser et le type III s'étendant au-delà du chiasma vers les bandelettes et/ou l'hypothalamus. Plus récemment, des auteurs anglais ont essayé d'établir une nouvelle classification radiologique permettant de déterminer le devenir fonctionnel visuel [105]. Le pronostic visuel semble plus péjoratif lorsqu'une atteinte rétrochiasmatique est présente. Il existe des formes exophytiques prenant fortement le contraste de façon homogène et d'autres, plus infiltrantes, avec simplement une augmentation de volume du chiasma et des nerfs optiques ; ces dernières semblent plus fréquentes chez les patients atteints de NF1 [42]. Des métastases leptoméningées sont possibles même en l'absence de malignité [35].

Histologie et biologie

Ces tumeurs ne sont pas systématiquement biopsiées, surtout quand elles surviennent dans le cadre d'une NF1 et que l'imagerie est typique.

Histologiquement, il s'agit généralement d'un astrocytome pilocytique et presque toujours d'un gliome de bas grade. Ces tumeurs ont cependant des caractéristiques de croissance très variables, probablement plus grandes chez les enfants plus jeunes [24, 60, 103]. Une des explications avancées pour la diminution de l'évolutivité de ces tumeurs avec l'âge est le raccourcissement progressif des extrémités télomériques des chromosomes : ce phénomène est normal, lié au vieillissement cellulaire. Habituellement, dans les cellules tumorales, une activité télomérase est conservée pour maintenir la longueur des télomères malgré les divisions successives. Ce phénomène n'existe pas dans les gliomes de bas grade de l'enfant [103]. Il faut mentionner une forme histologique plus agressive, l'astrocytome pilomyxoïde monomorphe qui se rencontre surtout chez les jeunes enfants et préférentiellement au niveau des voies optiques [108]. Son pronostic semble plus défavorable que les autres astrocytomes pilocytiques.

Peu de marqueurs immunohistochimiques permettent de prédire l'évolution clinique, si ce n'est l'index de prolifération MIB-1 retrouvé dans plusieurs études [13]. Il semble qu'une angiogenèse active soit associée à un risque de rechute plus important [5]. La survenue de ces gliomes dans le cadre d'une NF1, où il existe une activation de la voie ras d'une part et l'implication de duplication de BRAF, un analogue de ras [77], d'autre part, souligne l'importance de cette voie de signalisation dans l'oncogenèse des astrocytomes pilocytiques.

Traitement

Les modalités thérapeutiques de prise en charge de ces patients ont été complètement modifiées par la découverte de leur grande chimiosensibilité au début des années 1990.

La première difficulté est la décision de démarrer un traitement. En effet, certains patients atteints de NF1 ne vont pas montrer de progression de leur gliome dans les années suivant le diagnostic [42]. Aussi, le consensus actuel est-il de ne traiter que les formes clairement évolutives ou celles entraînant une menace fonctionnelle par la profondeur ou la rapidité d'installation du déficit visuel. Ces règles ne s'appliquent pas aux très jeunes enfants qui se présentent souvent avec de très grosses tumeurs toujours très évolutives.

Quand la tumeur est compliquée d'une hydrocéphalie ou que le diagnostic n'est pas formel et en l'absence de NF1, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire pour obtenir un diagnostic histologique et/ou restaurer l'écoulement du LCR (drainage ventriculaire ou chirurgie de réduction tumorale). Ensuite, la plupart des équipes commence le traitement par la chimiothérapie. Celle-ci permet une réduction volumétrique dans la moitié des cas et seuls 10 p. 100 des patients ont une progression de la tumeur sous traitement. De nombreuses combinaisons de chimiothérapie sont efficaces, la plus fréquemment utilisée étant celle associant la vincristine et le carboplatine [73]. Cependant, pour plus de la moitié des patients, une deuxième progression va survenir dans les mois ou premières années qui suivent l'arrêt du traitement [24]. D'autres lignes de traitement sont souvent utilisées pour retarder ou éviter l'usage de la radiothérapie. En effet, celle-ci s'accompagne de complications graves endocrinologiques [16], cognitives [59] et vasculaires ischémiques [39]. Le syndrome de moya-moya radio-induit ou spontané peut être traité par une intervention neurochirurgicale de revascularisation [93].

Comme il apparaît que le risque de progression diminue avec l'âge [24, 103], la philosophie actuelle du traitement est d'essayer d'empêcher la progression de la maladie et des troubles fonctionnels en étant le moins agressif possible à court terme et sans entraîner de séquelles. Cela signifie que l'irradiation est de moins en moins utilisée dans cette pathologie.

Pronostic et qualité de vie

Outre la NF1 qui semble associée à un risque moindre de progression de la maladie [60], il existe très peu de facteurs pronostiques cliniques autres que l'âge d'après une métaanalyse récente de la littérature [72] ; l'évolution des gliomes des voies optiques est nettement plus sévère chez les enfants de moins de 1 an [60]. La réponse radiologique à la chimiothérapie a été rapportée comme un facteur pronostique de la survie sans récidive dans certaines études [60, 73].

Les gliomes des voies optiques mettent rarement en jeu le pronostic vital sauf chez les enfants de moins de 1 an et chez les enfants qui rechutent après un premier traitement ; après une première rechute, le risque de décès peut augmenter jusqu'à 25 p. 100 [24]. En revanche, le pronostic visuel est réservé avec la moitié des patients présentant un handicap visuel (c'est-à-dire une acuité visuelle inférieure à 3 au meilleur œil) qui s'installe malgré le traitement ; les patients atteints de NF1 sont tout particulièrement à risque de handicap visuel [22]. Sur le plan cognitif, les patients traités par chimiothérapie seule ont une intelligence préservée contrairement aux patients traités par radiothérapie [59] ; malgré cela, les patients atteints de NF1 sont à risque de séquelles cognitives, peut-être à cause de la nature de la maladie sous-jacente.

Tumeurs germinales malignes

Le mode de révélation est très fréquemment un diabète insipide qui peut préexister au diagnostic de plusieurs mois ou années. Au minimum, la lésion prend l'aspect d'une grosse tige pituitaire (c'est-à-dire que son diamètre est supérieur à celui du tronc basilaire). En l'absence de sécrétion dans le LCR, le diagnostic ne pourra être fait que par biopsie, soit à ciel ouvert, soit stéréotaxique. Les formes non sécrétantes sont plus fréquentes dans la région suprasellaire que dans la région pinéale.

La prise en charge des tumeurs germinales malignes suprasellaires ne diffère pas de celle des tumeurs de la glande pinéale. Le traitement chirurgical devra tenir compte du risque de souffrance hypothalamique.

Craniopharyngiome

Le craniopharyngiome est l'une des tumeurs suprasellaires les plus fréquentes après le gliome des voies optiques, avec une prévalence de 2/100 000. Le début des signes est souvent insidieux mais au diagnostic la plupart des patients ont des signes neurologiques (céphalées, anomalies du champ visuel et baisse de l'acuité visuelle) et endocrinologiques (retard de croissance, retard pubertaire, prise de poids excessive). On suppose que ces tumeurs prennent leur origine soit au niveau des restes embryonnaires de la poche de Rathke ou du canal craniopharyngé, soit au niveau d'une métaplasie des restes épithéliaux du stomadeum participant à la formation de la muqueuse de la bouche. Le diagnostic neuroradiologique est principalement basé sur l'identification des trois composants habituels de la tumeur (kystique, solide et calcifié) et leur localisation dans la région sellaire et/ou suprasellaire. Il sera confirmé histologiquement après la chirurgie. Le traitement habituel est la chirurgie radicale quand il n'y a pas d'invasion de l'hypothalamus ; dans le cas contraire, il consiste en une résection subtotale associée à une irradiation conformationnelle [83]. Les déficits endocriniens sont en général complets et permanents ; ils nécessitent un suivi spécialisé rapproché car leur déséquilibre est une cause importante de décès chez ces patients. La survie à 5 ans est supérieure à 80 p. 100 mais la morbidité est parfois sévère par souffrance hypothalamique : troubles alimentaires avec boulimie compulsive, troubles du comportement avec agressivité, troubles du sommeil avec parfois narcolepsie et déficits neuropsychologiques touchant essentiellement la mémoire et les fonctions exécutives [37].

TUMEURS INTRAVENTRICULAIRES

Tumeurs des plexus choroïdes

Ce sont des tumeurs rares (moins de 3 p. 100 des tumeurs cérébrales de l'enfant) qui se développent à partir de l'épithélium des plexus intraventriculaires avec une localisation préférentielle dans les ventricules latéraux (3 fois sur 4). La moitié de ces tumeurs surviennent chez l'enfant de moins de 2 ans. On décrit trois types histologiques : le papillome, le papillome atypique (atypies cytonucléaires, index de prolifération supérieur à 10 p. 100) et le carcinome. Il existe un risque de transformation maligne des papillomes qui ont de nombreuses anomalies cytogénétiques [51]. Le principal diagnostic différentiel est la tumeur atypique tératoïde et rhabdoïde (ATRT). Une perte d'expression nucléaire du gène suppresseur de tumeur *INI1* doit être recherchée systématiquement en immunohistochimie (*voir* plus loin). Le carcinome des plexus choroïdes doit faire rechercher un syndrome de prédisposition au cancer sous-jacent : mutation germinale de p53 [58] ou mutation germinale de *INI1* [97].

Les signes cliniques sont essentiellement ceux de l'hypertension intracrânienne qui est due à la fois au volume de la tumeur et à l'hydrocéphalie. Cette dernière a une origine mixte : hyperproduction du LCR par le plexus hypertrophique et diminution de sa résorption par blocage des voies d'écoulement et peut-être également par anomalies des villosités arachnoïdiennes secondaires à l'hyperprotéinorachie. Chez le nourrisson, l'augmentation du périmètre crânien peut être au premier plan. Au diagnostic, ce sont presque toujours d'énormes tumeurs qui prennent fortement le contraste et moulent le ventricule dilaté ; la dilatation ventriculaire controlatérale est un bon argument pour l'origine plexique de la tumeur. L'artériographie peut être utile, surtout si on envisage un geste d'embolisation préopératoire.

Le traitement de référence est la chirurgie qui est délicate en raison du risque hémorragique majeur de ces interventions ; la mortalité peropératoire reste de l'ordre de 10 p. 100. La prise en charge de l'hydrocéphalie est complexe compte tenu de son origine multifactorielle ; l'exérèse de la tumeur ne suffit pas toujours et peut entraîner un décollement cérébral avec hématome sous-dural nécessitant une dérivation sous-duropéritonéale. En cas de carcinome, un traitement adjuvant par chimiothérapie prolongée est habituellement réalisé, ce qui permet de prévenir la récidive dans la moitié des cas [10]. La place de la radiothérapie est discutée chez les enfants plus grands et/ou en cas d'exérèse incomplète, mais elle semble améliorer le contrôle de la maladie [114].

Autres tumeurs

Ce sont soit des localisations intraventriculaires de tumeurs fréquentes (épendymomes, méningiomes), soit des tumeurs rares qui se développent spécifiquement dans les ventricules : neurocytome, gliome chordoïde par exemple.

TUMEURS INTRACRÂNIENNES EXTRANÉVRAXIQUES

Tumeur atypique tératoïde et rhabdoïde (ATRT)

Définition et épidémiologie

Les ATRT sont des tumeurs rares, extranévraxiques et hautement agressives. Même si la localisation initiale où cette entité a été décrite était rénale, les formes cérébrales sont les plus fréquentes. Des formes bifocales, rénale et cérébrale, ont été rapportées, souvent en cas de mutation constitutionnelle. Il n'existe pas de grandes différences biologiques, pronostiques et thérapeutiques entre les formes cérébrales et extracérébrales. Ces tumeurs sont surtout décrites chez les enfants de moins de 3 ans mais elles peuvent se voir à tout âge, y compris chez l'adulte. Elles se définissent par une mutation avec perte d'expression nucléaire d'un gène suppresseur de tumeurs impliqué dans l'organisation chromatinienne et le contrôle de l'entrée dans le cycle cellulaire, appelé *INI1*. Elles se caractérisent par une combinaison de phénotype mésenchymateux, épithélial, neurectodermique et même parfois glial associé à des cellules d'aspect rhabdoïde. Dans certains cas plus rares l'aspect immunohistochimique est incomplet et, dans d'autres, la perte de l'expression nucléaire *INI1* peut manquer.

Des formes familiales existent avec une mutation germinale de *INI1* et l'analyse génétique semble indiquer que la pénétrance pourrait ne pas être totale [97].

Radiologie

Les ATRT sont en général extra-axiales et envahissent le parenchyme cérébral du dehors vers le dedans. Une attache méningée est fréquemment retrouvée. Elles peuvent mouler les structures cérébrales. Une fois sur deux, elles prennent leur origine dans la fosse postérieure, le plus souvent au niveau de l'angle pontocérébelleux. Elles sont très cellulaires et très vascularisées ; par conséquent, elles sont hyperdenses au scanner, en isosignal par rapport au cortex et prennent fortement le contraste. Une dissémination leptoméningée ainsi qu'une deuxième localisation doivent être systématiquement recherchées par une exploration complète du névraxe.

Traitement

Une exérèse chirurgicale complète doit être la règle pour autoriser un espoir de guérison. Elle peut se faire en deux temps après une chimiothérapie de réduction tumorale. Les ATRT sont chimiosensibles à plusieurs combinaisons à doses conventionnelles mais elles échappent assez rapidement à ces chimiothérapies, surtout si l'intervalle entre les cures est trop prolongé. L'utilisation de chimiothérapie intrathécale est logique compte tenu de la fréquence des disséminations. La radiothérapie est très efficace mais elle n'est pas toujours réalisable chez les très jeunes enfants. Dans ces cas, la chimiothérapie haute dose de consolidation a pu être proposée.

Pronostic

Le pronostic est mauvais (< 20 p. 100 de guérison), particulièrement en cas de métastases, sauf pour les enfants plus grands chez qui une irradiation craniospinale est possible [106].

Méningiomes

Ces tumeurs sont beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Elles représentent moins de 5 p. 100 des tumeurs du système nerveux central chez les moins de 15 ans. Elles surviennent à tout âge mais préférentiellement chez les adolescents. C'est la tumeur radio-induite la plus fréquente. Les méningiomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur prédominance masculine, la fréquence des localisations atypiques, notamment intraventriculaires, la fréquence des formes atypiques et malignes (30 p. 100 des cas), le plus grand risque de récidive et l'association à la neurofibromatose de type 2 qui doit être systématiquement recherchée surtout dans les méningiomes de la ligne médiane [91]. Les signes cliniques les plus fréquents sont les convulsions (un tiers des cas), les céphalées et les troubles de la marche. Les localisations les plus fréquentes sont supratentorielles dans 2 cas sur 3, infratentorielles dans 1 cas sur 6, intraventriculaires 1 fois sur 10 et spinales 1 fois sur 10. En IRM, la prise de contraste est intense avec parfois un œdème péritumoral vasogénique (Figure 11-7). Biologiquement, on retrouve fréquemment une perte du gène NF2 dans les tumeurs pédiatriques. Le traitement est en règle chirurgical mais en cas d'atypies et d'exérèse incomplète, un traitement complémentaire par irradiation conformationnelle ou aux protons peut être justifié.

Le pronostic est aussi bon que chez l'adulte (> 90 p. 100 de survie sans progression ni récidive), sauf chez les patients atteints de NF2 qui ont des méningiomes multiples, des neurinomes et des épendymomes, notamment de moelle.

Neurinomes ou schwannomes

Ils représentent moins de 10 p. 100 des tumeurs intracrâniennes et 20 à 30 p. 100 des tumeurs intrarachidiennes. Ils surviennent isolément ou dans le cadre d'une neurofibromatose, soit de type 2 avec alors une localisation préférentielle au niveau du nerf acoustique VIII, soit de type 1 avec une localisation préférentielle dans le rachis, sur les racines. Le traitement est chirurgical, la radiothérapie est réservée aux formes récidivantes, inopérables en totalité. Pour les atteintes vestibulaires, les résultats de la radiochirurgie (irradiation par la technique du gamma-knife) sont équivalents à ceux de la chirurgie en termes de préservation de l'audition [100].

Sarcomes

Les sarcomes peuvent se développer dans les méninges ou sur les os de la base du crâne. Leur évolution est souvent rapide avec un syndrome déficitaire et une hypertension intracrânienne. Sur la base du crâne et les vertèbres, on retrouve essentiellement des chondrosarcomes de bas grade et des sarcomes d'Ewing. Dans les méninges, il s'agit de tumeurs vasculaires de type hémangiopéricytome ou sarcomes indifférenciés, ou de chondrosarcomes méningés. Outre la chirurgie qui peut être délabrante et souvent incomplète, l'irradiation par gamma-knife ou par protons permet d'améliorer le contrôle local en délivrant une dose d'irradiation supérieure tout en épargnant les organes à risque [48]. La chimiothérapie peut avoir une place dans certains types histologiques comme le sarcome d'Ewing.

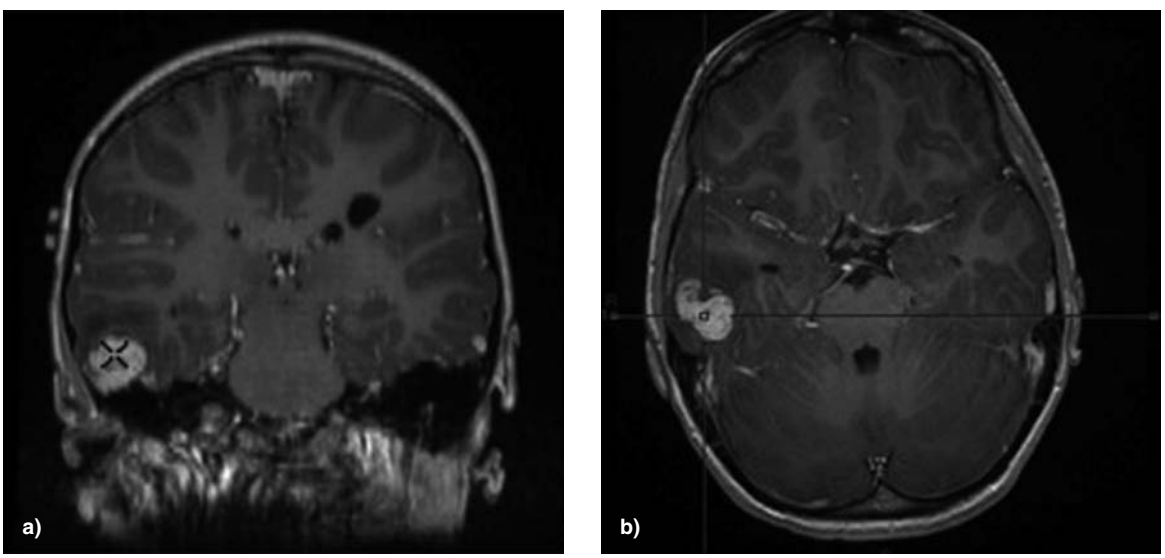


FIGURE 11-7. – Tumeur méningée. Lésion extra-axiale. Réhaussement important et homogène, prise de contraste méningée (zone d'insertion). Œdème vasogénique (hypointensité T1) périlésionnel important en comparaison du volume lésionnel.

Chordomes

Ce sont des tumeurs développées à partir des résidus embryonnaires de la notochorde plus particulièrement au niveau du clivus et des premières vertèbres cervicales. Les symptômes révélateurs peuvent être insidieux, souvent une paralysie de paires crâniennes, notamment les nerfs mixtes ; l'évolution est lente. Chez les jeunes enfants, une évolution plus agressive est possible et l'histologie est souvent moins typique. Radiologiquement, ces tumeurs sont en hypersignal T2 franc. L'examen anatomopathologique retrouve des cellules physaliformes très particulières et, contrairement aux autres tumeurs de la base du crâne, elles expriment des marqueurs épithéliaux. Le traitement consiste en une chirurgie souvent par étape pour éloigner un éventuel résidu des organes à risque (chiasma, tronc cérébral) complétée par une irradiation aux protons [48]. Chez les jeunes enfants avec des formes malignes, une chimiothérapie peut permettre d'améliorer la résecabilité avant l'irradiation, tout en prévenant d'éventuelles métastases.

Adénomes hypophysaires

Les tumeurs hypophysaires sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte et se rencontrent presque uniquement chez l'adolescent. Elles ne représentent que 2 p. 100 des tumeurs intracrâniennes pédiatriques. Elles se révèlent par des signes endocrinologiques ou des troubles visuels. Le traitement sera en général débuté par une chirurgie trans-sphénoïdale et le cas échéant par un traitement médical dans certaines formes sécrétantes. La radiothérapie est de moins en moins utilisée.

LOCALISATIONS INTRACRÂNIENNES DE TUMEURS DU SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE

Nous ne mentionnerons que les lymphomes primitifs cérébraux, exceptionnels chez l'enfant en dehors du patient immunodéprimé, et les localisations cérébrales de l'histiocytose langerhansienne ; ces dernières peuvent être dégénératives ou tumorales (3-4 p. 100 des histiocytoses langerhansiennes) [47]. La localisation du SNC est rarement révélatrice de la maladie et s'intègre presque toujours dans une forme systémique ; il faudra rechercher des localisations cutanées ou osseuses. La localisation la plus fréquente est la tige pituitaire qui se révèle par un diabète insipide. Après la tumeur germinale, l'histiocytose langerhansienne est la première cause d'élargissement de la tige pituitaire et de diabète insipide d'origine tumorale. En dehors des lésions tumorales à type de granulome, il existe souvent à l'IRM des lésions dégénératives qui sont le plus souvent asymptomatiques sur le plan neurologique, mais pas toujours sur le plan cognitif ; leur siège préférentiel (> 90 p. 100 des cas) se situe dans la fosse postérieure au niveau des noyaux dentelés et de la substance blanche. Elles apparaissent en hypersignal T2. Une atrophie corticale peut être observée [65]. Le traitement par acide rétinoïque pourrait ralentir l'évolution de ces lésions dégénératives [50]. L'histologie permettra d'affirmer le diagnostic en retrouvant une expression du CD1a dans la tumeur en immunohistochimie. Le piège diagnostique est le germinome qui peut prendre un aspect très inflammatoire avec de très rares cellules germinales. Le traitement des granulomes intracrâniens repose sur la vinblastine et les corticoïdes si une chirurgie complète n'a pas été possible. Une grosse tige avec un diabète insipide isolé ne justifieront pas un traitement oncologique.

TUMEURS INTRARACHIDIENNES

Tumeurs intramédullaires

Les tumeurs intramédullaires représentent 40 p. 100 des tumeurs intrarachidiennes ; la plupart sont gliales. Les sous-types histologiques les plus fréquents sont les astrocytomes fibrillaires ou pilocytiques, les gangliogliomes et les épendymomes. Les formes malignes sont exceptionnelles. Le devenir fonctionnel des patients passe essentiellement par un diagnostic précoce. Celui-ci est rendu difficile par une évolution souvent insidieuse, des douleurs dorsales ou lombaires progressivement croissantes, une déformation rachidienne scoliotique, une maladresse à la marche, des troubles mictionnels. Dans les tumeurs gliales, l'intervalle entre les premiers signes et le diagnostic est le facteur pronostique principal ; un intervalle supérieur à 2 mois est associé à une meilleure survie [11]. Un piège diagnostique classique mais rare est l'hydrocéphalie qui peut révéler une tumeur intramédullaire, probablement par envahissement métastatique occulte [21]. En IRM, ces tumeurs prennent bien le contraste sauf certains astrocytomes fibrillaires ; un kyste est évocateur d'un astrocytome. Un œdème de la moelle fait craindre une tumeur maligne. La chirurgie est le traitement de choix et même une résection subtotale peut être associée à une survie prolongée. L'état neurologique préopératoire est le facteur pronostique principal pour les séquelles fonctionnelles postopératoires [67]. Le risque de séquelles orthopédiques est significativement moindre en cas de laminotomie qu'en cas de laminectomie [68]. En cas de récidive après résection incomplète, des traitements oncologiques peuvent être efficaces, notamment la chimiothérapie [41]. Ces traitements ont souvent permis une amélioration fonctionnelle significative. La radiothérapie, qui risque d'aggraver les séquelles orthopédiques, est de moins en moins utilisée sauf dans les tumeurs malignes.

Tumeurs extramédullaires

Les tumeurs épidurales se manifestent surtout par des syndromes compressifs avec un niveau sensitif et douloureux ainsi qu'un déficit sous-jacent moteur et vésico-sphinctérien. Les tumeurs les plus fréquentes sont le neuroblastome, dit « en sablier » en raison du contingent extrarachidien passant par le trou de conjugaison, et le sarcome d'Ewing associé à une atteinte vertébrale. En général, un geste chirurgical de décompression n'est justifié que par des signes rapidement progressifs de paraplégie avec troubles sphinctériens. Dans les autres cas, une chimiothérapie sera rapidement initiée parallèlement à une corticothérapie à forte dose ; l'objectif est de limiter le geste chirurgical pour minimiser les séquelles orthopédiques.

Tumeurs de la queue de cheval

Les tumeurs de la queue de cheval sont des épendymomes myxopapillaires ou des neurinomes. Elles se manifestent par un syndrome de la queue de cheval lentement progressif et des douleurs lombo-sacrées. Une marche dandinante peut être révélatrice. Les métastases des épendymomes sont possibles même plusieurs années après le diagnostic : 35 p. 100 des cas dans la petite série de Kestle [32].

BIBLIOGRAPHIE

1. Armstrong GT, Phillips PC, Rorke-Adams LB et al. Gliomatosis cerebri : 20 years of experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Cancer, 2006, *107 (7)* : 1597-606.
2. Ashley D, Lyon N, Bonner M et al. Developmental and functional outcome following postoperative chemotherapy and local conformal radiation in infants with medulloblastoma using a centrally administered phone-based interview technique, initial report : a Children's Oncology Group study. Neurooncology, 2008, *45* : 434 (abstract).
3. Bajenaru ML, Hernandez MR, Perry A et al. Optic nerve glioma in mice requires astrocyte Nf1 gene inactivation and Nf1 brain heterozygosity. Cancer Res, 2003, *63 (24)* : 8573-8577.
4. Bao S, Wu Q, McLendon RE et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature, 2006, *444 (7120)* : 756-760.
5. Bartels U, Hawkins C, Jing M et al. Vascularity and angiogenesis as predictors of growth in optic pathway/hypothalamic gliomas. J Neurosurg, 2006, *104 (5 Suppl.)* : 314-320.
6. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. J Neurooncol, 2009, , *92 (1)* : 87-98.
7. Baussard B, Di Rocco F, Garnett MR et al. Pediatric infratentorial gangliogliomas : a retrospective series. J Neurosurg, 2007, *107 (4 Suppl.)* : 286-291.
8. Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD et al. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas : evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). J Clin Oncol, 2005, *23 (22)* : 5198-5204.
9. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S et al, ANRS-Enquête Périnatale Française. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS, 2008, *22 (16)* : 2165-2177.
10. Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A et al. Choroid plexus carcinomas in childhood : clinical features and prognostic factors. Neurosurgery. 1998 Mar, *42 (3)* : 470-475.
11. Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC et al. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. Cancer. 1998 Dec 1, *83 (11)* : 2391-2399.
12. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A et al. Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood. J Neurosurg. 1999 May, *90 (5)* : 833-842.
13. Bowers DC, Gargan L, Kapur P et al. Study of the MIB-1 labeling index as a predictor of tumor progression in pilocytic astrocytomas in children and adolescents. J Clin Oncol. 2003 Aug 1, *21 (15)* : 2968-2973.
14. Broniscer A, Baker SJ, West AN et al. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. J Clin Oncol. 2007 Feb 20, *25 (6)* : 682-689.
15. Bunin R, Robison L, Biegel A et al. Parental heat exposure and risk of childhood brain tumor : a children's oncolgy group study. Am J Epidemiol 2006, *164* : 222-231.
16. Cappelli C, Grill J, Raquin MA et al. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. Arch Dis Child, 1998, *79 (4)* : 334-338.
17. Carret AS, Tabori U, Crooks B et al. Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition : a study of the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium. Radiother Oncol, 2006, *81 (1)* : 33-38.
18. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D et al. Long-term results of the MSFOP98 protocol. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma. J Clin Oncol, 2009, *27* : 1879-1883.
19. Chastagner P, Kalifa C, Doz F et al. Outcome of children treated with preradiation chemotherapy for a high-grade glioma : results of a French Society of Pediatric Oncology (SFOP) Pilot Study. Pediatr Blood Cancer, 2007, *49 (6)* : 803-807.
20. Cianfoni A, Wintermark M, Piludu F et al. Morphological and functional MR imaging of Lhermitte-Duclos disease with pathology correlate. J Neuroradiol, 2008, *35* : 297-300.
21. Cinalli G, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A et al. Hydrocephalus associated with intramedullary low-grade glioma. Illustrative cases and review of the literature. J Neurosurg, 1995, *83 (3)* : 480-485.
22. Dalla Via P, Opocher E, Pinello ML et al. Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. Neuro Oncol, 2007, *9 (4)* : 430-437.
23. Daumas-Duport C, Koziak M, Miquel C et al. Reappraisal of the Sainte-Anne Hospital classification of oligodendrogliomas in view of retrospective studies. Neurochirurgie, 2005, *51 (3-4 Pt 2)* : 247-253.
24. De Haas V, Grill J, Raquin MA et al. Relapses of optic pathway tumors after first-line chemotherapy. Pediatr Blood Cancer, 2009, *52* : 575-580.
25. Dietrich M, Block G, Pogoda JM et al. A review : dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risq of childhood brain tumors. Cancer Causes Control, 2005, *16* : 619-635.
26. Dufour C, Cadusseau J, Varlet P et al. Conversion of astrocytes into progenitor-like cells upon Transforming Growth Factor alpha (TGFalpha) exposure sensitizes them to cancerous transformation. Neuro Oncol, 2008, *46* : 15 (abstract).
27. Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A et al. High-grade glioma in children under 5 years of age : a chemotherapy only approach with the BBSFOP protocol. Eur J Cancer, 2006, *42 (17)* : 2939-2945.
28. Dufour C, Micheli J, Fourcade A et al. Metastatic medulloblastoma : Chang's staging system revisited. Neuro Oncol, 2008, *45* : 483.
29. Dufour C, Minard-Colin V, Grill J et al. Sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neurectodermal tumors. Neuro Oncol, 2008, *45* : 488.
30. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors : a review. Oncologist, 2008, *13 (6)* : 690-699.
31. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A et al. Why are brain tumours still being missed? Arch Dis Child, 1996, *74 (2)* : 148-151.
32. Fassett DR, Pingree J, Kestle JR. The high incidence of tumor dissemination in myxopapillary ependymoma in pediatric patients. Report of five cases and review of the literature. J Neurosurg, 2005, *102 (1 Suppl.)* : 59-64.
33. Fèvre-Montange M, Szathmari A, Champier J et al. Pineocytoma and pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation presenting cytologic pleomorphism : a multicenter study. Brain Pathol, 2008, *18 (3)* : 354-359.
34. Franz DN, Leonard J, Tudor C et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2006, *59 (3)* : 490-498.
35. Gajjar A, Bhargava R, Jenkins JJ et al. Low-grade astrocytoma with neuraxis dissemination at diagnosis. J Neurosurg, 1995, *83 (1)* : 67-71.

36. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96) : long-term results from a prospective, multicentre trial. Lancet Oncol, 2006, *7 (10)* : 813-820. Erratum : Lancet Oncol, 2006, *7 (10)* : 797.
37. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. Orphanet J Rare Dis, 2007, *2* : 18.
38. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP et al. Medulloblastoma with extensive nodularity : a variant with favorable prognosis. J Neurosurg, 1999, *91 (6)* : 971-977.
39. Grill J, Couanet D, Cappelli C et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. Ann Neurol, 1999, *45 (3)* : 393-396.
40. Grill J, Dufour C, Kalifa C. Tumeurs cérébrales chez l'enfant. Rev Prat, 2007, *57 (8)* : 817-825.
41. Grill J, Kalifa C, Doireau V. Intramedullary spinal cord astrocytomas in children. Pediatr Blood Cancer, 2005, *45 (1)* : 80, author reply 81.
42. Grill J, Laithier V, Rodriguez D et al. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. Eur J Pediatr, 2000, *159 (9)* : 692-696.
43. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D et al. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age : a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol, 2001, *19 (5)* : 1288-1296.
44. Grill J, Lellouch-Tubiana A, Elouahdani S et al. Preoperative chemotherapy in children with high-risk medulloblastomas : a feasibility study. J Neurosurg, 2005, *103 (4 Suppl.)* : 312-318.
45. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone : an SFOP prospective trial in young children. Lancet Oncol, 2005, *6 (8)* : 573-580.
46. Grill J, Viguier D, Kieffer V et al. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors : the role of cerebellar damage. J Neurosurg, 2004, *101 (2 Suppl.)* : 152-158.
47. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. Pediatr Blood Cancer, 2008, *51 (1)* : 71-75.
48. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, *71 (3)* : 672-675.
49. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children : critical review of clinical trials. Lancet Oncol, 2006, *7 (3)* : 241-248. [Review]
50. Idbaih A, Donadieu J, Barthez MA et al. Retinoic acid therapy in «degenerative-like» neuro-langerhans cell histiocytosis : a prospective pilot study. Pediatr Blood Cancer, 2004, *43 (1)* : 55-58.
51. Jeibmann A, Wrede B, Peters O et al Malignant progression in choroid plexus papillomas. J Neurosurg, 2007, *107 (3 Suppl.)* : 199-202.
52. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein : O2 sensing and cancer. Nat Rev Cancer, 2008, *8 (11)* : 865-873.
53. Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J et al. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. Dev Med Child Neurol, 2000, *42 (11)* : 741-745.
54. Kieffer-Renaux V, Viguier D, Raquin MA et al. Therapeutic schedules influence the pattern of intellectual decline after irradiation of posterior fossa tumors. Pediatr Blood Cancer, 2005, *45 (6)* : 814-819.
55. Kim A, Ji L, Balmaceda C et al. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. Pediatr Blood Cancer, 2008, *51 (6)* : 768-773.
56. Kool M, Koster J, Bunt J et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. PLoS ONE, 2008, *3 (8)* : e3088.
57. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V. Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence. An analysis of 88 cases. J Neurol Sci, 2000, *177 (1)* : 72-82.
58. Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. Eur J Cancer, 2005, *41 (11)* : 1597-1603.
59. Lacaze E, Kieffer V, Streri A et al. Neuropsychological outcome in children with optic pathway tumours when first-line treatment is chemotherapy. Br J Cancer, 2003, *89 (11)* : 2038-2044.
60. Laithier V, Grill J, Le Deley MC et al. Progression-free survival in children with optic pathway tumors : dependence on age and the quality of the response to chemotherapy--results of the first French prospective study for the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol, 2003, *21 (24)* : 4572-4578.
61. Liu G, Yuan X, Zeng Z et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. Mol Cancer, 2006, *5* : 67.
62. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol, 2007, *114 (2)* : 97-109. Erratum : Acta Neuropathol, 2007, *114 (5)* : 547.
63. Mallol-Mesnard N, Menegaux F, Lacour B et al. Birth characteristics and childhood malignant central nervous sytem tumors : the ESCALE study (French Society for Childhood Cancer). Cancer Detect Prev. 2008, *32 (1)* : 79-86.
64. Mallucci C, Lellouch-Tubiana A, Salazar C et al. The management of desmoplastic neuroepithelial tumours in childhood. Childs Nerv Syst, 2000, *16 (1)* : 8-14.
65. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. Eur Radiol, 2006, *16 (9)* : 2074-2082.
66. Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML et al. Salvage treatment for childhood ependymoma after surgery only : Pitfalls of omitting «at once» adjuvant treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, *65 (5)* : 1440-1445.
67. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A et al. Incidence of spinal deformity after resection of intramedullary spinal cord tumors in children who underwent laminectomy compared with laminoplasty. J Neurosurg Pediatrics, 2008, *1 (1)* : 57-62.
68. McGirt MJ, Constantini S, Jallo GI. Correlation of a preoperative grading scale with progressive spinal deformity following surgery for intramedullary spinal cord tumors in children. J Neurosurg Pediatrics, 2008, *2 (4)* : 277-281.
69. Mendrzyk F, Korshunov A, Benner A et al. Identification of gains on 1q and epidermal growth factor receptor overexpression as independent prognostic markers in intracranial ependymoma. Clin Cancer Res, 2006, *12 (7 Pt 1)* : 2070-2079.
70. Merchant TE, Boop FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, *71 (1)* : 87-97.
71. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. J Clin Oncol, 2004, *22 (15)* : 3156-3162.
72. Opocher E, Kremer LC, Da Dalt L et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma : a systematic review. Eur J Cancer, 2006, *42 (12)* : 1807-1816.
73. Packer RJ, Ater J, Allen J et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg, 1997, *86 (5)* : 747-754.
74. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol, 2006, *24 (25)* : 4202-4208.

75. Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C et al. Benign cerebellar astrocytomas in children. J Neurosurg, 1999, *90 (2)* : 265-273.
76. Pérez-Núñez A, Lagares A, Benítez J et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease : clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. Acta Neurochir (Wien), 2004, *146 (7)* : 679-690.
77. Pfister S, Janzarik WG, Remke M et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. J Clin Invest, 2008, *118 (5)* : 1739-1749.
78. Plichart M, Menegaux F, Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours : the ESCALE study (SFCE). Eur J Cancer Prev, 2008, *17 (4)* : 376-383.
79. Preusser M, Heinzl H, Gelpi E et al. Ki67 index in intracranial ependymoma : a promising histopathological candidate biomarker. Histopathology, 2008, *53 (1)* : 39-47.
80. Puget S, Boddaert N, Viguier D et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. Cancer, 2009, *115* : 1338-1347.
81. Puget S, Crimmins DW, Garnett MR et al. Thalamic tumors in children : a reappraisal. J Neurosurg, 2007, *106 (5 Suppl.)* : 354-362.
82. Puget S, Dessen P, Job B et al. Pediatric malignant gliomas : specific genomic abnormalities correlated with different histological subgroups. Neuro Oncol, 2008, *45* : 426.
83. Puget S, Garnett M, Wray A et al. Pediatric craniopharyngiomas : classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. J Neurosurg, 2007, *106 (1)* : 3-12.
84. Puget S, Grill J, Valent A et al. Candidate genes on chromosome 9q33-34 involved in pediatric ependymoma progression. J Clin Oncol, 2009, *27* : 1884-1892.
85. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC et al. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. Cancer, 2000, *88 (9)* : 2189-2193.
86. Richard S, Ladroue C, Gad S et al, Réseau national maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein de l'Institut national du cancer (INCa). Genetics and angiogenesis : the example of von Hippel-Lindau disease. Bull Cancer, 2007, *94 (Spec No)* : S170-179. [Review]
87. Ridley L, Rahman R, Brundler MA et al. Multifactorial analysis of predictors of outcome in pediatric intracranial ependymoma. Neuro Oncol, 2008, *10 (5)* : 675-689.
88. Rosner M, Hanneder M, Siegel N et al. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. Mutat Res, 2008, *659 (3)* : 284-292. [Review]
89. Roujeau T, Machado G, Garnett MR et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. J Neurosurg, 2007, *107 (1 Suppl.)* : 1-4.
90. Rousseau E, Palm T, Scaravilli F et al. Trisomy 19 ependymoma, a newly recognized genetico-histological association, including clear cell ependymoma. Mol Cancer, 2007, *6* : 47.
91. Rushing EJ, Olsen C, Mena H et al. Central nervous system meningiomas in the first two decades of life : a clinicopathological analysis of 87 patients. J Neurosurg, 2005, *103 (6 Suppl.)* : 489-495.
92. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE et al Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors : the role of endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg, 2001, *95 (5)* : 791-797.
93. Sainte-Rose C, Oliveira R, Puget S et al. Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. J Neurosurg, 2006, *105 (6 Suppl.)* : 437-443.
94. Sanders RP, Onar A, Boyett JM et al. M1 Medulloblastoma : high risk at any age. J Neurooncol, 2008, *90 (3)* : 351-355.
95. Scheurlen WG, Schwabe GC, Joos S et al. Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. J Clin Oncol, 1998, *16 (7)* : 2478-2485.
96. Schüller U, Heine VM, Mao J et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant ofprogenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. Cancer Cell, 2008, *14 (2)* : 123-134.
97. Sévenet N, Sheridan E, Amram D et al. Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. Am J Hum Genet, 1999, *65 (5)* : 1342-1348.
98. Sharif A, Legendre P, Prévot V et al. Transforming growth factor alpha promotes sequential conversion of mature astrocytes into neural progenitors and stem cells. Oncogene, 2007, *26 (19)* : 2695-2706.
99. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature, 2004, *432 (7015)* : 396-401.
100. Slattery WH 3rd, Fisher LM, Hitselberger W et al. Hearing preservation surgery for neurofibromatosis Type 2-related vestibular schwannoma in pediatric patients. J Neurosurg, 2007, *106 (4 Suppl.)* : 255-260.
101. Suc E, Kalifa C, Brauner R et al. Brain tumours under the age of three. The price of survival. A retrospective study of 20 long-term survivors. Acta Neurochir (Wien), 1990, *106 (3-4)* : 93-98.
102. Tabori U, Ma J, Carter M et al. Human telomere reverse transcriptase expression predicts progression and survival in pediatric intracranial ependymoma. J Clin Oncol, 2006, *24 (10)* : 1522-1528.
103. Tabori U, Vukovic B, Zielenska M et al. The role of telomere maintenance in the spontaneous growth arrest of pediatric low-grade gliomas. Neoplasia, 2006, *8 (2)* : 136-142.
104. Takei H, Dauser R, Su J et al. Anaplastic ganglioglioma arising from a Lhermitte-Duclos-like lesion. J Neurosurg, 2007, *107 (2)* : 137-142.
105. Taylor T, Jaspan T, Milano G et al. Radiological classification of optic pathway gliomas : experience of a modified functional classification system. Br J Radiol, 2008, *81 (970)* : 761-766.
106. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT) : improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2005, *23 (7)* : 1491-1499.
107. Ternier J, Wray A, Puget S et al. Tectal plate lesions in children. J Neurosurg, 2006, *104 (6 Suppl.)* : 369-376.
108. Tihan T, Fisher PG, Kepner JL et al. Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. J Neuropathol Exp Neurol, 1999, *58 (10)* : 1061-1068.
109. Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A et al. Temozolomide in paediatric high-grade glioma : a key for combination therapy? Br J Cancer, 2004, *91 (3)* : 425-429.
110. Von Behren J, Reynolds P, Clark J et al.Birth characteristics and brain cancers in young children. Int J Epidemiol, 2003, *32* : 248-256.
111. Von Hoff K, Kieffer V, Habrand JL et al. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. BMC Cancer, 2008, *8* : 15.
112. Wells EM, Walsh KS, Khademian ZP et al The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. Dev Disabil Res Rev, 2008, *14 (3)* : 221-228.
113. Wilne S, Collier J, Kennedy C et al. Presentation of childhood CNS tumours : a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2007, *8 (8)* : 685-695.
114. Wolff JE, Sajedi M, Coppes MJ et al. Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. Lancet, 1999, *353 (9170)* : 2126.
115. Yang ZJ, Ellis T, Markant SL et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. Cancer Cell, 2008, *14 (2)* : 135-145.
116. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. Environ Health Perspect, 1998, *106* : 893-908.

12

PATHOLOGIE VASCULAIRE CÉRÉBRALE

S. CHABRIER, G. SÉBIRE, P. LASJAUNIAS et J. MANCINI

INTRODUCTION

Classification et mécanismes physiopathologiques

Le terme générique d'accident vasculaire cérébral renvoie à un groupe de maladies diverses quant à leur physiopathologie, facteurs de risques, présentation clinique et traitement. On distingue ainsi :

– les accidents ischémiques (ou infarctus) artériels ou veineux, dus à la diminution focale de la perfusion parenchymateuse, dépendants de phénomènes vasculaires occlusifs et/ou hémodynamiques ;

– les hémorragies parenchymateuses et/ou sous-arachnoïdiennes, excluant par définition les causes traumatiques, les hémorragies intra/périventriculaires périnatales, les hématomes sous- et extraduraux et les transformations hémorragiques des infarctus.

Les **infarctus artériels** répondent à deux grands types de mécanismes :

– au cours des *infarctus emboliques cardiaques ou transcardiaques*, l'occlusion artérielle résulte de la migration d'un embole à partir d'un thrombus formé dans le cœur ou le système veineux. Dans ce dernier cas, l'embole migre de façon paradoxale à travers un shunt droit-gauche ;

– les *infarctus artériopathiques* font suite à une atteinte pariétale primitive des artères à destinée encéphalique, le rétrécissement luminal entraînant une diminution du flux sanguin d'aval. Le site artériopathique peut aussi faire le lit d'une thrombose, aggravant la sténose et pouvant se compliquer d'embolies distales.

L'**occlusion veineuse** dépend de l'intrication de facteurs locaux (souvent une infection de voisinage) et généraux (déshydratation, thrombophilie, inflammation). Du fait du réseau de suppléance, elle ne s'accompagne pas nécessairement d'une ischémie et peut rester asymptomatique. En amont de l'occlusion, l'augmentation de la pression veineuse peut se manifester par des céphalées, une hypertension du liquide céphalorachidien ou une hémorragie.

Les malformations vasculaires sont responsables de la majorité des **hémorragies cérébrales** de l'enfant. Quinze à 30 p. 100 d'entre elles compliquent des troubles d'hémostase, notamment purpura thrombopénique idiopathique, hémophilie ou leucémie aiguë. Il est exceptionnel cependant que les symptômes neurologiques soient révélateurs de ces maladies. Tumeurs cérébrales et hypertension artérielle sont plus rarement en cause. Enfin, le traumatisme étant parfois inavoué chez le nourrisson, le syndrome du bébé secoué peut être à l'origine d'un saignement intracrânien a priori spontané.

Données épidémiologiques

Une large base de données hospitalières californienne trouve une incidence annuelle similaire, qu'il s'agisse d'accidents ischémiques ou hémorragiques, respectivement de 1,2 et 1,1/100 000 enfants âgés de 30 jours à 20 ans [14]. D'autres études montrent des résultats comparables :

TABLEAU 12-I. – Données épidémiologiques, mécanisme de l'accident et évolution à partir de différentes séries d'enfants ayant eu un infarctus cérébral artériel.

Population			*Mécanisme de l'accident*				*Évolution*		
Origine et nombre d'enfants (années) [référence]	*Sexe ratio (G/F) Âge médian*	*Enfants sans antécédents connus* (p. 100)*	*Cardio-pathie (p. 100)*	*Moya-moya (p. 100)*	*Dissection (p. 100)*	*ACT/ APV (p. 100)*	*Suivi moyen (décès, p. 100)*	*Récidive (p. 100)*	*Récupération sans séquelles (p. 100)*
Londres, 212 (1978-2000) [9, 15, 16]	1,2 5 ans	54	17	12	7	19	26 mois (6)	37**	–
Paris, 59 (1985-98) [8]	1,3 6,9 ans	75	12	7	20	25	30 mois (2)	22	27
Toronto, 98 (1995-2000) [5]	–	71	25	10	8	31	–	–	–
Allemagne, 301 (1995-2000) [43]	1,2 7 ans	62	12	2	6	–	44 mois (2)	7	–
Buenos Aires, 112 (1992-2004) [3]	1,3 5,5 ans	70	24	19	–	–	58 mois (5)	1	32
Melbourne, 95*** (1993-2001) [2]	1,7 4,8 ans	–	29	8	–	–	19 mois (15)	3	22
Suisse, 40 (2000-…) [41]	2,3 5,6 ans	65	28	8	8	3	6 mois (10)	–	25

* L'enfant était en bonne santé jusqu'à la survenue de l'accident et n'avait pas de maladie chronique connue à risque thrombotique.
** 20 enfants supplémentaires (10 p. 100) ont eu une récidive silencieuse diagnostiquée sur l'imagerie.
*** Seule série à inclure des nouveau-nés (8 p. 100).
– : éléments non disponibles ; ACT/APV : artériopathie cérébrale transitoire/artériopathie post-varicelle.

– 2,1/100 000 pour l'ensemble des accidents ischémiques cérébraux (Suisse, enfants de 0 à 16 ans) [41] ;

– 1,1 et 1,9/100 000 pour les infarctus artériels (Allemagne, enfants de 6 mois à 18 ans et Australie, enfants de 0 à 20 ans) [2, 42] ;

– 0,67/100 000 pour les thromboses veineuses cérébrales (Canada, enfants de 0 à 18 ans) [9].

Les infarctus périnatals sont plus fréquents que chez le grand enfant. Les registres spécifiquement néonatals trouvent une incidence de 1/2 300 à 1/4 000 naissances.

La moitié des accidents survient dans la première enfance puis il existe une recrudescence à l'adolescence. La prédominance masculine est modérée. La majorité survient chez des enfants sans antécédents et en bonne santé jusqu'alors (Tableau 12-I).

Présentation clinique et examens complémentaires

La symptomatologie caractéristique de l'accident vasculaire est la survenue d'un déficit neurologique focal, soudain et durable : souvent hémiplégie et/ou troubles de l'équilibre. Les troubles du langage sont principalement expressifs avec manque du mot, paraphasies phonémiques voire brusque aphasie [17]. Difficiles à objectiver chez le jeune enfant (comme les déficits sensitifs et du champ visuel), ils sont vraisemblablement sous-évalués. À ce tableau déficitaire peuvent s'associer des céphalées et une diminution du niveau de vigilance pouvant aller jusqu'au coma, surtout en cas d'hémorragie (Figure 12-1). Les crises d'épilepsie inaugurales sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune. Les signes généraux sont surtout contributifs au diagnostic étiologique.

Devant ce tableau, une imagerie cérébrale doit être réalisée en urgence. Le premier examen demeure souvent un scanner encéphalique sans injection de contraste.

Dans le cadre des accidents hémorragiques, il montre l'hémorragie sous la forme d'une hyperdensité parenchymateuse, ventriculaire et/ou sous-arachnoïdienne (*voir* Figure 12-1) et permet le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies pouvant justifier d'un traitement neurochirurgical urgent : tumeur, abcès, etc. Le scanner reste normal dans une minorité d'hémorragies sous-arachnoïdiennes isolées. C'est dans cette seule circonstance et si une forte suspicion persiste (céphalée brutale, intense et inhabituelle, signes méningés) que l'analyse du liquide céphalorachidien est justifiée pour confirmer le saignement.

Lors des accidents ischémiques, le diagnostic d'infarctus artériel est établi par la mise en évidence de lésions ischémiques (perte de la différenciation substance blanche/substance grise ; hypodensité aux rayons X) localisées à un ou plusieurs territoires artériels, auxquelles peut s'associer un œdème périlésionnel (Figure 12-2). Une hyperdensité associée traduit le caractère hémorragique du ramollissement. Ces lésions sont parfois difficiles à visualiser dans l'urgence et ne deviendront évidentes au scanner qu'au fil du temps. Après quelques jours, une prise de contraste gyriforme traduit la rupture de la barrière hématoméningée.

L'IRM offre une meilleure résolution spatiale, notamment pour les lésions de petite taille et de la fosse postérieure et une meilleure sensibilité. Les séquences pondérées en T1 et T2 peuvent être normales au tout début, mais elles sont utilement complétées par les séquences de diffusion qui mettent en évidence la zone ischémiée dès les premières minutes. L'IRM de diffusion permet en

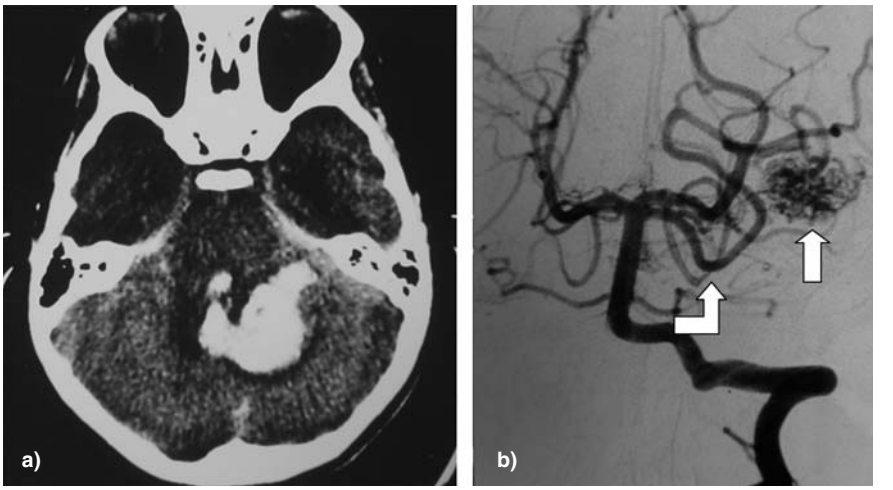


FIGURE 12-1. – Un garçon de 8 ans présente brutalement des céphalées frontales intenses et inhabituelles, des vomissements et une altération de la vigilance. L'examen initial trouve un enfant somnolent sans signes de localisation ni signes méningés. Le scanner encéphalique réalisé en urgence sans injection de contraste montre un hématome parenchymateux de la fosse postérieure avec inondation du quatrième ventricule (**a**). L'état de vigilance s'aggravant rapidement, il est décidé d'évacuer l'hématome. Immédiatement avant est réalisée une artériographie cérébrale de contraste pour déterminer la cause du saignement (**b**, vue de face après injection dans l'artère vertébrale gauche). Elle montre une malformation artérioveineuse (flèche droite) alimentée par une volumineuse artère cérébelleuse supérieure gauche (flèche à angle droit) et prépare la chirurgie par l'embolisation partielle de celle-ci. L'intervention neurochirurgicale fait l'exérèse de l'hématome et de la totalité de la malformation. L'enfant garde un important syndrome cérébelleux.

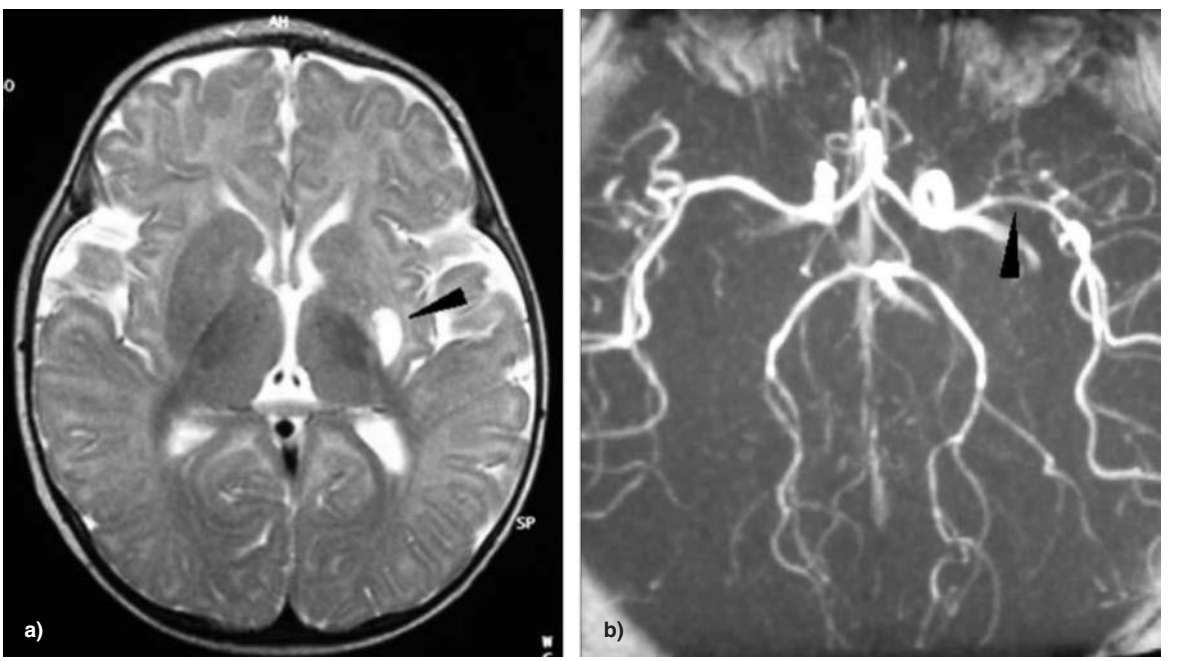


FIGURE 12-2. – Exemple d'infarctus cérébral survenu 2 mois après une varicelle. Dix jours après l'accident, l'IRM montre des lésions ischémiques de petite taille du territoire cérébral moyen gauche profond (**a**, pondération en T2). L'artériographie IRM du cercle de Willis montre un rétrécissement du segment initial de l'artère cérébrale moyenne gauche (**b**). L'enfant est traité par 50 mg d'aspirine quotidiens pendant 18 mois. Le déficit hémicorporel persiste, modéré. Bien que l'artériographie n'ait pas été contrôlée, l'absence de récidive à 4 ans de l'accident fait porter le diagnostic d'artériopathie cérébrale transitoire post-varicelle.

effet de visualiser l'œdème cytotoxique avant la première heure.

Les techniques d'angiographie non invasives par IRM ou scanner ont montré qu'elles avaient une bonne sensibilité pour les vaisseaux cérébraux de gros et moyen calibre [18]. Même si elles obligent chez le jeune enfant à une anesthésie ou une forte sédation, elles sont facilement reproductibles et trouvent leur intérêt dans le suivi des lésions vasculaires.

Les différentes méthodes d'imagerie vasculaire assurent ensuite des informations spécifiques et complémentaires (*voir* Figures 12-1, 12-2 et 12-3). L'angiographie conventionnelle par cathétérisme est la référence de l'imagerie vasculaire. Son caractère invasif impose cependant de réaliser l'examen dans des centres rompus à la technique pour assurer le maximum d'information et de sécurité. Elle est réservée à l'étude fine de la paroi vasculaire, des petites artères intracrâniennes et aux procédures interventionnelles (*voir* Figure 12-1).

La morphologie des vaisseaux du cou, notamment leur diamètre externe, est bien définie par écho-Doppler ou, avec une sensibilité encore plus élevée, IRM cervicale en coupe transversale. La visualisation de l'épaisseur de la paroi est en effet un élément important lorsqu'on suspecte une dissection.

La faible épaisseur du crâne osseux de l'enfant permet aussi une bonne évaluation du flux des segments proximaux des artères cérébrales moyennes par les ultrasons. L'écho-Doppler transcrânien fournit, en complément de l'angiographie IRM, une technique appropriée au suivi des enfants drépanocytaires [30].

Les techniques étant en perpétuelle évolution, il n'y a pas de référentiel actuel recommandant l'utilisation de l'une par rapport à l'autre. Le choix dépend des habitudes et disponibilités locales.

L'analyse du liquide céphalorachidien est surtout contributive en cas d'artériopathie intracrânienne, voire pour certaines anomalies métaboliques [34]. La présence d'une réaction méningée leucocytaire oriente vers une artérite cérébrale. Un saignement est en faveur d'une dissection intracrânienne. Ces perturbations du LCR, très précieuses sur le plan diagnostique, sont souvent détectées chez des patients présentant des céphalées non spécifiques, voire même aucun indice clinique d'irritation méningée [34].

INFARCTUS CÉRÉBRAL ARTÉRIEL DE L'ENFANT

Les différents types d'infarctus cérébraux artériels

La plupart des infarctus artériels survient chez des enfants préalablement en bonne santé et appartiennent à l'une des quatre catégories ci-dessous [37, 44] :

- l'artériopathie cérébrale transitoire post-infectieuse ;
- les embolies d'origine cardiaque ;
- le syndrome de moya-moya ;
- les dissections cervicales traumatiques.

L'infarctus artériel est le plus souvent la conséquence d'une atteinte primitive des artères cervicocéphaliques. De ce fait la recherche d'une maladie générale, si elle n'est pas d'emblée évidente cliniquement, est régulièrement négative.

Artériopathie cérébrale transitoire de l'enfant [5, 8, 9, 24, 36]

Elle se caractérise par l'atteinte unilatérale, focale et segmentaire de l'artère carotide dans sa portion supraclinoïdienne et de ses branches proximales. Elle se traduit le plus souvent par un infarctus dans le territoire lenticulostrié. Non évolutive à 6 mois de l'accident, c'est la vasculopathie cérébrale pédiatrique la plus caractéristique et la plus fréquente.

La maladie touche les jeunes enfants, en bonne santé jusqu'alors. L'infarctus survient au cours du sommeil ou au repos. Il se révèle par une hémiplégie généralement isolée, pouvant s'installer par à-coups, sur 24 à 48 heures. L'examen général est non contributif. L'imagerie encéphalique révèle un petit infarctus profond. L'artériographie cérébrale montre des sténoses courtes, régulières et unilatérales (rarement une occlusion) du segment proximal de l'artère cérébrale moyenne (*voir* Figure 12-2), plus rarement de la terminaison de la carotide interne.

La caractéristique principale par rapport aux autres artériopathies cérébrales est l'évolution, le suivi longitudinal ayant montré la régression ou la disparition en quelques mois des lésions artérielles, après parfois une aggravation initiale. Environ 20 p. 100 des enfants récidivent (accidents constitués ou transitoires) dans les mois suivant l'accident initial, dans le même territoire artériel. Un tiers des enfants recouvre un examen normal, un tiers garde des séquelles modérées et un tiers des séquelles plus sévères.

Le mécanisme de l'artériopathie est obscur et possiblement multiple. Plusieurs arguments plaident cependant en faveur de l'origine inflammatoire. L'infarctus est fréquemment précédé par une infection. Une méningite lymphocytaire accompagne parfois l'infarctus. L'évolution des lésions artérielles est compatible avec un phénomène aigu.

Cette relation est privilégiée avec la varicelle qui est souvent retrouvée dans les semaines ou mois précédant l'infarctus. Deux études ont montré que cette relation n'est pas simplement coïncidente [1, 38]. Des artériopathies transitoires post-borréliose de Lyme, maladie des griffes du chat, entérovirose ou au décours de traumatismes crâniens légers ont été plus rarement rapportées.

Infarctus cérébraux emboliques d'origine cardiaque ou transcardiaque

Les cardiopathies responsables d'infarctus cérébraux sont habituellement des malformations congénitales complexes, avec cavité unique ou shunt droit-gauche exclusif. Les accidents touchent alors le plus souvent le nourrisson. Ces cardiopathies cyanogènes favorisent en effet les thromboses veineuses périphériques (par la polyglobulie, elle-même induite par l'hypoxémie) et la migration cérébrale paradoxale de l'embole. Quarante pour cent des accidents surviennent à l'occasion d'une chirurgie ou d'un cathétérisme cardiaques. Le risque cérébral de ces procédures est évalué entre 1/200 et 1/400 [22]. Les valvulopathies étant rares dans les pays où le rhumatisme articulaire aigu a disparu, les myocardiopathies dilatées ou hypertrophiques y sont la principale cause acquise d'infarctus cardio-embolique [15, 41]. Bien que soutenue par quelques observations, la responsabilité des troubles du rythme paroxystiques n'est pas définitivement établie [6, 41].

Le déficit est plus soudain que pour les artériopathies [5]. Une perte de contact initiale ou une altération de la vigilance est fréquemment associée. Sur l'imagerie, des

lésions étendues et hémorragiques du territoire cérébral moyen superficiel sont évocatrices. C'est parfois l'artériographie cérébrale qui montre l'embole intraluminal. A posteriori, la normalisation rapide (quelques jours) de l'imagerie artérielle est plus en faveur d'un processus embolique qu'artériopathique.

Syndrome de moya-moya

Cette affection rare se caractérise par une sténose progressive et bilatérale des artères carotides. Le développement d'un réseau vasculaire cérébral intraparenchymateux lenticulostrié est caractéristique de l'affection ; le terme « moya-moya » signifie « volutes de fumée » et décrit de manière imagée l'aspect de la circulation collatérale observée à l'artériographie. La néovascularisation est secondaire à l'occlusion progressive des artères du cercle artériel de la base, en réponse probable à la sécrétion de facteurs angiogénétiques par le cerveau ischémié.

Le syndrome de moya-moya peut être secondaire à une artériopathie spécifique (drépanocytose, neurofibromatose de type I, artérite chronique, séquelles de radiothérapie) ou associée à une condition favorisante comme la trisomie 21 ou le syndrome de Williams. La maladie de moya-moya est la forme idiopathique, prédominant au Japon. Elle est alors caractérisée par un épaississement progressif de la paroi artérielle, de cause inconnue.

L'évolution naturelle de la maladie est souvent défavorable, marquée par la répétition des accidents ischémiques et hémorragiques, entraînant handicap moteur et régression cognitive. Bien qu'ils soient couramment utilisés avant l'âge de 18 ans, il n'est pas prouvé que les antiplaquettaires permettent de prévenir la récidive. Les techniques chirurgicales avec anastomoses intra/extracrâniennes et/ou transposition d'un pédicule vasculaire dans la dure-mère ont à l'inverse montré leur efficacité dans la prévention des récidives d'infarctus. C'est la combinaison de ces différentes interventions qui semble assurer la meilleure revascularisation [20]. La faible taille des vaisseaux chez le jeune enfant les rend cependant délicates. Des interventions, de description plus récente, avec trous de trépan et incisions multiples de la dure-mère pourraient être une alternative. Certains patients présentent une évolution naturelle favorable avec stabilisation de l'artériopathie après quelques mois d'évolution. Les marqueurs prédictifs initiaux du profil évolutif manquent actuellement.

Dissections des artères cervico-encéphaliques [7, 13, 23, 33, 35]

Elles sont dues au clivage des différents plans de la paroi artérielle (entraînant son épaississement et sa fragilisation) par un hématome, dont l'origine est débattue : brèche intimale permettant l'irruption du sang circulant ou hémorragie intrapariétale à partir des vasa vasorum. La pathogénie de la déchirure vasculaire ne peut se résumer à un traumatisme externe ; plus de la moitié des dissections surviennent spontanément ou dans les suites d'un événement précipitant minime. C'est le concept de dissection pathologique, révélant une artériopathie constitutionnelle ou plus fréquemment acquise et transitoire (p. ex. post-infectieuse).

La séquence traumatisme-douleur-ischémie est très évocatrice de *dissection cervicale*, mais chacun des éléments peut faire défaut. Si un traumatisme direct ou secondaire à des mouvements brusques du cou est souvent rapporté, il n'est réellement significatif que dans la moitié des cas. La douleur peut être absente ou non identifiée chez le jeune enfant. Les circonstances de survenue sont différentes pour les *dissections intracrâniennes*. La présentation habituelle est celle d'un grand enfant ou adolescent qui ressent, au cours d'une pratique sportive, une céphalée brutale suivie d'un déficit neurologique. La céphalée a souvent le caractère soudain et intense d'une rupture anévrismale.

Les techniques d'imagerie vasculaire non invasives sont les plus spécifiques du diagnostic de dissection cervicale, notamment carotidienne. L'IRM cervicale en coupe transversale permet de visualiser l'hématome pariétal sous la forme d'un hypersignal T1 et T2, en contraste avec l'absence de signal du flux résiduel. L'écho-Doppler et l'IRM (coupe transversale et/ou artériographie) permettent aussi d'objectiver l'élargissement du diamètre externe de l'artère, autre signe caractéristique. Le diagnostic est plus délicat en l'absence de ces signes pathognomoniques. L'aspect est alors une sténose étendue irrégulière, avec apparence indentée de l'artère ou une occlusion effilée, plus rarement une ectasie fusiforme de la lumière. Ces images sont mieux vues sur l'artériographie cérébrale sélective par cathétérisme.

Situations cliniques particulières : drépanocytose et SIDA

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux est 250 fois plus élevée chez l'enfant drépanocytaire que dans la population pédiatrique générale. On estime qu'un quart des patients ayant une drépanocytose et 10 p. 100 des patients ayant une hémoglobinose SC auront un accident vasculaire cérébral avant 45 ans. Ces accidents sont le plus souvent ischémiques chez l'enfant et hémorragiques chez l'adulte. L'imagerie révèle également la fréquence des infarctus silencieux. La vitesse du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne, mesurée par Doppler, est le principal facteur de risque d'infarctus cérébral. À partir de 2 $m \cdot s^{-1}$, la réalisation de transfusions itératives réduit de façon majeure la survenue et la récidive des infarctus [30]. De nouvelles études observationnelles sont en cours afin de déterminer l'efficacité des transfusions et des antiplaquettaires dans la prévention secondaire des infarctus silencieux.

Selon certaines études neuropathologiques, la prévalence des accidents vasculaires cérébraux peut aller jusqu'à 25 p. 100 chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Les mécanismes sont multiples : embolies cruoriques ou septiques à partir d'une atteinte myocardique ou valvulaire, thrombopénie et infections opportunistes des vaisseaux cérébraux notamment à virus varicelle-zona. L'aspect le plus caractéristique est le développement d'anévrismes fusiformes géants et évolutifs des artères de la base. Depuis l'utilisation d'une thérapie antirétrovirale adaptée et efficace, ce type de complication a quasiment disparu.

Autres artériopathies cervicales et cérébrales

Les méningites bactériennes, notamment à pneumocoque ou tuberculeuses, se compliquent fréquemment d'infarctus cérébral par atteinte des artères de la base. Les artériopathies de la neurofibromatose de type I, de la dysplasie fibromusculaire, des maladies métaboliques (principalement homocystinurie, maladie de Fabry) ou post-radiques ont des caractéristiques propres [37]. Certaines artérites cérébrales tout à fait exceptionnelles compliquent le syndrome de Kawasaki, le lupus, la maladie de Behçet, le purpura rhumatoïde ou les arthrites chroniques juvéniles. Les signes systémiques précèdent ou accompagnent l'infarctus et facilitent le diagnostic étiologique. L'angéite isolée du système nerveux central est une vascularite récurrente de cause inconnue, exclusivement localisée au système nerveux central [23]. La littérature pédiatrique est pauvre, limitée à quelques observations dont la validité est discutable car le plus souvent non documentée par une biopsie, ou fondée sur des résultats biopsiques ambigus.

Facteurs favorisant la survenue de l'accident

Par-delà le mécanisme, de nombreux éléments favorisent les infarctus artériels. Sont discutés le rôle de l'inflammation, la carence martiale, l'hypertension artérielle ou l'hyperlipémie [15]. À côté des infections à germe défini, la pathologie infectieuse en général est aussi un facteur de risque indépendant d'ischémie cérébrale. Bien que plus faible que pour les thromboses veineuses ou les accidents néonatals, le lien thrombophilie/infarctus artériel est également établi pour le grand enfant [29]. La coexistence de plusieurs facteurs de risque est fréquente. Elle augure d'une évolution défavorable [25]. Ces mêmes facteurs favorisent la récidive.

Conduite pratique du diagnostic étiologique

Le tableau 12-I montre la répartition des causes dans les principales séries publiées. En l'absence d'antécédents et de signes systémiques, la probabilité de découvrir une maladie générale est quasiment nulle.

En raison des implications thérapeutiques potentielles, il faut tout d'abord rechercher l'origine d'une éventuelle embolie. L'histoire clinique, l'électrocardiogramme et l'échocardiographie transthoracique sont suffisantes au diagnostic de la majorité des cardiopathies emboligènes de l'enfant [15, 41]. Si une forte suspicion persiste, les investigations sont poursuivies par échocardiographie transœsophagienne et enregistrement électrocardiographique prolongé. Le shunt droit-gauche est parfois extracardiaque, comme dans la maladie de Rendu-Osler. C'est le scanner thoracique qui peut alors montrer les fistules artérioveineuses pulmonaires.

L'étude des artères cervicales privilégie les techniques non invasives. Du fait de l'absence de pathologie athéromateuse chez l'enfant, la découverte d'une artériopathie cervicale est quasiment synonyme de dissection. Une vasculopathie constitutionnelle, comme la dysplasie fibromusculaire, sera suspectée devant l'aspect caractéristique en « collier de perles », si plusieurs artères craniocervicales ou viscérales sont pathologiques et si les lésions ne régressent pas à distance.

La découverte (cas le plus fréquent) d'une artériopathie intracrânienne entraîne plus de difficultés diagnostiques. Le jeune âge, les antécédents de varicelle, un petit infarctus profond, une lésion artérielle très focale et un liquide céphalorachidien inflammatoire sont suggestifs d'artériopathie cérébrale transitoire.

La survenue chez un enfant plus âgé, une grande douleur, des lésions parenchymateuses et artérielles étendues et un liquide céphalorachidien hémorragique évoquent une dissection intracrânienne. Aucun des éléments n'est cependant formel. Arguant de cela, de facteurs de risques communs (infection, traumatisme) et de l'absence d'alternative thérapeutique, certains auteurs incluent les dissections intracrâniennes dans le concept d'artériopathie cérébrale transitoire de l'enfant [21, 37, 43].

Le mécanisme de l'accident reste inconnu dans 10 à 20 p. 100 des cas. Il s'agit parfois de petits infarctus profonds à imagerie vasculaire normale. Ils partagent les caractéristiques étiologiques et évolutives de l'artériopathie transitoire ; les lésions artérielles pouvant apparaître secondairement, il est important de répéter l'imagerie vasculaire 3 à 6 mois après l'infarctus initial, même en l'absence de récidive.

Parfois l'accident ne rentre pas dans un groupe connu. C'est dans ces circonstances que la recherche diagnostique est la plus poussée vers les causes rares, génétiques et métaboliques.

Quelle que soit la cause, la recherche des facteurs favorisants est justifiée, d'autant que certains ont un traitement spécifique : carence martiale, hypertension artérielle. L'investigation classique d'une thrombophilie comprend l'étude standard de la coagulation, le dosage des facteurs anticoagulants (antithrombine et protéines C et S), de l'homocystéinémie, le bilan lipidique dont la lipoprotéine (a) et la recherche des mutations des facteurs II et V [29]. Les résultats sont à interpréter en fonction des normes pour l'âge. Certains déficits étant transitoires, voire en partie liés à l'accident, un contrôle est conseillé après 3 à 6 mois.

Évolution à long terme et risque de récidive

Évolution

Après un premier accident, on observe un tiers de récupération totale, un tiers de séquelles légères et un tiers de séquelles modérées ou graves [11] (*voir* Tableau 12-I). Celles-ci peuvent être déficitaires (motrices, cognitives, sensorielles, etc.), épileptiques et/ou dystoniques. Les rares décès sont plus souvent la conséquence de la maladie causale que de l'infarctus. Les importantes disparités entre les séries s'expliquent par la variabilité de la durée de suivie, la définition de la récidive (clinique versus imagerie) et le mécanisme de l'accident.

L'évolution naturelle est la plus défavorable lorsqu'il existe une cause constitutionnelle (cardiopathie malformative, moya-moya, maladie systémique, etc.) et lorsque plusieurs facteurs de risques coexistent [6, 16, 25, 42]. Elle est meilleure lorsque l'accident est dû à une artériopathie aiguë [6, 9].

Récidives

Le type de récidive est également dépendant de la cause. Dans le groupe des accidents ischémiques secondaires à une pathologie constitutionnelle, les récidives sont habituelles, souvent diffuses et peuvent survenir plusieurs années après l'accident initial. En cas d'artériopathie aiguë, elles surviennent dans les semaines ou mois suivant l'accident initial, dans le même territoire artériel et souvent sous forme d'accidents ischémiques transitoires [6, 9, 24].

La principale interrogation du clinicien qui découvre une sténose unilatérale focale est d'en prévoir l'évolution [21]. Le risque de récurrence et l'évolution étant corrélés à la progression de la vasculopathie, il est important de différencier un phénomène relativement bénin et limité dans le temps des premières étapes d'une artériopathie progressive. Ce risque reste néanmoins faible, inférieur à 10 p. 100 [4]. La présence initiale d'une occlusion, d'une néovascularisation et l'absence de précession par une varicelle sont associées à un risque plus important d'artériopathie chronique [4].

Traitement

Sauf chez l'enfant drépanocytaire, il n'existe pas de traitement établi des infarctus cérébraux de l'enfant. L'accueil et la prise en charge initiale des patients, les méthodes diagnostiques, le traitement médicamenteux et la rééducation font néanmoins l'objet de recommandations professionnelles, accessibles en ligne [31]. La plupart sont adaptées de recommandations pour adultes lorsque la pathologie pédiatrique est supposée similaire : accidents cardio-emboliques, dissections, thromboses veineuses. D'autres ont une nécessaire originalité pédiatrique (artériopathie cérébrale transitoire, moya-moya, accidents néonatals) mais ne reposent que sur quelques études ouvertes ou rétrospectives.

À la phase aiguë

La prise en charge initiale fait appel aux mesures habituelles de réanimation. Quelques petites séries non contrôlées suggèrent une possible efficacité et a priori une bonne tolérance des fibrinolytiques, utilisés selon les critères définis dans des populations d'adultes, notamment en cas d'accident cardio-embolique. La récente analyse rétrospective d'un large échantillon représentatif des enfants ayant eu une fibrinolyse aux États-Unis ne montre cependant pas de bénéfice par rapport au traitement symptomatique [19].

L'utilisation des anticoagulants est consensuelle dans trois circonstances [31] :

– les accidents cardio-emboliques tant que la source embolique persiste ;

– les dissections cervicales ;

– les récidives rapprochées d'accidents ischémiques chez un patient traité par antiplaquettaires.

La contre-indication habituelle est une hémorragie significative. Chaque situation est cependant particulière et doit être discutée avec l'ensemble des intervenants : neuropédiatres, cardiologues, radiologues, hématologues… L'héparine non fractionnée intraveineuse continue a l'avantage de la souplesse d'utilisation à la phase aiguë. Elle est débutée à la dose de 20 UI · kg^{-1}/h puis adaptée pour une activité anti-Xa de 0,3 à 0,6 UI · ml^{-1}, mesurée 4 heures après chaque variation de posologie. D'autres préfèrent les héparines de bas poids moléculaire, notamment l'énoxaparine. La dose habituelle est une injection sous-cutanée de 1 mg · kg^{-1}/12 h. Les effets secondaires graves (hémorragie cérébrale ou systémique, thrombopénie) sont rares : aucune hémorragie observée sur une population de 86 enfants traités pendant 9 mois en moyenne [43]. Après quelques jours le relais peut être pris par les anticoagulants oraux avec un INR cible entre 2 et 3. Ils ne sont cependant pas toujours faciles à équilibrer, notamment chez le nourrisson, et la poursuite de l'héparinothérapie sous-cutanée est une alternative.

La survenue d'un accident cérébral chez un enfant drépanocytaire nécessite la réalisation urgente d'une exsanguinotransfusion avec un objectif d'hémoglobine entre 10 et 12,5 g · dl^{-1}, dont moins de 30 p. 100 d'HbS.

Mesures préventives

Pour la prévention des récidives, l'aspirine à la dose quotidienne de 1 à 3 mg · kg^{-1} est recommandée dans la plupart des situations, notamment en cas d'artériopathie intracrânienne [31]. La durée habituelle est de 1 à 2 ans, à adapter en fonction de l'évolution de l'artériopathie. En cas d'artériopathie post-varicelle par exemple, la grande partie des récidives surviennent dans les 9 mois qui suivent l'accident initial et sont exceptionnelles lorsque les lésions vasculaires ont commencé à régresser [24].

En cas de cardiopathie, la durée de l'anticoagulation est adaptée à la persistance ou non de la source embolique. Pour les dissections, l'indication est réévaluée en général par l'imagerie vasculaire au bout de 3 mois et poursuivie si les lésions artérielles persistent. Elle n'excèdera cependant pas 6 mois.

THROMBOSES VEINEUSES

Tableau clinique et données de l'imagerie cérébrale

La présentation clinique des thromboses veineuses cérébrales associe à des degrés divers des signes d'hypertension intracrânienne, des déficits focaux et des crises d'épilepsie. Les signes généraux comme la fièvre sont le plus souvent en rapport avec la maladie causale. Ces symptômes sont habituellement soudains mais peuvent aussi évoluer sur plusieurs jours ou semaines (notamment en cas d'hypertension intracrânienne). À partir de trois séries publiées colligeant 171 enfants, on note ainsi des céphalées chez 69 p. 100 des enfants, une altération de la vigilance chez 56 p. 100, des crises d'épilepsie chez 46 p. 100 et un déficit neurologique focal chez 46 p. 100 [3, 10, 39]. En cas d'atteinte du sinus longitudinal supérieur, la survenue d'état de mal épileptique à bascule est très évocatrice. La sémiologie est spécifique lors de thrombose du sinus caverneux associant une douleur faciale de début brutal, un œdème palpébral avec exophtalmie unilatérale et douloureuse, des paralysies oculomotrices.

La thrombose occlut plus fréquemment un sinus superficiel (notamment longitudinal supérieur) qu'une veine profonde. Cette occlusion peut être mise en évidence à la phase aiguë sur l'imagerie en coupe par la présence de sang coagulé dans le sinus : hyperdensité au scanner sans injection ou hypersignal T1/T2 en IRM (Figure 12-3) ne se rehaussant pas après injection de contraste (signe du delta vide). Les séquences parenchymateuses et angiographiques veineuses par IRM permettent la meilleure exploration (*voir* Figure 12-3). Les signes parenchymateux peuvent êtres ischémiques ou hémorragiques, le plus souvent bilatéraux et sans distribution artérielle. Ils sont présents dans la moitié des cas et associés à une évolution neurologique plus défavorable. En effet, 10 à 15 p. 100 des enfants décèdent (souvent des complications de la maladie causale) et un tiers gardent des séquelles [10]. Ces séquelles peuvent être déficitaires ou à type d'hypertension intracrânienne chronique.

Principales causes de thrombose veineuse cérébrale

Une maladie chronique thrombogène est responsable de l'occlusion veineuse chez la moitié des enfants. Ces pathologies se distribuent en trois groupes principaux : les maladies inflammatoires (lupus et maladie de Behçet surtout), tumorales (leucémies, lymphomes, tumeurs cérébrales) et hématologiques (anémies, notamment héréditaires). Plus rares sont une cardiopathie cyanogène ou un syndrome néphrotique. Quelle que soit la cause, un facteur aigu précipite la thrombose dans la majorité des observations : infection au voisinage d'un sinus vei-

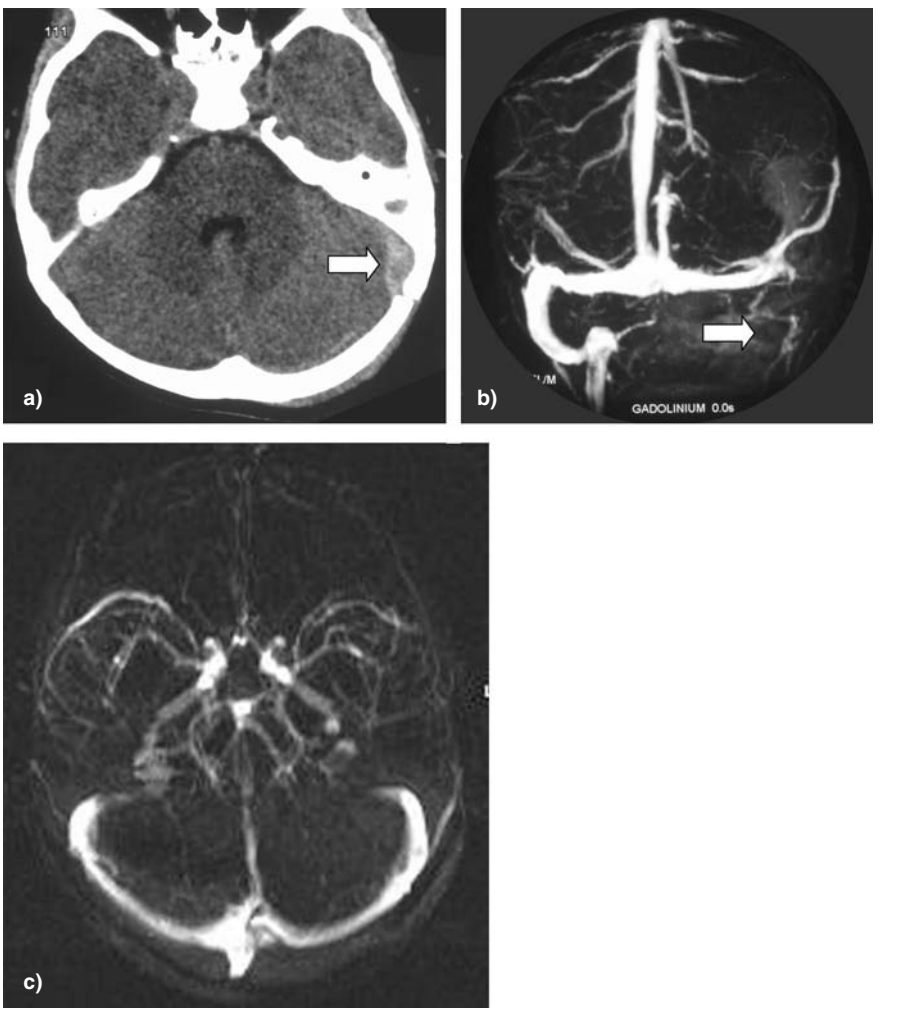


FIGURE 12-3. – Un garçon de 5 ans présente, suite à la chute d'un téléviseur sur la tête (impact frontal droit), des céphalées et une vigilance fluctuante, sans signe neurologique focal. Le scanner encéphalique réalisé en urgence sans injection de contraste montre une fracture occipitale gauche en miroir. Il existe en regard une hyperdensité spontanée très évocatrice de thrombose du sinus sigmoïde, sans lésion parenchymateuse (**a**). L'occlusion du sinus sigmoïde et du golfe de la veine jugulaire gauches est confirmée par l'absence de visualisation de ces vaisseaux sur la veinographie IRM réalisée au 2e jour (**b**). La recherche d'une thrombophilie est négative. Du fait du contexte traumatique, l'anticoagulation n'est pas débutée. Trois mois après, l'examen est normal. L'IRM montre la reperméabilisation sinusale (**c**).

neux (otite, mastoïdite, sinusite), traumatisme crânien ou affection générale (déshydratation, chirurgie). La recherche d'un état prothrombotique est positive chez la moitié des enfants. Il peut s'agir d'une thrombophilie constitutionnelle ou d'un déséquilibre hémostatique dû à une maladie générale (fuite urinaire d'antithrombine au cours d'un syndrome néphrotique) ou à son traitement (leucémie aiguë et L-asparaginase).

Traitement

En l'absence d'études cliniques interventionnelles pédiatriques, l'attitude thérapeutique est guidée par analogie à la pathologie d'adulte. On sait toutefois que l'anticoagulation est bien tolérée, sans complication hémorragique majeure [3, 10]. En conséquence, l'anticoagulation est recommandée à la phase aiguë des thromboses veineuses cérébrales de l'enfant [31]. Le consensus proposé est une héparinothérapie (aux mêmes doses que pour les accidents artériels ; *voir* plus haut) suivie d'une anticoagulation orale (INR cible entre 2 et 3) pendant 3 à 6 mois suivant la cinétique de revascularisation. La présence d'une hémorragie parenchymateuse représente une contre-indication théorique à l'anticoagulation [31]. Dans cette circonstance, la balance bénéfice/risque reste pourtant favorable aux anticoagulants chez l'adulte. Même si les résultats n'atteignent pas tout à fait la significativité, la même tendance est retrouvée par l'analyse multicentrique européenne chez l'enfant [39].

MALFORMATIONS VASCULAIRES CÉRÉBRALES

Il s'agit de lésions vasculaires non prolifératives situées sur le secteur artériel (anévrismes), veineux (cavernomes, anomalies veineuses de développement et syndrome veineux métamérique cérébrofacial de Sturge-Weber) ou artérioveineuse. Le shunt artérioveineux peut alors être de siège sous-arachnoïdien (malformation de la veine de Galien), dural (malformation des sinus duraux) ou parenchymateux (malformation artérioveineuse piale).

Malformations anévrismales de la veine de Galien

Il s'agit d'une malformation artérioveineuse d'origine embryonnaire tardive caractérisée par la dilatation de la veine médiane du prosencéphale, abusivement appelée anévrisme de l'ampoule de Galien. De topographie médiane extracérébrale, elle se développe dans la fissure choroïdienne principalement à partir d'afférences choroïdiennes postérieures. L'angioarchitecture distingue les formes choroïdiennes, de révélation souvent néonatale, des formes murales, mieux tolérées [27].

C'est la malformation vasculaire cérébrale la plus fréquemment diagnostiquée durant la période périnatale. Elle est plus courante chez le garçon. Selon l'importance du détournement hémodynamique, le retentissement peut être systémique ou cérébral. L'hyperdébit peut en effet entraîner une insuffisance cardiaque très précoce, parfois anténatale. Les conséquences cérébrales peuvent être :

– une ischémie veineuse et artérielle avec fonte cérébrale aiguë ;

– un déséquilibre hydroveineux entraînant hydrocéphalie puis atrophie et calcifications cérébrales avec déficience cognitive et épilepsie ;

– un risque hémorragique qui, à l'inverse, est limité.

La guérison par thrombose spontanée étant exceptionnelle, le traitement fait appel à des séances itératives d'occlusion par voie endovasculaire des vaisseaux nourriciers ; l'objectif est la préservation ou la restauration de l'équilibre hydroveineux cérébral. Cette prise en charge est nécessairement multidisciplinaire par une équipe expérimentée à la pathologie. Le calendrier des sessions est calqué sur l'histoire naturelle en anticipant l'évolution de chaque enfant par une surveillance cardiaque, neurologique (développement et périmètre crânien) et de l'imagerie régulière.

On peut distinguer trois situations :

– les formes gravissimes anté- ou périnatales avec défaillance multiviscérale sévère sont au-delà de toute possibilité thérapeutique sinon au prix de séquelles neurologiques majeures. L'abstention thérapeutique est la règle ;

– la prise en charge médicale permet une stabilisation clinique prolongée permettant de retarder la première séance d'embolisation vers 5-6 mois ;

– situation intermédiaire sans signes neurologiques défavorables mais avec traitement médical ne permettant pas une correction suffisante du déséquilibre systémique. Une prise en charge endovasculaire rapide est alors proposée.

Depuis 1981, 317 enfants ont été accueillis à l'hôpital Bicêtre pour malformation de la veine de Galien [26] ; 233 ont été traités par embolisation(s) transartérielle(s) au cours de 502 procédures. La majorité des malformations a été oblitérée et 90 p. 100 ont été occluses à plus de 50 p. 100. Un quart des enfants (incluant ceux dont le traitement endovasculaire a été récusé) est décédé ; 74 p. 100 des survivants ont eu une évolution neurologique normale. Cette expérience a permis le développement d'un score clinique et paraclinique disponible dès les premiers jours de vie permettant d'estimer a priori les trois types d'évolutions.

Malformations artérioveineuses, anévrismes et cavernomes

Les différents types de malformations

Définies par l'existence d'une communication directe ou par l'intermédiaire d'un lacis vasculaire entre artères et veines, les *malformations artérioveineuses* sont la cause de 30 à 50 p. 100 des hémorragies cérébrales de l'enfant [14]. Elles peuvent être multiples et sont parfois associées à une maladie plus diffuse : maladies de Rendu-Osler et d'Ehlers-Danlos, neurofibromatose de type I et syndromes métamériques artérioveineux cérébrofaciaux. Les conséquences hémodynamiques sont plus rares que pour les malformations de l'ampoule de Galien. Chez l'enfant de plus de 2 ans, c'est donc le risque de saignement (2-4 p. 100 par an) qui est redouté, la mortalité liée à un épisode hémorragique étant évaluée à 25 p. 100 [12]. Ce risque hémorragique est très nettement augmenté si la malformation a déjà saigné.

Les *anévrismes artériels* sont des dilatations fusiformes ou sacculaires, situées le plus souvent sur les artères cérébrales proximales. Il ne s'agit pas de lésions congénitales et ils sont de fait moins fréquents que les malformations artérioveineuses. Certains ont une origine traumatique ou infectieuse (endocardite, SIDA) tandis que d'autres sont associés à une pathologie systémique comme la polykystose rénale autosomique dominante. Leur principale complication est le saignement sous-arachnoïdien fréquemment suivi d'un spasme artériel.

Un *cavernome* est un ensemble de vaisseaux sanguins dystrophiques et ectasiques sans artère nourricière et sans interposition de tissu cérébral. Selon les séries, ils représentent 1,7 à 18 p. 100 des malformations vasculaires pédiatriques et plus d'un quart sont diagnostiqués avant 18 ans [28]. Certains sont congénitaux, pouvant se révéler dans la première année de vie. D'autres sont acquis, comme l'a montré la surveillance des formes familiales autosomiques dominantes. La révélation hémorragique (27,3 à 78 p. 100 des cas) paraît assez caractéristique de l'âge pédiatrique. Ce risque augmente avec le nombre de lésions.

Invisible à l'artériographie, c'est l'image IRM en cocarde (centre hétérogène en hyper/hyposignal T1-T2 entouré d'un anneau en hyposignal T2) qui est typique du cavernome. La présence d'un œdème périlésionnel signe un saignement récent. La juxtaposition de plusieurs lésions élémentaires réalise des formations muriformes parfois volumineuses. La détection des petites lésions est sensibilisée par les séquences en écho de gradient.

Tableaux cliniques

Certaines de ces malformations peuvent être découvertes dans les suites d'une crise d'épilepsie, de céphalées, d'un déficit neurologique progressif voire d'une imagerie réalisée pour une autre raison, mais le mode habituel de révélation est une hémorragie cérébrale. Le saignement est le plus souvent parenchymateux et/ou ventriculaire pour les malformations artérioveineuses et les cavernomes, et sous-arachnoïdien pour les anévrismes. L'évacuation neurochirurgicale urgente d'un hématome compressif est parfois nécessaire, presque toujours pour les hémorragies cérébelleuses (*voir* Figure 12-1). La survenue d'un infarctus cérébral dû à un spasme artériel est également à craindre dans les 3 à 10 jours suivant une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Si elle est le plus souvent nécessaire au diagnostic étiologique, le moment opportun de la réalisation d'une artériographie cérébrale de contraste des quatre axes chez un patient fragile est discuté. Elle est le plus souvent faite dans les 24 heures, mais peut être retardée et réservée aux procédures interventionnelles si une autre technique d'imagerie a établi le diagnostic malformatif. La présence d'un hématome pouvant comprimer et cacher la malformation, il est parfois nécessaire de répéter l'examen à distance.

Propositions thérapeutiques

En urgence, l'évacuation de l'hématome est parfois nécessaire du fait de son caractère compressif. En prévention du spasme artériel et du risque d'infarctus secondaire, on peut faire appel aux antagonistes calciques (nimodipine) qui ont montré leur efficacité au décours des hémorragies chez l'adulte. Ils sont utilisés de manière empirique chez l'enfant bien que le spasme artériel soit moins sévère et moins fréquent [32].

L'évolution naturelle des malformations qui ont saigné étant de saigner à nouveau, l'objectif du traitement est l'éradication ou l'exclusion circulatoire de la malformation. Les moyens thérapeutiques sont la radiologie interventionnelle (hormis pour les cavernomes), la chirurgie et la radiothérapie. Le choix est discuté au cas par cas par une équipe multidisciplinaire en fonction de la taille et de la localisation de la malformation, ainsi que de l'expérience et des compétences de chacun.

BIBLIOGRAPHIE

1. Askalan R, Laughlin S, Mayank S et al. Chickenpox and stroke in childhood. A study of frequency and causation. Stroke, 2001, *32* : 1257-1262.
2. Barnes C, Newall F, Furmedge J et al. Arterial ischemic stroke in children. J Paediatr Child Health, 2004, *40* : 384-387.
3. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M et al. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children : a 12-year Argentinean registry. Acta Haematol, 2006, *115* : 180-185.
4. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. Brain, 2009, *132* : 544-557.
5. Braun K, Rafay MF, Uiterwaal C et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. Stroke, 2007, *38* : 298-302.
6. Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P et al. Stroke in childhood : outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. J Child Neurol, 2000, *15* : 290-294.
7. Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B et al. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood : report of 12 patients. Eur J Paediatr Neurol, 2003, *7* : 39-42.
8. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P et al. Transient cerebral arteriopathy : a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. J Child Neurol, 1998, *13* : 27-32.
9. Danchaivijitr N, Cox TC, Saunders DE et al. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. Ann Neurol, 2006, *59* : 620-626.
10. deVeber G, Andrew M and the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. The epidemiology and outcome of sinovenous thrombosis in pediatric patients. N Engl J Med, 2001, *345* : 417-423.
11. deVeber G, MacGregor D, Curtis R et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. J Child Neurol, 2000, *15* : 316-324.
12. Fullerton HJ, Achrol AS, Claiborne Johnston S et al. Long-term haemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. Stroke, 2005, *36* : 2099-2104.
13. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. Neurology, 2002, *57* : 1155-1160.
14. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children. Ethnic and gender disparities. Neurology, 2003, *61* : 189-194.
15. Ganesan V, Prengler M, McShane M et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Ann Neurol, 2003, *53* : 167-173.
16. Ganesan V, Prengler M, Wade A et al. Clinical and radiological recurrence after childhood ischemic stroke. Circulation, 2006, *114* : 2170-2177.
17. Gout A, Seibel N, Rouviere C et al. Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood. J Child Neurol, 2005, *20* : 1003-1008.
18. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P et al Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts. A comparative study with contrast angiography. Stroke, 2002, *33* : 1280-1285.

19. Janjua N, Nasar A, Lynch JK et al. Thrombolysis for stroke in children : data from the nationwide inpatient sample. Stroke, 2007, *38* : 1850-1854.
20. Kim DS, Kang SG, Yoo DS et al. Surgical results in pediatric moyamoya disease : angiographic revascularization and the clinical results. Clin Neurol Neurosurg, 2007, *109* : 125-131.
21. Kirkham F. Improvement or progression in childhood cerebral arteriopathies : current difficulties in prediction and suggestions for research. Ann Neurol, 2006, *59* : 580-582.
22. Kirton A, deVeber G. Ischemic stroke complicating pediatric cardiovascular disease. Nat Clin Pract, 2007, *4* : 163-166.
23. Lanthier S. Primary angiitis of the central nervous system in children : 10 cases proven by biopsy. J Rheumatol, 2002, *29* : 1575-1576.
24. Lanthier S, Armstrong D, Domi T et al. Post-varicella arteriopathy of childhood. Natural history of vascular stenosis. Neurology, 2005, *64* : 660-663.
25. Lanthier S, Carmant L, David M et al. Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology, 2000, *54* : 371-378.
26. Lasjaunias P, Chang SM, Sachet M et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. Neurosurgery, 2006, *59 (Suppl. 3)* : S184-194.
27. Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A. Vein of Galen aneurysmal malformations. *In* : Surgical Neuroangiography, Tome 3. Clinical and interventional aspects in children. Berlin, Springer-Verlag, 2006 : 105-224.
28. Lena G, Ternier J, Paz-Paredes A et al. Central nervous system cavernomas in children. Neurochirurgie, 2007, *53* : 223-237.
29. Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencencephaly. Pediatrics, 2005, *116* :447-453.
30. Mehta SH, Adams RJ. Treatment and prevention of stroke in children with sickle cell disease. Curr Treat Options Neurol, 2006, *8* : 503-512.
31. Paediatric Stroke Working Group (online November 2004). Stroke in childhood : clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/].
32. Proust F, Toussaint P, Garniéri J et al. Pediatric cerebral aneurysms. J Neurosurg, 2001, *94* : 733-739.
33. Rafay MF, Armstrong D, deVeber G et al. Craniocervical arterial dissection in children : clinical and radiographic presentation and outcome. J Child Neurol, 2006, *21* : 8-16.
34. Riou EM, Amlie-Lefond C, Echenne B et al. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis and treatment of arterial ischemic stroke. Pediatr Neurol, 2008, *38* : 1-9.
35. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. Neurology, 1994, *44* : 1607-1612.
36. Sébire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. Lancet, 2006, *368* : 8-10.
37. Sébire G, Fullerton H, Riou E et al. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. Curr Opin Pediatr, 2004, *16* : 617-622.
38. Sébire G, Meyer M, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood : a case-control study. Ann Neurol, 1999, *45* : 679-680.
39. Sébire G, Tabarki B, Saunders E et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children : risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain, 2005, *128* : 477-489.
40. Smith ER, Butler WE, Ogilvy C. Surgical approaches to vascular anomalies of the child's brain. Curr Opin Neuro, 2002, *15* : 165-171.
41. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J et al. The first three years of the Swiss neuropaediatric stroke registry (SNPSR) : a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. Neuropediatrics, 2005, *36* : 90-97.
42. Sträter R, Becker S, von Eckarrdstein A et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. Lancet, 2002, *360* : 1540-1545.
43. Sträter R, Kurnik K, Heller C et al. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin : antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients : a prospective follow-up study. Stroke, 2001, *32* : 2554-2558.
44. Wraige E, Pohl KR, Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischemic stroke in children. Dev Med Child Neurol, 2005, *47* : 252-256.

*
* *

À la mémoire de Pierre Lasjaunias disparu en 2008, à l'âge de 59 ans.

Nous sommes encore sous le choc du décès prématuré de Pierre Lasjaunias, fondateur et intense acteur de la neuroradiologie pédiatrique diagnostique et interventionnelle. Pierre avait acquis une aura universelle en excellant dans tous les registres académiques et cliniques sans jamais se départir de sa bienveillance et de sa simplicité naturelle : une combinaison riche de qualités qui forçait la sympathie et en faisait un parfait modèle de rôle ! Par sa stratégie de recherche, il incarnait une spectaculaire liberté créative assujettie aux contraintes d'impeccables valeurs éthiques. Mentor extrêmement sollicité, il possédait un art unique de nouer une féconde connivence de travail et de susciter une soif enthousiaste de savoir qu'il comblait avec son remarquable sens pédagogique. Ainsi, par l'effet d'une forme intime de respect suprême, ses étudiants nouveaux venus éprouvaient rapidement à son égard une surprenante difficulté à user du « Monsieur » pourtant de circonstance, et – intéressante exception – ne parvenaient guère à se retenir bien longtemps de l'appeler par son prénom ! Au chevet des patients, sa présence dégageait tant de chaleur humaine et de virtuosité soignante qu'elle dédramatisait des maladies pourtant redoutables, suscitait l'espoir, puis souvent guérissait par la prouesse extraordinaire de l'esprit et du geste. Un phénoménal concert d'éloges émanant de patients, familles, anciens étudiants et collègues des quatre coins du monde en témoigne encore aujourd'hui !

Pierre, nous sommes nombreux à te devoir énormément… Puissent ton professionnalisme à visage humain et toutes les fascinantes visions nouvelles dont tu foisonnais, continuer de vivre et de se répandre en nous inspirant !

Guillaume Sébire, Sherbrooke, Canada, le 10 novembre 2009.

13

ÉPILEPSIES

MATURATION CÉRÉBRALE ET ÉPILEPSIE

O. DULAC et M. MILH

L'épilepsie peut résulter de facteurs lésionnels et génétiques, ainsi que la sévérité de certaines crises générant des lésions épileptogènes. En outre, l'incidence de l'épilepsie est d'autant plus élevée que l'enfant est plus jeune. Cela résulte d'une part d'une étiologie différente, d'autre part de la contribution importante des facteurs de maturation cérébrale. Bien que la nature de ces derniers soit encore mystérieuse, l'état du cerveau à des âges différents permet en outre d'envisager un risque d'épilepsie et une expression électroclinique différents.

CERVEAU FŒTAL ET DU NOUVEAU-NÉ

Caractéristiques de la neurotransmission

Le cerveau immature diffère de façon majeure de celui de l'adulte. Non seulement les voies longues et la myélinisation sustentorielle sont à peine ébauchées mais les connexions intracorticales et la spécification des aires corticales sont très réduites. De même, les mécanismes de la neurotransmission sont très différentes de ceux de l'adulte : l'excitation glutamatergique NMDA et AMPA est quasiment neutralisée par de très puissants transporteurs qui en inhibent la fonction et la neurotransmission en recaptant dans les astrocytes le glutamate libéré dans la fente synaptique. La transmission GABAergique, inhibitrice chez l'adulte, est excitatrice dans le cerveau immature. En effet, le récepteur GABA est un canal chlore, donc le potentiel d'inversion du GABA dépend du gradient électrochimique du chlore. Dans le cerveau adulte, il y a plus de chlore dans le milieu extracellulaire que dans le milieu intracellulaire. L'ouverture du canal chlore fait donc entrer du chlore (anion) dans le neurone et l'hyperpolarise. Inversement, le neurone immature est riche en chlore, l'ouverture du canal chlore le fait sortir, le neurone perd des charges négatives et se dépolarise. Cette différence est due à la maturation de la pompe KCC2 qui fait sortir le chlore du neurone adulte et qui n'est pas ou faiblement présente dans les neurones immatures. Cette pompe devient progressivement fonctionnelle au cours du développement, rendant le GABA progressivement inhibiteur alors que la transmission glutamatergique devient plus importante [3, 11, 14, 21].

Cet effet excitateur du GABA permet l'afflux de calcium dans les neurones immatures, capital pour leur différenciation et leur migration au cours des étapes précoces du développement.

Au cours de l'accouchement, la sécrétion d'ocytocine par la mère fait sortir le chlore des neurones fœtaux de façon massive et rend brutalement le GABA inhibiteur, protégeant ainsi le cerveau fœtal contre l'agression de la naissance [34]. Par la suite, l'alimentation riche en lipides du nouveau-né favorise la production de corps cétoniques, contribuant aussi à protéger le cerveau de la production d'activités paroxystiques durant la période délicate de l'accouchement et la période néonatale [27].

Conséquence sur les épilepsies néonatales

Ces caractéristiques du cerveau immature peuvent permettre de mieux comprendre certains syndromes épileptiques, dont le principal syndrome épileptique sévère identifié à la naissance : l'encéphalopathie néonatale à *suppression-bursts* (SB) [29]. Ce tracé de l'électroencéphalogramme (EEG) intercritique particulier comporte des bouffées bilatérales, synchrones ou non, de polypointes contrastant avec très peu d'activité lente.

Ce syndrome associe des crises partielles à des spasmes (encéphalopathie épileptique à SB) ou à des myoclonies (encéphalopathie myoclonique néonatale à SB) [1]. Néanmoins, la distinction entre spasmes et myoclonies peut être délicate à cet âge. L'encéphalopathie épileptique à SB est associée à des malformations corticales (hémimégalencéphalie, dysplasie corticale focale, schizencéphalie, dysplasie dentato-rubrique, etc.). Dans ces cas, il est difficile d'affirmer s'il s'agit d'un syndrome à part entière ou d'une forme particulièrement précoce de syndrome de West dans laquelle la fragmentation du tracé intercritique enregistrée dans le sommeil serait extrême. Quelques observations d'encéphalopathie à SB monogénique ont été rapportées, avec une triplication du gène *ARX* comportant de nombreuses répétitions CG [19], et une mutation dominante du gène *MUNC18* [30].

Le second syndrome répond à diverses erreurs innées du métabolisme. L'encéphalopathie myoclonique néonatale est parfois observée en cas de pyridoxino-dépendance résultant d'un bloc enzymatique sur la voie de catabolisme de la lysine, qui aboutit à l'accumulation et l'excrétion urinaire de deux substrats en équilibre réversible : l'α-aminoadipique semi-aldéhyde et le L-Δ^1-pipéridine-6-carboxylate [26]. Le premier substrat peut être dosé dans les urines, même en cours de traitement, le second chélate la pyridoxine qui est de ce fait excrétée dans les urines et consommée de façon excessive, d'où une dépendance à un apport accru. Le même tableau clinique est produit par un bloc sur la voie d'oxydation de la pyridoxine : c'est en effet la forme oxydée de la pyridoxine, le phosphate de pyridoxal, qui est coenzyme pour l'enzyme qui transforme le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur, en GABA, principal inhibiteur du cerveau adulte. La question est donc : est-ce l'excès de glutamate ou le défaut de GABA qui est la cause de l'encéphalopathie épileptique ? Deux autres affections produisent des SB : l'encéphalopathie de la glycine, le principal co-neurotransmetteur NMDA, et l'acidurie D2-hydroxybutyrique, substance qui active également la neurotransmission NMDA. L'absence constitutionnelle de transporteur mitochondrial du glutamate par mutation dans le gène *GC1* conduit au même tableau. Il est possible de produire expérimentalement chez le rat le même tableau électroclinique en inhibant les transporteurs du glutamate [24].

Ces caractéristiques de la neurotransmission du cerveau immature peuvent être observées plus tard dans la vie : soit en raison d'une épilepsie chronique pharmacorésistante, soit du fait de crises très fréquentes, en particulier au cours d'un état de mal épileptique [8, 31]. Dans ces deux cas, l'homéostasie du chlore est perturbée et celui-ci s'accumule dans le cytoplasme des neurones, rendant le GABA excitateur. Tous les mécanismes responsables du « retour vers un état immature » ne sont pas élucidés, mais un mécanisme principal est un dysfonctionnement de la pompe à chlore KCC2 qui permet de sortir le chlore du cytoplasme vers le milieu extracellulaire : elle devient inopérante dans certaines épilepsies temporales secondaires à une sclérose mésiale, et elle est dépassée en cas d'état de mal épileptique. Le chlore s'accumulant, l'ouverture des canaux chlore par le GABA entraîne une sortie de celui-ci et une dépolarisation de la cellule.

CERVEAU ET DÉVELOPPEMENT POST-NATAL

Hyperexcitabilité liée à l'âge

L'incidence des crises épileptiques est d'autant plus élevée que le cerveau est immature, chez l'homme comme dans les modèles animaux [4, 36]. Les mécanismes expliquant cette disposition accrue aux crises ne sont pas tous connus, mais certaines propriétés du cerveau immature peuvent en rendre compte. À l'échelle cellulaire :

– les réseaux immatures fonctionnent de façon périodique, ce qui favorise les phénomènes de synchronisation. En effet, les activités de réseau précoces sont discontinues et impliquent de larges régions cérébrales ;

– les neurones immatures ont des résistances intrinsèques plus élevées et émettent donc plus facilement des potentiels d'action ;

– les récepteurs NMDA, qui sont très perméables au calcium et responsables de phénomènes de mémorisation et d'apprentissage, en permettant la synchronisation des réseaux sont surreprésentés. Cela est compensé par une surreprésentation de la transmission GABAergique.

À l'échelle du cerveau, dès les premières semaines de vie, les connexions synaptiques excitatrices intracorticales apparaissent, augmentant l'excitabilité selon un gradient postéro-antérieur après un début périsylvien, la région pariéto-occipitale devenant active entre 3 et 7 mois, la région frontale prémotrice dès la fin de la première année et de façon prolongée dans la première décennie [7].

Au total, il peut résulter de cette hyperexcitabilité des activités épileptiques plus diffuses et prolongées, mais non synchrones entre les deux hémisphères du fait de l'absence de myélinisation complète. Ainsi, une lésion épileptogène focale peut conduire à activer des régions beaucoup plus vastes dans le cerveau immature hyperexcitable et produire des décharges subcontinues mais asynchrones entre les deux hémisphères, nommées hypsarythmie, qui souvent prédominent sur les régions occipitales puisque ce sont les régions qui connaissent le développement le plus rapide au milieu de la première année de vie. Cette activité subcontinue entrave le fonctionnement normal de la structure en cours de maturation à cet âge et interrompt l'acquisition des activités principales qu'elle sous-tend : la poursuite oculaire et la tenue de la tête. En outre, elle désinhibe les structures sous-jacentes, leur permettant d'activer des voies motrices et de produire des spasmes. Cette association de spasmes, de régression et d'hypsarythmie définit le syndrome de West, encéphalopathie épileptique qui constitue la forme la plus fréquente d'épilepsie chez le nourrisson.

La myélinisation sustentorielle, encore très succincte chez le nourrisson, apparaît au cours des 18 premiers mois de vie. Elle permet la synchronisation de l'activité paroxystique et la formation de pointes-ondes lentes. L'association de pointes-ondes lentes à une détérioration, des absences atoniques et des crises toniques définit le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) qui débute, pour les formes non précédées d'un autre type d'épilepsie, dans la seconde moitié de la première décennie [18]. Les pointes-ondes lentes du SLG prédominent en frontal puisque c'est la région qui est en cours de maturation à cet âge. Il

a été identifié un syndrome qui, entre 1 et 4 ans, associe des spasmes en salves, des crises toniques et des absences atoniques, c'est-à-dire les types de crises des syndromes de West et de Lennox-Gastaut réunis, et une prédominance temporale de l'activité paroxystique intercritique [15]. La région temporale est en effet celle qui connaît la plus importante maturation dans cette tranche d'âge, entre celles des syndromes de West et de Lennox-Gastaut.

La plus fréquente des épilepsies de l'enfant, l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR ou EPCT), ou épilepsie partielle bénigne, apparaît entre 2 et 15 ans, pendant la période d'excès de synapses excitatrices et inhibitrices dans les aires d'association, expliquant les pointes suivies d'ondes lentes. Il n'y a aucune lésion cérébrale dans ce type d'épilepsie. Le sommeil accentue les pointes-ondes du fait du caractère synchronisant de cette phase du cycle nycthéméral. Les crises sont partielles, prédominant à la face et liées au sommeil, survenant à l'endormissement ou au réveil. Elles disparaissent avant l'adolescence. Dans la forme extrême de l'EPR, les pointes-ondes deviennent subcontinues dans le sommeil et l'enfant a tendance à faire des absences atoniques, voire des chutes, correspondant à des bouffées de pointes-ondes durant la veille ; l'atonie, encore nommée myoclonus négatif, correspond à l'onde lente du complexe pointe-onde [10]. Un tableau identique et survenant dans la même tranche d'âge peut être déterminé par des lésions univoire bilatérales, prédominant dans la région périsylvienne ou le thalamus et de nature vasculaire – porencéphalie ou microgyrie. L'évolution est également liée à l'âge.

Lorsque l'activité continue de pointes-ondes, bilatérale et continue dans le sommeil lent, intéresse la région temporale, il en résulte une perte du langage et une agnosie auditive réalisant un syndrome de Landau-Kleffner. Un facteur génétique semble impliqué et il n'y a pas de lésion acquise. Le traitement, supprimant l'activité continue de pointes-ondes, contrôle d'abord rapidement l'agnosie auditive qui est une fonction développée très tôt, tandis que la récupération du langage n'est possible que par « réapprentissage » de cette fonction et requiert de nombreux mois [32].

Dans la même tranche d'âge, l'association d'une hyperexcitabilité thalamique et corticale permet la formation d'une boucle d'excitation thalamo-corticale dont l'activation est rythmée par les neurones de la substance réticulée du thalamus : ce sont les absences infantiles, qui débutent entre 4 et 8 ans [2].

Lorsque ces mêmes décharges de pointes-ondes généralisées intéressent la région rolandique en bouffées brèves, il en résulte des salves de myoclonies massives qui débutent entre 2 et 5 ans, associées à des crises tonico-cloniques généralisées. Les secousses sont violentes et précipitent l'enfant au sol sans qu'il puisse se protéger car les ondes lentes qui succèdent à chaque pointe-onde traduisent une puissante inhibition provoquant une paralysie, de sorte que les secousses massives sont associées à une inhibition motrice empêchant l'enfant qui tombe de se protéger. C'est l'épilepsie avec crises myoclono-astatiques ou syndrome de Doose. Cette épilepsie peut guérir en 2 ou 3 ans ou évoluer de façon très défavorable avec un état de mal myoclonique, une dégradation cognitive majeure, des pointes-ondes lentes et des crises toniques en fin de nuit. Les pointes-ondes lentes, les crises toniques et l'état de mal sont communs avec le SLG, et la distinction de ces deux syndromes est de ce fait difficile en l'absence d'une lésion cérébrale qui caractérise le SLG, au contraire du syndrome de Doose qui a toutes les caractéristiques d'une épilepsie génétiquement déterminée : myoclonies, pointes-ondes à 3 Hz, durée limitée. Ces deux syndromes ont en commun la prédominance antérieure des pointes-ondes, résultant d'une hyperexcitabilité frontale dans cette tranche d'âge [18].

Spécialisation hémisphérique

L'hémisphère droit mature plus vite que le gauche chez l'enfant droitier. L'hémisphère gauche rattrape ensuite puis dépasse le droit au moment du développement du langage [6]. Il en résulte que l'hémisphère droit est fragile plus tôt que le gauche mais que l'hémisphère gauche reste plus longtemps fragile que le droit [2], et qu'une épilepsie focale implique plus souvent l'hémisphère gauche que le droit [33].

Maturation des voies longues

Les voies ascendantes corticopètes se développent avant les voies descendantes motrices. Le cortex sensorimoteur au niveau du sillon de Rolando ne fait que recevoir des informations provenant du corps, grâce aux voies ascendantes sensitives et proprioceptives. Les premiers mouvements des membres ne sont donc pas générés par le cortex moteur primaire, mais par les réseaux moteurs spinaux. Ces mouvements primordiaux, ressentis par les mères enceintes et observés au cours des premiers mois de vie (mouvements phasiques du nouveau-né, myoclonies du sommeil), stimulent les récepteurs sensitifs périphériques et les voies ascendantes sensitives proprioceptives, qui « remontent » vers le sillon de Rolando et à leur tour déclenchent des activités corticales topiques [25]. À partir de la deuxième moitié de la première année, les axones des neurones pyramidaux arrivent dans la moelle épinière et commencent à contrôler celle-ci : les mouvements d'origine médullaire laissent place à la motricité volontaire d'origine corticale. Cette motricité volontaire devient de plus en plus précise avec la maturation des réseaux corticaux, lorsque les interneurones GABAergiques deviennent inhibiteurs et contrôlent les cellules pyramidales. Cette organisation du cortex sensorimoteur laisse penser qu'une malformation rolandique prévient la formation de la zone motrice dans la région rolandique mais qu'elle se forme au contraire en dehors de la lésion, donc du sillon de Rolando, permettant une résection de la malformation sans déficit moteur séquellaire.

Dans certaines pathologies, la destruction progressive de ces interneurones libère les structures profondes du sillon de Rolando, permettant à l'activité de secousses de réapparaître au cours des encéphalopathies myocloniques progressives : céroïde-lipofuschinose, maladies de Lafora ou d'Unverricht-Lundborg. Une activation plus focale, prédominant au fond du sillon de Rolando d'un hémisphère, produit une épilepsie partielle continue, qu'elle soit due à une destruction liée à une maladie inflammatoire (encéphalite subaiguë de Rasmussen) ou à certaines erreurs innées du métabolisme (mitochondriopathies essentiellement).

Le développement des voies hippocampo-néocorticales semble être relativement tardif, dans le courant de la première décennie. En effet, il s'agit de la voie qui sous-tend la mémoire épisodique, non la mémoire sémantique. Elle agit par un écho amplificateur produit par l'hippocampe. Chez le nourrisson et le jeune enfant, les apprentissages sont essentiellement sémantiques, se faisant sans support de la mémoire épisodique, et les souvenirs ne remontent guère avant l'âge de 4 ans. Une destruction étendue des hippocampes à la naissance ne retarde pas les apprentissages sémantiques tandis que l'enfant devenu grand ne saura pas constituer des souvenirs [35]. Cette dissociation est sans doute protectrice en raison de l'hyperexcitabilité néocorticale, en particulier temporale et frontale, qui caractérise la première décennie car un écho excitateur aurait un effet très délétère dans un cortex hyperexcitable.

La maturation de ces régions temporales intervient donc à l'âge de survenue d'un syndrome épileptique très déroutant car considéré longtemps comme une « encéphalite du gris » bien qu'aucun virus n'ait jamais été mis en évidence, de façon directe ou indirecte, même post-mortem. Ce DESC (*devastating epileptic encephalopathy in school-age children*), récemment rebaptisé FIRES (*fever induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children*), débute entre 4 et 11 ans par des crises partielles périsylviennes qui deviennent rapidement un état de mal bilatéral avec dégradation motrice. L'EEG montre une activité lente diffuse et le liquide céphalorachidien est normal ou comporte quelques cellules [23]. L'IRM peut montrer un œdème temporal mésial bilatéral si les coupes sont faites dans le plan coronal. L'état de mal tend à persister plusieurs semaines, posant le problème du diagnostic différentiel d'une mitochondriopathie dont il n'a pourtant ni les caractéristiques électrocliniques, ni l'évolution à long terme. Quelques semaines après le début, l'IRM montre une atrophie qui prédomine souvent dans les régions temporales mésiales. Les médicaments antiépileptiques conventionnels, les immunoglobulines et les corticoïdes sont peu efficaces, le penthotal a un effet délétère ou aucun effet, et seul le régime cétogène est susceptible d'arrêter les crises en quelques jours avec une récupération rapide mais incomplète de l'état moteur et cognitif, avant la reprise des crises au bout de 2 à 4 semaines à une fréquence moins élevée. L'évaluation neuropsychologique à ce stade révèle un trouble majeur du langage et surtout de la mémoire épisodique, comme dans une maladie d'Alzheimer.

Sémiologie des crises épileptiques

La sémiologie des crises partielles s'enrichit au cours de la maturation. Cependant, les principales composantes élémentaires demeurent inchangées, dépendant de la topographie de la zone épileptogène : dès la période néonatale, la zone rolandique génère des clonies de l'hémicorps controlatéral ; la zone occipitale génère des oculoclonies ; la zone temporale génère un arrêt de l'activité, des manifestations neurovégétatives, une apnée, des troubles du rythme cardiaque et un changement de la couleur de la peau, ainsi que des mâchonnements ; la zone frontale génère des accès toniques [28]. L'enrichissement de la vie psychique et de son expression permet de percevoir des manifestations subjectives dans l'enfance. Par conséquent, l'évolution de la sémiologie des crises partielles ne change pas fondamentalement au cours de la maturation qui ne fait que les enrichir.

En ce qui concerne les décharges généralisées, les crises tonicocloniques, les myoclonies massives et les absences ne sont guère observées avant le milieu de la deuxième année de vie du fait de l'absence de myélinisation sustentorielle ; la relative autonomie des structures motrices sous-corticales, en particulier diencéphaliques, accentuée par le dysfonctionnement cortical lié à une lésion corticale diffuse ou à une hypsarythmie, explique la possible survenue de spasmes en salves.

IMPACT DE L'ÉPILEPSIE SUR LA MATURATION CÉRÉBRALE

Les épilepsies sévères ralentissent voire interrompent la maturation cérébrale normale. En somme, la maturation favorise l'épilepsie et l'épilepsie ralentit la maturation, voire fait régresser le cerveau à l'état immature, contribuant à la pharmacorésistance. Cela explique que certains types de syndromes épileptiques puissent persister à un âge auquel ils n'apparaissent plus de novo.

Conséquences des crises d'épilepsie

Les neurones immatures sont beaucoup plus résistants aux crises prolongées que les neurones adultes. Chez l'animal adulte, un état de mal prolongé s'accompagne d'une mort neuronale, intéressant certaines sous-populations neuronales [9]. Cette mort neuronale est associée à un bourgeonnement de certains axones et à la survenue ultérieure d'une sclérose de l'hippocampe et d'une épilepsie temporale mésiale, secondaire à des remaniements à la fois fonctionnels et structurels des réseaux neuronaux. Chez l'animal en développement, un état de mal comparable en durée n'entraîne pas de mort neuronale [4]. Cette relative résistance est expliquée par plusieurs facteurs :

– moindre toxicité du glutamate due à l'immaturité des cascades cytotoxiques ;

– plus grande concentration de facteurs neurotrophiques neuroprotecteurs ;

– moindre concentration de cytokines pro-inflammatoires, qui aggravent les lésions induites par les crises prolongées ;

– préservation des capacités de libérer du GABA au cours des crises [4].

Cependant, absence de mort neuronale n'est pas synonyme d'absence de conséquences des crises prolongées sur le développement. Ainsi, Dubé et coll. ont montré que des convulsions fébriles prolongées (plus de 30 minutes) chez le rat étaient associées à un risque accru de survenue d'une épilepsie temporale mésiale à l'âge adulte, sans pour autant que les convulsions fébriles entraînent une mort neuronale ou une sclérose hippocampique [12].

Par ailleurs, des modifications persistantes des propriétés des réseaux de neurones et de la neurotransmission ont été mises en évidence chez les animaux ayant eu des convulsions néonatales répétées : modification de sous-

types de récepteurs GABA, de l'excitabilité neuronale, persistant tout au long de la vie [5]. Une des questions est de savoir si ces modifications sont pathologiques, et dans quelle mesure. Enfin, l'induction pharmacologique d'états de mal très sévères et les crises très nombreuses en période néonatale s'accompagnent de remaniement des hippocampes et de troubles cognitifs importants, qui sont probablement plus en rapport avec l'hypoxie secondaire à l'état de mal qu'aux crises elles-mêmes.

Il est possible que toutes les crises n'aint pas les mêmes conséquences. Ainsi, dans un modèle d'épilepsie temporale, il a été montré que seules les crises caractérisées par des oscillations à très haute fréquence (bande Gamma) entraînaient des modifications à long terme des propriétés des réseaux de neurones, pouvant provoquer une épilepsie ultérieure selon le modèle « la crise entraîne la crise », mais que les crises sans haute fréquence n'avaient pas de conséquences à long terme [20].

Chez l'enfant, il est beaucoup plus difficile d'étudier les conséquences des crises par elles-mêmes sur le développement cérébral car de nombreux paramètres peuvent biaiser les conclusions, et en particulier la cause sous-jacente. Par exemple, les conséquences à long terme des convulsions fébriles font toujours débat : sont-elles responsables de la survenue ultérieure d'une épilepsie temporale mésiale, ou sont-elles la conséquence d'une anomalie préexistante d'un hippocampe, elle-même responsable des convulsions fébriles et de l'épilepsie ultérieure ? La question reste non résolue ce jour et il existe des arguments pour telle ou telle hypothèse [13].

La survenue de crises toniques au cours du syndrome de Doose est un facteur de mauvais pronostic, ce qui tend à montrer que les crises toniques peuvent avoir un caractère délétère [18]. Cependant, il est là encore impossible de savoir si ce sont les crises toniques ou la cause des crises toniques qui sont responsables du pronostic plus sombre. D'autres crises toniques n'ont aucune conséquence, c'est le cas des crises focales dans les épilepsies partielles bénignes, qui peuvent parfois être longues [17].

Au total, la plupart des crises n'ont aucune conséquence sur le développement cérébral. Cette notion est primordiale car ce n'est pas le cas des traitements antiépileptiques qui, contrairement aux crises transitoires par essence, modifient de façon continue et globale la transmission synaptique.

Conséquence des activités intercritiques

La régression psychomotrice concomitante de l'hypsarythmie est manifeste dans le syndrome de West. De plus, ce pattern EEG peut avoir des conséquences prolongées sur le développement cérébral. Ainsi, associé à la trisomie 21, le syndrome de West est plus facile à contrôler et a moins de conséquences cognitives s'il est pris en charge précocement, ce qui est un argument en faveur du rôle délétère à long terme des anomalies intercritiques [16].

La relation entre anomalies intercritiques et développement est plus difficile à préciser. En effet, il n'existe pas de lien direct entre anomalies EEG et trouble cognitif, et chez les enfants ayant un trouble cognitif, l'amélioration de l'EEG n'entraîne pas d'amélioration significative des performances [22].

CONCLUSION

L'épilepsie est avant tout une maladie du nourrisson et de l'enfant qui peut occasionnellement survenir chez l'adulte. Les syndromes épileptiques les plus sévères sont caractéristiques de l'enfance. Ils résultent de l'association de plusieurs facteurs étiologiques : lésion et maturation ou génétique et maturation, voire maturation seule. L'immaturité du cerveau contribue à l'épilepsie, y compris chez l'adulte dont le cerveau peut connaître un retour à l'état immature. L'inhibition est une composante majeure du développement des fonctions corticales car elle permet une période transitoire d'hyperexcitabilité corticale nécessaire aux apprentissages. Une épilepsie maligne ralentit ou interrompt la maturation cérébrale, contribuant à la pharmacorésistance. C'est donc en s'inspirant des épilepsies de l'enfant et non de l'adulte qu'il faut chercher des médicaments antiépileptiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J, Goutieres F. Encéphalopathie myoclonique néonatale. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1978, *8 (1)* : 99-101.
2. Avanzini G, Panzica F, de Curtis M. The role of the thalamus in vigilence and epileptogenic mechanisms. Clin Neurophysiol, 2000, *111 (Suppl. 2)* : S19-S26.
3. Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development : the nature of the nurture. Nat Rev Neurosci, 2002, *3 (9)* : 728-739.
4. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. Lancet Neurol, 2006, *5 (12)* : 1055-1063.
5. Brooks-Kayal A, Shumate M, Jin H et al D. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. Nat Med, 1998, *4 (10)* : 1166-1172.
6. Chiron C, Jambaque I, Nabbout R et al. The right brain hemisphere is dominant in human infants. Brain, 1997, *120 (Pt 6)* : 1057-1065.
7. Chiron C, Raynaud C, Maziere B et al. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. J Nucl Med, 1992, *33 (5)* : 696-703.
8. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S et al. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. Science, 2002, *298 (5597)* : 1418-1421.
9. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch J et al. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. Nat Neurosci, 2001, *4 (1)* : 52-62.
10. De Saint Martin A, Petiau C, Massa R et al. Idiopathic rolandic epilepsy with «interictal» facial myoclonia and oromotor deficit : a longitudinal EEG and PET study. Epilepsia, 1999, *40 (5)* : 614-620.
11. Demarque M, Villeneuve N, Manent JB et al. Glutamate transporters prevent the generation of seizures in the developing rat neocortex. J Neurosci, 2004, *24 (13)* : 3289-3294.
12. Dube C, Richichi C, Bender R et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures : prospective analysis. Brain, 2006, *129* : 911-922.
13. Dulac O, Nabbout R, Plouin P et al. Early seizures : causal events or predisposition to adult epilepsy? Lancet Neurol, 2007, *6 (7)* : 643-651.
14. Dzhala V, Talos D, Sdrulla D et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. Nat Med, 2005, *11 (11)* : 1205-1213.
15. Eisermann M, Ville D, Soufflet C et al. Cryptogenic late onset epileptic spasms : an overlooked syndrome of early childhood ? Epilepsia, 2006, *47 (6)* : 1035-1042.
16. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. Epilepsy Res, 2003, *55 (1-2)* : 21-27.

17. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. Epilepsia, 1997, *38 (3)* : 285-293.
18. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. Epilepsy Res, 1999, *36 (1)* : 15-29.
19. Kato M, Saitoh S, Kamei A et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohathara syndrome). Am J Hum Genet, 2008, *81 (2)* : 361-366.
20. Khalilov I, Le Van QM, Gozlan H, Ben-Ari Y. Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. Neuron, 2005, *48 (5)* : 787-796.
21. Khazipov R, Esclapez M, Caillard O et al. Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. J Neurosci, 2001, *21 (24)* : 9770-9781.
22. Massa R, de Saint Martin A, Carcanigu R et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology, 2001, *57 (6)* : 1071-1079.
23. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-age children (DESC) : a pseudo-encephalitis. Epilepsy Res, 2006, *69 (1)* : 67-79.
24. Milh M, Demarque M, Villeneuve N et al. Glutamate transporters inhibition generate cortical synchronized network oscillations in vitro and suppression burst pattern and epileptic seizures in vivo. 2005, (Generic).
25. Milh M, Kaminska A, Huon C et al. Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. Cereb Cortex, 2007, *2007 (17)* : 7-1582.
26. Mills PB, Jakobs C, Plecko B et al. Mutations in the antiquitin (ALDH7A1) gene in patients with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med, 2006, *12* : 307-309.
27. Minlebaev F, Rheims S, Zilberter T et al. Anticonvulsive actions of ketones in suckling rodents is mediated by an excitatory to inhibitory switch of GABA signalling. (submitted).
28. Nordli DR, Kuroda MM, Hirsch LJ. The ontogeny of partial seizures in infants and young children. Epilepsia, 2001, *42 (8)* : 986-990.
29. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopthies in early infancy with suppression-bursts. J Clin Neurophysiol, 2003, *20 (6)* : 398-407.
30. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet, 2008, *40 (6)* : 782-788.
31. Sepkuty J, Cohen A, Eccles C et al. A neuronal glutamate transporter contributes to neurotransmitter GABA synthesis and epilepsy. J Neurosci 2008, *22 (15)* : 6372-6379.
32. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). *In* : J Roger, M Bureau, F Dreifuss et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 2nd ed. London, John Libbey, 1992 : 245-256.
33. Taylor DC. Differential rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. Evidence from epilepsy. Lancet, 1969, *2 (7612)* : 140-142.
34. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. Science, 2006, *314* : 1788-1792.
35. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science, 1997, *277 (5324)* : 376-380.
36. Zarelli M, Beghi E, Rocca W, Hauser W. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota : 1980-1984. Epilepsia, 1999, *40 (12)* : 1708-1714.

ÉPILEPSIE : CLASSIFICATION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

S. NGUYEN THE TICH

DÉFINITIONS

L'épilepsie est classiquement définie chez l'adulte comme la maladie chronique caractérisée par « la survenue d'au moins deux crises comitiales non provoquées séparées par au moins 24 heures et en dehors de la période néonatale » [12]. Une crise comitiale correspond à « la survenue d'une interruption brusque du fonctionnement normal du cerveau par une décharge anormale car excessive et/ou hypersynchrone d'un groupe de neurones comprenant des neurones corticaux ». Cette synchronisation paroxystique de l'activité neuronale est l'élément physiopathologique central dans l'épilepsie. Elle existe dans d'autres situations cliniques que celles exposées dans la définition, comme dans les épilepsies néonatales ou dans les syndromes avec pointes-ondes continues du sommeil dans lesquels il peut ne pas y avoir de crise.

Sous ce terme d'« épilepsie » sont regroupées des pathologies hétérogènes dont les signes cliniques, les causes, l'âge de début, la réponse au traitement, les conséquences sociales et cognitives peuvent être très différents. Parler « des épilepsies » plutôt que de « l'épilepsie » serait un reflet plus fidèle de la réalité clinique.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif d'épilepsie est une étape particulièrement importante. Il s'agit d'un diagnostic clinique posé à partir des renseignements recueillis auprès du patient et de son entourage, de l'anamnèse et de l'examen clinique. Les examens complémentaires (EEG et imagerie) ne sont pas indispensables au diagnostic à ce stade. Ce diagnostic purement clinique expose à un risque d'erreurs diagnostiques par excès comme par défaut.

Si toute épilepsie comprend des crises comitiales, toutes les crises comitiales ne conduisent pas nécessairement au diagnostic d'épilepsie. Les crises provoquées par une pathologie générale (intoxication, trouble ionique, etc.) ou une atteinte neurologique aiguë (traumatisme crânien, infection, accident vasculaire, etc.) sont des crises dites « occasionnelles » ou « symptomatiques aiguës ». Elles sont la conséquence immédiate de la pathologie aiguë et ne doivent pas se reproduire après que la condition sous-jacente aura disparu. Les crises occasionnelles les plus fréquentes chez l'enfant sont les convulsions fébriles.

De la même façon on ne doit pas parler d'épilepsie devant une première crise non provoquée (y compris en cas de crise prolongée ou d'état de mal) ou même lorsque plusieurs crises surviennent dans une même journée car ces crises peuvent ne jamais se reproduire. Dans certains cas le diagnostic d'épilepsie pourrait être posé après une seule crise, lorsque des altérations cérébrales préexistan-

tes et prédisposant aux crises comme des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou des séquelles de traumatisme crânien sont présentes [16].

CLASSIFICATION

Historique

L'hétérogénéité des différentes formes d'épilepsie rend une classification indispensable pour aider à la compréhension de la pathologie, pour communiquer entre praticiens, pour conduire des essais thérapeutiques et des études épidémiologiques dans des populations homogènes, pour choisir le traitement ou savoir quelles étiologies rechercher. Les premières propositions de classification datent des années 1970 [20] et ont évolué en fonction des connaissances et des méthodes diagnostiques comme la généralisation de l'imagerie conventionnelle et fonctionnelle, l'EEG-vidéo, les enregistrements intracrâniens, les découvertes en génétique.

Cette première classification reposait sur les caractéristiques cliniques des crises, les aspects EEG critiques et intercritiques, les lésions anatomiques, l'étiologie et l'âge de début. Elle distingue les crises partielles ou focales (élémentaires, complexes et secondairement généralisées) et les crises généralisées (bilatérales et symétriques ou à prédominance unilatérale). Une crise est dite « focale » lorsque les signes de début indiquent une implication initiale d'une partie d'un hémisphère cérébral. Une crise est dite « généralisée » lorsque les signes de début indiquent l'implication initiale des deux hémisphères cérébraux.

Avec l'utilisation de l'EEG-vidéo, la classification de 1981 s'est recentrée sur une description électroclinique des crises, laissant de côté les aspects intercritiques, le substrat anatomique et l'âge. Ces éléments ont été réintégrés dans la classification des crises et syndromes épileptiques de 1985 rapidement supplantée par celle de 1989, toujours officiellement en vigueur actuellement [11].

Classification syndromique

La notion de syndrome épileptique vise à regrouper les éléments cliniques et paracliniques qui permettent de reconnaître les patients ayant les mêmes caractéristiques. Toutefois, des patients peuvent avoir le même syndrome mais des étiologies et un pronostic différents.

Cette classification s'organise autour de trois axes (Figure 13-1) : l'âge de début, la distinction entre épilepsie focale (ou partielle) et épilepsie généralisée, la

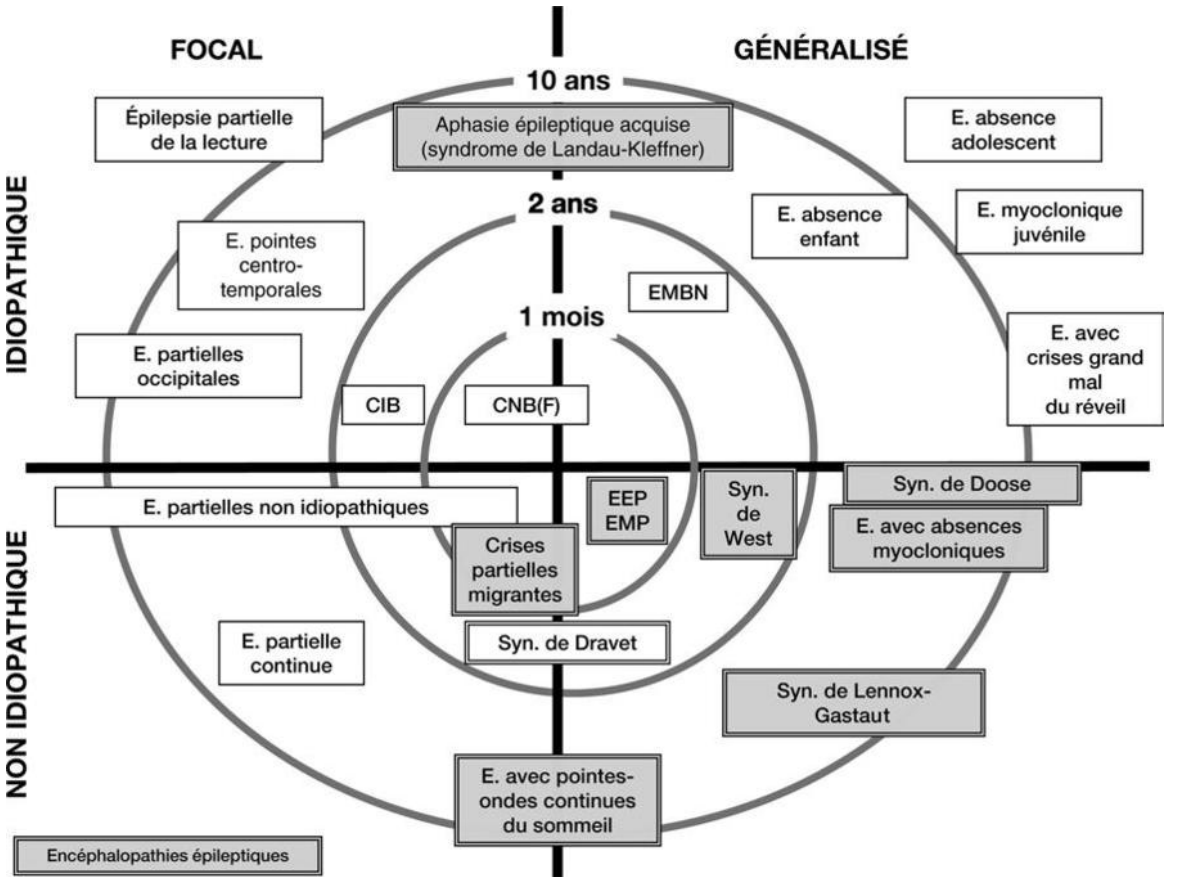


FIGURE 13-1. – Représentation graphique de la classification des syndromes épileptiques de l'enfant en fonction de l'âge de début et du caractère focal ou généralisé, idiopathique ou non idiopathique du syndrome. EEP : encéphalopathie épileptique précoce ; EMP : épilepsie myoclonique précoce ; EMBN : épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson ; CNB(F) : convulsions néonatales bénignes (familiales ou non) ; CIB : convulsions infantiles bénignes.

distinction entre épilepsie idiopathique et épilepsie non idiopathique (symptomatique ou cryptogénique). Elle intègre le concept d'encéphalopathie épileptique et des situations dans lesquelles le diagnostic d'épilepsie ne doit pas être porté.

La notion de « crise » focale ou généralisée est différente de la notion d'« épilepsie » focale ou généralisée, car des crises focales peuvent se rencontrer dans certaines épilepsies généralisées comme le syndrome de Lennox-Gastaut.

Les épilepsies « idiopathiques » n'ont pas d'étiologie autre qu'une possible prédisposition génétique et/ou la maturation cérébrale. Elles sont typiquement considérées comme bénignes mais peuvent avoir des conséquences sur le plan cognitif. Les épilepsies « symptomatiques » sont la conséquence d'une atteinte connue ou suspectée, les épilepsies « cryptogéniques » (de cause cachée) ont les caractéristiques d'une épilepsie symptomatique mais sans cause apparente.

Le concept d'« encéphalopathie épileptique » reflète l'idée que dans certains cas, des activités électriques cérébrales anormales identifiées par l'EEG, parfois sans corrélation avec des manifestations cliniques, interfèrent avec le fonctionnement du cerveau en développement et conduisent à des troubles cognitifs et du comportement. Il est difficile de distinguer le rôle de l'activité électrique, de la lésion sous-jacente et des traitements employés sur le devenir cognitif. Cependant, l'hypothèse selon laquelle la suppression ou la prévention de cette activité électrique anormale pourrait améliorer le pronostic cognitif doit être intégrée dans la conduite du traitement.

La classification est en constante discussion [45]. La notion de syndrome épileptique a été contestée, le plus souvent par des équipes prenant en charge surtout des adultes. Pour ces auteurs, la notion de « type de crise », constituant une entité diagnostique en soi, avec les implications étiologiques, thérapeutiques et pronostiques qui en découlent, devrait supplanter la notion de « syndrome » [41]. Les faits que le nombre de syndromes augmente régulièrement, qu'un même patient puisse avoir successivement différents syndromes (p. ex. une épilepsie partielle, puis un syndrome de West, puis un syndrome de Lennox-Gastaut), que l'étiologie soit souvent plus importante que le syndrome pour le pronostic, que la réponse au traitement pour un même syndrome puisse être variable, enfin que même dans certains centres spécialisés la reconnaissance d'un syndrome précis ne concerne qu'une fraction de la population suivie [27], ont pu être employés comme arguments contre l'utilisation de la classification syndromique.

Toutefois, l'identification d'un syndrome connu est un élément majeur dans les décisions thérapeutiques chez l'enfant, cela expliquant que cette classification syndromique soit passée dans la pratique courante et qu'elle soit la base de la démarche diagnostique et thérapeutique devant une épilepsie de l'enfant [29].

Démarche diagnostique

Cette démarche s'organise en 5 étapes [15] :

– l'étape 1 est la description sémiologique des phénomènes observés. Elle vise essentiellement à standardiser la description sémiologique des signes cliniques à partir d'un glossaire (Tableau 13-I). Cette analyse sémiologique en dehors de toute définition préétablie contribue à l'identification d'un foyer épileptogène dans une perspective chirurgicale ;

– l'étape 2 détermine le type de crise, identifié à partir des éléments recueillis à l'étape 1 (Tableau 13-II) ;

– l'étape 3 correspond à la classification syndromique de 1989 (Tableau 13-III). Elle n'est applicable qu'aux enfants dont l'épilepsie répond à un syndrome. En l'absence de syndrome épileptique identifié, le type de crise sert à caractériser l'épilepsie ;

– l'étape 4 concerne l'étiologie qui peut être identifiée par la neuro-imagerie (syndromes neurocutanés, malformations corticales et malformations cérébrales, séquelles de lésions cérébrales périnatales ou postnatales, tumeurs, etc.), par des examens biologiques (anomalies chromosomiques, maladies métaboliques, épilepsies myocloniques progressives, etc.) et/ou par l'association à d'autres maladies (maladie cœliaque avec calcifications occipitales, etc.) ;

– l'étape 5 évalue les conséquences de l'épilepsie en termes de désavantages ou de handicap.

Une présentation résumée des formes typiques des principaux syndromes épileptiques de l'enfant est proposée dans le tableau 13-IV. Ces syndromes sont développés dans les chapitres suivants.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La démarche diagnostique et la classification doivent être exposées clairement pour conduire des études épidémiologiques [12]. Les critères diagnostiques retenus et la manière dont ils sont étudiés (par un bilan diagnostique en centre spécialisé ou par un questionnaire) peuvent expliquer les variations parfois importantes dans les résultats. Il faut préciser si l'étude concerne seulement les épilepsies dites « actives » (au moins une crise dans les cinq dernières années, avec ou sans traitement) ou si des épilepsies dites « en rémission », c'est-à-dire sans crise depuis au moins 5 ans sous traitement ou sans traitement, sont aussi prises en compte.

Prévalence et incidence

En Europe de l'Ouest, l'épilepsie active concerne environ 5 personnes sur 1000 (prévalence 5,4-6,9/1000) avec environ 45 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an (incidence 43 à 47/100 000/an [17]). À titre de comparaison, la prévalence de l'autisme infantile se situe entre 4,5 et 9,9/1000 enfants de 8 ans aux États-Unis [3], celle de la migraine chez l'enfant autour 60/1000 [35], l'incidence de la sclérose en plaques est de 3,6/100 000/an [1].

L'épilepsie est une pathologie ubiquitaire avec des taux relativement similaires en Amérique du Nord (prévalence 7-10/1000 [24], incidence 35 [2] à 47/100 000/an [24]), en Asie (prévalence 1,5 à 14/1000, incidence 28,8 à 35/100 000/an [33]), en Inde (prévalence 2,2 à 11,93/1000, incidence 49,3/100 000/an [7]). Ces taux sont probablement plus élevés en Amérique du Sud (prévalence 5,1 à 57/1000, incidence 77,7 à 190/100 000/an) et en Afri-

TABLEAU 13-I. – Glossaire utilisé pour la description des manifestations cliniques observées pendant les crises.

1.0 Moteur : *qui implique les muscles, soit pour une contraction musculaire anormale (phénomène positif), soit pour une perte de tonus (phénomène négatif) anormale*
- 1.1 Moteur élémentaire : *contraction simple d'un muscle ou d'un groupe de muscles, le plus souvent stéréotypée et ne se décomposant pas en plusieurs phases*
  - 1.1.1 Tonique : *contraction musculaire soutenue pendant quelques secondes à minutes*
    - 1.1.1.1 Spasme épileptique : *contraction soudaine des muscles de l'axe ou des muscles proximaux entraînant une flexion de la tête et/ou une flexion ou une extension soudaine des bras, durant plus longtemps qu'une myoclonie mais moins longtemps qu'une crise tonique. Des formes frustes existent : élévation des yeux, hochement de tête. Les spasmes épileptiques surviennent le plus souvent en salves*
    - 1.1.1.2 Postural : *prise de posture qui peut être symétrique ou asymétrique (p. ex. position de l'escrimeur)*
      - 1.1.1.2.1 Versive : *rotation ou déviation latérale soutenue et forcée des yeux, de la tête et/ou du tronc*
      - 1.1.1.2.2 Dystonique : *contraction soutenue à la fois des muscles agonistes et antagonistes produisant des mouvements de torsion ou de rotation pouvant aboutir à des postures anormales*
  - 1.1.2 Myoclonique : *contraction brusque, brève (< 100 ms) et involontaire d'un muscle ou d'un groupe de muscles, survenant de façon isolée ou répétée et de topographie variable*
    - 1.1.2.1. Myoclonie négative : *interruption d'une activité musculaire tonique pendant moins de 500 ms non précédée d'une myoclonie positive*
    - 1.1.2.2 Clonie : *myoclonie qui se répète régulièrement de façon prolongée sur le même groupe musculaire à une fréquence de 2 à 3 c/s*
      - 1.1.2.2.1 Marche jacksonienne : *indique la diffusion de clonies à des parties contiguës du corps (main, bras, etc.)*
  - 1.1.3 Tonico-clonique : *séquence consistant en une contraction tonique suivie d'une phase clonique. Des crises clonico-tonico-cloniques sont possibles*
    - 1.1.3.1 Crise généralisée tonico-clonique : *contraction tonique bilatérale et symétrique puis clonies bilatérales des muscles somatiques, le plus souvent associées à des phénomènes autonomiques*
  - 1.1.4. Atonique : *diminution soudaine du tonus musculaire non précédée d'une myoclonie ou d'un phénomène tonique, durant plus de 1 à 2 secondes touchant le tronc, la tête, la mâchoire ou les membres*
  - 1.1.5 Astatique : *chute qui résulte d'un phénomène atonique, myoclonique ou tonique (drop attack)*
  - 1.1.6 Synchrone (ou Asynchrone) : *phénomènes moteurs survenant au même rythme (ou non) dans différentes parties du corps*
- 1.2 Automatisme : *activité motrice plus ou moins coordonnée, répétitive généralement accompagnée d'une modification cognitive, avec le plus souvent une amnésie post critique. L'activité ressemble à un mouvement volontaire et peut consister en la poursuite de l'activité motrice débutée avant la crise*
  - 1.2.1 Oroalimentaire : *mâchonnement, pourléchage, grincements de dents, déglutition*
  - 1.2.2 Mimique : *expression faciale, souvent de peur*
  - 1.2.3 Manuel ou pédalage : *composante distale bilatéral ou unilatéral, manipulation d'objets, tapping*
  - 1.2.4 Gestuel : *souvent unilatéral dirigé vers soi ou vers l'entourage*
  - 1.2.5 Hyperkinétique : *mouvements amples qui impliquent surtout la musculature proximale ou axiale avec des mouvements de pédalage, du bassin*
  - 1.2.6 Hypokinétique : *diminution ou arrêt d'une activité motrice en cours*
  - 1.2.7 Dysphasique : *modification de la compréhension ou de l'expression du langage sans atteinte des aires motrices ou sensorielles primaires*
  - 1.2.7 Dyspraxique : *incapacité à réaliser des mouvements connus spontanément, sur demande ou sur imitation sans atteinte des aires sensitives et motrices primaires*
  - 1.2.9 Gélastique : *rires ou pleurs soudains sans cause et inappropriés*
  - 1.2.10 Dacrystique : *sanglot*
  - 1.2.11 Vocal : *émission unique ou répétée de grognements ou de cris*
  - 1.2.12 Verbal : *émission unique ou répétée de mots ou de phrases*
  - 1.2.13 Spontanés : *phénomènes stéréotypés survenant indépendamment de l'environnement*
  - 1.2.14 Interactifs : *phénomènes non stéréotypés pouvant être modifiés par des interventions de l'environnement*

2.0 Non moteur
- 2.1 Aura : *phénomène ictal subjectif qui chez un patient donné précède une crise, si l'aura est isolée elle constitue une crise sensorielle*
- 2.2 Sensoriel : *perception inappropriée non déclenchée par une stimulation externe*
  - 2.2.1 Élémentaire : *phénomène sensoriel impliquant une modalité sensorielle primaire*
    - 2.2.1.1 Somatosensitif : *fourmillements, engourdissement, décharges électriques, douleur, sensation de mouvement*
    - 2.2.1.2 Visuel : *flash, taches lumineuses, scotome, amaurose*
    - 2.2.1.3 Auditif : *bourdonnement, sons*
    - 2.2.1.4 Olfactif : *odeur souvent désagréable*
    - 2.2.1.5 Gustatif : *goût acide, amer, salé, sucré ou métallique*
    - 2.2.1.6 Épigastrique : *inconfort abdominal avec nausée, sensation de faim, dérangement gastrique, douleur*
    - 2.2.1.7 Céphalique : *sensation intracrânienne de type picotement ou douleur*
    - 2.2.1.8 Autonomique : *sensation déclenchée par l'implication du système nerveux autonome (cardiovasculaire, sudation, vasomoteur, régulation thermique)*
  - 2.2.2 Expérientiel : *phénomènes complexes avec illusions ou hallucinations*
    - 2.2.2.1 Affectif : *sensation de peur, dépression, joie, rarement colère*
    - 2.2.2.2 Mnésique : *sensation de déjà-vu*
    - 2.2.2.3 Hallucination
    - 2.2.2.4 Illusion
- 2.3 Dyscognitif : *décrit des événements dans lesquels la perturbation cognitive est la caractéristique principale avec des perturbations perceptives, attentionnelles, émotionnelles, mnésiques ou des fonctions exécutives*

3.0 Autonomique
- 3.1 Aura autonomique : *sensation en rapport avec un dysfonctionnement du système nerveux autonome qui précède une autre crise*
- 3.2 Crise autonomique : *altération documentée objectivement du système nerveux autonome : cardiovasculaire, pupillaire, gastro-intestinal, sudomoteur, vasomoteur ou thermorégulation*

TABLEAU 13-II. – Classification des crises : correspondance entre la classification des crises de 1981 et la mise à jour de 2006.

1981 – Classification des crises	*2006 – Mise à jour*
*Début partiel ou focal**	
Crises partielles simples (sans altération de la conscience) 1. avec signes moteurs 2. avec symptômes somatosensitifs ou sensoriels 3. avec signes autonomiques 4. avec symptômes psychiques (souvent ressentis comme des crises partielles complexes)	A. Focale 1. Localisation néocorticale a. sans diffusion locale a1. crise clonique focale a2. crise myoclonique focale a3. crise motrice inhibitrice a4. crise focale sensorielle avec symptômes élémentaires a5. crise aphasique b. avec diffusion locale b1. crise avec marche jacksonienne b2. crise sensorielle focale avec symptômes expérientiels 2. Localisation hippocampique et parahippocampique B. Avec propagation ipsilatérale aux 1. aires néocorticales (incluant les crises hémicorticales) 2. aires limbiques (incluant les crises gélastiques) C. Avec propagation controlatérale aux 1. aires néocorticales (crises hyperkinétiques) 2. aires limbiques (crises avec perturbations cognitives avec ou sans automatismes, ou crises psychomotrices)
Crises partielles complexes 1. début par une crise partielle simple suivie d'une altération de la conscience 2. début avec signes partiels 3. début par des automatismes 4. avec altération de la conscience d'emblée	
Crise partielle évoluant vers une crise secondairement généralisée 1. crise partielle simple secondairement généralisée 2. crise partielle complexe secondairement généralisée 3. crise partielle simple puis complexe puis secondairement généralisée	D. Secondairement généralisées 1. crises tonicocloniques 2. absence (?) 3. spasme épileptique (?)
Début généralisé	
A. 1. Absence a. suspension de conscience isolée b. avec composant clonique légère c. avec composante atonique d. avec composante tonique e. avec automatismes f. avec composantes autonomique b – f ne s'excluent pas mutuellement et peuvent survenir dans des combinaisons variées	B. Absence 1. typique 3. myoclonique
A. 2. Absence atypique a. avec changement de tonus plus prononcé qu'en A1 b. avec début ou fin non brusque	B. 2. Absence atypique
B. Crises myocloniques	C. 1. Crises myocloniques 2. crises myoclono-astatiques 3. myoclonies des paupières
C. Crises cloniques D. Crises toniques E. Crises tonicocloniques	A. Crises avec manifestations toniques et ou cloniques 1. tonicocloniques 2. cloniques 3. toniques
Non explicitement citées	D. Spasmes épileptiques
F. Crises atoniques	E. Crises atoniques
Crises non classées	
Crises néonatales Mouvement oculaires rythmiques Mâchonnement Mouvements de nage	Crises néonatales

* Le terme focal est préféré à celui de partiel qui sous-entendait la notion d'incomplet.

que (prévalence estimée à 15/1 000, observée 4,5/1 000 pour les épilepsies avec crises motrices [15], incidence 64 à 156/100 000/an [38]). Des questions méthodologiques comme l'absence d'ajustement sur la pyramide des âges, les critères utilisés pour le diagnostic et la méthode de recueil ne permettent pas de trancher définitivement la question d'une différence de fréquence de l'épilepsie selon les pays [40].

L'incidence des crises aiguës symptomatiques est assez proche de celle de l'épilepsie : 29 à 39 pour 100 000 personnes par an [21]. Ces crises sont plus fréquentes avant 15 ans et après 65 ans. Chez l'adulte les traumatismes

TABLEAU 13-III. – Liste des différents syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent classés par l'âge de début des crises (classification de 1989).

Début en période néonatale
Convulsions néonatales familiales bénignes
Épilepsie myoclonique précoce
Encéphalopathie épileptique précoce (Ohtahara)
Début dans la première enfance
Crises partielles migrantes de l'enfant
Syndrome de West
Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfant
Convulsions infantiles bénignes
Syndrome de Dravet
Encéphalopathie myoclonique dans les maladies non progressives
Début dans l'enfance
Épilepsie occipitale bénigne précoce (type Panayiotopoulos)
Épilepsie myoclono-astatique
Épilepsie avec pointes centrotemporales
Épilepsie occipitale bénigne tardive (type Gastaut)
Épilepsie avec absences myocloniques
Syndrome de Lennox-Gastaut
Encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil incluant le syndrome de Landau-Kleffner
Épilepsie absence de l'enfant
Début pendant l'adolescence
Épilepsie absence de l'adolescent
Épilepsie myoclonique juvénile
Épilepsie avec uniquement des crises généralisées tonicocloniques
Épilepsies myocloniques progressives
Âge de début variable
Épilepsie frontale nocturne autosomique dominante
Épilepsie familiale du lobe temporal
Épilepsie autosomique dominante avec caractéristiques auditives
Épilepsie familiale focale avec foyers variables
Épilepsies réflexes
Épilepsie idiopathique occipitale avec photosensibilité
Épilepsies photosensibles
Épilepsie primaire de la lecture
Épilepsie sursaut
Crises comitiales pour lesquelles le diagnostic d'épilepsie n'est pas porté
Convulsions néonatales bénignes
Crises réflexes
Crises induites par des médicaments ou des substances chimiques
Crise unique ou série unique de crises sur la même journée non provoquée
Convulsions fébriles simples/compliquées
Crises lors d'un sevrage alcoolique
Crises post traumatiques immédiates ou précoces (< 8 jours)

crâniens, les maladies cérébrovasculaires, les sevrages, les infections et les troubles métaboliques sont les causes les plus fréquentes.

Première crise et risque d'épilepsie ultérieure

L'incidence des premières crises non provoquées (qui nécessitent des études suffisamment prolongées pour s'assurer qu'elles n'évoluent pas vers une épilepsie) est de 11 à 61/100 000 personnes/an [21]. Il faut exclure de ces données les situations où le diagnostic de « première » crise conduit directement à un diagnostic d'épilepsie car les crises étaient passées inaperçues auparavant (absences, myoclonies, spasmes). Ces situations peuvent concerner jusqu'à la moitié des crises nouvellement diagnostiquées [26].

Le risque de récurrence après une première crise non provoquée est d'environ 40 à 50 p. 100 dans les 2 ans qui suivent. Le risque est plus élevé s'il existe des anomalies EEG, des anomalies de l'examen clinique neurologique ou une cause neurologique [28]. Le risque de récurrence à 2 ans est seulement de 25 p. 100 dans le groupe des patients avec une crise isolée, un examen clinique et un EEG normaux [34].

Les effets préventifs d'un traitement précoce sur la récidive sont variables selon les études. Le traitement semble retarder la survenue d'une deuxième crise [23] mais ne modifie pas le cours ultérieur de la maladie et par conséquent le pronostic à long terme [34]. L'attitude de ne pas traiter une première crise reste donc d'actualité [22].

La survenue d'un premier épisode sous la forme de crises répétées ou d'un état de mal (incidence 17 à 23/100 000/an) [9] ne semble pas augmenter le risque de récurrence après ajustement sur l'EEG et l'étiologie. Toutefois, le risque qu'un second épisode soit à nouveau une crise prolongée ou un état de mal est élevé [6] et doit peser sur les décisions de traitement.

Le devenir après crise fébrile est plus complexe car certains syndromes épileptiques (syndrome de Dravet, syndrome GEFS+) peuvent débuter par des crises fébriles. La question du rôle des crises fébriles dans le développement ultérieur d'une épilepsie temporale reste également posée. Des antécédents de crises fébriles sont retrouvés fréquemment chez les patients ayant une épilepsie mésiotemporale (35 à 63 p. 100) [8]. Il existe des arguments scientifiques pour penser qu'une atteinte aiguë de l'hippocampe se constitue pendant une crise prolongée [30, 39]. Bien que les études en population générale n'aient pas permis de retrouver une association entre crise fébrile et épilepsie temporale [42], le risque de développer une épilepsie est plus élevé dans cette population [10] que dans la population générale.

Âge de début

L'épilepsie débute plus souvent dans l'enfance (incidence 146/100 000/an avant 1 an, 83 à 87/100 000/an avant 10 ans [19]) ou après 60 ans. Cette distribution bimodale qui donne une forme en U à la courbe d'incidence n'est pas retrouvée dans les pays en voie de développement, probablement du fait de la structure de leur population avec une faible représentation des personnes âgées. La prévalence de l'épilepsie est généralement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, sans que la différence soit statistiquement significative dans la plupart des études. La prépondérance masculine est plus nette chez les personnes âgées, l'ampleur de cette augmentation reste discutée et varie probablement en fonction des critères de diagnostic [36].

Devenir

L'épilepsie est associée à un ratio standardisé de mortalité de 1,6 à 3 par rapport à la population générale [18].

TABLEAU 13-IV. – Résumés des caractéristiques typiques des principaux syndromes épileptiques de l'enfant en fonction de l'âge de début.

	Début néonatal		
	Épilepsie myoclonique précoce	*Encéphalopathie épileptique précoce (syndrome de Ohtahara)*	*Convulsions néonatales familiales bénignes*
Date de description	1978	1976	1941
Type(s) de crise	Myoclonies erratiques, crises partielles, crises toniques, spasmes rares	Spasmes, crises toniques, crises partielles, myoclonies rares	Crises cloniques focales, apnées
Étiologie	Variée (maladies métaboliques)	Variée (malformations)	Génétique (mutation canal potassique)
Retentissement	Encéphalopathie épileptique	Encéphalopathie épileptique, évolution vers un syndrome de West	Arrêt des crises, développement normal
Épidémiologie	0,168 p. 100 des épilepsies de l'enfant	Non connue	1,44/100 000 en population générale
EEG	« Suppression burst »	« Suppression burst »	Trace de fond normal avec pointes
Âge de début	Avant 8 jours	Avant 10 jours	2 à 8 jours

	Début dans la première année				
	Crises partielles migrantes	*Syndrome de West*	*Épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson*	*Convulsions infantiles bénignes*	*Syndrome de Dravet*
Date de description	1995	1841	1981	1963	1978
Type(s) de crise	Crises partielles motrices avec apnée et cyanose	Spasmes (peuvent être associés à des crises partielles)	Myoclonies très brèves, pas d'autre type de crise	Crises partielles en série, 8 à 10 crises par jour pendant 1 à 3 jours	Crises cloniques généralisées ou partielles, prolongées en contexte fébrile puis myoclonies dans la deuxième année
Étiologie	Non connue	Diverse	Idiopathique	Idiopathique	Génétique (mutation canal sodique)
Retentissement	Encéphalopathie épileptique	Encéphalopathie épileptique	Arrêt des crises, développement normal	Arrêt des crises, développement normal	Encéphalopathie épileptique
Épidémiologie	Non connue	1/2 000 à 1/4 000 naissances vivantes	< 1 p. 100 des épilepsies	Non connue	1/40 000 en population générale, 2 garçons pour 1 fille
EEG	Thêta rythmique critique	Hypsarythmie, onde lente ample suivie d'un aplatissement et de rythmes rapides pendant le spasme	Trace de fond normal	Interictal normal	Normal au début puis ralentissement de l'activité de fond
Âge de début	13 jours à 7 mois	4 à 6 mois	6 mois à 3 ans	3 à 20 mois	Avant 1 an

TABLEAU 13-IV. – Résumés des caractéristiques typiques des principaux syndromes épileptiques de l'enfant en fonction de l'âge de début (*suite*).

Début avant 10 ans				
	Épilepsie occipitale bénigne précoce forme Paniatopoulos	*Épilepsie myoclono-astatique*	*Épilepsie avec pointes centro-temporales*	*Épilepsie occipitale tardive forme Gastaut*
Date de description	1981	1964	1958	1982
Type(s) de crise	Vomissements, crises autonomiques longues Association avec crises fébriles	Crises généralisées tonicocloniques, myoclonies, absences atypiques, chutes	Crises partielles motrices orofaciales	Hallucinations visuelles, cécité critique
Étiologie	Idiopathique	Non connue, antécédents familiaux d'épilepsie	Probablement génétique	Non connue, associée à la migraine
Retentissement	Arrêt des crises, développement normal	Encéphalopathie épileptique	Développement normal ou subnormal	Développement le plus souvent normal
Épidémiologie	2 à 3/1000 en population générale	1 à 2 p. 100 des épilepsies de l'enfant. 74 p. 100 de garçon	24 p. 100 des épilepsies entre 5 et 14 ans	0,2 à 0,9 p. 100 des épilepsies 2 à 7 p. 100 des crises partielles focales de l'enfant
EEG	Paroxysmes occipitaux, activité de fond normale	Rythmes thêta 4 à 7 Hz	Pointe-ondes centro-temporales	Pointes-ondes occipitales inhibées par la fixation
Âge de début	5 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans	8 ans
	Pointes-ondes continues du sommeil dont le syndrome de Landau-Kleffner	*Syndrome de Lennox-Gastaut*	*Épilepsie absence de l'enfant*	*Épilepsie avec absences myocloniques*
Date de description	1957	1950	1705	1966
Type(s) de crise	Aphasie acquise (ou autre deficit cognitif) +/- absences atypiques, chutes	Crises toniques, absences atypiques, crises atoniques	Absences fréquentes, durant entre 4 et 20 secondes	Absences avec myoclonies intenses touchant les bras et les jambes durant 10 à 60 s
Étiologie	Diverses (malformations corticales)	Diverses (30 p. 100 de novo)	Probablement génétique	Non connue (facteurs génétiques)
Retentissement	Encéphalopathie épileptique	Encéphalopathie épileptique	Arrêt des crises. Développement normal	Variable, possible persistance des crises avec retard intellectuel
Épidémiologie	Non connue Prédominance garçon	Prédominance garçon	Incidence 6,3 à 8/100 000 enfants < 15 ans Prévalence 12 p. 100 des épilepsies avant 16 ans	0,1 à 1 p. 100 d'une population d'enfants épileptiques
EEG	Pointes-ondes continues pendant le sommeil lent	Pointes-ondes lentes Crises toniques nocturnes	Bouffées de pointe-ondes bilatérales synchrones à 3 Hz entre 4 et 20 secondes	Pointes-ondes rythmiques à 2,5-3 Hz bilatérales et synchrones
Âge de début	3 à 8 ans	2 à 8 ans	5 à 7 ans	7 ans

TABLEAU 13-IV. – Résumés des caractéristiques typiques des principaux syndromes épileptiques de l'enfant en fonction de l'âge de début (*suite*).

	Début après 10 ans		
	Épilepsie myoclonique juvénile	*Convulsions fébriles plus*	*Épilepsie absence de l'adolescent*
Date de description	1867	1997	1957
Type(s) de crise	Myoclonies brèves bilatérales symétriques synchrones survenant le matin au réveil + CGTC	Variables avec crises généralisées et parfois focales, sensibilité à la fièvre	Absences typiques moins fréquentes que chez l'enfant associées à des CGTC dans 75 p. 100 des cas
Étiologie	Idiopathique	Génétique	Idiopathique
Retentissement	Développement normal mais pharmacodépendance	Variable, probable continuum entre des formes bénignes et sévères	Développement normal
Épidémiologie	11,9 p. 100 des épilepsies	Non connue	Non connue
EEG	Photosensibilité avec polypointes-ondes	Variable	Pointes-ondes rythmiques 3 à 4,5 Hz
Âge de début	12 à 18 ans	Avant 6 ans	10 à 12 ans

L'augmentation du taux de mortalité concerne surtout les épilepsies symptomatiques et le taux de mortalité dans les épilepsies idiopathiques n'est pas significativement différent de celui de la population générale [43]. Le risque de décès est particulièrement élevé dans les 2 ans qui suivent le diagnostic (5,4 [IC 2,7-11,2] [32]) et pour les patients les plus jeunes [4].

Le profil évolutif montre qu'un patient sur deux sera stabilisé par la première monothérapie [31] sans différence d'efficacité entre les antiépileptiques classiques (valproate, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et les médicaments récents dont le profil de tolérance est meilleur [44]. Au final, seulement 11 p. 100 des patients qui n'ont pas répondu à ce premier traitement seront libres de crises, contre 41 p. 100 de ceux qui ont dû arrêter le traitement pour des effets secondaires [31]. La pharmacosensibilité immédiate est donc un élément pronostique important, sous réserve que le traitement prescrit soit adapté au syndrome épileptique. La prévalence des épilepsies pharmacorésistantes chez l'adulte est de 0,94/1000 (IC 0,69-1,19) si l'on considère plus d'une crise par mois, et de 1,36/1000 (IC 1,07-1,66) si l'on considère entre 1 et 11 crises par an. Parmi ces patients pharmocorésistants, environ un tiers ont des crises très fréquentes (plus d'une par semaine) [37]. Les épilepsies pharmacorésistantes ont en général débuté plus tôt dans la vie que les épilepsies pharmacosensibles et sont plus souvent des épilepsies partielles. Elles ne sont pas associées à un handicap moteur (qui est en relation avec la cause de l'épilepsie) mais sont associées à des troubles psychiatriques (anxiété et dépression) et cognitifs (surtout dans les épilepsies symptomatiques).

Répartition entre les syndromes épileptiques

La fréquence respective des différentes formes d'épilepsie reste difficile à apprécier car les données varient en fonction du mode de recrutement (adulte ou pédiatrique, population générale ou centre spécialisé, etc.) et de la classification utilisée [5]. Les épilepsies partielles semblent plus fréquentes chez l'adulte et les épilepsies généralisées plus fréquentes chez l'enfant [17], les épilepsies généralisées idiopathiques représentant 15 à 20 p. 100 de l'ensemble des épilepsies [25]. Dans une population d'enfants suivis pendant presque 5 ans, l'épilepsie était considérée comme idiopathique, cryptogénique et symptomatique dans respectivement 45,5 p. 100, 29 p. 100 et 25,5 p. 100 des cas. Le syndrome de West était le plus fréquent chez les nourrissons (34,1 p. 100), et les épilepsies partielles bénignes et les absences étaient les syndromes les plus fréquents chez les enfants d'âge scolaire [13]. Quelques données épidémiologiques sont exposées pour chaque syndrome dans le tableau 13-IV.

CONCLUSION

L'épilepsie est une maladie fréquente dont l'évolution est le plus souvent favorable puisque la majorité des patients sera équilibrée avec ou sans traitement. Cette maladie débute très souvent dans l'enfance. La population pédiatrique mérite une attention particulière car les syndromes épileptiques de l'enfant et leurs conséquences possibles à long terme nécessitent une stratégie thérapeutique adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis : a systematic review. Neurology, 2008, *71* : 129-135.
2. Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP et al. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. Epilepsia, 1999, *40* : 502-506.
3. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. MMWR Surveill Summ, 2007, *56* : 1-11.
4. Beghi E, Leone M, Solari A. Mortality in patients with a first unprovoked seizure. Epilepsia, 2005, *46 (Suppl. 11)* : 40-42.
5. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis ? A reassessment two years after initial diagnosis. Epilepsia, 2000, *41* : 1267-1275.
6. Berg AT, Shinnar S, Testa FM et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. Neurology, 2004, *63* : 1027-1034.
7. Bharucha NE. Epidemiology of epilepsy in India. Epilepsia, 2003, *44 (Suppl. 1)* : 9-11.
8. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. Curr Opin Neurol, 2004, *17* : 161-164.
9. Chin RF, Neville BG, Peckham C et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood : prospective population-based study. Lancet, 2006, *368* : 222-229.
10. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. Nat Clin Pract Neurol, 2008, *4* : 610-621.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 1989, *30* : 389-399.
12. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia, 1993, *34* : 592-596.
13. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Epilepsy in children in Navarre, Spain : epileptic seizure types and epileptic syndromes. J Child Neurol, 2007, *22* : 823-828.
14. Edwards T, Scott AG, Munyoki G et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya : a study of prevalence and possible risk factors. Lancet Neurol, 2008, *7* : 50-56.
15. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 2001, *42* : 796-803.
16. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy. Epilepsia, 2005, *46* : 470-472.
17. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. J Neurol, 2005, *12* : 245-253.
18. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E et al. Mortality of epilepsy in developed countries : a review. Epilepsia, 2005, *46 (Suppl. 11)* : 18-27.
19. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M et al. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents : a population-based prospective study in Germany. Epilepsia, 2001, *42* : 979-985.
20. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1970, *11* : 102-113.
21. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia, 2008, *49 (Suppl. 1)* : 8-12.

22. Haut SR, Shinnar S. Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. Semin Neurol, 2008, *28* : 289-296.
23. Hirtz D, Berg A, Bettis D et al. Practice parameter : treatment of the child with a first unprovoked seizure : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology, 2003, *60* : 166-175.
24. Holden EW, Thanh Nguyen H, Grossman E et al. Estimating prevalence, incidence, and disease-related mortality for patients with epilepsy in managed care organizations. Epilepsia, 2005, *46* : 311-319.
25. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, 2005, *46 (Suppl. 9)* : 10-14.
26. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures : presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. Epilepsia, 2001, *42* : 464-475.
27. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Najm IM et al. Specific epileptic syndromes are rare even in tertiary epilepsy centers : a patient-oriented approach to epilepsy classification. Epilepsia, 2004, *45* : 268-275.
28. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy : further results from the MESS trial. Lancet Neurol, 2006, *5* : 317-322.
29. Kinoshita M, Takahashi R, Ikeda A. Application of the 2001 diagnostic scheme and the 2006 ILAE report of seizure and epilepsy : a feedback from the clinical practice of adult epilepsy. Epileptic Disord, 2008, *10* : 206-212.
30. Kwak SE, Kim JE, Kim SC et al. Hyperthermic seizure induces persistent alteration in excitability of the dentate gyrus in immature rats. Brain Res, 2008, *1216* : 1-15.
31. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000, *342* : 314-319.
32. Lindsten H, Nyström L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure : a population-based study. Epilepsia, 2000, *41* : 1469-1473.
33. Mac TL, Tran DS, Quet F et al. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia : a systematic review. Lancet Neurol, 2007, *6* : 533-543.
34. Marson A, Jacoby A, Johnson A et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures : a randomised controlled trial. Lancet, 2005, *365* : 2007-2013.
35. Mavromichalis I, Anagnostopoulos D, Metaxas N, Papanastassiou E. Prevalence of migraine in schoolchildren and some clinical comparisons between migraine with and without aura. Headache, 1999, *39* : 728-736.
36. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy : gender comparisons. Int Rev Neurobiol, 2008, *83* : 11-26
37. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults : a population-based study in a Western European country. Epilepsia, 2008, *49* : 1230-1238.
38. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. Lancet Neurol, 2005, *4* : 21-31.
39. Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K et al. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. AJR Am J Roentgenol, 2008, *190* : 976-983.
40. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol, 2003, *16* : 165-170.
41. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. Epilepsy Res, 2006, *70 (Suppl. 1)* : S27-33.
42. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J et al. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis : No association in a long-term follow-up study. Neurology, 2003, *60* : 215-218.
43. Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S et al. Epilepsy in North America : a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. Epilepsia, 2006, *47* : 1700-1722.
44. Wilby J, Kainth A, Hawkins N et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults : a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2005, *9* : 1-157.
45. Wolf P. Of cabbages and kings : some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. Epilepsia, 2003, *44* : 1-4.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN PRÉSENCE D'UNE ÉPILEPSIE DE L'ENFANT

J. MANCINI et M. MILH

Poser le diagnostic d'épilepsie est un acte lourd de conséquences : nécessité fréquente d'un traitement, émergence quasi inévitable de sentiments d'angoisse, voire de culpabilité. Il est donc fondamental de s'assurer de la réalité du caractère épileptique des crises. Plusieurs études témoignent d'un taux non négligeable d'erreurs par excès, supérieur à 20 p. 100, dans ce domaine [5, 14]. En fait, de nombreux phénomènes paroxystiques de l'âge pédiatrique ne sont pas de nature épileptique. À l'inverse, il ne faut pas banaliser certaines manifestations paroxystiques discrètes qui correspondent à d'authentiques crises épileptiques. L'épilepsie temporale est souvent diagnostiquée avec retard chez l'enfant. Dans tous les cas, l'évaluation clinique est primordiale. La démarche diagnostique en présence d'une épilepsie comporte plusieurs étapes : affirmer le caractère épileptique des crises en éliminant d'autres manifestations paroxystiques grâce aux données cliniques ; tenter ensuite de préciser le type de syndrome épileptique : ébauche de classification avec l'appui des données de l'EEG ; enfin rechercher une cause éventuelle sous-jacente à l'aide d'examens complémentaires.

AFFIRMER LE CARACTÈRE ÉPILEPTIQUE DES CRISES

Le diagnostic de crise d'épilepsie n'est pas toujours facile chez l'enfant, car la sémiologie des crises est très différente en fonction de l'âge de survenue et de la localisation de la décharge critique sur le cortex. Par exemple, les crises généralisées tonicocloniques, telles qu'elles sont décrites chez l'adulte avec cri, chute, perte de connaissance, raideur de tout le corps puis secousses cloniques, cyanose, parfois perte d'urine, n'existent pas chez le nourrisson du fait d'une myélinisation cérébrale inachevée. Quel que soit l'âge de l'enfant, la sémiologie peut être trompeuse et discrète. Dans ce cas, c'est la répétition des épisodes critiques et leur caractère stéréotypé qui permettent d'évoquer le diagnostic. Il faut penser à une épilepsie devant tout événement paroxystique récurrent et stéréotypé, avec ou sans altération de la conscience :

chutes, myoclonies focales ou massives, épisodes de suspension de conscience, mouvements oculaires anormaux, etc. Il faut par ailleurs distinguer crise épileptique occasionnelle et épilepsie. L'enfant est plus exposé que l'adulte aux crises occasionnelles, en particulier lors de la fièvre. Enfin, la répétition sur un mode chronique des crises permet de définir l'épilepsie.

En présence d'un événement paroxystique, la démarche diagnostique est d'abord clinique. Elle repose sur un interrogatoire visant à obtenir la description la plus détaillée possible du malaise, de ses circonstances : notion de facteurs favorisants, lien avec le sommeil. Les données sont recueillies selon les cas auprès de l'enfant lui-même ou auprès des témoins de la crise, le plus souvent ses parents. On fait préciser l'état clinique avant, pendant et au décours de la crise. La notion par exemple d'une confusion ou d'un sommeil postcritique est en faveur du diagnostic d'épilepsie. L'étude des antécédents personnels de l'enfant (antécédents périnataux, notion de convulsions) et des antécédents familiaux d'épilepsie est indispensable dans cette démarche initiale. L'examen clinique doit être complet : il permet de vérifier l'intégrité neurologique (ou non) du patient, ce qui est important pour la classification de l'épilepsie. Il peut parfois retrouver des signes orientant vers une cause particulière, taches achromiques d'une sclérose tubéreuse de Bourneville par exemple. En phase postcritique, il peut permettre de repérer des déficits transitoires. À partir des données cliniques recueillies, on élimine d'autres phénomènes paroxystiques non épileptiques.

Devant une première crise, la prise en charge initiale est guidée par la recherche d'une cause occasionnelle rapidement curable (Tableau 13-V). Une fois toute cause de crise occasionnelle éliminée et en dehors d'une crise prolongée, la prise en charge est moins urgente [10].

Dans le cadre d'une épilepsie débutante, on va s'efforcer de préciser le syndrome épileptique responsable des crises en s'appuyant sur différents paramètres, et tout d'abord le type de crises. Les crises généralisées s'accompagnent constamment d'une perte de conscience. Dans le cadre de crises partielles, la sémiologie des crises dépend de la région où se produit la décharge épileptique. L'analyse de cette sémiologie est très utile pour poser des hypothèses quant à la localisation de la lésion causale. Par exemple, des clonies unilatérales reflètent souvent une décharge centrale controlatérale ; des clonies oculaires une décharge du cortex occipital ; un accès tonique asymétrique une décharge frontale, etc. D'autres paramètres sont à considérer pour le diagnostic syndromique tels que l'âge de début, l'évolution naturelle, l'état neurologique et mental du patient, mais aussi les données de l'EEG.

TENTER DE PRÉCISER LE TYPE DE SYNDROME ÉPILEPTIQUE : ÉBAUCHE DE CLASSIFICATION

Dans un deuxième temps, avec l'appui de l'EEG, on doit tenter de préciser le type de syndrome épileptique responsable des crises observées. Cette démarche est essentielle car elle guide la thérapeutique et permet un pronostic moins flou. L'EEG est un examen indispensable à réaliser. Il permettra d'orienter le diagnostic syndromique et la prise en charge initiale et à moyen terme. Fait précocement, il a d'autant plus de chance d'être anormal après une première crise [16] mais il peut aussi montrer des anomalies transitoires non spécifiques (ralentissement de l'activité). En pratique, il est recommandé de réaliser un EEG sans urgence mais le plus tôt possible, dans des conditions d'enregistrement correctes [1]. Mieux vaut un bon EEG à 72 heures de la crise qu'un EEG réalisé dans de mauvaises conditions beaucoup plus tôt. L'EEG doit systématiquement comprendre une phase d'enregistrement pendant le sommeil avant 3 ans et, par la suite, quel que soit l'âge de l'enfant, on visera à obtenir une phase de sommeil en choisissant des horaires de sieste ou en réa-

Tableau 13-V. – Première crise épileptique (état de mal exclu) : conduite à tenir aux urgences. (D'après Milh et al. [10].)

Investigation	*Anomalie(s) recherchée(s)*	*Indication*
Interrogatoire	Description de la crise Moment dans la journée (veille/sommeil) Signes associés : fièvre, traumatisme, vomissements, HTA connue Facteurs déclenchants : prise de toxique, stimulation lumineuse, privation de sommeil Antécédents personnels et familiaux	Systématique Diagnostic positif Recherche de cause occasionnelle
Examen clinique	Général et neurologique Tension artérielle	Systématique
Bilan biologique	Hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie Intoxication, hypoglycémie, insuffisance rénale, trouble hématologique	Avant 6 mois Aucun examen systématique après 6 mois si examen clinique normal Bilan orienté par la clinique Si troubles de la conscience prolongés, rarement retrouvés
EEG	Anomalies paroxystiques Signes d'épilepsie idiopathique	Le plus précocement possible mais sans urgence
Imagerie	TDM : lésion nécessitant une prise en charge urgente IRM	Uniquement si examen neurologique anormal ou troubles de la conscience prolongés Pas d'indication en urgence
Examen du LCR	Recherche d'une infection du SNC	Seulement en cas de fièvre

lisant l'EEG après privation de sommeil, cela en raison du caractère activateur qu'a le sommeil sur les anomalies paroxystiques épileptiques.

Un EEG normal n'élimine pas le diagnostic d'épilepsie ; il peut être utile de le répéter à distance. Lorsque l'EEG montre des signes caractéristiques à type de pointes, de pointes-ondes ou polypointes-ondes, ceux-ci sont rarement critiques ; il s'agit le plus souvent d'anomalies paroxystiques intercritiques qui, par leur morphologie et leur localisation, anomalies focales, multifocales ou généralisées, vont orienter le diagnostic. Couplé à un enregistrement vidéo prolongé, l'EEG permet aussi, dans des cas ciblés, de confirmer (ou non) la nature épileptique des crises et de mieux définir les crises épileptiques (siège et point de départ).

La confrontation des données cliniques et EEG permet généralement de distinguer les différents groupes syndromiques que sont les épilepsies idiopathiques versus les épilepsies symptomatiques, et les épilepsies « généralisées » versus les épilepsies partielles (*voir* p. 278, Classification).

Parfois les données de l'EEG sont quasi pathognomiques et permettent d'affirmer le diagnostic syndromique dans un contexte clinique évocateur. Ainsi des ruptures de contact qui sont accompagnées sur l'EEG par des bouffées de pointes-ondes bilatérales, synchrones, symétriques, à trois cycles par secondes, de début et fin brutales, favorisées par l'hyperpnée sont des absences dans le cadre d'une épilepsie-absence. Sur un rythme de fond normal et bien organisé, des pointes, de localisation centrotemporale, triphasiques et de grande amplitude, survenant de façon isolée ou en bouffées et qui augmentent au cours des phases d'endormissement font évoquer une épilepsie à pointes centrotemporales. Un tracé EEG intercritique très perturbé, hypsarythmique – tracé très ample, associant des ondes lentes et des pointes multifocales et asynchrones –, chez un nourrisson qui fait régulièrement des salves de spasmes, oriente vers un syndrome de West. Contrairement aux deux premiers exemples qui concernent des épilepsies idiopathiques – dans un cas généralisée : épilepsie-absence, et dans l'autre partielle : épilepsie à pointes centrotemporales – le syndrome de West appartient le plus souvent au groupe des épilepsies symptomatiques. Il importe alors de compléter la démarche diagnostique par une recherche de la cause de l'épilepsie, comme dans toute épilepsie non idiopathique.

RECHERCHER UNE CAUSE ÉVENTUELLE SOUS-JACENTE

Imagerie par résonance magnétique

Elle est devenue la méthode de choix pour explorer le cerveau de l'enfant épileptique. Le scanner cérébral demeure intéressant en urgence lorsqu'on redoute un processus expansif ; ailleurs il n'a plus sa place, d'autant que l'IRM permet d'éviter une irradiation. Toute imagerie cérébrale est inutile dans les formes pour lesquelles un diagnostic d'épilepsie idiopathique a pu être posé avec certitude.

Outre les données anatomiques purement morphologiques, l'IRM peut apporter de multiples informations en combinant différentes approches. Rappelons qu'elle peut nécessiter une anesthésie générale chez les enfants agités de plus de 6 ans. Sa technique doit être stricte avec différentes coupes selon trois plans orthogonaux en fonction d'un plan axial de référence (plan bi-commissural ou bi-hippocampique) ; différentes séquences doivent être utilisées avec au minimum une acquisition T1 tridimensionnelle, des coupes axiales de type T2, des coupes coronales et FLAIR. L'examen sera d'autant mieux réalisé que le neuroradiologue est informé par des renseignements précis sur l'épilepsie de l'enfant et d'éventuelles hypothèses concernant le foyer épileptique. L'interprétation des images obtenues doit tenir compte de la maturation cérébrale sous-jacente, sachant que l'apparence « mature » du cerveau est obtenue vers 1 an en T1, vers 2 ans en T2. Il ne faut pas hésiter selon le contexte à répéter l'examen, en particulier dans les épilepsies partielles.

L'imagerie cérébrale apporte des éléments intéressants pour le diagnostic dans un tiers des cas dès la première crise [13]. Mais l'examen peut aussi être normal ou montrer des anomalies non spécifiques : hypersignaux de la substance blanche périventriculaires postérieurs, dilatation des espaces de Virchow-Robin, ou montrer des anomalies sans rapport direct avec les crises épileptiques. Lorsque l'IRM montre des anomalies pertinentes, celles-ci sont le plus souvent anciennes voire anténatales même si l'épilepsie a débuté plus tardivement. La découverte d'une tumeur cérébrale, si redoutée, est rare dans ce contexte même dans le cadre d'épilepsie partielle [8].

Dans certains contextes l'IRM permet de confirmer un diagnostic clinique, comme dans le cadre des neuroectodermoses : maladie de Sturge-Weber et sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). Elle est indispensable au cours de pathologies aiguës, infectieuses et traumatiques. Dans d'autres cas elle permet un diagnostic étiologique spécifique.

Différentes malformations cérébrales peuvent s'accompagner d'épilepsie, le plus souvent dans un contexte évident de trouble du développement plus global. Les malformations du développement cortical sont mieux connues depuis l'avènement de l'IRM. Les malformations corticales diffuses s'accompagnent de tableaux cliniques sévères avec d'importants désordres neurologiques associés à l'épilepsie (*voir* chapitre 5). Les malformations corticales focales sont souvent révélées par l'épilepsie.

La dysplasie corticale focale a un aspect IRM très caractéristique. De siège plutôt frontal ou pariétal, elle se présente dans sa forme typique comme une trace transcérébrale en hypersignal T2 et FLAIR entre le ventricule et le cortex. Par ailleurs le cortex est épaissi et la distinction substance grise-substance blanche est floue. Elle a parfois le même aspect que les « tubers » observés dans la STB ou peut prendre une forme plus massive allant jusqu'à l'hémimégalencéphalie [12].

Les hétérotopies de substance grise sont des masses de neurones en situation anormale entre la zone germinale et le cortex. Certaines, les hétérotopies sous-épendymaires, bombent dans la lumière ventriculaire. Elles

sont irrégulièrement réparties le long des ventricules latéraux. Les hétérotopies nodulaires sous-corticales se traduisent par des anomalies du dessin cortical avec un cortex aminci ; souvent volumineuses, elles peuvent être multiples. Les hétérotopies laminaires sous-corticales sont en rapport avec une migration neuronale incomplète résultant en une lame de substance grise hétérotopique sous-jacente au cortex, qui peut apparaître quasi normal en surface [11].

On peut rapprocher de la pathologie malformative focale les tumeurs dysplasiques dont la plus typique est la DNET (*dysembryoplastic neuro-epithelial tumor*) [4]. De localisation corticale ou sous-corticale, elle a une double composante neuronale et gliale. La lésion est en hyposignal T1, hypersignal T2, souvent d'allure lobulée avec des logettes, parfois calcifiée, parfois rehaussée par le produit de contraste. Généralement ces tumeurs n'ont pas de potentiel évolutif contrairement au gangliogliome, d'expression clinique très voisine et de siège volontiers temporal.

L'IRM permet le diagnostic d'hamartome hypothalamique lorsqu'elle identifie une masse de substance grise souvent paramédiane, dans la citerne supra-sellaire, bien limitée, en isosignal T1, en isosignal ou discret hypersignal T2 et FLAIR, non rehaussée par le contraste [6]. On est d'autant plus orienté vers la recherche d'une lésion au niveau de l'hypothalamus que l'enfant est porteur de crises gélastiques.

Parmi les lésions séquellaires, la sclérose mésio-temporale est moins fréquente que chez l'adulte dans le cadre d'une épilepsie temporale ; elle peut néanmoins se rencontrer chez le grand enfant sous la forme d'une atrophie localisée avec perte du dessin de la tête de l'hippocampe en T1 et hypersignal en T2/FLAIR. Cependant, on observe plus souvent chez l'enfant des malformations et des tumeurs dysplasiques dans ce siège [15].

Dans le contexte d'une épilepsie partielle continue, l'IRM peut permettre d'orienter le diagnostic vers une encéphalite de Rasmussen lorsqu'elle montre une atrophie progressive, qui fait suite à des aspects initiaux d'œdème localisé du ruban cortical traduit par un hyposignal en séquences T1, un hypersignal en séquences T2 et FLAIR [2].

Autres examens complémentaires à visée étiologique

Pour certaines formes d'épilepsie, l'apport de diverses recherches biologiques est nécessaire. Il s'agit surtout de recherches génétiques et/ou métaboliques.

Le diagnostic des formes d'épilepsie idiopathique du nouveau-né et du nourrisson peut dorénavant être confirmé par certaines recherches en biologie moléculaire. De nombreux gènes sont identifiés régulièrement dans les épilepsies idiopathiques (*voir* p. 349, Génétique des épilepsies).

Dans d'autres cadres l'épilepsie est à l'évidence symptomatique et s'inscrit dans un tableau clinique plus riche témoignant d'une atteinte neurologique, qu'elle soit congénitale ou acquise. Nous pouvons mentionner quelques exemples :

– dans le contexte d'épilepsies néonatales, quand l'hypothèse d'un accident hypoxo-ischémique ou infectieux est éliminée, la présence de crises répétées, inexpliquées par ailleurs, incite à rechercher d'éventuelles pathologies métaboliques sous-jacentes. Par exemple, les formes d'encéphalopathie myoclonique précoce dont le tracé EEG montre des *suppression-burst* conduisent à demander une chromatographie des acides aminés à la recherche d'une hyperglycinémie sans cétose, mais aussi à évoquer différents déficits vitaminiques curables [9] ;

– chez le nourrisson et l'enfant, lorsque l'épilepsie s'inscrit dans un tableau de retard mental, il faut savoir évoquer diverses étiologies dont le diagnostic repose sur des recherches génétiques. Ainsi des tableaux d'épilepsie sévère précoce chez la fille, qui ont pu parfois faire évoquer un syndrome de Rett, peuvent être en rapport avec une mutation du gène *CDKL5*. On sait dorénavant que l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) peut être liée à une mutation d'un gène du canal sodium *SCNA1* dans deux tiers des cas. Quand l'épilepsie s'associe à un syndrome dysmorphique, l'orientation diagnostique se fait vers certaines pathologies chromosomiques, comme par exemple le syndrome d'Angelman (*voir* chapitre 17). Les épilepsies myocloniques progressives sont de mieux en mieux identifiées sur le plan génétique.

Place des explorations en médecine nucléaire et de l'IRM fonctionnelle

L'approche fonctionnelle telle qu'elle est réalisée par le SPECT ou le PET n'a pas sa place à la phase initiale du diagnostic de l'épilepsie. Ces deux techniques visent à préciser la localisation du foyer épileptique et prennent tout leur intérêt dans le cadre d'un bilan préchirurgical, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en phase ictale.

L'IRM fonctionnelle permet, dans une perspective chirurgicale, de bien localiser le cortex moteur ainsi que les zones impliquées dans le langage à la faveur d'épreuves d'activation spécifiques. Elle nécessite la collaboration de l'enfant. Elle peut aussi permettre d'évaluer la plasticité cérébrale en réponse au processus lésionnel épileptique, qu'il y ait ou non un geste chirurgical [3, 7].

BIBLIOGRAPHIE

1. Beghi E, De Maria G, Gobbi G et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure : guidelines of the italian League against Epilepsy. Epilepsia, 2006, *S5* : 2-8.
2. Bien CG, Urbach H, Deckert M et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. Neurology, 2002, *58* : 550-557.
3. Chiron C, Hertz-Pannier L. Imagerie morphologique et fonctionnelle : particularités chez l'enfant. Neurochirurgie, 2008, *54* : 212-218.
4. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour : a surgically curable tumour of young patients with intractable partial seizures. Neurosurgery, 1988, *23* : 545-556.
5. Desai P, Talwar D. Nonepileptic events in normal and neurologically handicapped children : a video-EEG study. Pediatr Neurol, 1992, *8* : 127-129.

6. Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas : analysis of 72 cases. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, *25* : 450-462.
7. Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH. Functional anatomy of cognitive development : fMRI of verbal fluency in children and adults. Neurology, 2000, *54* : 180-185.
8. Hirtz D, Ashwal S, Berg A et al. Practice parameter : evaluating a first non febrile seizure in children : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. Neurology, 2000, *55* : 616-623.
9. Kaminska A, Mourdie J, Barnerias C et al. Conduite à tenir en cas de « convulsions » néonatales. Arch Pediatr, 2007, *14* : 1137-1151.
10. Milh M, Ticus I, Villeneuve N et al. Convulsions et épilepsie de l'enfant : de la crise au diagnostic. Arch Pédiatr, 2008, *15* : 216-222.
11. Raybaud C. Les épilepsies partielles pharmacorésistantes : imagerie morphologique chez l'enfant. Rev Neurol, 2004, *5S* : 106-116.
12. Raybaud C, Guye M, Mancini J, Girard N. Neuroimaging of epilepsy in children. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2001, *9* : 121-147.
13. Russo LS, Goldstein KH. The diagnostic assessment of single seizure : is cranial computed tomography necessary? Arch Neurol, 1983, *12* : 744-746.
14. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy : findings of a population study. Seizure, 1998, *7* : 403-406.
15. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. Pediatr Neurosurg, 2003, *38* : 195-205.
16. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS et al. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. Ann Emerg Med, 1990, *19* : 373-377.

CRISES ÉPILEPTIQUES OCCASIONNELLES

J. MOTTE

DÉFINITIONS

Le terme de « crise épileptique » désigne une manifestation clinique anormale en rapport avec une décharge hypersynchrone d'une population neuronale plus ou moins étendue. Chez l'enfant les crises épileptiques peuvent appartenir à l'« épilepsie », affection chronique caractérisée par la répétition des crises épileptiques, ou être « occasionnelles ».

Les convulsions ou crises épileptiques occasionnelles représentent de véritables crises épileptiques qui, cependant, ne s'inscrivent pas dans le cadre de la « maladie épileptique » car elles sont la réponse à une cause passagère, le plus souvent à un moment précis du développement. Les termes de convulsion ou crise convulsive, au sens littéral, désignent une crise d'épilepsie essentiellement motrice. Or, chez le nouveau-né, le nourrisson et le petit enfant la grande majorité des crises épileptiques ont des manifestations cliniques motrices à type de clonies. De plus les termes de convulsion ou de crise convulsive font moins peur que celui de crise épileptique occasionnelle, qui nécessite d'être longuement expliqué lorsqu'il est utilisé auprès de jeunes parents. Ainsi le terme de convulsion occasionnelle est fréquemment utilisé pour désigner une crise épileptique occasionnelle.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Chez le nouveau-né, il faut reconnaître les trémulations qui sont caractérisées par des secousses plus fines et plus rapides que celles des convulsions. Surtout les trémulations disparaissent dès que l'on pose la main sur le membre trémulant.

Les myoclonies du sommeil profond sont des secousses qui touchent un membre ou un segment de membre, isolées ou en salves, rythmiques ou non. Elles ne s'accompagnent d'aucune anomalie paroxystique à l'EEG et surtout disparaissent lorsqu'on réveille le nouveau-né.

Chez le nourrisson, les spasmes du sanglot et les syncopes vagales peuvent faussement faire penser à des convulsions. Cependant ces pertes de connaissance sont toujours déclenchées par un facteur bien particulier : pleurs, colère, douleur, peur, parfois même contrariété ou surprise. Le plus souvent l'enfant s'arrête brutalement de pleurer en même temps que de respirer, il devient extrêmement hypotonique et cyanosé. Plus rarement le nourrisson est très pâle et plutôt raide. Dans tous les cas ces malaises durent moins de 3 minutes. S'ils se prolongent, ils peuvent se terminer par une convulsion anoxique. Ces malaises vagaux sont bénins : dans l'immense majorité des cas ils disparaissent avec l'âge et s'accompagnent d'un développement normal. Ils seront parfois suivis de malaises vagaux lors de la période d'adolescence.

Lors des pyélonéphrites, le nourrisson peut présenter des épisodes paroxystiques de frissons particulièrement impressionnants et accompagnés d'un teint gris et d'une conscience altérée. Il est important de ne pas confondre ces épisodes avec des crises épileptiques occasionnelles.

Chez le petit enfant, les terreurs nocturnes ne doivent pas être prises pour des crises épileptiques partielles complexes. C'est essentiellement l'horaire de survenue en fin du premier cycle de sommeil, 2 heures après le coucher, qui permet d'affirmer le diagnostic devant un enfant de 2-3 ans qui présente la nuit des épisodes de terreur, pendant lesquels on ne peut ni le réveiller ni le consoler, et qui se rendort sans reprendre contact avec son entourage.

Chez le grand enfant, certaines crises de migraines accompagnées de signes neurologiques focaux et notamment occipitaux peuvent être difficiles à distinguer des crises épileptiques partielles surtout dans le cadre de l'épilepsie partielle bénigne occipitale. Les antécédents personnels et familiaux de migraine sont ici très importants.

Chez l'adolescent, l'hystéro-épilepsie peut poser des problèmes extrêmement difficiles, surtout lorsqu'il y a eu dans l'enfance de réelles crises épileptiques dans le cadre d'une épilepsie bénigne. Dans ce cadre, les crises épileptiques sont remplacées ou associées à des crises d'hystérie à l'adolescence. Il faut alors bien reprendre avec l'adolescent et son entourage la sémiologie de chaque crise afin d'éviter une escalade thérapeutique injustifiée.

ÉTIOLOGIE

Avant d'envisager qu'une crise d'épilepsie puisse être la première d'une maladie épileptique, il est important de se poser la question de l'étiologie d'une éventuelle crise occasionnelle. Ce problème se pose différemment en fonction de l'âge de l'enfant.

Chez le nouveau-né

L'*anoxo-ischémie* est la cause principale des convulsions occasionnelles chez le nouveau-né. Celles-ci surviennent alors dans un contexte bien particulier d'encéphalopathie. Après un accouchement difficile ayant éventuellement nécessité une instrumentation, le nouveau-né est trop calme pendant les 24 premières heures puis survient une période d'agitation durant laquelle apparaissent des crises épileptiques dont la sémiologie est peu spécifique. Ces crises sont toniques ou cloniques, généralisées ou focales, intéressant de manière alternée les deux hémicorps. Il existe souvent une dissociation électroclinique avec des décharges EEG sans manifestation clinique anormale, et plus rarement des crises cliniques sans décharge à l'EEG. L'état de mal comporte une particulière gravité, cependant le pronostic de ces encéphalopathies anoxo-ischémiques ne peut être établi que sur un faisceau d'arguments cliniques, à l'EEG, sur les échographies répétées et l'IRM.

L'*accident vasculaire cérébral néonatal* n'a souvent pour seule expression clinique que des convulsions partielles motrices unilatérales et répétées dans le même territoire. Ces crises épileptiques occasionnelles débutent autour de 24 à 48 heures de vie, elles se répètent pendant quelques jours malgré les traitements antiépileptiques. L'EEG montre des anomalies critiques et intercritiques qui ont la particularité de concerner toujours le même territoire. Le diagnostic est confirmé par l'échographie transfontanellaire et l'IRM. Le pronostic est dans la majorité des cas très bon sans séquelle motrice ni épilepsie.

Les *méningites* et *méningoencéphalites* bactériennes ou virales sont responsables de 5 à 20 p. 100 des convulsions néonatales. Les agents infectieux le plus fréquemment en cause sont les streptocoques du groupe B, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* et le virus de l'herpès. Les convulsions peuvent être insidieuses et la fièvre peut manquer. Ces convulsions sont d'origine variable : hypo- ou hypernatrémie, œdème cérébral, thrombophlébite, abcès. Elles sont souvent subintrantes, difficiles à traiter et réalisant de véritables états de mal.

Les *troubles métaboliques* sont à l'origine de crises épileptiques occasionnelles le plus souvent bénignes si l'erreur métabolique est corrigée rapidement. Cela justifie de réaliser très rapidement une glycémie et un ionogramme chez un nouveau-né qui présente des convulsions.

Les *intoxications* fœtales, néonatales et les *syndromes de sevrage* de barbiturique et d'alcool peuvent entraîner des crises épileptiques qui surviennent dans un tableau d'agitation clinique après quelques heures de vie.

Les *traumatismes obstétricaux* peuvent être responsables de contusions cérébrales, d'hématomes péricérébraux. La situation est alors identique à celle du nourrisson, que nous abordons ci-dessous.

Chez le nourrisson

Les crises épileptiques occasionnelles sont particulièrement fréquentes et surviennent chez 4 à 8 p. 100 des enfants de moins de 5 ans. Il est important de rechercher les étiologies qui requièrent un traitement rapide avant d'envisager une simple « susceptibilité » liée à l'âge. La démarche diagnostique est guidée par le fait que le nourrisson est fébrile ou non et l'existence ou non de signes neurologiques focaux.

Convulsions fébriles

De très nombreux articles sont consacrés aux convulsions fébriles (CF). Bien que de nombreuses controverses subsistent, certains points se dégagent clairement. Les CF sont fréquentes et le plus souvent bénignes. Les performances scolaires et le comportement des enfants qui en ont souffert ne sont pas différents de ceux de la population générale. Le risque d'épilepsie ultérieure ne dépasse pas 2 à 5 p. 100 et les critères de risque d'évolution vers cette complication sont bien connus. Les risques de récidive de CF sont toutefois importants, de l'ordre de 40 p. 100.

Définition

Jusqu'en 1980, le concept de CF n'excluait pas que la fièvre puisse être due à une méningite, à une encéphalite, à toute autre infection du système nerveux central (SNC) ou encore à une encéphalopathie toxique, ce qui assombrissait leur pronostic. De plus la distinction entre CF et épilepsie est relativement récente puisque de nombreux auteurs pensaient, il y a encore 40 ans, que les CF étaient le témoin d'une épilepsie révélée par la fièvre.

Une conférence de consensus du *National institutes of health* (NIH) a défini en 1980 les CF comme « un événement survenant habituellement chez un nourrisson ou un enfant entre 3 mois et 5 ans, associé à de la fièvre, sans signe d'infection intracrânienne ou autre cause définie, à l'exclusion des convulsions avec fièvre survenant chez un enfant ayant déjà présenté des convulsions sans fièvre ». La commission « Épidémiologie et pronostic » de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) donnait en 1993 une définition très similaire, en abaissant cependant l'âge de survenue possible à 1 mois.

Les convulsions avec fièvre survenant chez des enfants ayant déjà présenté une ou plusieurs crises épileptiques non fébriles sont exclues de la définition.

Épidémiologie, incidence et prévalence

La fréquence des CF est importante mais très variable d'une étude à l'autre, de 2 à 5 p. 100 de la population générale. Ces variations sont fonction de la méthodologie de l'étude, de la définition utilisée et de la formulation des résultats.

D'après l'étude du *National collaborative perinatal project* réalisée par Nelson et Ellenberg, qui ont suivi de manière prospective 54 000 enfants de la naissance à 7 ans, la prévalence serait de 3,7 p. 100 à l'âge de 7 ans [20].

En Grande-Bretagne, Verity et coll. ont suivi de manière prospective une cohorte de 13 135 enfants nés en avril 1970 et ont trouvé une incidence cumulative de 2,3 p. 100 à 5 ans [27].

Les facteurs prédictifs de survenue d'une première CF sont retrouvés dans les études cas-contrôles et comprennent

une histoire familiale de CF, un retard de développement estimé par les parents, la garde en crèche favorisant les accès de fièvre. La survenue des CF est rare avant 6 mois et après 5 ans ; elle est maximale à l'âge de 16 à 18 mois.

Étiologie

Les CF résultent d'une hyperexcitabilité cérébrale âge-dépendante, induite par la fièvre, comportant une composante génétique importante, comme cela a été suggéré depuis longtemps. En effet, une concordance de 30-70 p. 100 a été observée chez les jumeaux monozygotes et de 14-18 p. 100 chez les jumeaux dizygotes. Le risque de première CF est accru à 10-15 p. 100 si un apparenté de premier degré a eu des CF ; il atteint 50 p. 100 s'il s'agit d'un parent, d'un frère ou d'une sœur [6].

Le modèle génétique suspecté est celui d'une transmission polygénique avec une composante familiale appréciée autour de 70 p. 100. Les études de liaison de très grandes familles ont permis de localiser un certain nombre de ces gènes. Wallace et coll. ont ainsi suggéré qu'un de ces locus se trouvait sur le chromosome 8q13-21 [29]. Un deuxième locus a été trouvé sur le chromosome 19p13-35 [16] et deux autres localisations ont été décrites récemment : *FEB3* lié au chromosome 2q23-24 [23] et *FEB4* sur le chromosome 5q14-15 [19].

Les études génétiques ont permis de souligner la complexité de l'hérédité des CF mais elles rendent mal compte de l'hétérogénéité clinique. À côté des CF le plus souvent isolées, éventuellement familiales, on observe assez fréquemment des familles dans lesquelles certains membres présentent des CF, d'autres une épilepsie généralisée ou encore des CF suivies d'une épilepsie. Ces études ont permis d'individualiser en 1997 une nouvelle entité, GEFS+ (*genetic epilepsy with febrile seizure*), caractérisée par la persistance, au-delà de l'âge de 6 ans, de CF et/ou de crises d'épilepsie généralisée [25]. Wallace et coll. ont identifié un locus sur le bras long du chromosome 19 et mis en évidence une mutation du gène codant la sous-unité β1 du canal sodique [30]. Un deuxième locus a été cartographié sur le chromosome 2q21-33 [3]. Un variant du GEFS+, le GEFS+2, résulte d'une mutation du gène de la sous-unité α du canal sodique [12]. Une mutation du récepteur GABA a aussi été rapportée [4].

Présentation clinique

Les CF surviennent le plus souvent dans les premières heures d'une fièvre supérieure ou égale à 38 °C. Toute maladie fébrile du petit enfant peut en être l'origine, avec à cet âge une grande fréquence des infections virales (influenza A pour 19,5 p. 100, parainfluenza pour 12,2 p. 100, adénovirus pour 9 p. 100).

La convulsion peut prendre différents aspects cliniques. Pour des raisons pronostiques, on a l'habitude de distinguer :

– les convulsions fébriles « simples » (CFS), caractérisées par une crise généralisée tonicoclonique, clonique, tonique ou plus rarement atonique, d'une durée de 1 à 3 minutes, dans tous les cas ne dépassant pas 15 minutes et restant unique dans le même épisode fébrile (60-70 p. 100 des cas) ;

– et les convulsions fébriles « compliquées » ou « complexes » (CFC), constituées par des crises unilatérales ou avec un déficit postcritique asymétrique, prolongées (plus de 15 min) ou répétées au cours du même épisode fébrile (30-40 p. 100 des CF) [1, 20].

Quel bilan faut-il pratiquer au décours d'une convulsion fébrile ?

Devant un enfant fébrile qui a convulsé, la première préoccupation est d'écarter la possibilité d'une méningite, d'une encéphalite et de toute autre infection du SNC. Une ponction lombaire devrait être réalisée en fonction de la présence ou non de signes d'infection méningée. Ces signes sont parfois difficiles à mettre en évidence chez le petit enfant. Ainsi l'âge de l'enfant, l'expérience du médecin, le temps écoulé entre la crise et l'examen clinique, et la symptomatologie justifieront ou non la ponction. Plus l'enfant est jeune, moins l'expérience du médecin est importante, plus la ponction doit être effectuée facilement. Il convient aussi de ne pas oublier que la fièvre peut décompenser une maladie neurologique, et particulièrement métabolique.

L'examen clinique est essentiel. Par contre, les examens complémentaires systématiques n'ont que peu d'intérêt au décours des CFS. Le bilan sanguin et les examens neuroradiologiques n'ont pas d'intérêt en routine. L'électroencéphalogramme (EEG) systématique n'est pas justifié. Il ne donne pas d'élément pour prévoir la survenue de récidives ni celle d'une épilepsie ultérieure. En revanche, il met en évidence dans un tiers des cas des pointes-ondes hypnagogiques (maximum à 3 ans), très liées aux CF et sans aucune valeur pronostique. Or, la présence de ces pointes-ondes incite souvent à tort le médecin à instituer un traitement antiépileptique inutile. L'EEG s'avère, par contre, indispensable avant de démarrer un traitement antiépileptique au long cours, lorsque celui-ci est indiqué.

Pronostic

Les parents se posent toujours trois questions qu'ils verbalisent plus ou moins bien et auxquelles il est important de répondre.

• **Risque de récidive.** Approximativement 60 à 70 p. 100 des enfants qui ont présenté une première CF n'en referont jamais. Parmi les 30 à 40 p. 100 qui en présenteront une deuxième, la moitié en fera trois, et environ la moitié de ces derniers une quatrième [1]. Les récidives surviennent en général dans l'année qui suit la première crise. Elles sont rarissimes après l'âge de 10 ans. Trois facteurs de risque de récidive sont bien établis : l'âge au moment de la première crise, les antécédents familiaux de CF et la température au moment de la première crise. Le jeune âge est retrouvé dans toutes les études et particulièrement l'âge inférieur à 1 an est habituellement retenu comme un facteur important de récidive [5, 21, 27]. Les antécédents familiaux de CF représentent le deuxième facteur de risque de récidive retrouvé par de nombreux auteurs [27] ; les récidives sont plus de 2 fois plus fréquentes chez les enfants dont un apparenté de premier degré a souffert de CF [1, 22]. Enfin, il est établi que les enfants qui ont convulsé lors d'une fièvre relativement peu élevée ont un risque plus important [10]. D'autres facteurs ont été examinés dans un nombre plus limité d'études. Berg et coll. ont montré que le risque de

récidive était d'autant plus élevé que la crise survenait après un épisode fébrile plus court [5]. En outre, le caractère compliqué de la convulsion, les antécédents pré- et périnatals, les anomalies neurodéveloppementales, les antécédents familiaux d'épilepsie sont des facteurs de risque de récidive impliqués dans certaines études mais non retrouvés dans d'autres [4, 27].

• **Risque de retard mental au décours des CF.** La survenue de CF n'est pas associée à un déficit intellectuel ultérieur significatif. Cette certitude découle de larges études de cohortes suivies dès la naissance pendant de longues années. Les deux principales, qui concernent 431 et 381 enfants, sont très représentatives des populations américaines et anglaises dont elles sont issues. Les auteurs ne notent aucune différence en ce qui concerne le développement du périmètre crânien, le quotient intellectuel, les performances scolaires, l'insertion scolaire et le comportement entre les enfants ayant présenté des CF et ceux qui n'en ont pas eu [11, 28]. Une étude plus récente montre même des fonctions mnésiques discrètement meilleures chez les enfants aux antécédents de CF, comparés à une population témoin [7]. Cela a un intérêt particulier dans la discussion sur les relations entre convulsion fébrile et sclérose mésio-temporale.

• **Risque d'épilepsie ultérieur.** Le risque de survenue d'une épilepsie après des CF est de 2 p. 100 à l'âge de 5 ans et 7 p. 100 à l'âge de 25 ans, donc très supérieur à celui de la population générale [20]. Les facteurs de risque de survenue ultérieure d'une épilepsie sont le caractère complexe des CF (focales, prolongées, répétées dans le même épisode fébrile), un retard de développement, une anomalie neurodéveloppementale préexistante ou des antécédents familiaux d'épilepsie. En effet, les CFS ne sont suivies d'épilepsie que dans 2 p. 100 des cas (il s'agit alors plus volontiers d'épilepsie généralisée) alors que les CFC sont suivies d'épilepsie dans 4 à 12 p. 100 des cas ; celle-ci est alors plus souvent partielle [21, 27]. Les anomalies neurologiques préexistantes augmentent le risque d'épilepsie autour de 30 p. 100 ou plus et le fait d'avoir un apparenté de premier degré qui souffre d'une épilepsie multiplie par 2 le risque d'épilepsie ultérieure [20].

• **Syndromes épileptiques survenant au décours des CF.** Scheffer et Berkovic, partant de la constatation que la classification des syndromes épileptiques ne prenait pas en compte l'association de convulsions fébriles et de crises généralisées sans fièvre au sein d'une même famille et que plusieurs syndromes épileptiques généralisés idiopathiques coexistaient parfois dans ces familles, ont décrit une grande famille australienne dans laquelle les enfants continuaient après l'âge de 5 ans à présenter des CF et/ou des crises épileptiques non fébriles, entité à laquelle ils ont donné le nom de GEFS+ [25].

Le *syndrome de Dravet*, longtemps appelé « épilepsie myoclonique sévère du nourrisson », est caractérisé par la survenue avant l'âge de 1 an de convulsions prolongées, très cloniques, généralisées ou volontiers unilatérales [9]. Ces convulsions sont le plus souvent déclenchées par de la fièvre, de sorte que ces crises sont souvent considérées dans un premier temps comme des CFC. Par la suite, les enfants présentent des crises généralisées tonicocloniques, des crises cloniques volontiers unilatérales, des crises myocloniques, des absences atypiques, des états d'obnubilation avec myoclonies ou des crises partielles. Les crises toniques sont rares. L'EEG, longtemps normal, montre parfois par la suite une photosensibilité. Un retard psychomoteur s'installe progressivement et tous les traitements antiépileptiques se montrent très peu efficaces en dehors du stiripentol, associé au valproate et au clobazam [8], ou du topiramate.

Le *syndrome HHE* décrit par Gastaut et coll. en 1959 est caractérisé par la survenue d'une hémiconvulsion le plus souvent fébrile, suivie d'une hémiplégie flasque de durée variable, puis quelques années plus tard d'une épilepsie. Ce syndrome est devenu très rare, probablement du fait de l'utilisation généralisée des benzodiazépines intrarectale qui a transformé le pronostic des CF et nettement diminué la fréquence des convulsions prolongées.

La *sclérose mésio-temporale* (SMT) avec épilepsie du lobe temporal (ELT) a fait l'objet d'un nombre considérable de publications discutant de la relation entre les CFC et la survenue de ce syndrome après un intervalle libre de quelques années. Falconer et coll. attiraient déjà l'attention en 1964 sur le fait que, parmi 100 enfants opérés d'une ELT pharmacorésistante, 41 présentaient une SMT sans autre lésion temporale ; parmi ceux-ci, un tiers avait présenté des CF prolongées [13]. À partir de ces observations, une relation directe de cause à effet a été évoquée et certains modèles animaux sont en faveur de cette hypothèse. Cependant, la séquence CFC suivie d'une ELT pharmacorésistante est rare dans les études prospectives de population [21]. De plus, les enfants atteints de syndrome de Dravet ont eux aussi des CF prolongées et précoces mais ils ne présentent ultérieurement que peu de SMT. Enfin, on explique mal pourquoi les convulsions fébriles sont latéralisées et prolongées chez certains enfants. Vanlandinghan et coll. ont donc fait l'hypothèse que la SMT est antérieure aux CF et expliquent ainsi leur caractère unilatéral et prolongé, ainsi que la survenue de la SMT [26]. En fait, il est probable que plusieurs cofacteurs associés aux CFC (lésion anatomique préexistante, facteurs génétiques et inflammatoires) sont à l'origine de la constitution d'une SMT [15, 17].

Traitement

• **Convulsions fébriles.** Le plus souvent la crise s'arrête d'elle-même. Si elle se prolonge au-delà de 3 minutes, on préconise l'administration intrarectale ou perjugale de diazépam à la dose de 0,5 mg/kg, soit 5 mg pour un enfant de 18 mois [18]. Afin d'éviter toute erreur de manipulation il est préférable d'utiliser une seringue à insuline de 1 ml, sans aiguille ni canule. En cas d'échec, la même dose doit être de nouveau administrée par voie intraveineuse lente en milieu hospitalier. Il convient ensuite d'éliminer une éventuelle infection du SNC (méningite, encéphalite, abcès), traiter la fièvre et parfois sa cause.

• **Prévention des récidives.** Le phénobarbital, à la dose de 3 mg/kg/j en une prise, peut être efficace. La mauvaise observance habituelle de ce traitement diminue cependant beaucoup son efficacité. On ne peut d'autre part ignorer ses effets secondaires à court et à long terme sur le développement cognitif des enfants et leurs performances scolaires [14]. La carbamazépine et la phénytoïne en traitement continu n'ont pas fait la preuve de leur effi-

cacité. Le valproate de sodium est efficace pour prévenir les récidives. Cependant, compte tenu des risques chez le nourrisson de décompenser une maladie métabolique non reconnue, ses indications restent limitées. Elles sont fonction de l'anxiété familiale, du nombre de récidives, des conditions de vie de l'enfant, des antécédents familiaux (GEFS+) et surtout de l'existence ou non de facteurs de risques de récidive (âge inférieur à 1 an).

La prévention des récidives par le diazépam (0,5 mg/kg/j) en cas de fièvre n'a pas démontré d'efficacité nette contre placebo ; ses effets secondaires sont importants et ce type de prévention des récidives n'est plus recommandé [2, 24]. L'efficacité du paracétamol et de l'aspirine n'a pas été correctement évaluée mais ces médicaments restent importants pour faire baisser la fièvre et assurer le confort de l'enfant. Il est nécessaire de persuader les parents de les donner de façon régulière et bien répartie dans le nycthémère, en 4 ou, mieux, 6 prises, en utilisant un seul type d'antipyrétique. Dans l'étude d'Autret et coll., le taux de récidive n'est pas différent entre les deux populations (diazépam et aspirine versus placebo et aspirine) ; mais dans ces deux groupes qui avaient méticuleusement reçu un antipyrétique, le taux de récidive est nettement inférieur au taux habituel de la littérature (18 p. 100 versus 30 à 40 p. 100) [2].

La prévention d'une éventuelle épilepsie ultérieure est indiquée lorsque l'enfant présente des anomalies neurologiques ou lorsqu'il a présenté une convulsion fébrile complexe. Le traitement repose alors sur le valproate de sodium à la dose de 20 mg/kg/j ; il sera interrompu après 2 ans sans crise.

Conclusion

Les convulsions fébriles sont fréquentes et banales. Leur survenue dépend beaucoup de facteurs génétiques et leur évolution est le plus souvent bénigne. Hormis l'angoisse qu'elles entraînent dans l'entourage familial, leur principale complication est la récidive (40 p. 100 des cas). Les CF peuvent aussi inaugurer ou entraîner une épilepsie dans 5 p. 100 des cas. En dehors de ces épilepsies, elles n'entraînent pas de trouble du développement cognitif ni de retard mental. Le bilan paraclinique au décours d'une convulsion fébrile est le plus souvent inutile ; le seul vrai problème est celui d'éliminer une infection du SNC. Le plus souvent, elles ne nécessitent aucun traitement médicamenteux et les antipyrétiques bien répartis dans le nycthémère en cas de fièvre restent le moyen le plus utile pour éviter les récidives. Les antiépileptiques ne sont utiles que lorsqu'il existe des critères prédictifs d'épilepsie ultérieure, c'est-à-dire lorsque les CF présentent des caractères permettant de les qualifier de complexes ou compliquées.

Infections du système nerveux central

Elles sont traitées au chapitre 16. Toutes les infections bactériennes, virales ou parasitaires du SNC peuvent se manifester par des crises épileptiques fébriles. Il est donc important de rappeler la nécessité absolue de pratiquer une ponction lombaire au moindre doute. Il faudra aussi savoir rechercher un abcès cérébral, surtout s'il existe des signes de focalisation.

Crises épileptiques occasionnelles non fébriles

Devant une première convulsion sans fièvre, il peut s'agir d'un premier épisode annonçant une épilepsie ultérieure. Cependant cette éventualité n'est pas évoquée avant d'avoir éliminé une cause « occasionnelle » à cette crise d'épilepsie. Le raisonnement clinique est différent selon qu'il existe ou non des signes neurologiques focaux.

En l'absence de signes focaux, on recherche tout particulièrement une anomalie métabolique ou une intoxication. En effet des convulsions peuvent révéler une hypoglycémie, une hypocalcémie, un trouble de la natrémie, un autre trouble hydroélectrolytique, une déshydratation ou un trouble métabolique plus complexe du cuivre par exemple ou encore toute autre maladie métabolique (*voir* chapitre 18). Certains troubles métaboliques simples peuvent ne donner aucun signe clinique. Il convient donc devant toute première crise chez un nourrisson ou un petit enfant de pratiquer une glycémie, une calcémie, un hématocrite et un ionogramme sanguin. En ce qui concerne les toxiques, la liste de ceux qui peuvent faire convulser est longue. En général les convulsions sont alors prolongées et s'accompagnent de troubles de la conscience intercritique. Il peut s'agir de médicaments, de produits ménagés ou industriels. La théophylline est fréquemment en cause, mais le toxique peut être parfois très difficile à retrouver.

En présence de signes focaux, le premier diagnostic évoqué est celui d'un traumatisme crânien et tout particulièrement d'un hématome sous dural dans le cadre d'un syndrome des bébés secoués ou, plus largement, d'un syndrome de Silverman (*voir* chapitre 27). La courbe de périmètre crânien doit être systématiquement reconstituée et l'examen cutané sera minutieux, à la recherche d'hématomes ou de traces de violence mais aussi de signes d'une neuroectodermose. La présence d'hémorragies au fond d'œil est un signe important.

Les crises épileptiques révèlent rarement une tumeur cérébrale chez l'enfant car, à la différence de l'adulte, les tumeurs sont le plus souvent situées dans la fosse postérieure ou sur la ligne médiane ; elles sont rarement hémisphériques.

Une imagerie cérébrale doit-elle être pratiquée devant une première crise épileptique chez le nourrisson ou l'enfant ? Cette question n'a pas fait l'objet d'un consensus dans la littérature médicale. L'indication d'une IRM en urgence est très rare. À distance de la crise, la réalisation de cet examen est souhaitable si cette première crise épileptique a été partielle. Après une première crise épileptique généralisée, l'indication de l'IRM sera posée en fonction de l'âge (inférieur à 1 an), de la présence d'antécédents neurologiques, d'une dysmorphie, d'anomalies cutanées, d'un retard mental, d'une modification récente du développement, d'une anomalie à l'examen neurologique ou de signes de focalisation à l'EEG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med, 1987, *316* : 493-498.
2. Autret E, Billard C, Bertrand P et al. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. J Pediatr, 1990, *117* : 490-494.

3. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. Am. J Hum Genet, 1999, *65* : 1078-1085.
4. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the γ2-subunit gene. Nat Genet, 2001, *28* : 46-48.
5. Berg A. Prognosis of febrile seizures. *In* : P Jallon, A Berg, O Dulac, A Hauser. Prognosis of epilepsies. Paris, John Libbey Eurotext, 2003 : 221-230.
6. Bethune P, Gordon K, Dooley J et al. Which child will have a febrile seizure ? Am J Dis Child, 1993, *147* : 35-39.
7. Chang Y, Guo N, Wang S et al. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions. Neurology, 2001, *57* : 37-42.
8. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial : stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy. Lancet, 2000, *356* : 1638-1641.
9. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). *In* : J Roger, M Bureau, C Dravet et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 3rd ed. Eastleigh, John Libbey and Co Ltd, 2002 : 81-103.
10. El-Radhi AS. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with an increased risk of subsequent convulsions. Eur J Ped Neurol, 1998, *2* : 91-96.
11. Ellenberg JH, Hirz DG, Nelson KB. Do seizures in children cause intellectual deterioration ? N Engl J Med, 1986, *314* : 1085-1088.
12. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. Nat Genet, 2000, *24* : 343-345.
13. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 1964, *10* : 233-48.
14. Farwell J, Lee YJ, Hirtz DG et al. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizure recurrence. N Engl J Med, 1990, *322* : 364-369.
15. Hauser C. Granule cell dispersion in the dentate of humans with temporal lobe epilepsy. Brain Res, 1990, *535* : 195-204.
16. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. Hum Mol Genet, 1998, *7* : 63-67.
17. Kanamoto K, Kawasaki J, Miyamoto et al. Interleukin (IL)-1b, IL-1a, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. Ann Neurol, 2000, *47* : 571-574.
18. Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. Arch Dis Child, 1979, *54* : 855-857.
19. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. Hum Mol Genet, 2000, 1, *9 (1)* : 87-91.
20. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med, 1976, *295* : 1029-1033.
21. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics, 1978, *61* : 720-727.
22. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures : a pooled analysis of individual patient data from five studies. J Pediatr, 1994, *124* : 574-584.
23. Peiffer A, Thompson J, Charlier C et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q 23-24. Ann Neurol, 1999, *46* : 671-378.
24. Rosman NP, Colton T, Labazzo J et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med, 1993, *329* : 79-84.
25. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures : a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain, 1997, *120* : 479-490.
26. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. Ann Neurol, 1998, *43* : 413-426.
27. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first five years of life. MBJ, 1985, *290* : 1307-1310.
28. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioural outcomes in children with febrile convulsions. N Engl J Med, 1998, *388* : 1723-1728.
29. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA et al. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. J Med Genet, 1996, *33* : 308-312.
30. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel β1-subunit gene SCN1B. Nat Genet, 1998, *19* : 366-370.

CONVULSIONS NÉONATALES

P. PLOUIN, A. KAMINSKA, C. SOUFFLET et M. EISERMANN

La survenue de crises de nature épileptique, que l'on parle de convulsions ou de crises (il s'agit bien ici de manifestations de nature épileptique), concerne trois populations différentes de pédiatres : les néonatologistes, les neuropédiatres, et surtout les réanimateurs. Les réanimateurs sont confrontés aux situations aiguës et souvent prolongées (en particulier les crises postanoxiques ou survenant dans le cadre de « souffrance périnatale »), les néonatologistes sont concernés par les situations les plus bénignes, et les neuropédiatres prennent en charge les enfants qui persistent à présenter des crises en période néonatale et au-delà.

Les convulsions sont une manifestation beaucoup plus fréquente au cours de la période néonatale qu'à tout autre âge. Le terme de « convulsions » renvoie à des manifestations motrices, qu'elles soient cloniques, toniques et/ou myocloniques, c'est pourquoi le terme de « crises », sous-entendu de nature épileptique, est plus adapté car il permet d'inclure dans la définition les manifestations non motrices, souvent plus difficiles à repérer à cet âge.

Leur incidence varie selon la population et les critères diagnostiques (avec ou sans confirmation EEG), de 1,5/1000 chez le nouveau-né à terme à 57/1 000 chez le prématuré et le nouveau-né de faible poids de naissance (< 1 500 g), avec une moyenne de 3,5/1 000 naissances vivantes [17, 26, 28]. Elles surviennent au cours de la première semaine dans 80 p. 100 des cas, le plus souvent dans les deux premiers jours. Leur expression électroclinique diffère de celle du nourrisson ou des enfants plus grands ; elle est liée au caractère immature du cerveau du nouveau-né et à l'étiologie. Les crises néonatales sont associées à un risque élevé d'infirmité motrice cérébrale, d'épilepsie et même de décès, surtout chez le prématuré, mais le pronostic semble plus lié à l'étiologie et à l'étendue des lésions cérébrales qu'aux crises elles-mêmes [20].

La prise en charge de ces crises de nature épileptique implique de façon quasi simultanée de :

– reconnaître la nature épileptique de ces manifestations, ce qui peut être difficile en raison de leur expression

souvent fruste ou atypique. L'électroencéphalogramme et mieux l'EEG-vidéo sont indispensables au diagnostic ;

– pratiquer un bilan étiologique exhaustif, sans attribuer les crises de façon abusive à une pathologie anoxo-ischémique, périnatale par exemple ;

– traiter les crises en gardant comme objectif l'amélioration du pronostic à long terme ;

– évaluer le pronostic.

SÉMIOLOGIE DES CRISES NÉONATALES

La sémiologie clinique n'est pas toujours facile à identifier, les crises sont le plus souvent focales ; les manifestations « généralisées » ou plutôt « bilatérales » incluent les myoclonies axiales et les spasmes épileptiques. Leur reconnaissance et leur analyse sont capitales dans l'orientation étiologique et thérapeutique [19].

Crises focales

Ce sont les plus fréquentes, qu'elles soient uni- ou bilatérales, stéréotypées ou non. Leur sémiologie peut être mono- ou polymorphe, incluant des manifestations motrices, cloniques et/ou toniques, et des manifestations très atypiques telles que des mâchonnements, des mouvements oculaires anormaux, des manifestations végétatives (cardiaques, respiratoires, cutanées, etc.). Ces crises ont été appelées « crises frustes » (*subtle seizures* des Anglo-Saxons) : manifestations motrices automatiques orobucolinguales (mâchonnements, succion, etc.), ou oculomotrices (nystagmus, mouvements d'errance oculaire, etc.), manifestations vasomotrices ou végétatives (pâleur, cyanose, désaturation, érythrose, modifications de la fréquence cardiaque et/ou respiratoire, apnée, élévation de la pression artérielle, salivation) ; cependant on peut aussi les assimiler à des crises d'origine temporale, ou en tout cas des aires n'impliquant pas les régions motrices puisque sans manifestation clonique, voire tonique (Figure 13-2). En règle générale, les crises sont brèves, de 1 à 2 minutes, leur déroulement est soit stéréotypé soit, au contraire, variable d'une crise à l'autre. Leur reconnaissance et leur analyse précise permettent d'orienter le diagnostic syndromique et/ou étiologique [8]. Elles caractérisent les crises néonatales familiales bénignes (CNFB), et sont aussi la règle dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC) néonatals. D'autres étiologies peuvent être responsables de crises focales stéréotypées dès la naissance, en particulier les dysplasies corticales focales et les malformations plus importantes, comme l'hémimégalencéphalie.

Les crises peuvent être isolées, répétées ou réaliser un état de mal, défini à cet âge comme la répétition de crises pendant plus d'une heure, sans retour à l'état précritique entre les crises.

Myoclonies

Des myoclonies épileptiques sont observées dès la naissance, et sont même parfois rapportées par les mères en fin de grossesse. Les myoclonies massives entrainent des secous-

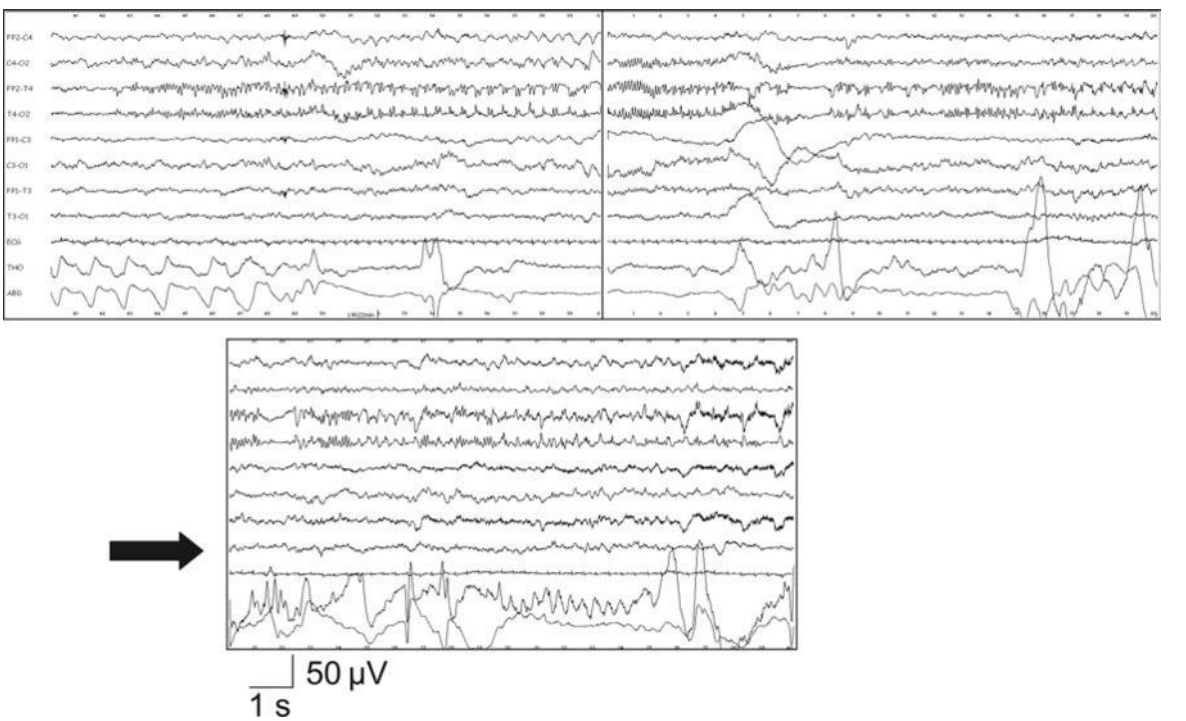


FIGURE 13-2. – Crise ne se manifestant cliniquement que par une apnée, suivie de plusieurs gasps, enregistrés sur les dérivations 10 et 11 correspondant à la respiration thoracique et abdominale. Sur le tracé, la décharge critique est localisée en temporal droit et dure 1 minute.

ses axiales de l'ensemble du corps et les myoclonies erratiques sont localisées aux quatre membres ainsi qu'au visage. Il arrive que l'on ne les détecte qu'en palpant l'enfant, les différenciant ainsi des manifestations non épileptiques qui s'amendent lors de cette manœuvre. Ces manifestations myocloniques isolées ou plus rarement associées à des crises focales orientent vers l'encéphalopathie myoclonique précoce (EMP) (avec dans ce cas un EEG intercritique de type *suppression-burst*) ou vers certaines étiologies métaboliques (vit B6, hyperglycinémie sans cétose) [1].

Spasmes épileptiques

Des spasmes épileptiques peuvent aussi survenir à cet âge. Ils ont les mêmes caractéristiques électrocliniques que chez le nourrisson, qu'ils soient symétriques ou asymétriques, associés ou non à des crises focales qui leur font suite ou sont intriquées. Ils sont toujours symptomatiques dans cette tranche d'âge. Ils ont été rapportés dans l'EIEE (*early infantile epileptic encephalopathy*) par Ohtahara, associés ou non à des crises focales, avec des étiologies essentiellement malformatives, mais aussi initialement par Aicardi dans l'EMP associée à des myoclonies et des crises focales [23].

Crises tonicocloniques généralisées

Fréquemment rapportées dans des travaux anciens, elles n'ont pas été décrites chez le nouveau-né depuis le développement de l'EEG-vidéo. On peut constater des bilatéralisations de crises focales mais il existe toujours une asynchronie entre les deux hémicorps. De même, les absences (avec pointes-ondes à 3 Hz) n'existent pas à cet âge.

L'EEG critique permet d'affirmer la nature épileptique de ces manifestations, et l'EEG intercritique peut orienter vers l'étiologie ou aider au pronostic neurologique [16, 29].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Des manifestations paroxystiques non épileptiques peuvent survenir à cet âge et leur reconnaissance est importante, le diagnostic reposant sur des arguments cliniques et, si besoin, sur l'enregistrement EEG-vidéo.

Les *trémulations* se rencontrent à la fois chez les nouveau-nés normaux et chez ceux présentant des problèmes neurologiques. Elles peuvent être généralisées ou focales et sont habituellement arrêtées par le maintien du ou des membres concernés ; elles ne s'accompagnent d'aucune modification concomitante sur l'EEG [2].

Le *myoclonus bénin du sommeil calme* (MBSC) peut s'observer dès la naissance et jusqu'à 6 semaines de vie ; ce sont des secousses myocloniques segmentaires, parfois très fréquentes, intéressant les quatre membres, changeant de côté, dont le rythme est très variable et irrégulier, se différenciant ainsi des crises cloniques. Ces myoclonies surviennent en sommeil calme essentiellement, beaucoup plus rarement en sommeil agité et en principe il n'y a aucune manifestation dans la veille ; l'examen neurologique et l'anamnèse sont normaux. Le diagnostic positif est très important car aucun traitement n'est justifié, en particulier antiépileptique [18].

Les *myoclonies d'endormissement* se produisent au début du sommeil (sommeil agité) et sont rarement organisées en séquences rythmiques. Il s'agit d'un phénomène observé à tous les âges de la vie.

L'*hyperekplexia* comporte des sursauts inépuisables provoqués par des stimulations tactiles ou auditives, en particulier lors de la percussion de la pyramide nasale et/ou des accès toniques en opisthotonos s'accompagnant de cyanose et pouvant durer plusieurs minutes, voire être létales. La manœuvre de Vigevano, qui consiste à fléchir la tête sur le tronc de l'enfant, permet d'interrompre ces accès toniques. Ces manifestations non épileptiques sont à distinguer des manifestations chroniques de la spasticité ou des manifestations dystoniques [7].

Le *paroxysmal extreme pain disorder* (appelé auparavant *familial rectal pain*) se caractérise par des manifestations autonomiques, des troubles vasomoteurs, des modifications de la couleur de la peau en « arlequin », un comportement de terreur et des accès toniques déclenchés par un phénomène douloureux. Ce phénomène douloureux (la défécation le plus souvent) peut être difficile à repérer chez un nouveau-né ; la normalité du tracé EEG entre et au cours des épisodes permet d'éliminer une manifestation épileptique et l'histoire familiale peut orienter le diagnostic. Seule la carbamazépine est efficace au moins partiellement et réduit le nombre et la sévérité des accès. Une mutation du gène *SCN9A* a été identifiée dans plusieurs familles [13].

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique repose sur l'analyse des antécédents familiaux, l'histoire de la grossesse, de l'accouchement et de la période néonatale, l'examen neurologique intercritique, l'atteinte éventuelle d'autres organes, les examens biologiques [glycémie, calcémie, ionogramme sanguin, gaz du sang (acidose métabolique), lactates, NFS et hémostase (coagulation intravasculaire disséminée, anémie)], le bilan hépatique (cytolyse), les données de l'EEG et l'imagerie dominée par l'IRM. Les résultats de l'échographie transfontanellaire, normaux ou non, devront être confirmés par d'autres examens ; le scanner cérébral a l'avantage de pouvoir être réalisé en urgence chez un enfant instable, mais son résultat peut être faussement rassurant. Dans certains cas, le bilan devra être complété par une recherche de maladie métabolique ou génétique. Nous développerons d'abord les crises occasionnelles, puis les syndromes épileptiques néonataux.

Crises occasionnelles

Encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI)

L'encéphalopathie néonatale se définit par l'association chez un nouveau-né de moins de 7 jours d'un niveau de vigilance insuffisant, de difficultés à maintenir une ventilation spontanée, d'une hypotonie, d'une diminution des réflexes et, fréquemment, de crises. Sa fréquence est de 1,8 à 7,7/1 000 naissances [30]. La responsabilité de l'anoxo-ischémie périnatale comme cause

d'encéphalopathie néonatale est sans doute beaucoup moins importante que considéré précédemment. Dans une étude épidémiologique, Badawi et coll. [3] ne retrouvent un événement aigu « sentinelle » (rupture utérine, hémorragie, convulsions ou fièvre chez la mère, rupture du cordon, présentation occipito-pubienne, etc.) que chez 5 p. 100 des nouveau-nés ayant présenté une encéphalopathie néonatale. Chez 69 p. 100 il n'existait que des facteurs de risque anténataux (hypothyroïdie maternelle, prééclampsie, métrorragies, infection virale, alcoolisme, retard de croissance intra-utérin, postmaturité, anomalies placentaires, etc.) et chez 24 p. 100 il y avait des facteurs de risque à la fois pré- et périnataux. Avant d'affirmer une origine anoxo-ischémique à des crises survenant dans le cadre d'une encéphalopathie néonatale, il est nécessaire de disposer du maximum d'éléments du dossier obstétrical et de rechercher des éléments ayant pu fragiliser le fœtus (examen du placenta, recherche d'une hypothyroïdie, d'une thrombophilie chez la mère) ou une autre cause éventuellement génétique chez l'enfant. Il est important de ne pas méconnaître une affection familiale et donc le risque de récurrence, comme un déficit en sulfite oxydase qui peut simuler une EAI, voire une pathologie accessible à un traitement spécifique telle que la pyridoxinodépendance. Le diagnostic d'EAI exige donc des critères stricts de diagnostic et l'examen clinique permet d'en évaluer le degré de sévérité.

Les crises et surtout les états de mal sont un signe de gravité (stades 2 et 3 d'Amiel-Tison). Elles surviennent avec un délai de quelques heures, mais avant H24 dans la plupart des cas ; il peut s'agir de crises toniques ou cloniques, souvent multifocales, asymétriques, concernant successivement plusieurs membres, ou des manifestations discrètes végétatives.

De nombreuses études ont montré la valeur pronostique de l'EEG intercritique dans l'EAI, surtout lorsqu'il est réalisé précocement et avant tout traitement sédatif (H10-H48). Un tracé proche de la normale avec une organisation spatio-temporelle présente permet d'établir un pronostic favorable [21]. En revanche, des aspects EEG dits « gravement altérés » (inactif, pauvre + thêta, paroxystique) permettent d'établir un pronostic très péjoratif. Lorsque l'EEG initial n'est pas contributif, c'est son évolution secondairement qui aidera à l'évaluation du pronostic [16]. Les médicaments sédatifs et antiépileptiques peuvent modifier l'aspect EEG intercritique rendant l'appréciation pronostique impossible, d'où l'importance de réaliser le premier EEG avant tout traitement sédatif ou antiépileptique. Les traitements antiépileptiques aux posologies usuelles entraînent des modifications discrètes et transitoires, surtout au moment de l'injection intraveineuse ; les benzodiazépines et la lidocaïne majorent la discontinuité, et les opiacés entraînent une dépression du tracé et altèrent l'organisation cyclique du sommeil.

Il n'existe pas de pattern EEG typique des crises dans le cadre de l'EAI ; le pattern EEG critique dépend du type clinique des crises (aplatissement dans les crises toniques, pointes répétitives dans les crises cloniques, etc.). On retrouve des décharges EEG atypiques infracliniques dans les cas les plus sévères s'accompagnant de lésions étendues. Les états de mal prolongés (supérieurs à 48 heures) de même que la présence d'une dissociation électroclinique et/ou de crises dégradées seraient de plus mauvais pronostic que les crises isolées (Figure 13-3).

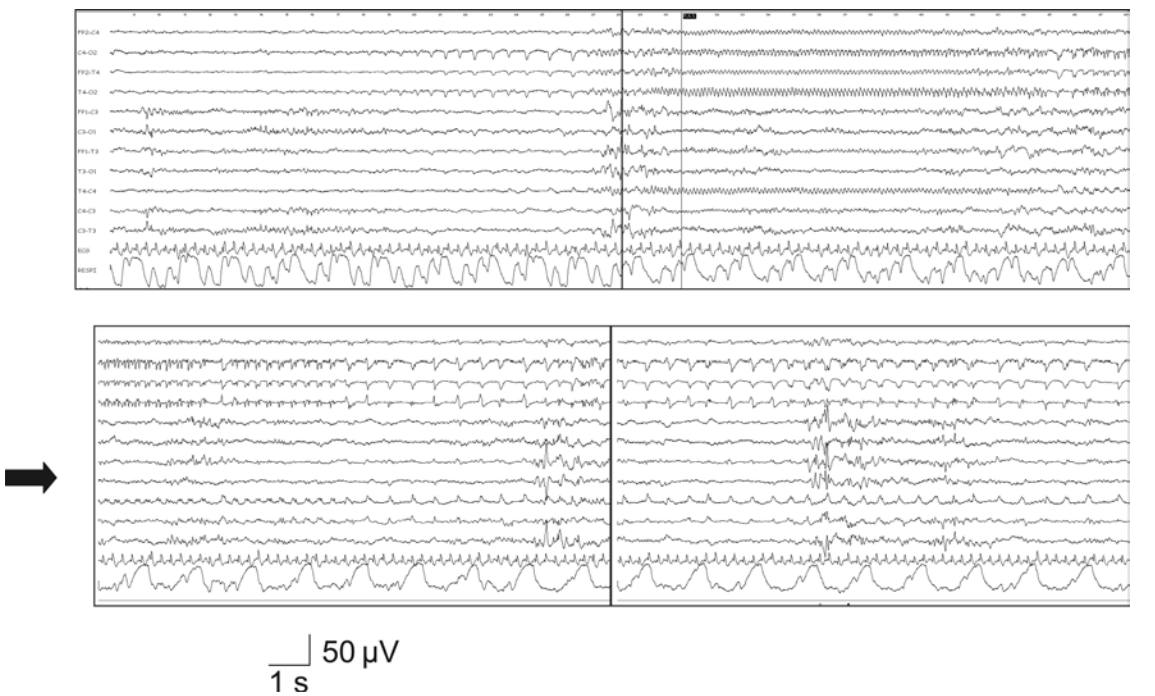


FIGURE 13-3. – Anoxie néonatale sévère : décharges critiques infracliniques bilatérales et subintrantes ; persistance des bouffées d'activité intercritique pathologique de pronostic réservé.

L'autre examen clé pour l'évaluation du pronostic est l'IRM cérébrale [9]. Il est souvent difficile de la réaliser dans les premiers jours de vie en raison de l'instabilité de l'enfant. Habituellement possible entre 10 et 15 jours de vie, elle précise le degré d'atteinte corticale, de la substance blanche et des noyaux gris centraux.

Le pronostic des EAI chez le nouveau-né à terme reste toujours grave puisque dans les deux études récentes portant sur le traitement par hypothermie de nouveau-nés répondant à des critères précis d'EAI modérée ou sévère, seulement 38 à 55 p. 100 des enfants ont survécu sans séquelles [10].

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les AVC représentent 1 à 12 p. 100 des causes de crises néonatales [12]. Cette fréquence relativement élevée des AVC chez le nouveau-né (dix fois supérieure à celle de l'enfant plus grand) s'explique par plusieurs facteurs dont l'hypercoagulabilité physiologique du nouveau-né, le délai à la fermeture des shunts fœtaux, une thrombophilie de la mère ou du nouveau-né, une pathologie placentaire. Le diagnostic est suspecté sur la sémiologie des crises correspondant au territoire lésé, motrices ou non, habituellement monofocales, strictement unilatérales, de topographie souvent centrale, de durée brève, avec une sémiologie clinique. Elles débutent entre12 heures et 3 jours de vie chez un enfant dont l'état neurologique intercritique est normal ou subnormal. L'EEG critique comporte des décharges brèves, constituées de pointes rythmiques de fréquence variable, focales, diffusant parfois à une région homolatérale, mais très rarement vers l'autre hémisphère (Figure 13-4).

Le tracé intercritique est normal sur l'hémisphère controlatéral et peu altéré sur l'hémisphère atteint en dehors d'anomalies focales, toujours dans le même territoire que les décharges critiques. Le scanner, à condition d'attendre au moins 12 heures, peut ignorer de petits AVC c'est pourquoi l'IRM est indispensable car elle permet de visualiser les AVC de petite taille et de quantifier l'importance de l'accident. Le pronostic est relativement favorable puisque la mortalité n'est que de 10 p. 100 et la survie sans séquelle de 50 p. 100.

Infections cérébroméningées

Les infections cérébroméningées sont responsables de 5 à 20 p. 100 des convulsions néonatales [14]. Les mécanismes de l'atteinte cérébrale sont multiples : œdème cérébral, thromboses vasculaires, vasospasme, libération de médiateurs de l'inflammation, de radicaux libres et d'acides aminés excitateurs, comme le glutamate. Elles se manifestent habituellement vers le 10e jour de vie.

Les crises sont observées dans 20 à 55 p. 100 des cas de méningites néonatales : le pronostic en est très aggravé avec une mortalité passant de 4,9 à 12,3 p. 100 et un taux de séquelles de 4,3 à 41,8 p. 100 [12]. Le diagnostic repose sur la ponction lombaire faite après stabilisation chez tout enfant présentant des crises en contexte infectieux. L'EEG ne présente pas d'aspects spécifiques mais l'existence d'anomalies focales critiques et/ou intercritiques peut orienter vers le diagnostic d'abcès cérébral, et l'importance des anomalies EEG est liée à l'extension des lésions.

L'herpès néonatal dans sa forme disséminée précoce avec défaillance multiviscérale ou encéphalitique plus tardive est une cause moins fréquente de crises néonatales.

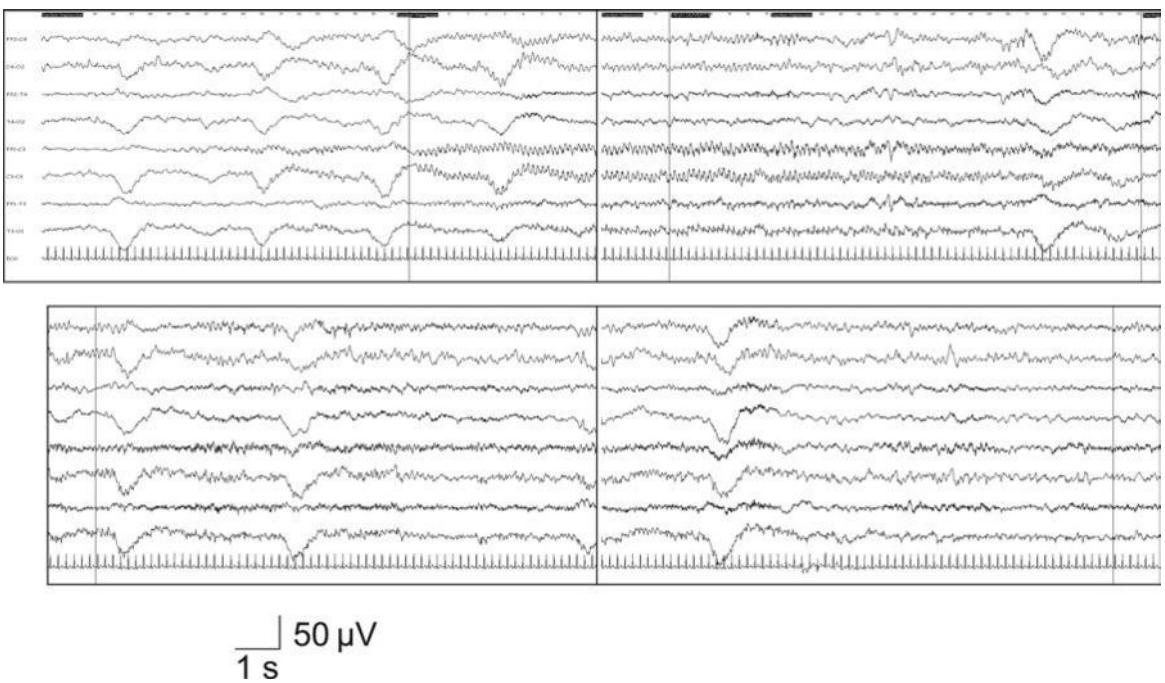


FIGURE 13-4. – AVC sylvien gauche : enregistrement d'une crise centrale gauche, diffusant peu vers la région occipitale gauche et la région centrale droite. Absence d'anomalie surajoutée.

Pour le diagnostic, l'histoire maternelle est souvent peu contributive et les lésions cutanées sont inconstantes ; la fièvre peut manquer, y compris en cas de nécrose étendue du cerveau. Le diagnostic repose donc sur l'analyse du LCR (prédominance de lymphocytes, parfois hémorragique), l'imagerie (TDM cérébrale), la recherche de virus (PCR et culture) dans le LCR et le dosage d'interférons dans le sang et le LCR. Un traitement par acyclovir s'impose au moindre doute. Au début de la maladie, les anomalies EEG critiques et intercritiques peuvent être non spécifiques. L'utilisation précoce de l'acyclovir a modifié les aspects EEG des méningoencéphalites herpétiques, et les classiques complexes périodiques temporaux puis diffus que l'on pouvait observer après plusieurs jours d'évolution ne doivent pas être attendus pour suspecter le diagnostic et débuter le traitement.

Le pronostic est défavorable avec, dans les formes précoces, une mortalité de 60 p. 100, 50 p. 100 de séquelles chez les survivants et, dans les formes purement encéphalitiques tardives, une mortalité de 14 p. 100 et des séquelles chez 60 p. 100 des survivants.

D'autres méningoencéphalites virales, en particulier à entérovirus, peuvent être à l'origine de crises néonatales s'accompagnant de lésions cérébrales.

Traumatismes obstétricaux

Ils peuvent être responsables de contusion cérébrale, d'hématome sous-dural, d'hémorragie intraparenchymateuse, intraventriculaire, sous-durale ou sous-arachnoïdienne. Les crises peuvent être en rapport avec l'atteinte traumatique parenchymateuse ou probablement plus souvent avec l'anoxo-ischémie observée au cours des accouchements dystociques.

Troubles métaboliques

Des troubles métaboliques tels qu'une hypoglycémie, une hypocalcémie ou une hyponatrémie sévères peuvent être responsables de crises et doivent être recherchés. Toutefois ils sont, dans la majorité des cas, associés à d'autres pathologies. Si le pronostic des hypocalcémies isolées est excellent, il n'en est pas de même pour une hypoglycémie suffisamment sévère pour être à l'origine de crises (50 p. 100 de survie sans séquelles). Les crises associées à une hypoglycémie liée à un hyperinsulinisme ont un pronostic particulièrement péjoratif en raison des lésions cérébrales qu'elles provoquent.

Cas particulier du prématuré

Chez le prématuré, les crises identifiées semblent rares mais sont probablement sous-estimées. Leur incidence est plus élevée avant 30 semaines d'âge gestationnel et après 36 semaines qu'entre 30 et 36 semaines. Elles sont surtout associées à une hémorragie intraventriculaire massive de pronostic catastrophique et plus rarement à une infection méningée [24].

Syndromes épileptiques néonataux

Les syndromes épileptiques identifiables sont à la fois peu nombreux et peu fréquents dans cette tranche d'âge. Reconnaître ces syndromes permet de formuler un pronostic précoce quant à l'épilepsie et au développement psychomoteur, d'orienter les recherches étiologiques et de prescrire un traitement adapté.

À ce jour, quatre syndromes épileptiques néonatals ont été retenus dans la classification internationale : deux syndromes d'évolution favorable, « bénins » (crises néonatales familiales bénignes, crises néonatales bénignes idiopathiques) et deux syndromes d'évolution le plus souvent péjorative regroupés sous le terme d'encéphalopathie épileptique néonatale avec tracé EEG de type *suppression-burst* (encéphalopathie myoclonique précoce et encéphalopathie infantile précoce avec épilepsie ou syndrome d'Ohtahara).

À ces quatre syndromes il faut ajouter les formes précoces de crises partielles migrantes du nourrisson et les épilepsies focales symptomatiques d'une malformation corticale plus ou moins étendue, débutant dès la période néonatale. Les enregistrements EEG-vidéo prolongés et les progrès de la neuro-imagerie ont permis de reconnaître et de décrire les aspects EEG intercritiques et critiques et d'identifier l'étiologie malformative de ces épilepsies.

Syndromes épileptiques néonataux d'évolution bénigne [25]

Crises néonatales familiales bénignes (CNFB)

Le diagnostic de CNFB doit être considéré comme un diagnostic d'exclusion, argument renforcé par une histoire familiale de crises néonatales. Il n'est pas possible de préciser la prévalence des CNFB parmi l'ensemble des CNN car les observations rapportées sont toutes isolées. Le nombre de générations atteintes varie de une à cinq dans les familles rapportées. La répartition selon le sexe, quand elle est connue, met en évidence une quasi-égalité entre garçons et filles. Pour les cas documentés, la naissance était à terme avec un poids de naissance normal et un score d'APGAR supérieur à 7 à 1 min. Il y avait toujours un intervalle libre entre la naissance et le début des crises. Dans 80 p. 100 des cas les crises débutaient à J2 et J3 mais plus tardivement chez les prématurés. Les enfants nés avant terme pourraient ne pas être à même de présenter des crises avant d'avoir atteint l'âge du terme : ce point est important quand on connaît le caractère strict de l'âge-dépendance de ce syndrome.

Dans la plupart des cas l'état neurologique reste normal, une hypotonie modérée transitoire est notée dans certains cas. Les crises sont brèves, de moins de 1 à 3 minutes, isolées, ne réalisant pas un état de mal, mais elles peuvent se répéter parfois au cours des semaines suivantes. Avant l'utilisation de l'EEG-vidéo, les crises étaient décrites comme étant soit cloniques (uni- ou bilatérales, parfois à bascule), soit tonicocloniques ou apnéiques soit toniques, sans évidence d'une présentation homogène. Depuis, l'EEG-vidéo a permis de mieux en préciser la sémiologie qui est assez stéréotypée, débutant par une hypertonie et une courte apnée, suivie de phénomènes végétatif et oculofaciaux, puis de secousses cloniques des membres symétriques ou non, et se terminant par une rupture de contact. Les crises peuvent être droites et gauches chez un même enfant. Aucune crise myoclonique, aucun spasme ni aucune crise véritablement tonicoclonique généralisée n'ont été rapportés (Figure 13-5).

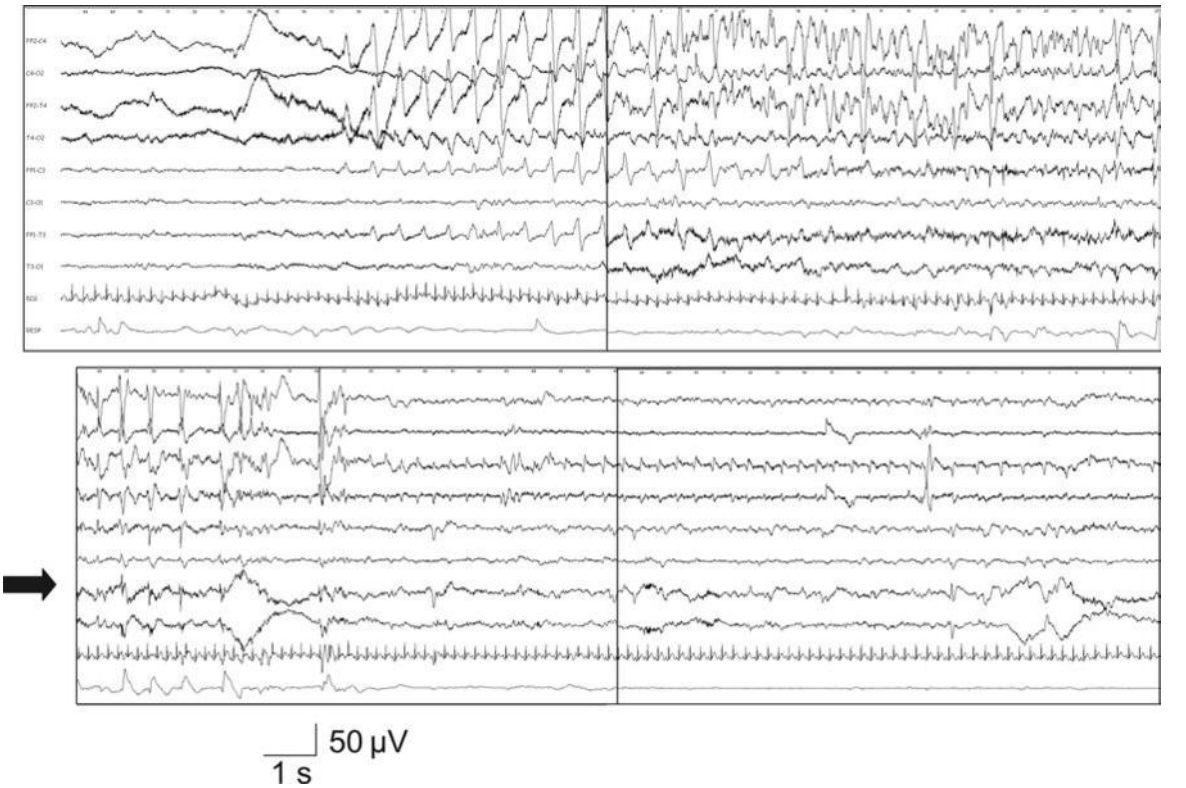


FIGURE 13-5. – CNFB : enregistrement d'une crise électroclinique localisée à droite. Aplatissement diffus du tracé, puis complexes frontaux amples, suivis d'une activité thêta puis de pointes diffuses à droite. La crise se termine en temporal droit.

Nous proposons cependant de ne pas maintenir ce syndrome parmi les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) : la présentation électroclinique nous semble plus proche des épilepsies partielles telles que les crises familiales bénignes infantiles ou l'épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT), ces deux syndromes étant focaux, bénins et âge-dépendants.

C'est le premier syndrome épileptique pour lequel des gènes ont pu être identifiés : il s'agit de gènes codant deux canaux potassiques, *KCNQ2* (sur le chromosome 20q), *KCNQ3* (sur le chromosome 8q). Il en résulte une réduction peu importante de l'amplitude du courant, ce qui n'affecte pas les autres propriétés des canaux ; cela indique que l'hérédité dominante et la susceptibilité aux crises sont la conséquence d'une insuffisance plutôt que d'un gain de fonction toxique ou un effet dominant-négatif.

Il n'existe aucun schéma de traitement proposé pour les CNFB. Le plus souvent le phénobarbital est prescrit, pour une durée rarement supérieure à 2-6 mois. Dans notre expérience le valproate a aussi une efficacité rapide sur les crises. Quelques auteurs ont utilisé la diphénylhydantoïne. Il n'y a aucune indication à utiliser plus d'un médicament, et si un traitement a été mis en route au moment des crises il paraît raisonnable de l'interrompre au 3e ou au 6e mois.

Aucune étude longitudinale n'a été publiée sur les CNFB. En reprenant la littérature [25], nous avons relevé un risque de crises fébriles de 5 p. 100 chez les nourrissons avec CNFB, ce qui n'est pas très différent du risque de la population générale. Quant au risque d'épilepsie secondaire il est estimé à 11 p. 100, ce qui est nettement supérieur au risque de la population générale. Cependant aucun cas d'épilepsie sévère n'a été rapporté dans cette population. En 1999 Maihara et coll. ont rapporté l'observation de deux frères avec CNFB qui ont ensuite développé une EPCT : la carbamazépine a été efficace chez les deux enfants qui ont eu un développement psychomoteur normal. Dans la population des CNFB, aucun cas de retard psychomoteur ou de troubles mentaux n'a été rapporté.

CONVULSIONS NÉONATALES BÉNIGNES IDIOPATHIQUES (CNBI)

Décrit en 1977 en France, ce syndrome a été rarement rapporté depuis et seulement en Australie et en Allemagne. Sa prévalence est estimée entre 4 et 38 p. 100 des convulsions néonatales (CNN) et dépend probablement du mode de recrutement : le chiffre de 38 p. 100 est certainement excessif, mais celui de 4 p. 100 se rapproche de la fourchette que nous avions estimée auparavant. La répartition selon le sexe met en évidence une majorité de garçons (62 p. 100).

Le début des crises se situe entre J1 et J7, 90 p. 100 entre J4 et J6. Quand les crises sont décrites, elles sont toujours de type clonique, souvent partielles, à bascule et/ou apnéiques, jamais toniques. Les crises motrices sont souvent latéralisées, se propageant d'un hémicorps à l'autre, plus rarement généralisées ; elles durent entre 1 et 3 minutes. Elles sont souvent répétées, réalisant un état

de mal durant en moyenne 20 heures. L'état neurologique est normal au début de l'état de mal, puis les enfants deviennent somnolents, hypotoniques (rôle possible des médicaments antiépileptiques), état qui peut se prolonger plusieurs jours après la fin de l'état de mal avant récupération d'un état neurologique normal.

L'EEG intercritique est normal, discontinu ou altéré par des anomalies focales ou multifocales. Dans la majorité des cas on retrouve l'aspect « thêta pointu alternant » constitué par une activité thêta dominante, alternante ou discontinue, non réactive, comportant des ondes aiguës et fréquemment une asynergie inter-hémisphérique. Cette activité peut être présente au cours de la veille, du sommeil calme et du sommeil agité. L'âge maturatif ne peut être précisé. Après la fin de l'état de mal, cet aspect « thêta pointu alternant » peut être retrouvé jusqu'au 12e jour, permettant d'évoquer le diagnostic de CNBI au décours de l'état de mal. Ce type de tracé ne peut être considéré comme spécifique mais indique une évolution neurologique favorable. Des crises ont été enregistrées sur l'EEG dans la plupart des cas publiés : elles durent entre 1 et 3 minutes, sont plus fréquentes sur les régions rolandiques, strictement unilatérales, d'emblée généralisées, ou localisées à une région d'un hémisphère puis secondairement généralisées. Les grapho-éléments de ces décharges sont essentiellement des pointes ou des ondes lentes répétitives. Les enregistrements continus pendant plusieurs jours ont permis de constater qu'il existait des crises électrocliniques, des décharges critiques infracliniques et des crises cliniques sans traduction EEG.

De nombreux antiépileptiques ont été utilisés pour traiter les enfants avec CNBI, seuls ou en association : phénobarbital, phénytoïne, diazépam, paraldéhyde, chloral, clométhiazole, clonazépam. Ces traitements ne modifient pas toujours la durée de l'état de mal, les crises cessant le plus souvent spontanément. Il a été proposé de ne pas traiter ces enfants à condition que tout autre diagnostic étiologique ait été éliminé.

Une seule hypothèse étiologique a été proposée : un déficit en zinc dans le LCR de nouveau-nés ayant présenté des CNBI a été retrouvé, en les comparant à des nouveau-nés pour lesquels il existait une étiologie des CNN et à des nouveau-nés n'ayant pas convulsé mais ayant d'autres pathologies. Cette hypothèse n'a pas été confirmée. D'autre part, des enquêtes métaboliques, toxiques et virales très approfondies ont été réalisées, tant en France qu'en Australie, et n'ont abouti à aucun résultat significatif. Plus récemment en Allemagne, dans un groupe de 21 cas de CNBI survenus entre 1989 et 1991, il a été mis en évidence un rotavirus chez 95 p. 100 alors que 40 p. 100 des nouveau-nés normaux et 48 p. 100 des enfants malades sans convulsions étaient positifs. Les auteurs suggèrent une relation causale entre CNBI et les infections à rotavirus, bien que l'on n'ait pas retrouvé de rotavirus dans le LCR de six enfants positifs. Les mécanismes pathogéniques de ce syndrome ne sont pas clairs.

L'incidence des CNN, très élevée dans les années 1970, est retombée à un chiffre beaucoup plus bas. Ces faits ont été constatés dans d'autres maternités d'Australie et soulèvent l'hypothèse d'une épidémie de CNBI d'étiologie indéterminée. Dans une étude rétrospective réalisée dans les unités de néonatologie et les unités de soins intensifs comptabilisant les cas de CNBI adressés chaque année entre 1979 et 1989, il a été conclu que des cas sporadiques étaient recrutés par tous les services (0,5 à 1,5 cas/an/service) avec un important pic en 1981 (comparable à celui de 1975, ayant été à l'origine de la première publication sur les CNBI).

Enfin, l'évolution favorable à long terme demande confirmation car les différentes études publiées ne sont pas homogènes et peu d'enfants ont été suivis jusqu'à 3 ans.

Ce syndrome doit être isolé en respectant l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques qui le constituent. Sa reconnaissance permet de ne pas entreprendre une escalade thérapeutique dangereuse et de porter un pronostic neurologique favorable. Le tracé EEG « thêta pointu alternant », présent dans 60 p. 100 des cas, est très évocateur mais non spécifique.

Syndromes épileptiques néonataux avec tracés de type suppression-burst [1]

Encéphalopathie myoclonique précoce

L'encéphalopathie myoclonique précoce, qui est un syndrome rare, a été initialement décrite en 1978. Elle se caractérise par la survenue de myoclonies erratiques et massives, associées à des crises partielles, chez des nouveau-nés dont l'examen neurologique est altéré. Le début de ces manifestations se situe avant J28, le plus souvent dans les premières heures ou jours de vie. L'EEG est très pathologique, de type *suppression-burst* (SB), c'est-à-dire constitué par des bouffées plus ou moins longues d'activité ample et aiguë sans grapho-éléments physiologiques, et des phases d'aplatissement global du tracé (Figure 13-6). L'évolution est très sévère tant sur le plan de l'épilepsie que du retard. Le développement neurologique reste nul, les crises partielles persistent, résistant à tous les traitements, tandis que les myoclonies diminuent voire disparaissent. Les cas familiaux sont fréquents, ils ont été rapportés dès la première description du syndrome. Une étiologie métabolique a été retrouvée dans certains cas : la plus connue est probablement l'hyperglycinémie sans cétose. Plus récemment, quelques observations de déficit constitutionnel en transporteur du glutamate mitochondrial produisant le tableau d'encéphalopathie myoclonique précoce ont été rapportées. La pyridoxino-dépendance et la dépendance en phosphate de pyridoxal peuvent également produire un tableau d'encéphalopathie myoclonique précoce qui disparaît après l'administration de la pyridoxine. Dans les autres cas, l'évolution est péjorative et marquée par la persistance de crises et un décès avant l'âge de 2 ans.

Encéphalopathie infantile précoce avec épilepsie ou « syndrome d'Ohtahara » [23]

Le début des crises se situe dans les deux ou trois premiers mois, mais dans la majorité des cas avant J10. Les spasmes toniques sont le principal type de crises, qu'ils soient isolés ou en salves, pouvant durer jusqu'à 10 secondes. Des crises partielles motrices ou non ainsi que des myoclonies massives peuvent s'y associer, mais les myoclonies erratiques ne sont pas présentes, contrairement à l'EMP (Figure 13-7). L'examen neurologique est en règle

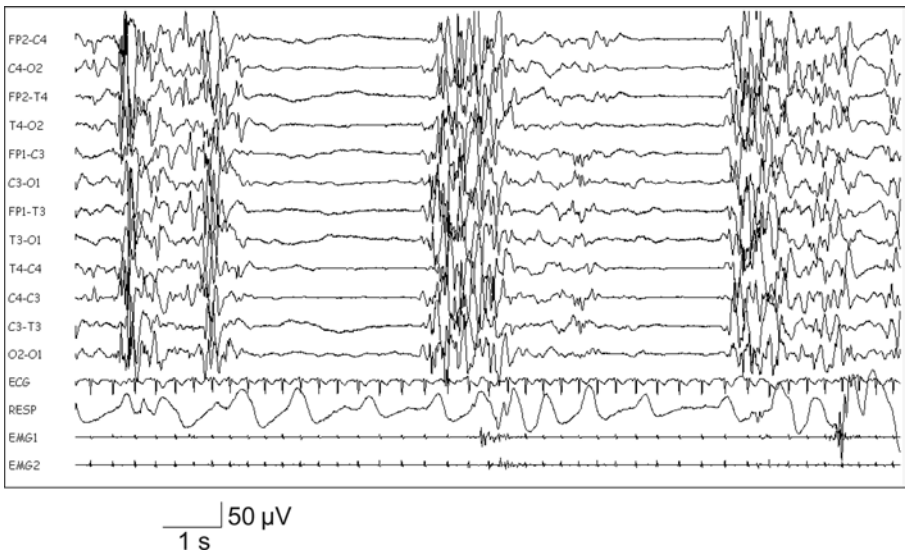


FIGURE 13-6. – Tracé *suppression-burst* : aucune activité physiologique, le tracé est constitué de bouffées d'activité ample et diffuse, comportant des ondes lentes et des pointes généralisées, et entre ces bouffées les périodes d'aplatissement sont très marquées.

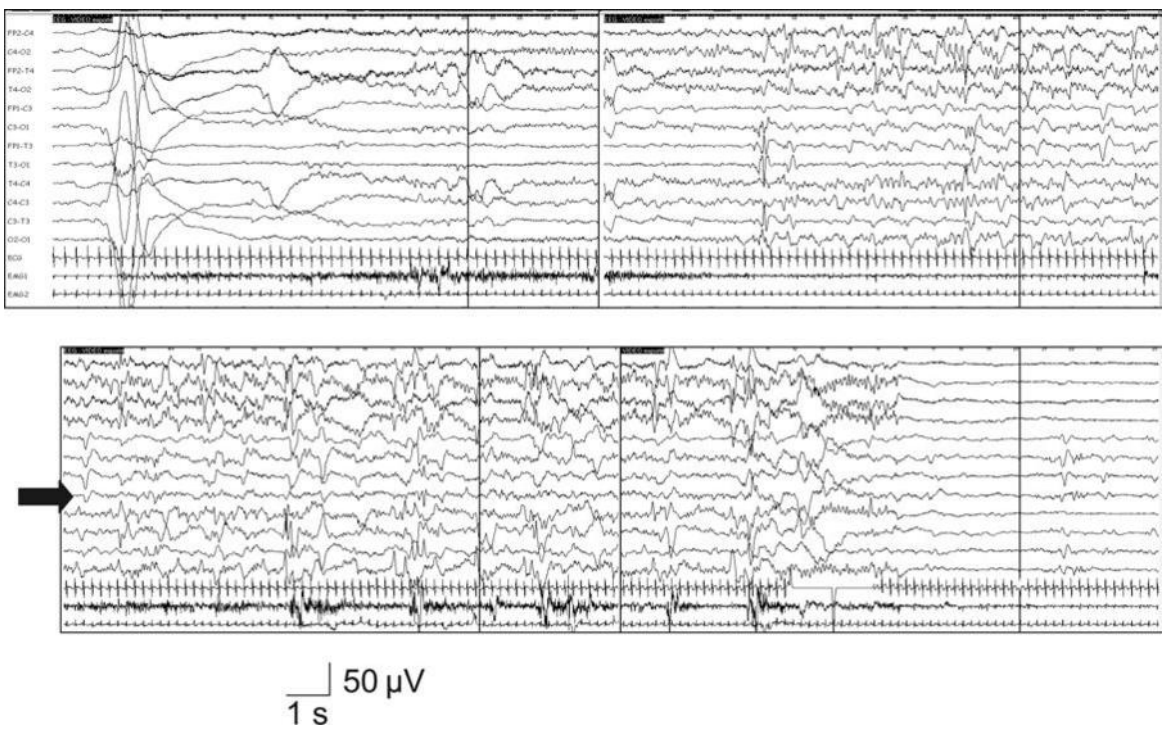


FIGURE 13-7. – Syndrome d'Ohtahara : enregistrement d'une crise focale localisée à droite, avec un aplatissement puis une activité rythmique centro-occipitale, suivie d'une salve de spasmes repérables sur les dérivations EM1 et EM2 (EMG de surface des deltoïdes D et G) dans la 2e partie de la crise (segment inférieur).

anormal. Le tracé intercritique est aussi de type SB, assez comparable à celui de l'EMP, cependant une asymétrie ou des anomalies focales sont plus fréquentes dans les cas où il existe une lésion dysplasique ou malformative. Il n'est pas possible de différencier veille et sommeil, du moins au début, car au cours de l'évolution l'aspect SB sera plus marqué dans le sommeil. L'évolution vers une hypsarythmie plus ou moins typique est fréquente. L'étiologie la plus fréquente est lésionnelle : syndrome d'Aicardi, porencéphalie, hémimégalencéphalie, dysplasie corticale focale, lissencéphalie. Le scanner et l'IRM peuvent révéler des anomalies dès le début de la symptomatologie. Une

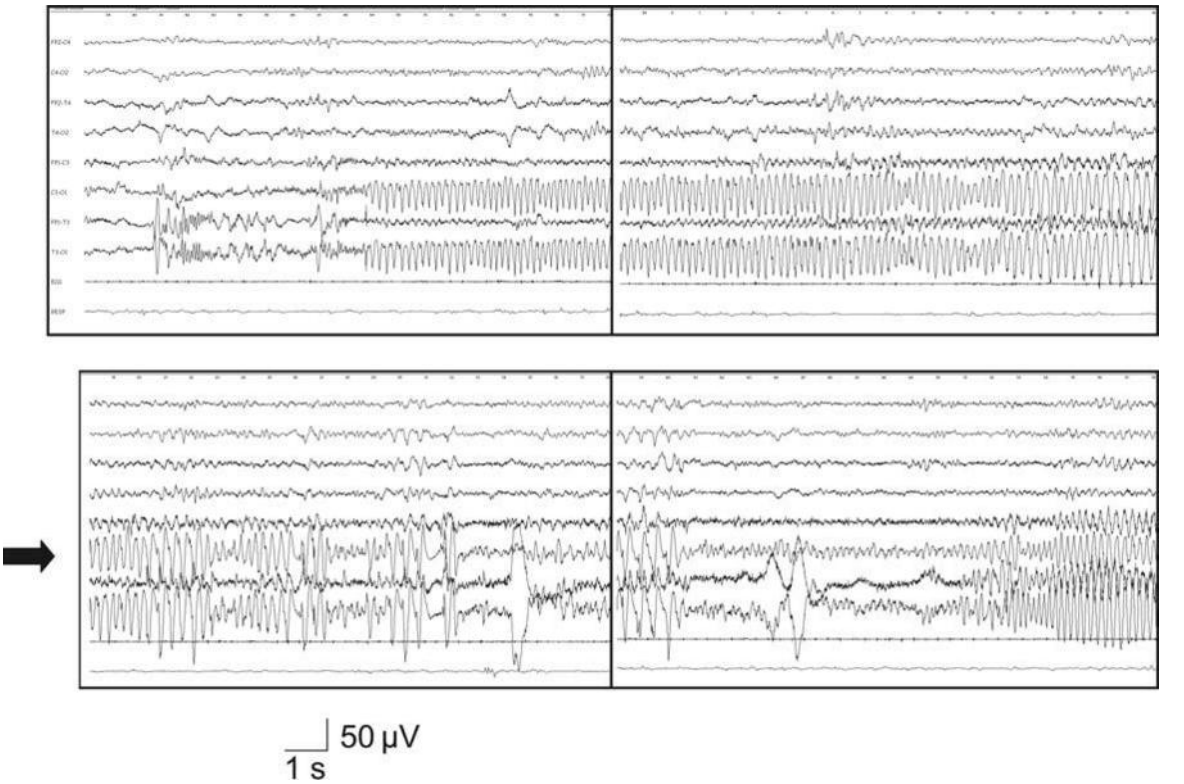


FIGURE 13-8. – Hémimégalencéphalie gauche : activité critique subcontinue occipitale et temporale gauche.

mutation du gène *ARX* en Xp22.13 a été mise en évidence chez des garçons avec un syndrome d'Ohtahara et un syndrome de West, et une mutation de novo a été rapportée codant le gène *STiXBP1* chez une fille [15, 27]. Mais la majorité des cas sont cryptogéniques, aucune cause génétique n'ayant pu être mise en évidence.

Le traitement médical est décevant, devant parfois faire appel aux corticoïdes ; la chirurgie peut améliorer de façon significative l'état de ces enfants en cas de malformation unilatérale (hémisphérotomie ou résection focale).

Ces deux syndromes sont assez proches dans leur âge de survenue, leur type de crise, le tracé intercritique de SB, ne permettent pas d'inclure tous les nouveau-nés présentant une encéphalopathie épileptique néonatale avec SB. Néanmoins, il est important de les reconnaître et de les différencier pour rechercher une étiologie et entreprendre le traitement le plus adapté.

Crises partielles migrantes du nourrisson

Un début néonatal de ce syndrome est rare mais a été rapporté dès la première publication, associant des crises multifocales et un tracé intercritique peu altéré [11].

Épilepsies focales symptomatiques

La survenue de crises stéréotypées chez un nouveau-né sans antécédents périnatals peut révéler une dysplasie corticale focale correspondant à un désordre de l'organisation corticale souvent très épileptogène ; de même dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, l'épilepsie peut être à début néonatal. Le tracé EEG intercritique est correctement organisé du côté opposé à la malformation et comporte des anomalies focales en regard de celle-ci : soit un foyer d'ondes lentes ou de pointes amples, soit des anomalies unilatérales plus diffuses réalisant quelquefois un hémi-SB (Figure 13-8). Le diagnostic positif se fait sur l'imagerie, et le traitement médicamenteux peut être décevant, aboutissant parfois à la chirurgie [8].

Maladies métaboliques à début néonatal

L'absence d'arguments pour une EAI ou d'autres étiologies plus fréquentes et/ou la présence de signes cliniques évocateurs peuvent orienter vers une maladie métabolique. Il est d'autant plus important de les reconnaître que certaines sont curables, « vitamino-sensibles » et nécessitent une prise en charge spécifique et rapide afin d'éviter les séquelles neurologiques. Une cause est rare, la pyridoxinodépendance : cliniquement, les enfants sont hyperexcitables, criant de façon incessante, présentant des myoclonies, des spasmes et des crises partielles. Une notion familiale est fréquente, et le traitement consiste en l'administration parentérale de vitamine B6 (100 mg en IV lente de 30 minutes) en surveillant l'enfant, relayée par un traitement per os (300 mg/j pendant 5 jours) [22].

Dans les erreurs innées du métabolisme à début néonatal, telles que déficit du cycle de l'urée, leucinose ou aciduries organiques (acidurie méthylmalonique, propionique

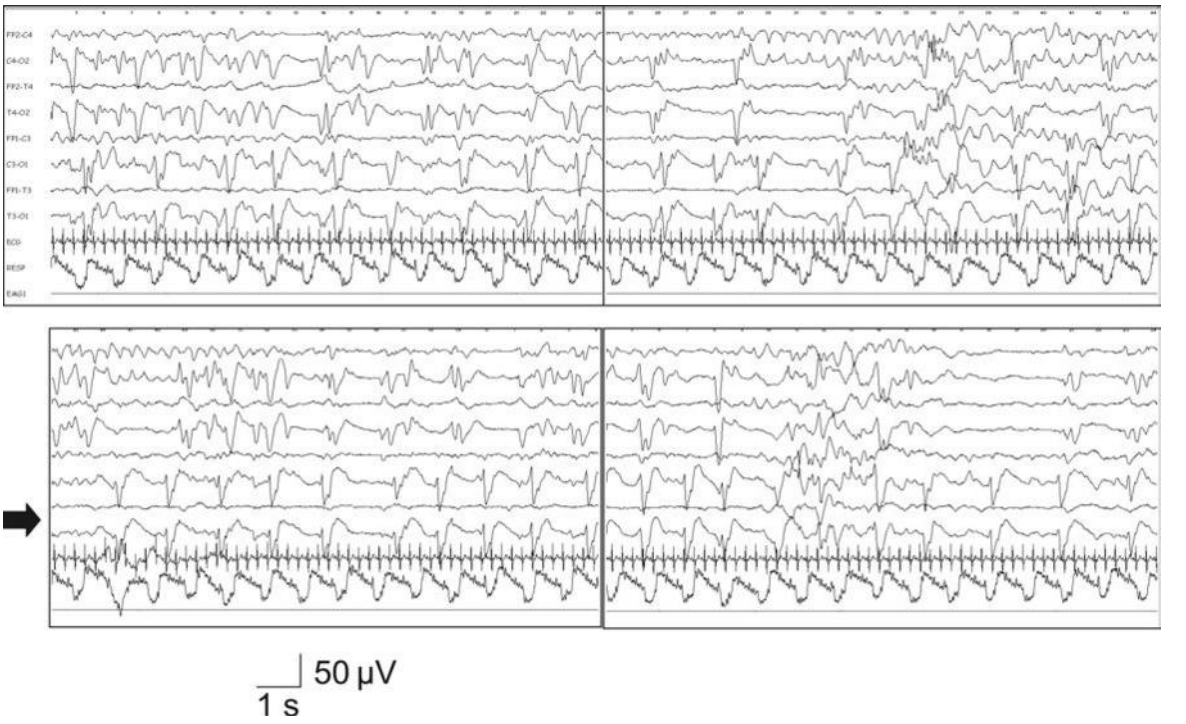


FIGURE 13-9. – Hyperammoniémie familiale : absence d'activité physiologique ; activité pseudopériodique diffuse et subcontinue de pointes lentes et amples de fréquence lente et de localisation surtout bi-occipitale, et décharges infracliniques focales.

ou isovalérique), le contexte clinique est évocateur et les crises, souvent associées à des mouvements anormaux, ne sont pas au premier plan. Le bilan métabolique comporte la recherche d'une acidose métabolique, d'une cétose urinaire, d'une hyperlactacidémie, d'une hyperammoniémie et des chromatographies des acides aminés et organiques [5]. L'EEG peut parfois être très évocateur (Figure 13-9).

Épilepsies de certains tableaux génétiques

Une mutation dans le gène *CDKL5* a été mise en évidence chez des enfants qui présentent des crises toniques prolongées en période néonatale, et dont l'épilepsie évolue ensuite de façon sévère [4]. De même dans la délétion 1p36, les crises néonatales sont peu fréquentes mais ont été rapportées [6].

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Le traitement doit associer le maintien des grandes fonctions vitales, le traitement de l'étiologie, le traitement neuroprotecteur ainsi que le traitement antiépileptique.

La prise en charge dépend de l'étiologie, de la gravité de l'état neurologique, de la résistance des crises et du contexte (réanimation, néonatologie, neuropédiatrie). Il faut simultanément démarrer l'enquête étiologique et surveiller l'évolution des crises ainsi que la tolérance respiratoire, hémodynamique et l'état de conscience au décours. L'examen clinique recherche des signes évocateurs d'une infection passée inaperçue et qui pourrait amener à poser l'indication d'une ponction lombaire. De même, on vérifie qu'il n'existe pas un trouble métabolique en pratiquant une glycémie et une calcémie. La préoccupation essentielle est de s'assurer de l'absence de retentissement respiratoire en s'aidant si possible d'une oxymétrie de pouls et/ou d'un scope. La mise en place d'une voie d'abord veineuse est souhaitable.

Dans tous les cas, un diagnostic de convulsion impose le transfert de l'enfant. Si la crise cède spontanément et ne récidive pas, il est possible de s'abstenir de toute thérapeutique avant de faire un bilan dans un centre spécialisé (EEG, imagerie cérébrale, bilan métabolique, etc.). Si les convulsions récidivent, il est nécessaire d'entreprendre un traitement par diazépam intrarectal (0,5 mg/kg) ou, en cas d'échec, par phénobarbital en perfusion par voie intraveineuse lente à la dose de 15 à 20 mg/kg, sous scope, en surveillant la respiration. Enfin, la survenue de pauses respiratoires prolongées peut amener à intuber l'enfant avant son transfert.

En pratique, le pronostic nécessite de confronter l'examen neurologique au cours des premiers jours, l'EEG critique et intercritique, l'évaluation par l'imagerie de l'étendue de l'atteinte cérébrale et les explorations à visée étiologique. En cas d'épilepsie ou de maladie métabolique, c'est le diagnostic syndromique et étiologique qui détermine le pronostic.

CONCLUSION

Les crises néonatales sont un problème fréquent et grave, touchant chaque année probablement entre 1 200

et 2 500 nouveau-nés en France. Le pronostic demeure sévère avec une survie sans séquelles graves de seulement deux tiers des nouveau-nés. De nombreux progrès restent à faire concernant la détermination des mécanismes physiopathologiques de la pathologie causale et le choix des traitements les mieux adaptés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J, Ohtahara S. Épilepsies sévères du nouveau-né avec tracé de suppression-burst. *In* : J Roger, M Bureau, C Dravet et al. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e ed. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 39-50.
2. Armentrout DC, Caple J. The jittery newborn. J Pediatr Health Care, 2001, *15 (3)* : 147-149.
3. Badawi N, Kurinczuk J, Keogh J et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. BMJ, 1998, *317* : 1549-1553.
4. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. Epilepsia, 2008, *49 (6)* : 1027-1037.
5. Bahi-Buisson N, Mention K, Leger PL et al. Épilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme. Arch Pediatr, 2006, *13* : 284-292.
6. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients : a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics, 2008, *121 (2)* : 404-410.
7. Bernasconi A, Regli F, Schorderet DF, Pescia G. Familial hyperekplexia : startle disease. Clinical, electrophysiological and genetic study of a family. Rev Neurol, 1996, *152 (6-7)* : 447-450.
8. Biagoni E, Ferrari F, Boldrini A et al. Electroclinical correlation in neonatal seizures. Eur J Paediatr Neurol, 1998, *2* : 117-125.
9. Boichot C, Walker P, Durand C et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia : contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times and apparent diffusion coefficients. Radiology, 2006, *239* : 839-848.
10. Clancy R. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. Pediatrics, 2006, *117* : S23-27.
11. Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy : a malignant disorder with developmental arrest. Epilepsia, 1995, *36* : 1017-1024.
12. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. Arch Dis Child, 1997, *76 (76)* : F88-F93.
13. Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). Neurology, 2007, *69 (6)* : 586-595.
14. Holt D, Halket S, de Louvois J et al. Neonatal meningitis in England and Wales : 10 years on. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, *84* : F85-F89.
15. Kato M, Saitoh S, Kamei A et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). Am J Hum Genet, 2007, *81 (2)* : 361-366.
16. Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. J Child Neurol, 2008, *23 (2)* : 144-150.
17. Lanska M, Lanska D, Baumann R et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology, 1995, *45* : 724-732.
18. Marx C, Masruha MR, Garzon E, Vilanova LC. Benign neonatal sleep myoclonus. Epileptic Disord, 2008, *10 (2)* : 177-180.
19. Mizrahi E, Kellaway P. Characterisation and classification of neonatal seizures. Neurology, 1987, *37* : 1837-1844.
20. Mizrahi E, Plouin P, Kellaway P. Neonatal seizures. *In* : J Engel, T Pedley, J Aicardi et al. Epilepsy. A comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997 : 647-663.
21. Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG : statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972, *32* : 529-544.
22. Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy : a suggestive electroclinical pattern. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, *81* : 125-129.
23. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome : with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy Res, 2006, *70 (Suppl. 1)* : S58-67.
24. Pisani F, Leali L, Parmigiani S et al. Neonatal seizures in preterm infants : clinical outcome and relationship with subsequent epilepsy. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004, *16 (Suppl. 2)* : 51-53.
25. Plouin P, Anderson V. Les crises néonatales idiopathiques bénignes, familiales ou non. *In* : J Roger, M Bureau, C Dravet et al. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4e ed. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 3-16.
26. Ronen G, Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada : a five years cohort. Ann Neurol, 1995, *38* : 518-519.
27. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet, 2008, *40 (6)* : 782-788.
28. Saliba R, Annegers J, Waller D et al. Incidence of neonatal seizure in Harris County, Texas, 1992-1994. Am J Epidemiol, 1999, *150* : 763-769.
29. Scher M, Aso K, Beggarly M et al. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates : clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. Pediatrics, 1993, *91* : 128-134.
30. Shevell M. The "Bermuda Triangle" of neonatal neurology : cerebral palsy, neonatal encephalopathy and intrapartum asphyxia. Semin Pediatr Neurol, 2004, *11* : 24-30.

ÉPILEPSIES DU NOURRISSON

N. VILLENEUVE et D. VILLE

Les convulsions sont la cause la plus fréquente d'hospitalisation du petit enfant. Un enfant sur 20 fait au moins une crise avant l'âge de 5 ans. Dans la moitié des cas, la fièvre déclenche la crise et l'évolution est bénigne. Les affections occasionnelles – infectieuses, traumatiques ou métaboliques – sont une autre cause fréquente de convulsions qui peuvent être sévères et prolongées. Les épilepsies dues à des affections chroniques du cerveau sont proportionnellement plus rares chez le nourrisson et le nouveau-né que chez l'enfant plus grand. Cependant l'incidence est deux fois plus élevée chez le nourrisson de moins de 2 ans.

Les manifestations paroxystiques du nourrisson posent plusieurs problèmes :

– affirmer la nature épileptique en excluant les phénomènes non épileptiques et les convulsions occasionnelles ;

– préciser la cause des convulsions occasionnelles ;

– caractériser le type de crise, en s'aidant de l'EEG, éventuellement en enregistrant les manifestations ;

– préciser le type d'épilepsie, dès que possible pour orienter les examens complémentaires à la recherche de sa cause, établir la stratégie de traitement et expliquer son pronostic le plus tôt possible.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE CRISES

Les crises épileptiques du nourrisson sont très polymorphes. Lorsqu'elles sont fréquentes, elles peuvent être observées en détail et surtout analysées grâce à l'EEG-vidéo avec polygraphie. Il est bien établi chez l'adulte que la sémiologie des crises est conditionnée par la topographie et la propagation de la décharge et par les modalités de sa migration. Cette notion est également vraie chez le nourrisson et la connaissance de la sémiologie chez le sujet plus grand est une aide précieuse à l'analyse des crises.

Les crises sont séparées, selon la classification internationale des crises épileptiques, en *généralisées* ou *partielles*. Les crises dites « généralisées » empruntent des réseaux bilatéraux de sorte qu'il n'est pas possible d'identifier un point de départ. Les crises partielles ont un début focal et sont séparées en *simple* ou *complexe* selon qu'il y a ou non une perte de conscience, mais cela est souvent difficile à préciser chez le nourrisson et cette distinction a donc peu d'intérêt. La correspondance entre la clinique et l'EEG critique est cruciale pour la compréhension des phénomènes critiques.

Crises partielles

L'intérêt de la description du déroulement de la crise est de pouvoir imaginer, à partir de l'interrogatoire et de l'observation clinique, son point de départ, puis sa propagation qui se fait par des voies existantes et fonctionnelles. Cela permet d'affiner l'analyse de l'EEG et de confronter les hypothèses en fonction des anomalies paroxystiques intercritiques et des décharges critiques. Surtout cela permet d'orienter la réalisation et la lecture des clichés neuroradiologiques. La connaissance de la sémiologie des crises partielles chez l'adulte est très utile pour analyser les crises partielles du tout-petit, en raison du répertoire limité des manifestations cliniques, de l'absence de description par le patient lui-même et de la difficulté d'interagir avec lui lors des crises.

On peut cependant donner quelques exemples :

– les *phénomènes moteurs* : les clonies d'un membre orientent vers la région centrale controlatérale. Les clonies faciales et l'hypersalivation orientent vers la région operculaire et centrale basse controlatérale. Les oculoclonies orientent vers le cortex occipital. Une déviation unilatérale de la tête et des yeux peut orienter vers la région prémotrice (*frontal eye field*) controlatérale. La prise de posture des deux membres supérieurs à prédominance axiale associée à une modification de la bouche oriente vers l'aire motrice supplémentaire. Les crises hypermotrices avec un visage effrayé peuvent orienter vers une origine préfrontale ou temporale antérieure ;

– les *phénomènes végétatifs* : les nausées ou vomissements orientent vers la région insulaire ; la tachycardie ou bradycardie, l'érythrose, l'apnée orientent vers la région amygdalienne ;

– les *phénomènes automatiques* comme les mâchonnements orientent vers la région temporale. L'arrêt ou la diminution de l'activité sont des phénomènes végétatifs qui peuvent impliquer plusieurs régions.

Pour certaines crises (p. ex. temporales ou pariétales), c'est la propagation vers d'autres régions qui est observée et analysable puisqu'on ne peut pas avoir accès aux signes subjectifs du nourrisson.

Plusieurs particularités chez le nourrisson sont à noter : la latéralisation de la crise peut être difficile cliniquement et ce sont les enregistrements EEG-vidéo répétés qui donneront la réponse. Les signes focaux peuvent ne devenir évidents que lorsque l'enfant grandit et qu'il peut décrire des symptômes subjectifs, par exemple. Une crise motrice unilatérale peut se prolonger ou se répéter sans reprise de conscience, réalisant un état de mal. Elle peut être suivie d'un déficit moteur transitoire (paralysie de Todd) ou définitif avec spasticité (syndrome hémiconvulsion-hémiplégie).

Chez le nourrisson, l'évolution dans le temps de l'épilepsie peut être marquée par une modification de l'aspect des crises et même du type de syndrome. Ainsi, certains enfants ayant des crises partielles peuvent présenter des spasmes transitoirement au cours de leur évolution. Environ un tiers des enfants dont l'épilepsie, liée à une lésion focale, débute dans les deux premières années présentent au début des spasmes infantiles.

Crises généralisées

• **Tonique :** accès hypertonique de l'axe et des quatre membres avec fixité du regard ou révulsion oculaire, apnée, érythrose, voire cyanose durant quelques secondes, puis reprise rapide de l'activité. La crise peut se limiter à une révulsion oculaire et la contraction musculaire est révélée par l'enregistrement myographique. Parfois la crise est asymétrique avec une déviation latérale des yeux et de la tête. L'EEG critique met en évidence une activité rapide diffuse de bas voltage et de fréquence décroissante.

• **Clonique :** secousses rythmiques des quatre membres. La fréquence des secousses est variable. Elles peuvent être lentes et prédominent généralement aux membres supérieurs. Elles peuvent se prolonger et évoluer vers un état de mal. Dans d'autres cas, les secousses sont très rapides au point de donner l'impression d'une hypertonie vibratoire puis la fréquence des secousses diminue progressivement jusqu'à un arrêt brusque. Une cyanose et une apnée peuvent être observées en fin de crise. Dans les formes sévères, les crises sont suivies d'un coma postcritique. La décharge EEG critique comporte une activité rythmique aiguë, ample et de fréquence décroissante.

• **Atonique :** rupture brusque du contact avec résolution du tonus et parfois apnée durant quelques secondes. La décharge EEG comporte des ondes lentes diffuses, rythmiques et peu amples.

• **Myoclonique :** secousse brusque et brève prédominant aux racines des membres supérieurs, ressemblant à un sursaut et survenant en accès de 2 ou 3 durant 1 à 2 secondes. Elles peuvent être provoquées par le bruit ou le toucher. Les myoclonies s'accompagnent d'une décharge de pointes-ondes ou de polypointes-ondes généralisées.

• **Spasmes :** contractions brusques et soutenues de la musculature axiale durant 0,5 à 2 secondes, se répétant en salves séparées par un relâchement musculaire de 5 à 20 secondes. Initialement les manifestations peuvent être discrètes mais la répétition du phénomène doit attirer l'attention. Le nourrisson pleure parfois entre les spasmes. La contraction s'accompagne le plus souvent d'une antéflexion

de la tête et des quatre membres. Plus rarement, il y a une abduction des membres supérieurs avec une extension des membres inférieurs : ce sont les spasmes en extension. Cette distinction est sans valeur pronostique. L'enregistrement électromyographique montre que la contraction concerne à la fois les muscles extenseurs et fléchisseurs. Une asymétrie de la contraction ou une déviation latérale de la tête et des yeux évoque une lésion cérébrale. L'EEG critique montre que chaque contraction est associée à une onde lente de grande amplitude, éventuellement suivie d'une décharge rapide durant 0,5 à 2 secondes. Il est difficile de savoir si une salve de spasmes est une crise unique ou si chaque spasme est une crise indépendante. L'analyse des EEG-vidéo montre que certaines salves de spasmes débutent par un spasme ou un phénomène tonique, suivi par une série de spasmes sans reprise de l'hypsarythmie, ce qui suggère qu'il s'agit d'une seule crise. Parfois chaque spasme est suivi par la reprise de l'hypsarythmie ce qui laisse supposer que chaque spasme pourrait correspondre à une crise indépendante. Les spasmes sont définis comme un type de crise généralisée, cependant ils peuvent être associés à des manifestations focales avant, pendant ou après la salve, cliniques ou EEG.

• Il n'y a guère d'absences typiques avant l'âge de 2 ans et elles sont rares avant 3 ans. Les crises tonico-cloniques sont exceptionnelles avant 2 ans.

LES DIFFÉRENTS TYPES D'ÉPILEPSIES ET SYNDROMES ÉPILEPTIQUES

Comme chez l'adolescent et l'adulte, le type de crises et l'étiologie orientent parfois le choix thérapeutique : c'est le cas pour des crises partielles associées à une dysplasie focale. Cependant, dans une majorité de cas, ni le type de crises ni sa cause, pris isolément, ne détermine la stratégie thérapeutique ou l'évolution. L'association de l'âge de début, du type de crises et de l'aspect EEG constitue la clé : c'est le concept de syndrome épileptique. On utilise la classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques séparant les épilepsies et syndromes épileptiques avec crises généralisées des épilepsies et syndromes épileptiques avec crises focales. Un troisième groupe inclut les épilepsies et syndromes épileptiques indéterminés focaux ou généralisés. Ils sont dits « idiopathiques » s'ils ne résultent pas d'un autre « désordre », en dehors d'une éventuelle prédisposition génétique. Les épilepsies et syndromes épileptiques « symptomatiques » sont la conséquence d'une pathologie démontrée ou suspectée du système nerveux central. Les épilepsies sont dites « cryptogéniques » si leur cause n'est pas connue. La proportion de ces dernières a considérablement diminué avec l'amélioration des techniques de neuro-imagerie et il a été proposé de parler plutôt d'épilepsie « probablement symptomatique ». On parle donc d'épilepsie cryptogénique lorsque les critères des épilepsies idiopathiques ne sont pas présents et qu'il n'y a pas de cause décelable. Pour les épilepsies partielles, on oppose actuellement épilepsie partielle idiopathique (EPI) et épilepsie partielle non idiopathique (EPNI), regroupant les épilepsies partielles cryptogéniques et symptomatiques.

Différents syndromes épileptiques du nourrisson sont décrits ci-dessous et une place particulière est donnée au syndrome de West et au syndrome de Dravet. Les épilepsies idiopathiques sont décrites en dernier en raison de leur fréquence plus rare.

Syndromes épileptiques identifiés chez le nourrisson

Syndrome de West et spasmes infantiles

En 1841, West décrit chez son propre fils des spasmes axiaux en salves associés à une détérioration psychomotrice. Cent ans plus tard, Gibbs et Gibbs [18] décrivent le tracé EEG intercritique associé à ce tableau clinique, l'« hypsarythmie ». L'ensemble s'appelle maintenant « syndrome de West » et constitue une encéphalopathie épileptique au cours de laquelle les fonctions cognitives, motrices et sensorielles sont détériorées par l'épilepsie elle-même. Le syndrome de West est la cause la plus fréquente de détérioration psychomotrice du nourrisson. Le syndrome des spasmes infantiles décrit plus largement les enfants ayant des spasmes épileptiques. Ce syndrome épileptique « syndrome de West et spasmes infantiles » est classé dans les épilepsies et syndromes épileptiques généralisés (symptomatiques ou cryptogéniques) de la classification internationale.

L'incidence va de 2,9 à 4,5 pour 10 000 naissances vivantes avec une prépondérance masculine. L'âge de début se situe entre 3 et 7 mois. Il a été rapporté des cas à début néonatal qui peuvent s'associer à d'autres types de crises et des spasmes tardifs, débutant après 1 an, jusqu'à l'âge de 5 ans [4, 17], mais il s'agit de formes distinctes du syndrome de West proprement dit.

Triade clinique

Elle repose sur la présence d'un type particulier de crises – les spasmes épileptiques – associé à une régression psychomotrice et à un tracé hypsarythmique à l'EEG.

Les *spasmes épileptiques* sont des contractions axiales brèves et brusques, d'une durée de 0,2 à 2 secondes, plus souvent en flexion qu'en extension, se répétant en salves séparées par un relâchement musculaire de 5 à 20 secondes. La contraction est soudaine et peut s'accompagner d'un pleur. Elle peut se limiter aux muscles du cou ou à une élévation des yeux. Une asymétrie des yeux, de la tête ou des membres, des automatismes, des mouvements nystagmoïdes orientent vers une lésion cérébrale. Au début, ils peuvent être isolés ou bien la contraction peut être progressive ce qui peut retarder le diagnostic ; cependant, le caractère répétitif du phénomène doit attirer l'attention. Les salves de spasmes sont pluriquotidiennes, survenant plus souvent la journée que durant le sommeil, et en particulier lors des phases de somnolence ou de réveil. Cependant, à l'interrogatoire, un quart des nourrissons ont d'autres types de crises, partielles ou généralisées, avant les premiers spasmes ou conjointement aux spasmes. Les crises qui précèdent les spasmes soit correspondent à un épisode aigu neurologique responsable de lésions cérébrales (ischémie, infection, traumatisme) pour 1 cas sur 3 avec survenue des spasmes dans un délai moyen de 6 mois, soit traduisent le début de l'épilepsie et les spasmes constituent un changement d'aspect clinique des crises. Au cours d'une épilepsie partielle à début précoce, par exemple symptomatique d'une dysplasie corticale focale, les spasmes apparaissent comme

une modification du type de crise au cours de l'évolution de l'épilepsie.

L'EEG intercritique caractéristique est l'*hypsarythmie*, caractérisée par une désorganisation du tracé de fond constitué d'ondes lentes, d'ondes aiguës et de pointes de grande amplitude, et dont l'amplitude, la topographie et la morphologie varient à chaque instant (Figure 13-10). Cet aspect est continu ou subcontinu à la veille et fragmenté en bouffée de quelques secondes au sommeil lent (Figure 13-11). Des hypsarythmies « atypiques » ou « modifiées » ont été décrites : les pointes peuvent être beaucoup plus synchrones, notamment chez l'enfant plus âgé. Les patients avec syndrome de West symptomatique n'ont habituellement pas une hypsarythmie typique : l'agyrie produit des rythmes rapides, l'hémimégalencéphalie et le syndrome d'Aicardi un tracé de *suppression-burst* asymétrique. Les ondes lentes focales sont observées dans la maladie de Bourneville et dans les porencéphalies. Près de 33 p. 100 des patients n'ont pas d'hypsarythmie typique. L'EEG au cours d'un spasme

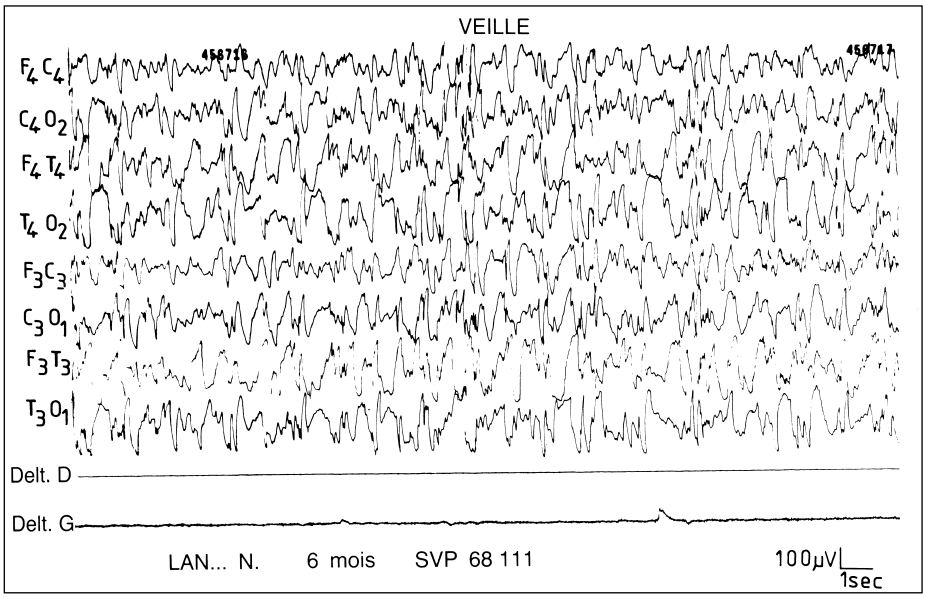


FIGURE 13-10. – Spasmes infantiles cryptogéniques. Hypsarythmie durant la veille comportant une activité continue diffuse de pointes, ondes lentes thêta et delta de grande amplitude et asynchrones.

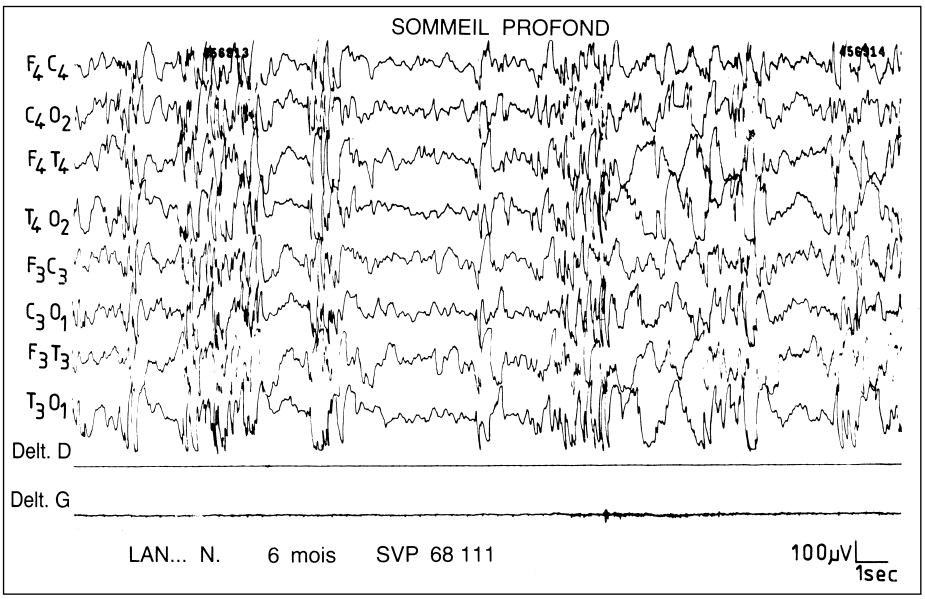


FIGURE 13-11. – Spasmes infantiles cryptogéniques. Hypsarythmie fractionnée durant le sommeil (même patient que Figure 13-10).

montre une activité rapide de bas voltage ou une onde lente de grande amplitude. Le point de départ du spasme épileptique n'est pas identifiable sur l'aspect EEG critique, aussi la présence d'un foyer intercritique et/ou de crises partielles prend toute son importance pour rechercher une origine focale à l'épilepsie.

La *régression psychomotrice* accompagne l'épilepsie et est présente dans 95 p. 100 des cas. L'analyse précise du développement psychomoteur en retraçant l'âge d'acquisition des étapes normales du développement est capitale. En effet, le développement psychomoteur avant les spasmes peut être normal ou non selon la cause. En cas d'anomalie du développement psychomoteur et/ou de l'examen clinique préexistante, on parle de syndrome de West non idiopathique. En cas de notion de régression, celle-ci peut précéder l'apparition des premiers spasmes. Elle peut être insidieuse, aisément méconnue si l'on ne prend pas soin de noter les étapes normales du développement. Elle prend toute sa signification lorsque les manifestations paroxystiques apparaissent. La détérioration psychomotrice affecte la préhension volontaire, le tonus axial et la poursuite oculaire, mais certains enfants continuent à faire des progrès qui sont cependant plus lents. Certains enfants sont grognons ou irritables lors de l'apparition des spasmes. La détérioration psychomotrice n'est pas corrélée à la fréquence des spasmes, mais à l'importance des anomalies intercritiques. En effet dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les enfants qui ont un syndrome de West sans hypsarythmie ont une régression moindre que ceux qui ont une hypsarythmie. Par conséquent l'hypsarythmie participe à la régression psychomotrice. Le type de trouble cognitif varie d'un enfant à l'autre. Celui qui prédomine au début de l'évolution reste prédominant par la suite. Il dépend de la localisation des lésions cérébrales ou des anomalies EEG prédominantes. Il est intéressant de se poser la question de l'impact cognitif de l'hypsarythmie et des spasmes durant quelques semaines chez un nourrisson, puisque certains enfants ont un développement psychomoteur ultérieur strictement normal. On ne peut donc uniquement stigmatiser l'impact des anomalies EEG sur le développement ultérieur et la cause de l'épilepsie est sûrement déterminante dans ce développement.

Évolution de l'épilepsie et pronostic cognitif

Ils sont difficiles à prévoir. Il convient d'appréhender l'épilepsie dans l'histoire de l'enfant : celle-ci survient chez un enfant au développement psychomoteur normal ou non, avec toute la difficulté d'être certain de la normalité de l'enfant lorsque l'épilepsie débute dans les premiers mois de vie. Un début très précoce, avant 3 mois, évoque fortement une origine symptomatique. Si l'interrogatoire et l'examen clinique orientent vers un trouble du développement, le pronostic cognitif est lié à ce trouble plutôt qu'à l'épilepsie elle-même. La cause de l'épilepsie, elle-même responsable d'un trouble du développement, est l'élément majeur concernant le devenir de l'épilepsie et le pronostic cognitif. La persistance de l'épilepsie sous la forme de spasmes pendant plusieurs années est associée à un retard mental. En 1958, la corticothérapie a révolutionné le traitement des spasmes avec 80 p. 100 de répondeurs [32]. Dans les formes symptomatiques, 50 p. 100 des enfants cessent de faire des spasmes après mise en route d'un traitement (vigabatrin ou stéroïdes) et l'hypsarythmie peut disparaître ou laisser place à des anomalies multifocales ou focales. Dans les formes cryptogéniques, la réponse au traitement est de 80 p. 100 avec une disparition de l'hypsarythmie. Après le syndrome de West, plus de 60 p. 100 des enfants développent une épilepsie qui peut être partielle ou généralisée, après une éventuelle période de rémission. La fréquence du syndrome de Lennox-Gastaut faisant suite à un syndrome de West a très nettement diminué au profit d'une épilepsie focale ou multifocale.

En dehors des syndromes de West idiopathiques et de quelques formes cryptogéniques, l'évolution cognitive est péjorative. Seuls 11 p. 100 des patients d'une série suivie sur 25 ans ont une intelligence normale [31]. Les troubles neuropsychiques (retard mental avec comportement psychotique et hyperkinésie) sont observés dans plus de 80 p. 100 des cas. Il est intéressant de noter que les enfants qui n'ont pas perdu le contact oculaire ont une meilleure évolution cognitive [15]. Les éléments reconnus comme étant de bon pronostic sont le développement normal avant les premiers spasmes et l'absence de régression psychomotrice importante, l'absence de cause reconnaissable, de signes neurologiques focaux et d'autres types de crises, et enfin la précocité du traitement et la rapidité de réponse à celui-ci [16].

Physiopathologie

La physiopathologie des spasmes infantiles est inconnue. Tout en ayant une étiologie variable (malformations, anomalies génétiques, maladies métaboliques, infection, anoxo-ischémie, etc.), les manifestations cliniques sont les mêmes et leur caractère âge-dépendant a fait suspecter une mise en jeu des structures sous-corticales lors des spasmes épileptiques. Les mécanismes en cause sont sûrement multiples. Une hypothèse est l'implication du CRH (*corticotropin-releasing hormone*), neurotransmetteur qui augmente la sécrétion de l'ACTH. L'ACTH et les glucocorticoïdes inhibent le métabolisme et la sécrétion du CRH par un mécanisme de feedback. Dans cette hypothèse, il est suggéré qu'un stress dans les premiers mois de vie augmente la synthèse et l'activité du CRH, responsable d'une hyperexcitabilité neuronale et de crises. Le nombre de récepteurs au CRH est maximal chez le nourrisson et diminue spontanément avec l'âge, ce qui pourrait être une éventuelle explication à l'arrêt spontané des spasmes. La réponse spectaculaire au traitement par l'ACTH supporte cette hypothèse du rôle du CRH dans la pathogénie des spasmes. Des modèles animaux de spasmes infantiles pourraient permettre d'étudier les mécanismes des spasmes mais aucun n'est vraiment convaincant.

Les spasmes correspondent à une contraction de la musculature axiale. Cette activité musculaire peut faire suite à l'activation de différentes régions du cortex ainsi que des structures sous-corticales, et en particulier celles impliquées dans le réflexe de Moro chez le nouveau-né, comme le tronc cérébral. En effet il n'y a pas de lésion du tronc cérébral dans la plupart des cas étudiés sur le plan neuropathologique. La production de spasmes épileptiques requiert donc un tronc cérébral fonctionnel. Les patients ayant des spasmes ont un dysfonctionnement cortical secondaire à une lésion corticale ou à une activité paroxystique diffuse

et continue. En effet, réséquer la lésion corticale à l'origine de l'épilepsie permet de faire disparaître l'épilepsie et l'hypsarythmie. Après callosotomie, l'hypsarythmie disparaît ce qui suggère son origine corticale. N'importe quelle lésion corticale focale ou multifocale, quelles que soient sa nature et sa topographie, peut produire ce type d'activité électroencéphalographique dans une tranche d'âge limitée. À cet âge une hyperexcitabilité pourrait être due à un excès de voies excitatrices qui caractérise la période de maturation cérébrale. Le caractère asynchrone des anomalies électroencéphalographiques de l'hypsarythmie se distingue des anomalies synchrones de pointes-ondes observées chez l'enfant plus grand. La maturation de la myéline qui se fait progressivement pourrait expliquer ces changements électroencéphalographiques. D'autre part, certaines structures comme le cortex prémoteur peuvent induire des manifestations stéréotypées qui ressemblent à un spasme.

Étiologie

Une cause est identifiée chez 75 p. 100 des enfants ayant des spasmes infantiles. Les principales étiologies sont les lésions anoxo-ischémiques, les syndromes neurocutanés, les erreurs innées du métabolisme, les infections anté- et postnatales, les hémorragies intracrâniennes et les causes génétiques. Les cas cryptogéniques diminuent en raison des progrès des techniques d'imagerie cérébrale, métaboliques et génétiques et représentent 9 à 15 p. 100. Le *syndrome de West idiopathique* est rare (5 à 10 p. 100 des cas) et est caractérisé par un développement normal avant l'apparition des spasmes incluant la préhension volontaire avant 5 mois. Les spasmes sont symétriques, l'hypsarythmie est typique et il y a une reprise de l'hypsarythmie entre chaque spasme. La détérioration cognitive est légère, sans perte du contact oculaire, et l'évolution est favorable [15].

Les *malformations cérébrales* représentent 30 p. 100 des cas si l'on inclut les syndromes neurocutanés. Les plus fréquentes sont l'agénésie du corps calleux d'étiologie diverse, en particulier le syndrome d'Aicardi, les polymicrogyries, les agyrie-pachygyries, l'hémimégalencéphalie, les dysplasies corticales focales et la schizencéphalie.

La *sclérose tubéreuse de Bourneville* (STB) est une cause fréquente de spasmes infantiles. Soixante à 80 p. 100 développent une épilepsie. Les spasmes infantiles s'observent chez 25 à 40 p. 100 des patients avec STB et inversement la STB représente 7 à 13 p. 100 des étiologies des spasmes. Ils sont souvent asymétriques et précédés de crises partielles. Le tracé intercritique est rarement hypsarythmique (Figure 13-12), mais comporte

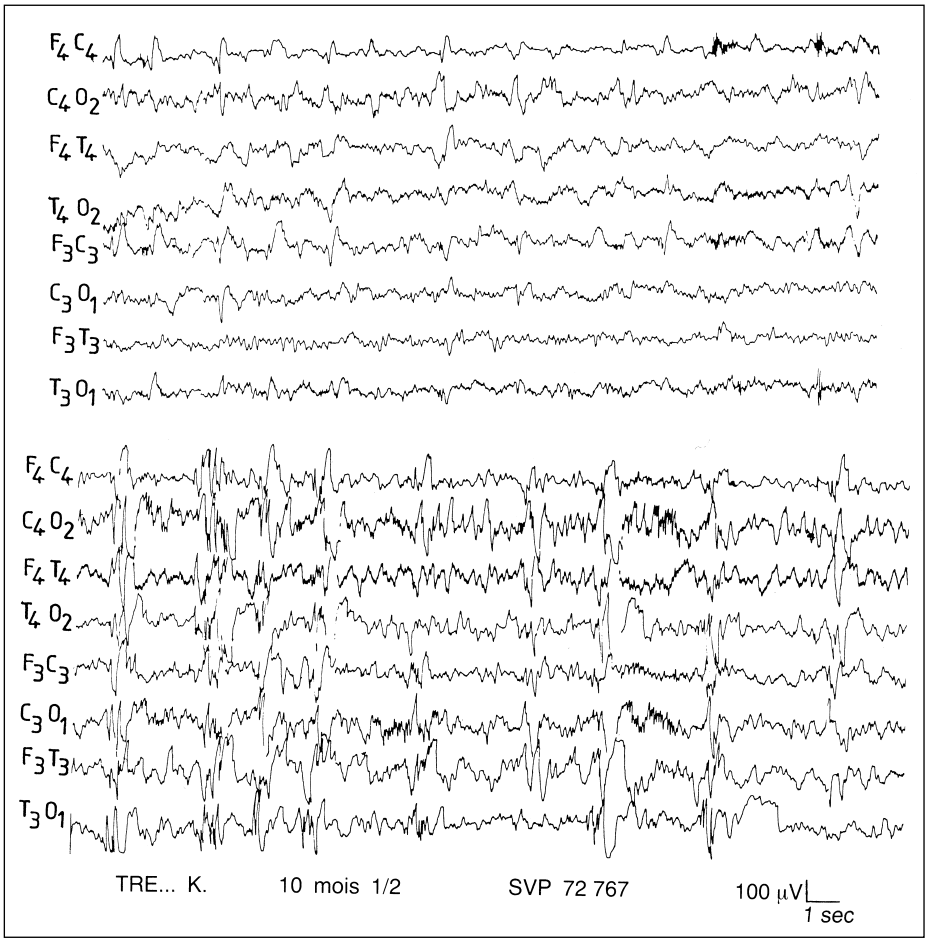


Figure 13-12. – Maladie de Bourneville avec spasmes infantiles à 10 mois et demi. Foyer de pointes droit durant la veille (en haut). Décharges bilatérales durant le sommeil (en bas).

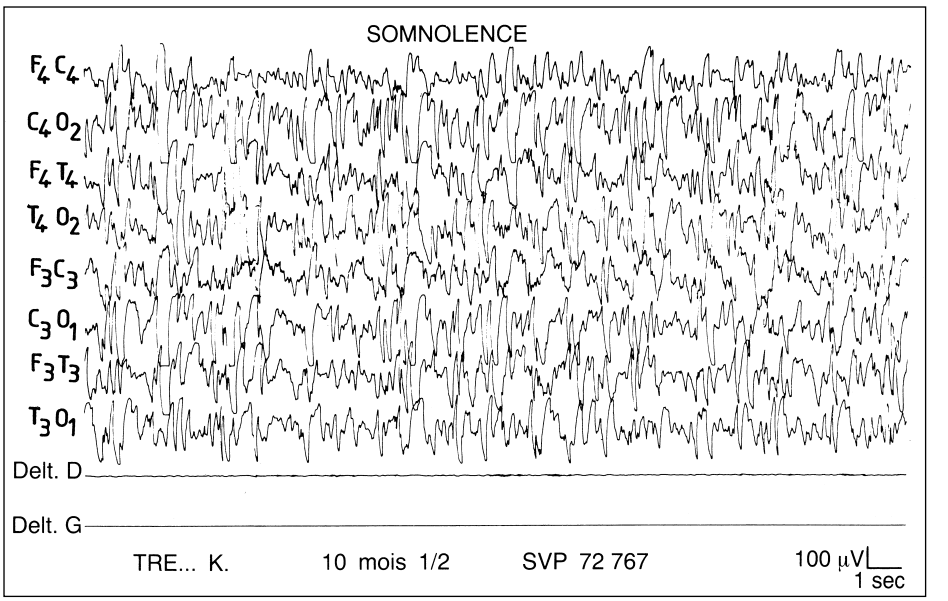


FIGURE 13-13. – Maladie de Bourneville avec spasmes infantiles (même patient que Figure 13-12). Hypersynchronie à l'endormissement donnant un aspect proche de celui de l'hypsarythmie de veille, du fait de l'abondance des ondes lentes produites par la somnolence.

des pointes focales ou multifocales avec une activation importante au sommeil (Figure 13-13). Un tuber unique est souvent lié à une épilepsie partielle. Le retard mental dépend du nombre et de la topographie des tubers, mais aussi de la sévérité de l'épilepsie. Jadis, plus de la moitié des enfants avec spasmes infantiles gardaient des traits autistiques, soit une incidence deux fois plus élevée que dans la population générale des enfants ayant des spasmes infantiles. Cette incidence a diminué avec l'utilisation du vigabtatrin (VGB) qui a permis un meilleur contrôle des spasmes. Les traits autistiques sont observés lorsqu'il y a association de tubers bilatéraux antérieurs et postérieurs [21].

Dans la *neurofibromatose*, l'incidence du syndrome de West est significativement plus élevée que dans la population générale, et l'évolution est le plus souvent favorable [30].

Dans le *syndrome d'Aicardi*, les spasmes débutent avant 3 mois dans plus de deux tiers des cas et sont précédés par des crises partielles. Les spasmes et le tracé intercritique sont asymétriques avec des bouffées périodiques de polypointes et d'ondes lentes de grande amplitude (Figure 13-14). Une décharge focale peut précéder une salve de spasmes. L'EEG intercritique est caractérisé dès la naissance par l'existence d'une asynergie interhémisphérique avec, sur un hémisphère, des bouffées périodiques de polypointes et ondes lentes de grande amplitude de 1 à 3 secondes. Au bout de quelques semaines, ces bouffées alternent avec des phases d'inactivité, puis l'EEG prend l'aspect d'une hypsarythmie modifiée. Les crises sont particulièrement résistantes au traitement.

Les spasmes sont très fréquents dans la *lissencéphalie*, beaucoup moins fréquents dans l'hétérotopie en bande. Ils sont précédés de crises partielles et des crises généralisées tonicocloniques peuvent survenir plus tard. L'EEG intercritique montre une activité ample, diffuse, thêta ou alpha qui devient discontinue au sommeil (Figure 13-15).

Dans l'*hémimégalencéphalie* et les *dysplasies corticales focales*, les spasmes sont précédés ou associés à des crises partielles. L'EEG montre des pointes triphasiques dans les dysplasies corticales focales (Figure 13-16) et parfois des aspects de *suppression-burst* dans les hémimégalencéphalies. L'épilepsie est souvent réfractaire au traitement médical.

Les *fœtopathies* sont des causes rares de spasmes infantiles et les *malformations vasculaires*, dont la maladie de Sturge-Weber, sont plus rares encore.

Toutes les *affections aiguës sévères* du cerveau (traumatisme, infections, désordres cardiocirculatoires ou cardiopathies) peuvent entraîner une épilepsie et une évolution vers des spasmes infantiles. L'ischémie périnatale est responsable d'environ 15 p. 100 des cas de syndrome de West.

Il existe des *causes chromosomiques*. Dans la trisomie 21, la prévalence des spasmes est de 2 à 5 p. 100, soit largement supérieure à celle de la population générale. L'évolution de l'épilepsie est variable selon les séries avec un risque accru de résistance si le traitement est débuté plus de 2 mois après les premiers spasmes, et un risque augmenté d'autisme [16]. L'association hypotonie, dysmorphie (microcéphalie, bosses frontales, paupières œdémateuses) et signes pyramidaux est observée en cas d'inversion-duplication du chromosome 15 ou d'hexasomie partielle du chromosome 15. La délétion 1p36 qui comporte des anomalies craniofaciales et un retard mental, voire une surdité, entraîne une épilepsie sévère, souvent un syndrome de West, quand il y a perte de la sous-unité β du canal potassique KCNAB2 [3]. Chez

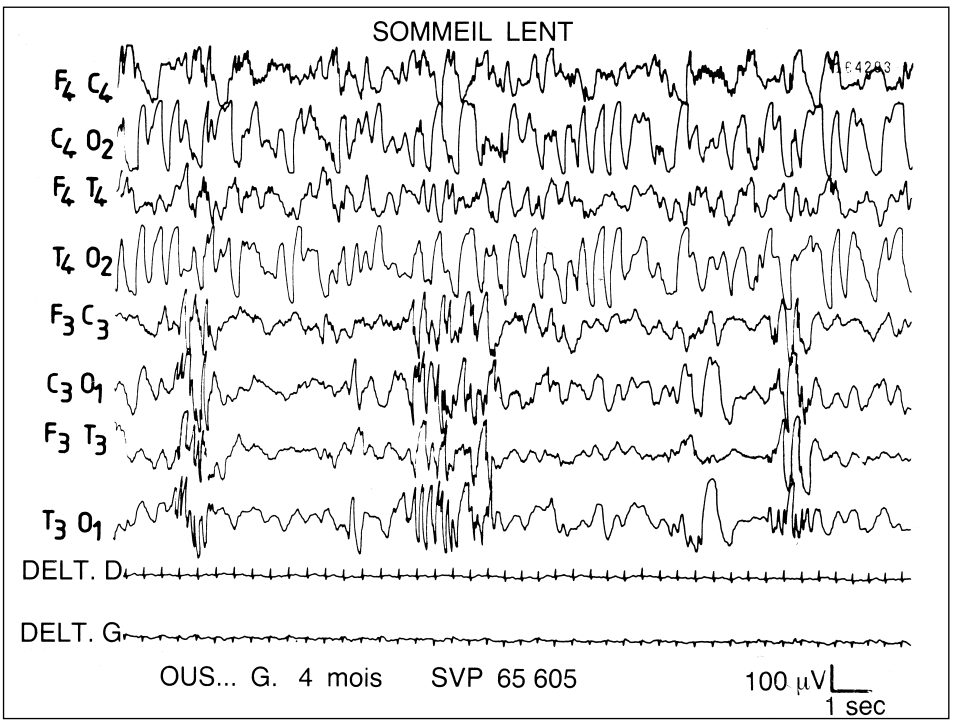


FIGURE 13-14. – Syndrome d'Aicardi. Tracé montrant l'asynergie des deux hémisphères (dit *split-brain*) avec d'un côté une activité ample paroxystique continue, de l'autre une activité discontinue.

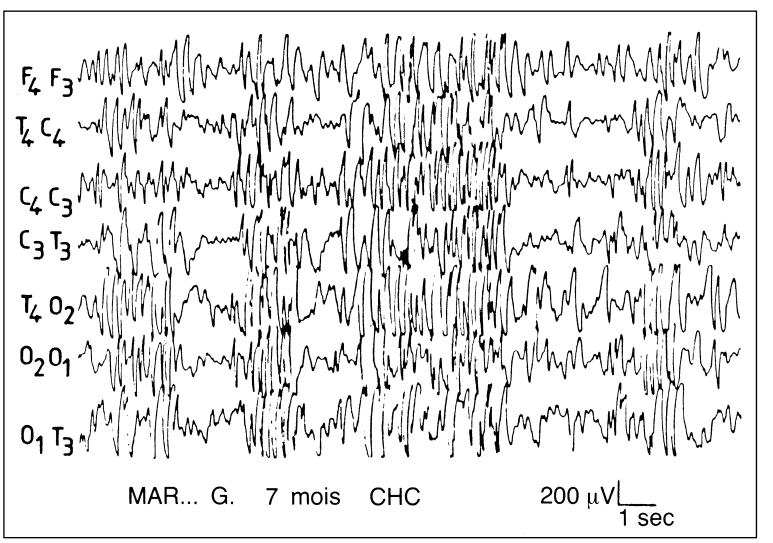


FIGURE 13-15. – Agyrie-pachygyrie. Activité intercritique de grande amplitude rythmique de fréquence a. Noter que l'amplitude a dû être réduite pour éviter la saturation.

le garçon, diverses mutations du gène *ARX* produisent des spasmes infantiles symptomatiques associés à une évolution clinique vers une dystonie généralisée sévère. Chez les filles, des mutations dans le gène *CDKL5* (*X-linked cyclin-dependent kinase-like 5*) sont responsables d'encéphalopathie épileptique sévère et précoce avec des spasmes infantiles au cours de l'évolution [4].

Le syndrome de Galloway-Mowat associe un syndrome néphrotique, un syndrome de West, une microcéphalie et un retard mental sévère. Le syndrome néphrotique débute habituellement avant 3 ans et est réfractaire à tout traitement. L'association d'un syndrome de West et d'une encéphalopathie congénitale avec atrophie progressive, œdème des pieds et atrophie optique correspond au syn-

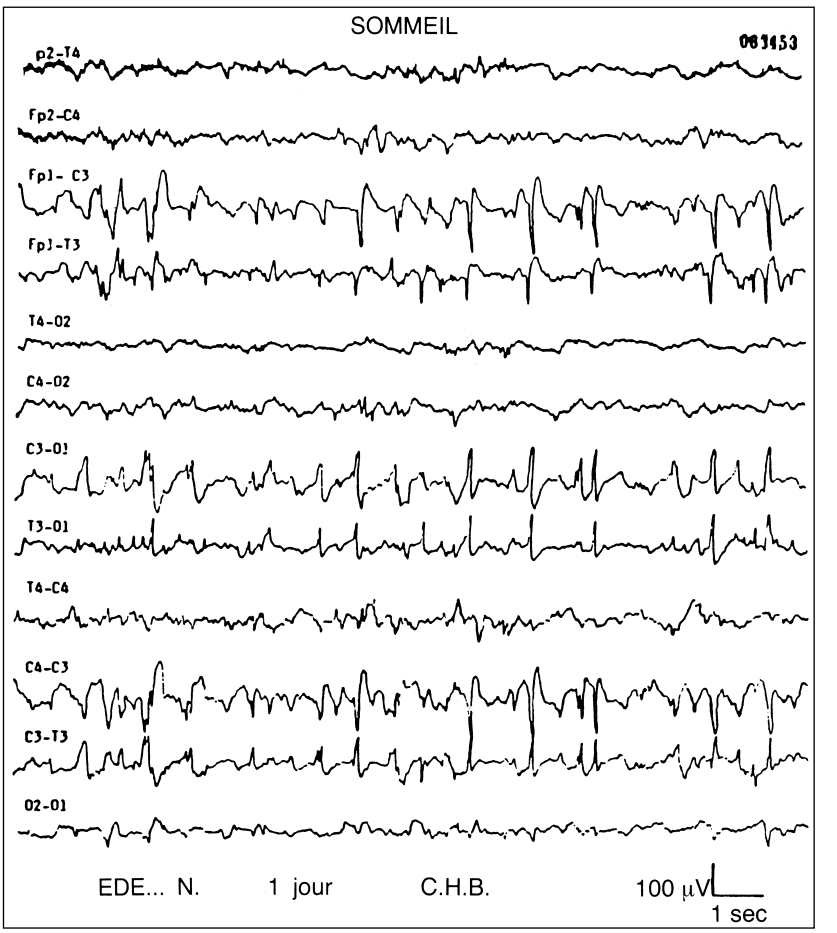


FIGURE 13-16. – Hémimégalencéphalie. Épilepsie partielle débutant à 1 jour. Pointes triphasiques unilatérales.

drome PEHO (*progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia, optic atrophy*), transmis sur un mode récessif autosomique (gène non connu).

Les *erreurs innées du métabolisme* sont une cause rare de syndrome de West. La maladie de Menkès, la phénylcétonurie et le déficit en tétrahydrobioptérine, les mitochondriopathies sont fréquemment associés à la survenue de spasmes infantiles.

SPASMES INFANTILES TARDIFS

Les spasmes épileptiques débutant après 1 an sont rares [17]. Les manifestations cliniques diffèrent des spasmes décrits dans le syndrome de West : début de la salve par une composante tonique de 2 à 5 secondes, ou par une myoclonie axiale. Il n'y a pas d'hypsarythmie et les anomalies intercritiques sont synchrones, localisées dans les régions temporales [17]. Les formes symptomatiques de cause postnatale sont majoritaires. Toutefois, ce type de crise – contraction axiale brève survenant en salve – peut correspondre à des crises partielles avec une implication des deux régions prémotrices.

TRAITEMENT

Le but du traitement est d'obtenir le contrôle prolongé des spasmes et la disparition de l'hypsarythmie. À la mise en route du traitement, l'enfant doit avoir un suivi rigoureux et régulier sur le plan clinique (recherche de spasmes à l'interrogatoire, évolution de l'examen neurologique, évolution cognitive, émergence d'une reprise du développement) et sur le plan électroencéphalographique avec la réalisation d'un tracé de sommeil régulièrement. Quel que soit le traitement de première intention, la disparition rapide des spasmes et de l'hypsarythmie est un facteur de bon pronostic. En revanche, la persistance de l'hypsarythmie après l'arrêt des spasmes est habituellement suivie d'une rechute des spasmes et incite à une modification thérapeutique ou à un suivi rapproché. En cas de persistance d'un foyer de pointes à distance de la guérison, une évolution vers une épilepsie partielle est à craindre et invite à une surveillance attentive.

Certains auteurs ont affirmé que le traitement ne modifiait pas le développement cognitif à long terme, mais cela ne tient pas compte de l'hétérogénéité étiologique du syndrome de West qui génère une grande diversité dans la réponse au traitement. Tous les traitements n'ont pas la même efficacité selon la cause. Par exemple dans la maladie de Bourneville, le vigabatrin est plus efficace que les corticoïdes sur les spasmes et a un impact favorable sur le développement psychomoteur [8].

• **Corticoïdes.** Une grande diversité de modalité de traitement a été proposée en termes de choix de produit

(prednisolone, ACTH de synthèse, ACTH naturelle, hydrocortisone), de dose et de durée de traitement. Néanmoins, il y a peu d'études comparatives. Sur les bases de l'analyse de la littérature, l'efficacité à court terme de l'ACTH est probable [28]. L'efficacité du traitement par corticoïdes dépend de la dose et de la forme galénique (meilleure efficacité de l'ACTH à fortes doses que de la prednisone, meilleure efficacité de l'ACTH à 100 UI qu'à 20 UI). L'efficacité varie également en fonction de la durée du traitement : de 32 p. 100 pour un traitement de moins de 1 mois à 87 p. 100 après 5-6 mois de traitement. Le taux de rechute varie de 33 à 56 p. 100. La rechute survient dans les 2 mois suivant la fin de la cure. Une deuxième cure est efficace dans 74 p. 100 des cas. Une meilleure récupération est observée dans les formes cryptogéniques que dans les formes symptomatiques. Les effets secondaires sont l'inconvénient majeur du traitement par corticoïdes, avec une incidence élevée pour l'ACTH de synthèse. L'hypertension artérielle, l'irritabilité, l'infection – parfois létale – et la pseudo-atrophie cérébrale sont les effets secondaires le plus souvent rapportés. Parmi les complications neuropsychiatriques, une agitation, une apathie ou une insomnie peuvent apparaître au cours de la deuxième et troisième semaine de traitement associée à une hypoactivité majeure du tracé EEG. L'évaluation prospective des fonctions psychomotrices montre une détérioration au bout de deux semaines avec une amélioration quelques semaines plus tard. La neuroradiologie montre un aspect de pseudo-atrophie qui apparaît une semaine après la mise en route du traitement et atteint son maximum en quatre semaines, pour ne disparaître que 3-4 mois après l'arrêt du traitement.

• **Vigabatrin.** L'efficacité de cette molécule a été démontrée en double aveugle contre placebo quelle que soit l'étiologie du syndrome de West [1]. En première intention, le VGB est plus efficace chez les patients traités avant l'âge de 3 mois que chez les plus âgés. Le taux de contrôle des spasmes avec le VGB en première intention dépend de l'étiologie, avec une meilleure efficacité dans la maladie de Bourneville et dans les dysplasies corticales focales. Dans les spasmes cryptogéniques, le taux de succès atteint 100 p. 100 si l'on associe les corticoïdes chez ceux qui n'ont pas répondu au VGB en monothérapie [38]. La supériorité au 14e jour des corticoïdes par rapport au VGB a été démontrée pour les spasmes et l'hypsarythmie (81 versus 56 p. 100) quelle que soit la cause, maladie de Bourneville exclue [26]. En cas d'inefficacité des corticoïdes ou du VGB, l'adjonction du VGB ou des corticoïdes permet de contrôler les spasmes dans respectivement 75 et 74 p. 100 des cas, de sorte que l'efficacité des deux thérapeutiques sur l'évolution des spasmes à l'âge de 14 mois est identique [27]. Le devenir cognitif sur analyse du Vineland est comparable pour les deux traitements, avec un meilleur score pour les enfants sans crise. Les effets secondaires du VGB à son introduction (irritabilité, insomnie, prise de poids) sont modérés, comparés à ceux des corticoïdes (HTA et même un décès par septicémie à 15 jours de traitement) [26]. Le problème est celui du risque de rétrécissement du champ visuel pour lequel le rôle des doses cumulatives a été démontré. Un hypersignal en T2 et en diffusion a été rapporté sur l'IRM dans les noyaux dentelés, les pallidums, le tronc cérébral postérieur qui est transitoire (maximum 3-6 mois après le début du traitement, disparition après le 12e mois) et asymptomatique [29]. La responsabilité du VGB est toutefois peu probable puisque les anomalies disparaissent même chez les patients laissés sous traitement [40].

• **Valproate de sodium.** Avant l'ère du VGB, des études ont rapporté une amélioration avec le valproate à des doses variant de 20 à 100 mg/kg/j. En cas de fortes doses, les effets secondaires à type d'hypotonie majeure et de mauvaise tolérance sont rapportés. La disparition des spasmes varie de 27 à 40 p. 100 des patients.

• Les **benzodiazépines** (nitrazépam, clobazam) peuvent entraîner un arrêt des spasmes à fortes doses avec des effets secondaires. L'incidence des rechutes est élevée.

• La **pyridoxine** à très fortes doses (1 à 2,4 g/j) permet le contrôle des spasmes dans 5 à 10 p. 100 des cas. Pour les nouveaux antiépileptiques (topiramate, felbamate, zonisamide, lévétiracétam) et le régime cétogène, la proportion de répondeurs reste faible et ces médicaments sont utilisés en adjonction lorsque l'épilepsie est pharmacorésistante.

• La **résection d'une lésion corticale focale** responsable de l'épilepsie peut permettre la guérison de l'épilepsie et l'amélioration du développement psychomoteur.

Stratégie thérapeutique

Elle dépend de l'accès aux médicaments, différent dans chaque pays. La réalisation d'une IRM cérébrale avant tout traitement est souhaitable mais ne doit pas retarder la mise en route du traitement. En France, le VGB est proposé en première intention à dose progressive (100 mg/kg/j la première semaine, voire 150 mg/kg/j la deuxième semaine). L'efficacité du traitement se mesure à la disparition des spasmes et de l'hypsarythmie. La disparition des spasmes avec hypsarythmie persistante est associée à une rechute des spasmes dans les semaines suivantes et doit donc être considérée comme un échec. En cas d'échec du VGB, un traitement par corticoïdes (hydrocortisone, 15 mg/kg/j pendant 15 jours) puis, en cas d'échec, l'ACTH (Synacthène® Retard, 0,025 à 0,05 mg/kg/j pendant 15 jours) est proposé en association. La durée du traitement par corticoïdes est variable selon les équipes ; en cas de bonne réponse, il est possible de prescrire une cure courte de 4 à 6 semaines. En raison du risque visuel du VGB, il est important de réduire la durée du traitement – arrêt du VGB en cas d'échec en association aux corticoïdes, arrêt du VGB au bout de quelques mois en l'absence de lésion focale. En revanche, une dysplasie focale ou une maladie de Bourneville demandent que le VGB soit donné plusieurs années pour prévenir une rechute parfois très sévère [23]. Il est important d'informer les parents sur la stratégie thérapeutique adoptée et la nécessité de faire disparaître les anomalies EEG pour atteindre la guérison.

Diagnostic différentiel

La triade du syndrome de West peut ne pas être complète. En cas de trouble du développement, les spasmes peuvent être difficiles à identifier s'ils se limitent à une

élévation des globes oculaires ou difficiles à distinguer d'accès d'opisthotonos en cas de tétraparésie spastique. Dans 16 p. 100 des cas, il n'y a pas de régression psychomotrice mais seulement un ralentissement des acquisitions. Dans 45 p. 100 des cas, il n'y a pas d'hypsarythmie mais presque tous les patients ont des anomalies paroxystiques focales, multifocales ou diffuses. Seuls 8 p. 100 des enfants ont un EEG normal au début ; il est possible d'exclure le syndrome de West si deux EEG de sommeil sont normaux à 15 jours d'intervalle. La nature épileptique des phénomènes moteurs peut être méconnue pendant plusieurs semaines et les spasmes sont pris pour des « coliques » ou un reflux gastro-œsophagien, en raison des pleurs associés. Certains phénomènes moteurs peuvent mimer des spasmes : le myoclonus bénin, mais l'EEG est normal au sommeil et l'épisode s'accompagne d'un artéfact de mouvement ; les secousses de l'hyperekplexia sont déclenchées par le tapotement de la racine du nez mais sont parfois difficiles à différencier de crises épileptiques ; le syndrome de Sandifer dans le reflux gastro-œsophagien ; la déviation tonique bénigne du regard ; la jactatio capitis ; le spasmus nutans ; les spasmes du sanglot ; et même les crises masturbatoires. Les spasmes épileptiques peuvent être difficiles à distinguer de myoclonies généralisées d'une épilepsie myoclonique du nourrisson, d'une erreur innée du métabolisme, mais l'analyse fine de l'EEG critique et intercritique est une aide précieuse au diagnostic.

Syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)

Décrit pour la première fois en 1978, le syndrome de Dravet est une entité épileptique complexe caractérisée par la présence de crises polymorphes et pharmacorésistantes associées à l'installation progressive de troubles cognitifs et de la personnalité [14]. Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence est évaluée à 1/30 000 à 1/40 000 ; elle représenterait environ 5 p. 100 des épilepsies débutant dans la première année de vie.

Description clinique

• **Phase initiale.** La maladie débute dans la première année de vie par des crises cloniques survenant en contexte subfébrile, souvent prolongées (durée supérieure à 10 min). Les crises peuvent évoluer vers un état de mal. Elles se répètent au cours des deux premières années, rythmées par les épisodes fébriles. L'immersion dans l'eau chaude peut également déclencher des crises par élévation de la température corporelle. Cependant des crises afébriles ou des myoclonies focales peuvent survenir au début de la maladie, puis être suivies de crises fébriles. La sémiologie des crises peut être soit clonique généralisée, soit clonique hémicorporelle, le côté atteint pouvant varier d'une crise à l'autre. Entre les épisodes, l'examen neurologique et le développement psychomoteur sont normaux, de même que l'imagerie cérébrale et le caryotype. Les EEG sont habituellement normaux. Cependant, quelques patients peuvent avoir une photosensibilité à la stimulation lumineuse intermittente (SLI) et un ralentissement thêta dans les régions centropariétales. Le diagnostic est suspecté assez tôt s'il y a des crises prolongées (supérieures à 10 min), unilatérales à bascule et des crises généralisées en contexte subfébrile.

• **Évolution entre 1 et 6 ans.** Concernant l'*épilepsie*, après l'âge de 2 ans les états de mal deviennent moins fréquents. D'autres types de crises peuvent apparaître :

– des myoclonies qui surviennent entre l'âge de 2 et 4 ans ; il s'agit en général de myoclonies massives se traduisant sur l'EEG par une bouffée de pointes-ondes ou des polypointes-ondes généralisées, parfois associées à des myoclonies segmentaires sans traduction EEG. Un petit nombre d'enfants ont une photosensibilité clinique associée à une autostimulation ;

– des absences atypiques avec souvent une composante myoclonique. La survenue de status d'absence est devenue moins fréquente qu'initialement rapportée ;

– des crises partielles dans 40 à 50 p. 100 des cas. Il s'agit souvent de crises partielles complexes, de description variable chez un même enfant, sans valeur localisatrice ;

– il peut persister des crises généralisées (cloniques ou tonicocloniques) en contexte subfébrile ou non, nocturnes ou diurnes. Elles peuvent être provoquées par le contact avec l'eau, y compris avec l'eau de mer, ou l'activité physique intense, sans que l'on sache si la fièvre modérée découverte après la crise est la cause ou la conséquence de la crise.

Des absences et des myoclonies massives sont observées chez la moitié des enfants environ. Elles ne doivent pas être attendues pour suspecter le diagnostic. En l'absence de myoclonies massives, certains auteurs parlent de forme « *borderline* » de syndrome de Dravet. Cependant il n'y a pas de différence en termes d'histoire initiale, de développement cognitif ultérieur et de type de mutations.

Parallèlement, sur l'EEG, l'activité de fond devient plus lente et moins bien organisée ; des anomalies paroxystiques apparaissent avec des bouffées de pointes-ondes généralisées survenant d'abord dans le sommeil, associées à des anomalies focales et multifocales, variables dans le temps. Une photosensibilité est observée chez moins de 10 p. 100 des enfants entre 3 mois et 5 ans et demi, et persiste chez seulement une minorité d'entre eux.

Le *développement psychomoteur dans la première année* semble normal mais on observe un retard à la mise en place du langage. On est ensuite frappé par la discordance entre le niveau de connaissance lexicale pour la dénomination et l'incapacité d'utiliser ce vocabulaire dans la vie courante, liée à une grande difficulté à construire des phrases. Les fonctions praxiques sont déficitaires et cela est noté tôt par les parents qui constatent l'absence de jeux de construction et de dessin. On observe des difficultés visuomotrices ; l'apparition de la dominance manuelle est retardée. À l'examen clinique, on note fréquemment une ataxie, des ROT (réflexes ostéotendineux) vifs et parfois un tremblement. La croissance du périmètre crânien est normale. Le contact oculaire est souvent difficile à établir. On observe fréquemment un trouble du comportement de type hyperactivité, troubles de l'attention, hyperdistractibilité, une familiarité excessive et/ou une impulsivité.

• **Évolution à long terme.** D'une manière générale, après une phase active de l'épilepsie dans les premières

années, il y a une tendance à la stabilisation voire à la diminution de la fréquence des crises. S'ils étaient présents, les accès myocloniques et les absences atypiques tendent à s'estomper progressivement. Il persiste des crises tonicocloniques généralisées, parfois partielles, plus rarement toniques nocturnes ou diurnes dont la fréquence diminue avec le temps. Les états de mal sont nettement moins fréquents à l'adolescence.

L'évolution cognitive est marquée par l'installation d'un retard mental sévère confirmé par les échelles d'intelligence de Wechsler. Le langage peut être acquis, mais est souvent fruste. La démarche reste ataxique. Les adultes sont rarement autonomes dans leur vie quotidienne. Il n'y a pas de dégradation cognitive dans le temps. Quelques rares enfants ont un développement cognitif meilleur avec accès à des apprentissages académiques (lecture, calcul). Cependant, peu d'études dans la littérature portent sur les aspects cognitifs de ces enfants. On note toutefois un ralentissement plus précoce du développement psychomoteur chez les enfants qui ont eu des crises fréquentes dans les deux premières années [41]. Toutefois leur évolution s'est faite vers une déficience intellectuelle sévère avec cependant, pour certains, une meilleure préservation du langage.

Par ailleurs, une fréquence accrue de mort subite inexpliquée survenant dans près de 15 p. 100 des cas a été observée. Leur mécanisme demeure mal connu mais elles pourraient survenir au décours d'une crise dans le sommeil ou être dues à des troubles du rythme cardiaque.

Aspects génétiques

Si le syndrome de Dravet est presque toujours sporadique, la présence d'un pourcentage d'antécédents familiaux d'épilepsie aux alentour de 25 p. 100 plaide en faveur d'une composante génétique. En 2001, les premiers cas de mutations du gène *SCN1A* codant une sous-unité d'un canal sodique ont été identifiés ; ces mutations sont retrouvées actuellement chez 60 à 80 p. 100 des enfants [12]. Différentes mutations sont mises en évidence. Les plus fréquentes entraînent une substitution d'un acide aminé. D'autres entraînent l'introduction d'un codon stop (mutations non-sens, mutations entraînant une altération de *splice sites*, délétion ou insertion entraînant une modification du cadre de lecture). Dans quelques cas sans mutation dans *SCN1A*, des microarrangements dans le gène ont pu être mis en évidence récemment : la délétion de tout le gène est l'anomalie la plus fréquemment observée, mais d'autres réarrangements sont possibles. Ces mutations surviennent de novo dans 95 p. 100 des cas. Il n'y a pas de différence phénotypique selon le type de mutation (*missense*, non-sens, etc.).

Récemment, des mutations germinales et somatiques de *SCN1A* ont été rapportées chez des parents asymptomatiques ou avec un phénotype atténué (GEFS+, convulsions fébriles simples, voire asymptomatiques) qui ont eu un enfant atteint de syndrome de Dravet. Le conseil génétique est complexe dans ces cas. Les mutations *SCN1A* entraînent une diminution du fonctionnement des canaux sodiques voltage-dépendants de type 1, surtout dans les interneurones GABAergiques et très peu dans les cellules pyramidales [42]. Cela permet probablement de mieux comprendre certaines observations concernant la thérapeutique. Par exemple, la lamotrigine qui bloque les canaux sodiques n'est pas efficace sur cette épilepsie car elle affecte fortement l'inhibition via le blocage des interneurones GABAergiques déjà affectés. En revanche, l'utilisation de benzodiazépines est intéressante via l'augmentation de la transmission GABAergique, déficitaire en cas de mutations *SCN1A*. Les canaux sodiques voltage-dépendants de type 1 sont fortement représentés dans les cellules de Purkinje et jouent un rôle majeur dans l'excitabilité de ces cellules. Leur dysfonctionnement en cas de mutation *SCN1A* peut expliquer l'ataxie observée très fréquemment chez ces enfants [22].

Aspects diagnostiques

Un diagnostic précoce avant l'âge de 1 an est difficile mais possible et a des implications thérapeutiques, en particulier pour éviter certains médicaments potentiellement aggravants et diminuer l'impact des crises longues et cyanosantes. Il convient de suspecter le diagnostic avant l'apparition des autres types de crises. Certains critères électrocliniques sont en faveur du diagnostic : âge de la première crise avant 7 mois, durée d'une crise de plus de 10 minutes, plus de 5 crises avant 1 an et bien sûr présence de myoclonies et des caractéristiques EEG [20].

L'étude génétique prend une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostique, mais ne doit pas faire oublier que ces mutations sont inconstantes dans le syndrome de Dravet et peuvent être au contraire présentes dans d'autres types d'épilepsie. C'est l'évolution clinique et en particulier cognitive qui confirmera le diagnostic.

Parmi les principaux diagnostics différentiels, on peut citer :

– les convulsions fébriles simples, rapidement écartées devant le caractère précoce, prolongé, volontiers unilatéral et le plus souvent avec une très faible élévation de la température ;

– un diagnostic d'épilepsie partielle, qui peut être suspecté devant une crise hémicorporelle surtout en l'absence de fièvre. En l'absence de certitude d'une lésion focale en cause, il est préférable de privilégier le valproate à la carbamazépine comme traitement initial ;

– d'autres épilepsies du nourrisson avec myoclonies : épilepsie myoclonique du nourrisson ; épilepsie myoclono-astatique ; épilepsies myocloniques progressives ; épilepsies myocloniques au cours des encéphalopathies fixées (anomalies chromosomiques telles que le syndrome d'Angelman, encéphalopathies anoxo-ischémiques, etc.) ;

– quelques observations isolées de cytopathie mitochondriale ont été décrites, pouvant se manifester à la phase initiale par un tableau proche du syndrome de Dravet.

Traitement

L'épilepsie dans le syndrome de Dravet est réfractaire, peu sensible aux antiépileptiques et plus souvent sévère. Le contrôle complet des crises n'est pas un objectif réaliste et n'est obtenu que dans une petite proportion des cas. Certains médicaments sont susceptibles d'aggraver cette affection : carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine [19], phénobarbital et phénytoïne. Dans la

première année de vie, l'objectif est d'éviter les crises prolongées. En cas de crise, il est souhaitable d'utiliser une benzodiazépine en intrarectal (à bonne dose et répétée si nécessaire) pour faire céder la crise le plus rapidement possible et donc éviter l'escalade thérapeutique. Devant un état de mal il est conseillé d'utiliser plutôt les benzodiazépines en intraveineux que les barbituriques, parfois mal tolérés. En milieu hospitalier, il est préférable de faire une titration IV de la dose de benzodiazépine plutôt qu'utiliser la voie rectale, réservée à l'administration extrahospitalière.

Dans la première année, le choix thérapeutique s'oriente tout d'abord vers le valproate de sodium. L'adjonction au valproate de l'association stiripentol-clobazam [9] s'est révélée efficace en réduisant la fréquence des états de mal et le caractère cyanosant des crises. Le topiramate permet également une réduction de la fréquence des crises, en particulier chez l'enfant un peu plus grand mais à des doses restant à préciser [11]. Il sera difficile d'apprécier les effets secondaires sur le langage pour ces enfants déjà déficitaires dans ce domaine. Chez les enfants de plus de 3 ans, le lévitiracétam permet également une réduction de la fréquence des crises [33]. Chez l'enfant plus grand, l'utilisation du phénobarbital permet de diminuer le caractère prolongé des crises.

Épilepsie partielle migrante

Ce syndrome épileptique rare, rapporté pour la première fois en 1995 [11], est une encéphalopathie épileptique débutant avant 6 mois et évoluant vers des crises partielles subcontinues qui migrent d'une région à l'autre du cortex, associées à une détérioration psychomotrice majeure. L'âge de début varie entre la première semaine de vie et 7 mois, avec un âge moyen de 3 mois. Les crises peuvent être peu fréquentes au début, puis leur fréquence augmente avec le temps. Elles se caractérisent par des manifestations motrices et neurovégétatives, avec une généralisation secondaire chez la moitié des patients au cours de l'évolution. L'observation clinique et EEG-vidéo met en évidence des manifestations cliniques variées rendant compte des différentes régions impliquées par les décharges critiques successives : déviation latérale de la tête et des yeux, secousses latérales des yeux, regard fixe, secousses cloniques des paupières, hypertonie ou clonies d'un membre ou d'un hémicorps, mâchonnement, apnées, érythrose faciale, cyanose, salivation. Les décharges critiques sont caractérisées par une activité thêta rythmique commençant dans une région et s'étendant progressivement aux régions voisines tout en diminuant de fréquence. Les crises successives peuvent se superposer, une crise débutant avant la fin de la précédente. Il en résulte une activité critique continue et migrante, réalisant un aspect complexe d'état de mal épileptique. Les décharges critiques sont corrélées avec la sémiologie clinique. Les crises partielles durent plusieurs minutes et sont plus longues que les crises partielles habituelles du nourrisson. À la fin de la première année de vie, les crises surviennent en orages qui durent plusieurs semaines au cours desquels s'associe une détérioration cognitive. Les myoclonies sont rares et les spasmes épileptiques exceptionnels. L'examen neurologique est caractérisé par une grande hypotonie axiale, une hypersalivation, des difficultés de déglutition, une absence de préhension volontaire, la présence d'un contact oculaire lorsque les crises sont moins fréquentes. Il n'y a pas de caractéristique particulière de l'EEG intercritique sinon une activité de fond ralentie, avec une asymétrie fluctuante, voire des pointes multifocales sans activation par le sommeil. Dans les périodes sans crises, le cycle veille-sommeil est identifiable mais les fuseaux sont rares et asymétriques. Le bilan étiologique est négatif. L'IRM cérébrale ne met pas en évidence de malformation corticale. Il n'y a pas de cas familial ni de consanguinité rapportée. Aucune mutation dans les gènes des canaux potassiques (*KCNQ2*, *KCNQ3*), sodiques (*SCN1A*, *SCN2A*) et chlore (*CLCN2*) n'a été mise en évidence.

L'évolution est marquée par une microcéphalie acquise. L'épilepsie est pharmacorésistante : les antiépileptiques et les corticoïdes sont inefficaces. Certains enfants meurent avant la fin de la première année de vie de crises particulièrement fréquentes et de détresse respiratoire. Dans de rares cas, les crises ont pu être contrôlées par de fortes doses de benzodiazépines associées au stiripentol ou par les bromures. Dans un cas, le lévétiracétam a permis une amélioration spectaculaire de l'épilepsie. Dans la stratégie thérapeutique, il faut savoir tenir compte du risque des effets secondaires des benzodiazépines (majoration de l'hypotonie, salivation, troubles de la déglutition) chez ces enfants déjà fragiles. La recherche d'une étiologie est capitale, même si malgré des bilans exhaustifs aucune cause n'a pu être identifiée à ce jour.

Épilepsies idiopathiques

Les épilepsies idiopathiques du nourrisson sont des syndromes rares. Il convient d'être prudent pour affirmer ces diagnostics et l'évolution favorable avec un développement psychomoteur normal est souvent un élément important du syndrome.

Crises partielles idiopathiques

Il s'agit d'un syndrome rare, dont le cadre nosologique a été difficile à établir ; la première description date de 1963, mais ce n'est qu'en 2001 qu'il a été intégré à la classification internationale de l'épilepsie. Actuellement, trois principaux syndromes sont reconnus : les convulsions infantiles bénignes familiales, les convulsions bénignes non familiales, les crises partielles bénignes du nourrisson avec pointes au vertex dans le sommeil.

Crises infantiles bénignes familiales ou non familiales

Watanabe, en 1987 [39], a reporté, sur une population de nourrissons sans antécédent familial ni personnel, des crises partielles d'évolution bénigne survenant sans facteur déclenchant. Ce tableau a par la suite été confirmé par d'autres équipes. Parallèlement, un tableau similaire est décrit dans plusieurs familles, avec un arbre généalogique évoquant une transmission autosomique dominante [37].

Les crises surviennent entre l'âge de 4 et 8 mois (âge extrême 3 à 20 mois), chez des enfants avec un dévelop-

pement psychomoteur normal, sans aucun facteur déclenchant ; elles se groupent, répétées plusieurs fois dans la journée et pouvant même être très nombreuses durant 2-3 jours ; malgré une grande fréquence de crises, l'état neurologique et l'EEG intercritique restent normaux ou subnormaux, de même que l'imagerie.

La sémiologie électroclinique est souvent difficile à préciser, l'entourage ayant noté des secousses généralisées, mais seul l'enregistrement révèle le caractère secondairement généralisé, de courte durée. Certaines crises sont clairement focales, tant dans les cas familiaux que sporadiques, avec cependant quelques signes distinctifs rapportés par certains auteurs :

– dans les cas sporadiques, la description la plus classique comprend un arrêt d'activité, une rupture de contact, des automatismes, des signes neurovégétatifs, avec peu de manifestations motrices ; elle se traduit sur l'EEG par une décharge focale située fréquemment dans les régions temporales. Le tracé intercritique est généralement normal ;

– dans les formes familiales, les crises se manifestent par un arrêt d'activité, une déviation de la tête et des yeux, une hypertonie, une cyanose, des secousses unilatérales avec ou sans généralisation secondaire. Sur l'EEG, on observe une décharge focale caractérisée par des rythmes recrutants prédominant dans les régions pariéto-occipitales ; le tracé intercritique montre une organisation normale, avec parfois des ondes lentes et des pointes dans les régions pariéto-occipitales qui disparaissent à distance des crises.

Crises partielles bénignes du nourrisson avec pointes sur le vertex dans le sommeil

Ce syndrome est reconnu depuis peu [6] et il se distingue des convulsions infantiles bénignes par plusieurs points :

– le début est plus tardif, avec un âge moyen de 9,9 mois (3 à 20 mois) ;

– les crises surviennent de façon sporadique (de plusieurs par jour à 2 par 6 mois) ;

– un élément important du diagnostic est la présence sur l'EEG intercritique de pointes sur le vertex enregistrées dans le sommeil. Ces pointes de petite taille peuvent être méconnues si elles ne sont pas recherchées avec attention.

Les arbres généalogiques évoquent une transmission autosomique dominante.

Ces crises cessent vers l'âge de 3-4 ans avec ou sans traitement, et l'évolution neuropsychologique est favorable.

Aspects génétiques

Dans les convulsions infantiles bénignes familiales, des études de liaison ont permis d'identifier plusieurs locus : dans la région 19q, la région 16p et le chromosome 2. Aucun gène n'a été identifié à ce jour. En revanche, l'étude des gènes *KCNQ2* et *KCNQ3* des convulsions néonatales bénignes a permis d'écarter leur implication et de confirmer la nature distincte des deux entités. Dans plusieurs familles, les convulsions infantiles bénignes sont marquées par la survenue de mouvements choréo-athétosiques paroxystiques dans l'enfance ou à l'adolescence. Le syndrome des convulsions infantiles et choréo-athétose est autosomique dominant, lié à la région péricentromérique du chromosome 16p12-q12 [34]. Ces mouvements sont habituellement d'évolution bénigne et répondent bien à un traitement par carbamazépine, mais peuvent justifier de proposer un suivi clinique à long terme. Des convulsions infantiles bénignes familiales associées à une migraine hémiplégique ont été rapportées dans une seule famille présentant une mutation dans ATP1a2 qui code la sous-unité α de la Na^+K^+-ATPase [36].

Aspects diagnostiques

Dans les formes autosomiques dominantes la présence d'antécédents familiaux apporte une aide précieuse, alors que dans les cas sporadiques le diagnostic ne peut être que de présomption, confirmé par l'évolution ultérieure. Les études génétiques ne sont pas actuellement réalisées en pratique courante, et ne peuvent être utilisées comme outil diagnostique. Le diagnostic différentiel se pose principalement avec des crises occasionnelles (en particulier associées à une gastroentérite) mais également avec des épilepsies partielles cryptogéniques ou symptomatiques ; par ailleurs, d'autres étiologies telles que des anomalies chromosomiques peuvent mimer à leur début des convulsions bénignes. En cas de début précoce, des formes frontières avec les convulsions néonatales bénignes peuvent être discutées.

Traitement et évolution

L'évolution est en règle favorable sur le plan des crises et de l'évolution neuropsychologique.

Un traitement par valproate de sodium est cependant généralement prescrit pour quelques mois en raison de la fréquence des crises ; le pourcentage d'épilepsie à long terme n'est pas supérieur à celui de la population générale.

Le pronostic cognitif est généralement considéré comme satisfaisant ; cependant, peu de données précises sont disponibles sur l'évolution neuropsychologique à long terme.

Épilepsie myoclonique du nourrisson

Décrite par Dravet et Bureau en 1981, l'épilepsie myoclonique « bénigne » du nourrisson (EMN) a été intégrée dans la classification internationale des épilepsies en 1989 dans la catégorie des épilepsies généralisées idiopathiques [13], en retirant toutefois le qualificatif « bénin ». Actuellement, plus de 100 cas ont été décrits. Ce syndrome est caractérisé par des myoclonies comme unique type de crises débutant entre l'âge de 6 mois et 3 ans (âge moyen 12 mois) [2], chez un enfant avec un développement psychomoteur et un examen clinique normaux. Ces myoclonies peuvent être associées à des convulsions fébriles dans environ 20 p. 100 des cas, ainsi qu'à des antécédents familiaux d'épilepsie. Les crises surviennent de façon pluriquotidienne, parfois en séries ; elles touchent préférentiellement la partie supérieure du corps et peuvent être responsables de chute dans 18 p. 100 des cas. Un caractère réflexe est retrouvé chez 30 p. 100 des enfants, déclenché le plus souvent par un stimulus sonore ou tactile [2]. L'épilepsie myoclonique réflexe du nour-

risson, initialement considérée comme une entité à part, semble actuellement plutôt correspondre à une forme clinique de la maladie.

L'EEG montre une organisation satisfaisante dans la veille et le sommeil ; les anomalies paroxystiques intercritiques (pointes-ondes ou polypointes-ondes) sont peu fréquentes, présentes dans un tiers des cas. Les myoclonies se traduisent par une bouffée de pointes-ondes ou polypointes-ondes. Elles peuvent être enregistrées dans le sommeil, dans environ deux tiers des cas. La photosensibilité est rare. Le diagnostic repose sur des critères électrocliniques, aucune anomalie génétique ni aucune autre étiologie n'ayant pu être identifiée à ce jour.

D'autres étiologies d'épilepsie myoclonique débutant chez le nourrisson peuvent être discutées :

– dans le syndrome de Dravet, les myoclonies sont rarement au premier plan à la phase initiale de la maladie ;

– l'épilepsie myoclono-astatique débute après 2 ans, les myoclonies sont plus tardives et associées à d'autres types de crises ;

– les épilepsies myocloniques progressives dans le cadre de maladies métaboliques (céroïde lipofuscinose, autres maladies lysosomales, cytopathie mitochondriale, etc.) ;

– les épilepsies myocloniques des encéphalopathies non progressives (exemple des anomalies chromosomiques telles que le syndrome d'Angelman ou des encéphalopathies post anoxiques…). Elles surviennent dans un contexte différent, chez des enfants présentant un retard psychomoteur, un examen neurologique anormal et un tracé de fond altéré.

Le pronostic dans l'EMN est considéré généralement comme favorable. Toutefois, une survenue précoce avant 1 an, l'apparition de polypointes à l'EEG sont des facteurs de risque de pharmacorésistance, voire d'encéphalopathie épileptique. Un traitement antiépileptique est cependant indiqué en raison de la fréquence des crises et du risque de chutes ; par ailleurs, il pourrait y avoir un lien entre le délai de traitement et le pronostic à long terme. Le traitement de première intention est le valproate de sodium, efficace dans plus de 80 p. 100 des cas. En cas de persistance des myoclonies, une autre molécule (benzodiazépines, lamotrigine, etc.) peut être associée.

Alors que les myoclonies disparaissent dans presque tous les cas, avec un délai moyen d'arrêt des crises inférieur à 1 an, d'autres types de crises peuvent survenir à distance chez environ 20 p. 100 des enfants : convulsions fébriles, crises tonicocloniques généralisées, autres épilepsies myocloniques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie myoclono-astatique).

Sur l'EEG, des anomalies intercritiques persistent à l'âge de 7 ans dans près de 30 à 40 p. 100 des cas [2] ; il s'agit le plus souvent de pointe-ondes généralisées mais parfois également d'anomalies focales ou multifocales à prédominance frontale.

L'évolution cognitive à long terme est généralement satisfaisante, avec un quotient intellectuel normal dans 85 p. 100 des cas ; en cas de retard mental, celui-ci est le plus souvent léger.

Ces données évolutives justifient donc de recommander un suivi clinique à long terme.

ÉPILEPSIES NON SYNDROMIQUES

Épilepsies partielles non idiopathiques (symptomatiques et cryptogéniques)

Elles sont caractérisées par des crises exclusivement partielles, du moins pendant une certaine durée de l'évolution, associées ou non à des anomalies corticales spécifiques à l'IRM. Selon les études, la prévalence des épilepsies partielles symptomatiques varie de 8 à 28 p. 100 des épilepsies débutant avant 5 ans et celle des syndromes de West varie de 15 à 48 p. 100.

Sémiologie des crises

La sémiologie des crises partielles est fonction des régions impliquées dans la genèse et la propagation de la décharge critique. Il est capital de décrire et d'enregistrer en EEG-vidéo les crises et d'analyser l'EEG critique et intercritique pour mettre en évidence le point de départ des crises et définir une zone épileptogène.

Un problème particulier est posé par les *spasmes épileptiques* qui peuvent être la manifestation clinique d'une épilepsie partielle. La reconnaissance du caractère focal de l'épilepsie est importante pour les décisions thérapeutiques. L'arrêt des spasmes après résection d'une lésion corticale focale dans un syndrome de West est en faveur d'une origine focale de l'épilepsie. En effet, les spasmes épileptiques sont souvent la manifestation initiale ou observée transitoirement au cours des épilepsies partielles dues à une dysplasie corticale focale [25]. Environ un tiers des enfants avec une épilepsie partielle symptomatique débutant avant 2 ans présentent des spasmes infantiles au début. Dans les spasmes infantiles cryptogéniques, des zones d'hypométabolisme focal sont souvent détectées et pourraient correspondre à des lésions dysplasiques. De ce point de vue, un traitement efficace des spasmes infantiles réfractaires par résection de microdysgénésies localisées par la tomographie par émission de positons (TEP) a été rapporté [10]. Cependant, les zones d'hypométabolisme présentes au début du syndrome de West peuvent disparaître lors de la disparition des spasmes.

Les *spasmes périodiques* sont un type particulier d'épilepsie focale caractérisé par une manifestation clinique ou une décharge critique focale, suivie par une série de spasmes bilatéraux et asymétriques survenant de façon périodique. L'EEG intercritique met en évidence des décharges focales ou multifocales mais pas d'hypsarythmie. L'EEG critique montre une onde lente surchargée de rythmes rapides à 15-25 Hz. La plupart des cas sont symptomatiques.

Les crises partielles peuvent se combiner avec des spasmes épileptiques dans le cadre d'un syndrome de West (*voir* plus haut).

Crises partielles associées à des lésions sous-corticales

Les *crises gélastiques* à début précoce, associées à un *hamartome hypothalamique*, constituent un syndrome épileptique rare mais bien reconnu, souvent associé à une puberté précoce. Les crises gélastiques sont caractérisées par un rire sardonique et grinçant. Elles commencent pen-

dant la petite enfance, voire en période néonatale. Elles sont brèves mais très fréquentes. Au cours du temps la fréquence des crises augmente et d'autres types de crises apparaissent. Les crises gélastiques peuvent être suivies de crises partielles plus complexes ou de généralisation secondaire. Il s'agit d'une épilepsie le plus souvent pharmacorésistante. Au cours de l'évolution, une détérioration cognitive apparaît ainsi que des troubles du comportement. L'EEG intercritique met en évidence des pointes frontales ou temporales ou des pointes-ondes généralisées. La neurophysiologie et l'imagerie, en particulier fonctionnelle, ont confirmé l'origine intra-hamartomateuse des décharges épileptiques. Un traitement chirurgical par déconnexion de l'hamartome ou par radiochirurgie peut permettre le contrôle des crises. L'arrêt des crises est différé lors du traitement par radiochirurgie, avec une amélioration attendue 2 ans après le traitement. Ce traitement apparaît plus adapté pour les hamartomes de petite taille. Cependant, certains patients ne sont pas guéris par la résection totale ou la déconnexion de l'hamartome hypothalamique.

Il a été rapporté des observations d'épisodes pluriquotidiens d'hémispasme facial gauche, déviation latérale de la tête et des yeux, secousses nystagmiques, dysfonction végétative avec maintien de la conscience. Ces manifestations débutent en période néonatale et sont pharmacorésistantes. L'EEG critique et intercritique est dépourvu d'anomalies. La neuro-imagerie met en évidence une lésion de l'hémisphère cérébelleux et du pédoncule cérébelleux moyen. L'EEG critique au moyen d'électrodes in situ montre la présence de décharges critiques. La résection chirurgicale de la lésion permet l'arrêt des crises.

EEG dans les épilepsies partielles symptomatiques

L'activité de fond intercritique est habituellement lente et mal organisée. L'EEG de sommeil révèle également une organisation anormale avec une carence d'éléments physiologique en stade 2. Les EEG intercritiques montrent souvent des décharges paroxystiques de pointes, pointes-ondes ou d'éléments angulaires qui peuvent être unilatéraux, bilatéraux ou focaux. Cela contraste avec les décharges des épilepsies partielles idiopathiques. Les pointes intercritiques ont souvent un aspect, une durée et une amplitude variables.

Les anomalies EEG en fonction du type de malformation ont fait l'objet d'une analyse minutieuse. Ainsi dans les dysplasies corticales focales, plusieurs types d'anomalies intercritiques ont été décrits : décharges épileptiques rythmiques, activité inhabituelle rapide, activité rythmique de très grande amplitude. L'EEG pendant les crises partielles met en évidence des décharges paroxystiques focales à type d'ondes thêta ou delta rythmiques suivies d'ondes lentes rythmiques.

Traitement et pronostic

Il y a peu d'études sur le pronostic des épilepsies partielles symptomatiques chez le nourrisson. L'épilepsie est habituellement pharmacorésistante, mais de longues phases de rémission peuvent être observées. Le pronostic cognitif est réservé. Il est fonction de l'âge de début de l'épilepsie, du type d'épilepsie [5] mais aussi de la cause de l'épilepsie.

Le traitement médical repose sur l'utilisation des antiépileptiques ayant une efficacité sur les crises partielles. Une polythérapie est souvent instaurée en raison de la persistance des crises. Dans ce cas, il faut toujours tenir compte du rapport bénéfice-risque à augmenter la thérapeutique, par exemple risque de somnolence, de fausses routes et majoration de l'hypotonie avec les benzodiazépines. Dans les cas d'épilepsie partielle débutant précocement, en particulier dans les premiers mois de vie, il y a un risque de voir apparaître des spasmes. Pour certains ce risque serait accentué par certains médicaments : phénobarbital, phénytoïne et surtout carbamazépine [35]. Ce risque est d'autant plus important que très peu de médicaments ont pour cet âge une autorisation de mise sur le marché (AMM) : il s'agit du phénobarbital, du valproate, de la carbamazépine et du VGB, ce dernier étant réservé aux épilepsies focales rebelles tandis qu'il a sa place comme premier médicament pour les spasmes infantiles. Pour la phénytoïne, la biodisponibilité est très variable et la pharmacocinétique telle qu'il n'est souvent pas possible chez le nourrisson de trouver une posologie appropriée entre inefficacité et surdosage. Quel que soit le choix thérapeutique, il faut savoir évaluer la situation clinique (évolution des crises, examen neurologique et développement psychomoteur) et électroencéphalographique régulièrement et de façon attentive.

L'objectif doit rester réaliste : en cas de malformation corticale (hémimégalencéphalie, dysplasie focale corticale, lissencéphalie, etc.), la probabilité d'un contrôle complet des crises par le traitement médical est faible : il faut savoir proposer un bilan préchirurgical ou tolérer un certain nombre de crises avec un enfant éveillé.

Un traitement chirurgical peut être proposé en cas d'épilepsie partielle symptomatique pharmacorésistante, y compris chez le nourrisson. Il n'est pas forcément utile d'attendre et d'essayer tous les antiépileptiques et de nombreuses polythérapies avant d'envisager un bilan préchirurgical (neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle, exploration EEG-vidéo profonde) si la preuve est faite du point de départ focal des crises.

Épilepsies avec rupture de contact (absence)

Une épilepsie avec des absences pour seul type de crise débutant avant 2 ans est rare [7]. Les absences débutent dans le 2e semestre. Il est important de réaliser un bilan étiologique car il s'agit souvent d'une épilepsie symptomatique. La recherche d'un déficit en transporteur du glucose peut être proposée.

ÉPILEPSIES SELON L'ÉTIOLOGIE

Dans les malformations corticales étendues, l'épilepsie débute précocement (avant 6 mois 3 fois sur 4) soit par des crises partielles (trois quarts des cas), soit par des spasmes infantiles (un quart des cas). Les crises partielles peuvent être suivies de spasmes au bout de quelques semaines (deux tiers des cas). L'EEG permet de suspecter certaines étiologies. Toutefois l'apport de l'IRM cérébrale

est majeur dans l'exploration de ces épilepsies, comme à tout âge. Les aspects génétiques ne sont pas traités car ils ne relèvent pas de l'analyse de l'épilepsie mais de la recherche d'une cause à un trouble du développement associé à des symptômes et ou à une dysmorphie faciale, contexte auquel une épilepsie est associée à un moment de l'évolution.

Le *chromosome 14 en anneau* produit une épilepsie du premier semestre pharmacorésistante, qui peut prendre la forme initiale d'une épilepsie partielle isolée.

Le *syndrome d'Aicardi* est une anomalie rare du développement du système nerveux qui touche presque exclusivement les filles et qui est caractérisée par une triade : agénésie du corps calleux (partielle ou totale), lacunes choriorétiniennes et spasmes infantiles. Des cas isolés ont été décrits chez des garçons dont le caryotype est 47,XXY. L'épilepsie est constante, précoce, le plus souvent sous la forme de crises partielles, suivies de spasmes au bout de quelques semaines. Ce syndrome comprend une microcéphalie, des traits dysmorphiques discrets, une hypotonie axiale avec syndrome tétrapyramidal, associés à des hétérotopies périventriculaires, une polymicrogyrie, une dilatation des ventricules ou des kystes porencéphaliques.

L'*agyrie-pachygyrie* est responsable d'une épilepsie précoce et particulièrement réfractaire. La cause est génétique, due à des mutations dans *LIS1* (75 p. 100 des cas) et *DCX* (25 p. 100 des cas). D'autres gènes sont mis en évidence (p. ex. *TUBA3*, des délétions ou des duplications dans *LIS* et *DCX*). Vers 2-4 mois, l'EEG intercritique est caractérisé par une activité ample, rythmique, de fréquence thêta ou alpha, sans rythme physiologique ; cette activité se fragmente au sommeil. L'épilepsie est le plus souvent pharmacorésistante.

L'*hémimégalencéphalie* est le plus souvent de révélation très précoce, caractérisée par des crises partielles et l'EEG montre des pointes triphasiques unilatérales. Le pronostic mental est sévère et l'épilepsie est le plus souvent pharmacorésistante ; l'hémisphérotomie, qui consiste en une déconnexion de l'hémisphère malade, permet le contrôle des crises.

Les *dysplasies corticales focales* peuvent se déclarer à différents âges de la petite enfance. Elles sont révélées par des crises partielles, puis des spasmes peuvent survenir au cours de l'évolution. En cas d'échec du traitement médical, une intervention chirurgicale peut être proposée après exploration de l'épilepsie qui peut demander un enregistrement profond.

Dans la *sclérose tubéreuse de Bourneville*, l'épilepsie débute souvent dans la première année de vie. Les crises partielles peuvent débuter très précocement, dès les premières semaines de vie, ou parfois en contexte fébrile lorsque l'enfant est plus grand. Deux fois sur trois il s'agit de spasmes infantiles. L'EEG ne met pas en évidence d'hypsarythmie, mais des foyers de pointes qui sont activées au cours du sommeil lent et qui peuvent diffuser. La régression psychomotrice est souvent absente, ou il s'agit seulement d'un ralentissement du développement psychomoteur. La recherche de taches achromiques doit être systématique lors de l'examen pédiatrique. L'IRM permet de mettre en évidence les tubers corticaux. Un tuber unique est plus souvent lié à une épilepsie partielle. Les tubers frontaux sont plus souvent responsables d'une épilepsie frontale qui débute après l'âge de 6 mois. Les tubers à la fois postérieurs et antérieurs sont associés à des spasmes infantiles le plus souvent réfractaires. Il existe des déficits cognitifs spécifiques dans les épilepsies partielles. Dans les formes avec épilepsie sévère, le retard mental est non spécifique. Le comportement autistique observé dans les spasmes infantiles a été amélioré par l'utilisation du VGB.

Dans la maladie de Sturge-Weber, l'épilepsie débute dans les premiers mois de vie deux fois sur trois sous la forme d'une crise partielle motrice unilatérale, longue ou se répétant en série sur plusieurs jours et suivie d'un déficit moteur flasque, réalisant un véritable syndrome hémiconvulsion-hémiplégie. Cela a fait proposer un traitement préventif de la première crise dès le diagnostic en période néonatale.

Les lésions clastiques pré-, péri- ou postnatales, qu'elles soient d'origine vasculaire, infectieuse ou traumatique, peuvent provoquer des épilepsies précoces. Des lésions postérieures bilatérales peuvent résulter d'une hypoglycémie néonatale. Une épilepsie focale pharmacorésistante peut être la conséquence de nombreuses maladies par erreur innée du métabolisme telles que les maladies mitochondriales [24], le déficit de transport du glucose (maladie de De Vivo), en sulfite oxydase ou en créatine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia, 1999, *40 (11)* : 1627-1633.
2. Auvin S, Pandit F, De BJ et al. Benign myoclonic epilepsy in infants : electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. Epilepsia, 2006, *47 (2)* : 387-393.
3. Bahi-Buisson N, Guttierez-Delicado E, Zuberi S et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndome. Epilepsia, 2007, *49 (3)* : 509-515.
4. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N et al. Genotype influences epilepsy outcome in patients with CDKL5 mutations. Brain, 2007, *131 (10)* : 2647-2661.
5. Berg A, Langfitt J, Testa F et al. Global cognitive function in children with epilepsy : a community-based study. Epilepsy Behav, 2008, *13 (4)* : 614-619.
6. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A. 'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). Brain Dev, 2006, *28 (2)* : 85-91.
7. Chaix Y, Daquin G, Monteiro F et al. Absence epilepsy with onset before age three years : a heterogeneous and often severe condition. Epilepsia, 2003, *44 (7)* : 944-949.
8. Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Res, 1997, *26 (2)* : 389-395.
9. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet, 2000, *356 (9242)* : 1638-1642.
10. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA et al. Infantile spasms : I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. Ann Neuro, 1990, *27 (4)* : 406-413.
11. Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy : a malignant disorder with developmental arrest. Epilepsia, 1995, *36 (10)* : 1017-1024.

12. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome : analysis of 333 patients. J Med Genet, 2009, *46 (3)* : 183-191.
13. Dravet C, Bureau M, Genton P. Benign myoclonic epilepsy of infancy : electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy of infancy. Epilepsy Res Suppl, 1992, *6* : 131-135.
14. Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. *In* : J Roger, M Bureau, C Dravet et al. Epileptic syndromes in infancy, children and adolescence, 2nd ed. London, John Libbey & Company Ltd, 1992 : 75-88.
15. Dulac O, Plouin P, Jambaque I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. Epilepsia, 1993, *34 (4)* : 747-756.
16. Eisermann MM, De La Raillere A, Dellatolas G et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. Epilepsy Res, 2003, *55 (1-2)* : 21-27.
17. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms : an overlooked syndrome of early childhood? Epilepsia, 2006, *47 (6)* : 1035-1042.
18. Gibbs J. Atlas of electroencephalography : epilepsy, Cambridge, 1952 : 2.
19. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia, 1998, *39 (5)* : 508-512.
20. Hattori J, Ouchida M, Ono J et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. Epilepsia, 2008, *49 (4)* : 626-633.
21. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. Dev Med Child Neurol, 1991, *33 (8)* : 698-705.
22. Kalume F, Yu F, Westenbroek R et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice : implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. J Neurosci, 2007, *27 (41)* : 11065-11074.
23. Kroll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal : for how long should we treat symptomatic infantile spasms? Epilepsia, 2007, *48 (3)* : 612-613.
24. Lee Y, Kang H, Lee J et al. Mitochondrial respiratory chain defects : underlying etiology in various epileptic conditions. Epilepsia, 2008, *50 (1)* : 1-6.
25. Lortie A, Plouin P, Chiron C et al. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. Epilepsy Res, 2002, *51 (1-2)* : 133-145.
26. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days : a multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2004, *364 (9447)* : 1773-1778.
27. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months : a multicentre randomised trial. Lancet Neurol, 2005, *4 (11)* : 712-717.
28. MacKay M, Weiss S, Adamsweber T. Practice parameter : medical treatment of infantile spasms : report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology, 2004, *62 (10)* : 1668-1681.
29. Milh M, Villeneuve N, Chapon F et al. Transient brain MRI hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. J Child Neurol, 2009, *24 (3)* : 305-315.
30. Motte J, Billard C, Fejerman N et al. Neurofibromatosis type one and West syndrome : a relatively benign association. Epilepsia, 1993, *34 (4)* : 723-726.
31. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. Brain Dev, 2001, *23 (7)* : 683-687.
32. Sorel L. À propos de 196 cas d'encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie. Traitement avec l'ACTH purifié. Risques de l'ACTH synthétique. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1971, *1 (1)* : 112-113.
33. Striano P, Coppola G, Madia F et al. An open label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2007, *69 (3)* : 250-254.
34. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis : a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. Am J Hum Genet, 1997, *61 (4)* : 889-898.
35. Talwar D, Arora MS, Sher PK. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. Epilepsia, 1994, *35 (6)* : 1154-1159.
36. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ et al. Novel mutations in the Na+, K+-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. Ann Neurol, 2003, *54 (3)* : 360-366.
37. Vigevano F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr, 1992, *151 (8)* : 608-612.
38. Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P et al. Traitement des spasmes infantiles avec le vigabatrin comme première ligne et en monothérapie : à propos de 70 nourrissons. Arch Pediatr, 1998, *5 (7)* : 731-738.
39. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T et al. Benign complex partial epilepsies in infancy. Pediatr Neurol, 1987, *3 (4)* : 208-211.
40. Wheless J, Carmant L, Bebin M et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. Epilepsia, 2009, *50 (2)* : 195-205.
41. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome) : natural history and neuropsychological findings. Epilepsia, 2006, *47 (S2)* : 45-48.
42. Yu F, Mantegazza M, Westenbroek R et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. Nat Neuroscience, 2006, *10 (1)* : 134.

ÉPILEPSIES DE L'ENFANT

O. DULAC, P. PLOUIN et C. BULTEAU

Il existe une grande variété de présentations selon la phénoménologie, les anomalies cliniques et EEG intercritiques, et l'évolution. Ni l'âge d'apparition, ni le type de crises, ni l'état intercritique ne permettent à eux seuls de définir une évolution ou une cause spécifique, voire une indication thérapeutique. En revanche, l'*association* du ou des types de crises, de l'âge de survenue, de l'état clinique et de l'EEG intercritique permet de définir des « syndromes épileptiques » qui contribuent au diagnostic étiologique et au pronostic.

Les étapes successives du diagnostic comportent donc d'abord une anamnèse tentant d'identifier le ou les types de crises et l'état intercritique (normal ou retardé avant le début de l'épilepsie, ou détérioration motrice ou cognitive depuis le début de l'épilepsie) qui, avec l'EEG intercritique, définissent le type d'épilepsie (voire le syndrome électroclinique), puis le contexte de survenue personnel (retard mental, anomalies parenchymateuses, etc.) ou familial (prédisposition familiale) à la recherche d'une éventuelle cause. Il est alors possible d'avancer des hypothèses concernant l'étiologie et de chercher une éventuelle lésion cérébrale à l'aide du scanner ou de l'IRM, ou des anomalies biochimiques ou génétiques.

Il est habituel de classer les épilepsies en bénignes ou sévères. Les épilepsies bénignes n'altèrent pas les fonctions cérébrales, sont sensibles au traitement et cèdent spontanément au bout de quelques mois ou années. Elles ne nécessitent pas toujours un traitement ni de recherche

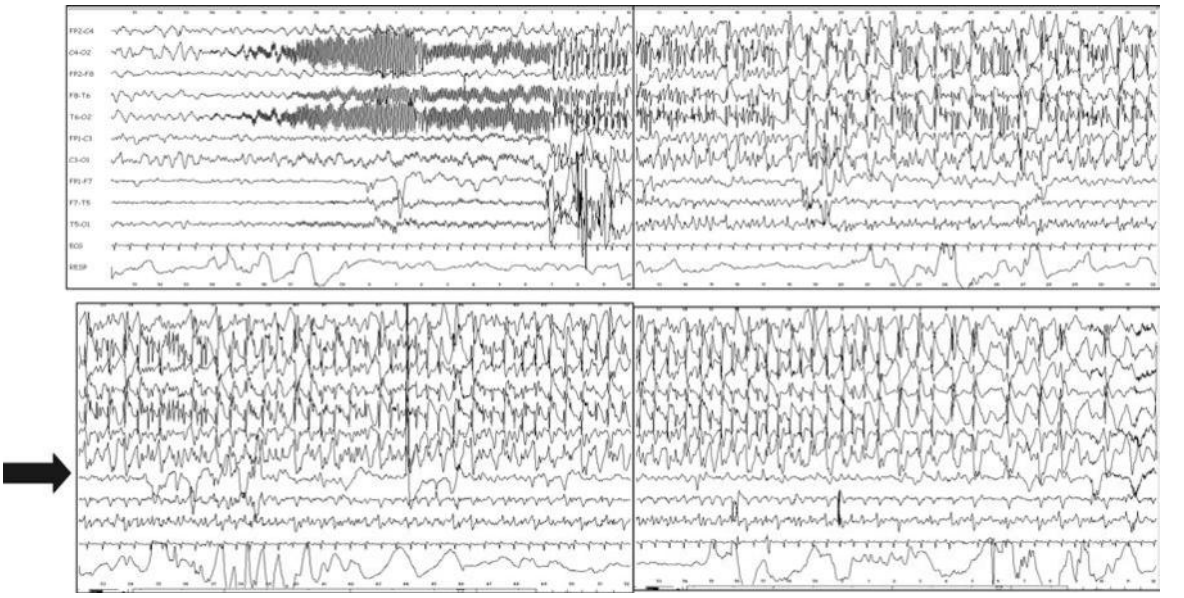


FIGURE 13-17. – Crise focale occipitale droite enregistrée chez un enfant de 5 ans ; l'activité critique démarre sous O_2, puis diffuse à tout l'hémisphère droit. La crise dure 80 secondes.

étiologique, en particulier pas d'examen radiologique. Cependant, la notion de bénignité est très relative dans la mesure où il peut y avoir un retentissement ou une association à des troubles cognitifs qui perturbent la scolarité bien qu'il s'agisse de difficultés transitoires, en particulier dans les épilepsies partielles bénignes. D'autre part, le devenir à long terme des épilepsies idiopathiques « généralisées » comporte un risque de rechute des années, parfois des décennies, après un arrêt apparent.

L'étiologie permet de classer les épilepsies de l'enfant en « symptomatiques » quand il existe une lésion causale, « idiopathiques » quand il y a des caractéristiques cliniques et EEG permettant d'affirmer l'absence de lésion cérébrale, ou « cryptogéniques » quand elles n'appartiennent ni à l'une ni à l'autre catégorie. Bien que les épilepsies idiopathiques aient la réputation d'être génétiques, voire monogéniques, cela n'est pas nécessairement le cas dans la mesure où il peut n'y avoir qu'une médiocre concordance entre jumeaux monozygotes, comme dans l'épilepsie à paroxysmes rolandiques [29]. Les épilepsies cryptogéniques cachent leur étiologie : elles peuvent soit résulter d'une lésion ou d'une cause génétique cachée, soit correspondre à un syndrome idiopathique non encore identifié.

SÉMIOLOGIE DES CRISES

La sémiologie des crises est déterminée par les voies neurophysiologiques empruntées par la décharge. En effet, une crise épileptique interfère avec le fonctionnement cérébral normal en même temps qu'elle active les structures de façon paroxystique. La séquence des symptômes au cours des crises partielles est déterminée par la topographie des structures impliquées successivement par la décharge.

Elles peuvent avoir un point de départ locorégional par l'activation d'un réseau ayant une fonction déterminée qui produit des symptômes en plus (clonies, myoclonies, déviation latérale, mâchonnement, salivation, érythrose, mydriase, etc.) et en moins (déficit moteur, perte du tonus, perte de la parole, perte de la conscience) (Figure 13-17). Une perte du tonus peut résulter soit d'une décharge rapide dans la région prérolandique ayant un rôle inhibiteur, soit d'une pointe-onde lente, focale ou généralisée produisant une perte brusque et brève (moins de 500 ms) du tonus d'un membre ou de l'axe. Dans les deux cas, la manifestation paroxystique n'est perceptible que si l'enfant est assis ou debout.

Une crise peut au contraire résulter de l'activation d'un système d'emblée bilatéral, sans qu'il soit possible d'identifier un point de départ précis : absence qui implique une boucle thalamocorticale prérolandique, myoclonie massive qui implique une boucle thalamocorticale rolandique, spasme épileptique qui implique une boucle diencéphalo-corticale, crise tonique et crise clonique dont les circuits sont encore mal connus. Ces boucles peuvent être activées d'emblée ou à la suite d'une décharge focale. Dans la classification internationale, ces crises sont abusivement qualifiées de « généralisées » parce qu'il n'y a pas de début apparent extirpable chirurgicalement qui permettrait la guérison. Néanmoins, comme il y a plusieurs types de crises « généralisées », il est clair qu'elles ne sont pas généralisées mais bilatérales, impliquant des structures plus ou moins antérieures (absences) ou postérieures. Seules les crises tonicocloniques semblent effectivement généralisées, puisqu'elles impliquent d'emblée l'ensemble du cerveau ou se produisent après un départ focal, dans le cadre d'une crise « système » secondairement étendue à l'ensemble du cerveau (généralisation secondaire) (Figure 13-18). Cette distinction est importante en pratique car des absences peuvent être associées

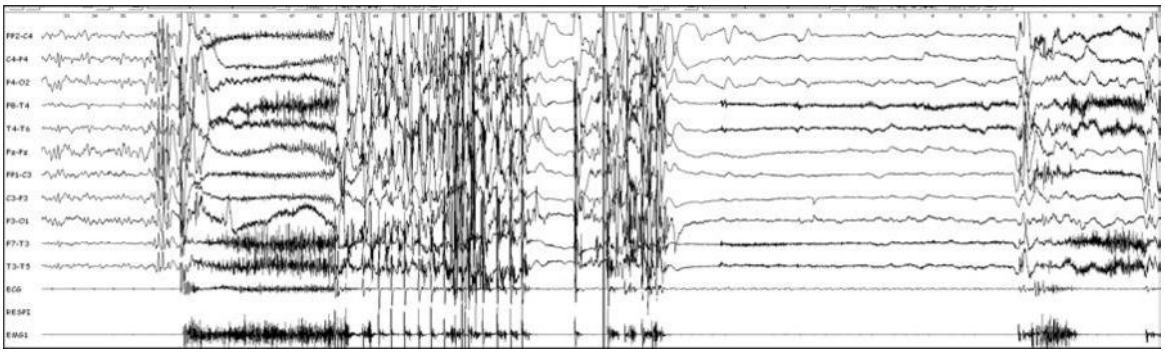


FIGURE 13-18. – Crise tonicoclonique généralisée chez un enfant de 11 ans. EMG de surface au niveau des deux deltoïdes : activité tonique puis clonique bilatérale et synchrone. Sur le tracé, bouffée de polypointes-ondes généralisées, puis aplatissement diffus (phase tonique) et pointes-ondes généralisées (phase clonique).

à des troubles neuropsychologiques relativement sélectifs, traduisant un trouble frontal – ce qui tendrait à faire envisager à tort une épilepsie partielle frontale.

Le mécanisme des automatismes est varié : il peut être critique, tel que des mouvements de mastication correspondant à la mise en jeu de l'amygdale dans la région temporale interne ; il peut être lié à une diminution de la vigilance comme la poursuite automatique d'une activité en cours lors d'une absence ou des mouvements de frottement des yeux au cours d'une décharge occipitale ; il peut être postcritique, lié à une obnubilation. Les automatismes doivent être distingués des stéréotypies qui peuvent éventuellement déclencher des crises : hyperpnée, mouvements rythmés d'une main devant les yeux qui regardent une source lumineuse ou un motif coloré chez un enfant souvent psychotique avec épilepsie photosensible.

Une rupture du contact isolée peut être due à une décharge « généralisée » de pointes-ondes (absences) ou à une décharge focale, le plus souvent temporale (crise partielle complexe). L'existence de secousses des paupières plaide en faveur d'absences ; l'existence d'une atonie en faveur d'absences atypiques, voire d'une décharge dans l'aire motrice inhibitrice. C'est dire que ce type de crise doit être enregistré en EEG(-vidéo) pour que la nature en soit précisée.

Les chutes requièrent que l'enfant ait acquis la marche. Elles peuvent résulter d'une hypotonie (myoclonie négative ou absence atonique), d'une secousse (myoclonie voire spasme épileptique) ou de la combinaison des deux (crise myoclono-astatique). La distinction est d'importance puisque ces différents types de crises ne surviennent pas dans les mêmes types de syndromes épileptiques. La meilleure façon de distinguer ces types de crises est de les enregistrer en polygraphie-vidéo avec électromyogramme de surface : l'identification du phénomène musculaire et de sa survenue par rapport à l'événement électrique en précise la nature.

Il importe de préciser l'existence éventuelle de plusieurs types de crises, l'heure prédominante de la survenue de chaque type (veille, sommeil, endormissement, réveil, à jeun), leur fréquence et l'évolution dans le temps (fréquence régulière ou survenue par bouffées).

L'existence de signes neurologiques associés doit être identifiée, notamment une dystonie qui, en association avec des absences atypiques, orienterait vers une erreur innée du métabolisme énergétique (déficit en PDH, déficit en créatine, déficit en Glut 1).

DIVERS TYPES D'ÉPILEPSIES ET GRANDS SYNDROMES ÉPILEPTIQUES

Les divers types d'épilepsies se distinguent par la sémiologie des crises (déterminées par la topographie des décharges), le retentissement sur les fonctions cérébrales, le syndrome épileptique le cas échéant – bien que toutes les épilepsies ne répondent pas à un syndrome – et l'étiologie.

Chez l'enfant, la plupart des syndromes épileptiques concernent des épilepsies « système », c'est-à-dire impliquant les deux hémisphères sans qu'il soit possible d'identifier une zone épileptogène extirpable. Toutefois, deux tableaux d'épilepsies partielles constituent des syndromes bien définis : les épilepsies partielles bénignes qui partagent certaines caractéristiques des épilepsies « système », et l'encéphalite de Rasmussen qui est locorégionale, interdisant une simple exérèse focale.

Épilepsies partielles

Chez l'enfant, les épilepsies partielles vont de la plus bénigne à la plus sévère. La sémiologie ictale n'est pas distinctive puisqu'une crise partielle simple motrice peut révéler une épilepsie partielle bénigne comme une encéphalopathie épileptique progressive.

Épilepsies partielles symptomatiques et cryptogéniques

La sémiologie des crises est déterminée par la région corticale impliquée : secousses ou raideur d'un membre dans les décharges rolandiques, de la face avec sueurs dans les décharges operculaires, sensation ascendante rétrosternale, arrêt de l'activité avec rupture du contact, pâleur, mastication, vomissements voire dystonie de la main dans les décharges temporales, rupture du contact, mouvements automatiques ou dystoniques des deux membres supérieurs ou inférieurs, de survenue brève mais répétée au cours du sommeil pour les décharges frontales (Figure 13-19). Des crises gélastiques, ou dacryocristiques, font évoquer une

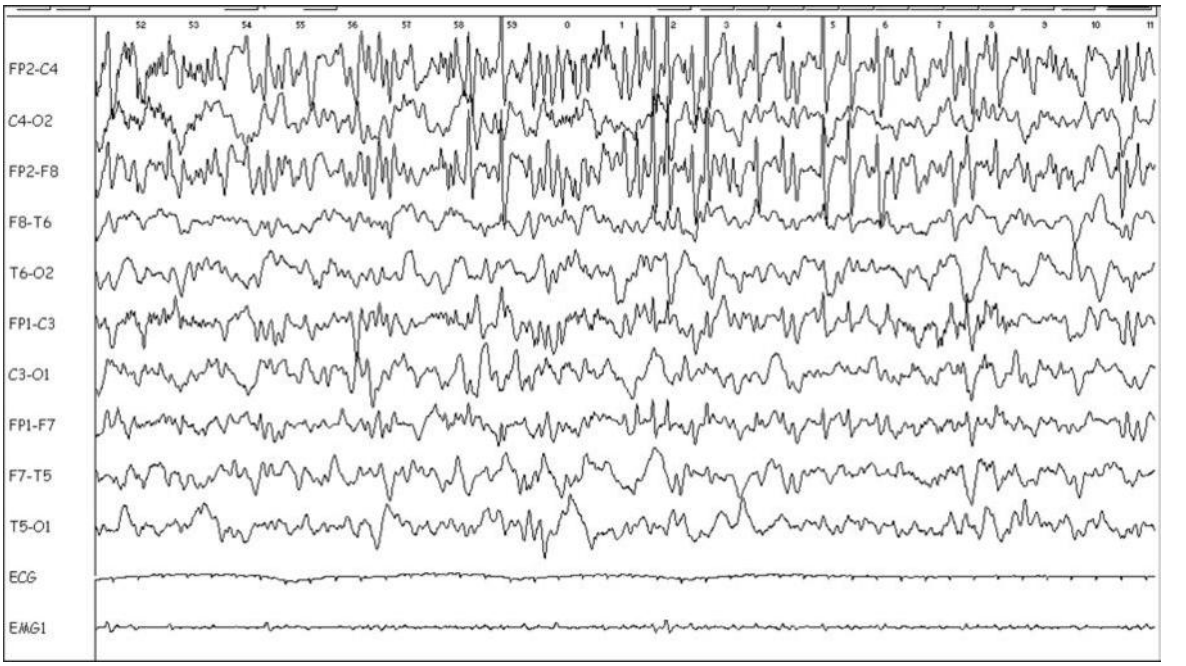


FIGURE 13-19. – Foyer de pointes et activité rapide ample sous F2 : dysplasie corticale frontale droite chez un enfant de 11 mois.

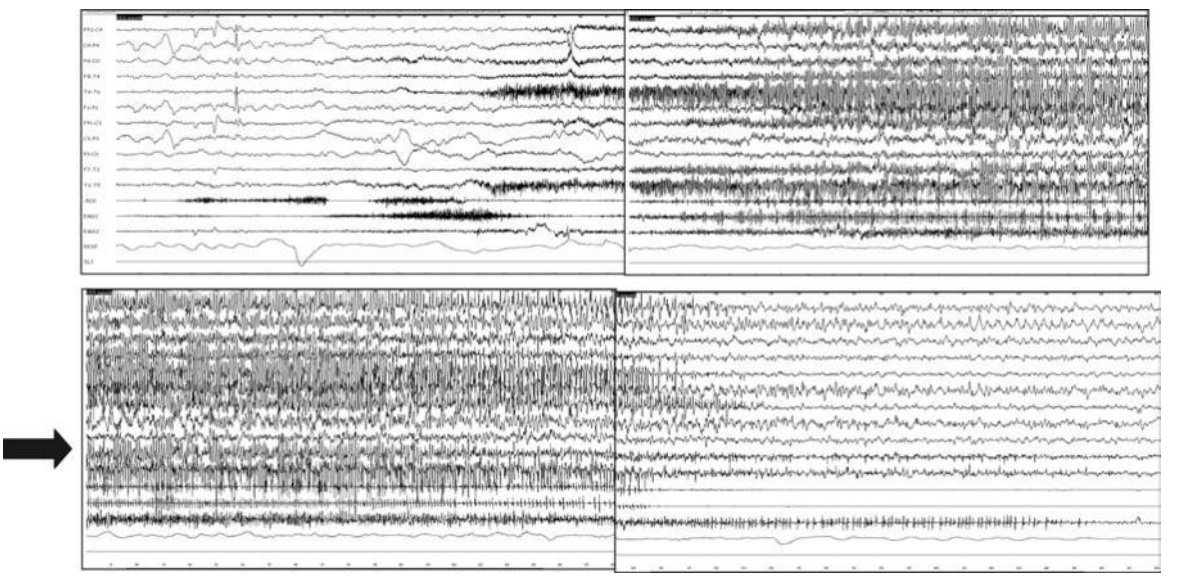


FIGURE 13-20. – Crise focale frontale droite, activité EMG bitemporale (contraction tonique du visage) puis activité rapide sous FP2 diffusant à l'ensemble de l'hémisphère droit et à la région temporale gauche : dysplasie corticale frontale droite chez un enfant de 14 ans.

origine hypothalamique (dans le cadre d'un hamartome hypothalamique), parfois frontale ou temporale.

Certaines caractéristiques cliniques peuvent faire suspecter une lésion cérébrale à l'origine de l'épilepsie : rupture du contact, crises « hypermotrices » ou « compliquées », survenue en séries ou sous forme d'un état de mal. À l'EEG intercritique, dans un quart des cas, des anomalies focales sont suspectes : ralentissement global ou focal, ou dépression unilatérale, activités rapides focales, ou asymétrie du rythme de base (Figure 13-20) ; enfin, l'absence des signes habituels d'une épilepsie bénigne est a priori suspecte.

Il peut y avoir plusieurs types de crises, soit parce que plusieurs régions sont impliquées, soit parce que la décharge suit des voies différentes. Une lésion unique

peut générer différents types de crises si elle est assez étendue pour que plusieurs zones en son sein (dysplasie) ou à sa périphérie (lésion clastique ou tumeur) génèrent une activité paroxystique. L'important dans ces cas, surtout si on envisage une intervention chirurgicale, est de s'assurer que les différents types de crises sont compatibles avec une zone épileptogène unique et bien définie pas toujours superposable à la région lésée.

Les causes sont diverses, comme pour les autres tranches d'âge : malformation, tumeur, lésion clastique vasculaire ou inflammatoire. Non seulement l'anamnèse et les examens cliniques et radiologiques contribuent à l'identifier, mais également l'EEG s'il montre des rythmes rapides évocateurs d'une dysplasie corticale focale. L'ensemble de ces lésions pose le problème de la relation avec leur localisation et le point de départ des crises (zone épileptogène).

Le cas le plus simple est la découverte d'une tumeur susceptible de croître évoquant un astrocytome ou un oligodendriogliome : le geste opératoire consistera en une lésionectomie à visée tumorale.

La stratégie chirurgicale sera différente en cas de lésion fixée (malformation ou séquelles vasculaires) ou de tumeur peu voire non évolutive (DNET : dysembryoplasie neuroépithéliale ou gangliogliome) car le pronostic est lié à l'épilepsie. La zone à réséquer est déterminée par la zone épileptogène et nécessite des investigations spécifiques : explorations fonctionnelles avec enregistrement des crises en EEG-vidéo de surface et/ou avec électrodes du foramen ovale et/ou électrodes intracérébrales en SEEG (stéréo-électroencéphalographie) ou par plaques sous-durales ; examen neuropsychologique détaillé pour évaluer le retentissement de l'ensemble de la lésion et de l'épilepsie ; IRM cérébrale avec des coupes fines sur la zone lésionnelle ; imagerie fonctionnelle de langage, motricité, mémoire pour étudier les relations entre ces fonctions et le point de départ des crises (*voir* p. 362, Chirurgie de l'épilepsie). La participation de l'enfant est essentielle pour l'ensemble de ces examens et implique qu'ils soient réalisés par des équipes ayant une grande expérience de la prise en charge de l'enfant.

Dysplasie corticale

Une dysplasie corticale focale peut donner un tableau électroclinique varié, dépendant de la topographie, de l'étendue et de l'âge d'apparition. Dans les microgyries bioperculaires, une dyspraxie buccale est présente. Dans les hamartomes prépédonculaires, les crises sont habituellement gélastiques et une puberté précoce est fréquente.

Épilepsie-sursaut

Des crises d'épilepsie-sursaut, déclenchées par le bruit, doivent faire rechercher une lésion dans la région rolandique, qu'il y ait ou non des signes moteurs déficitaires focaux.

État de mal prolongé fébrile

À la suite d'un état de mal prolongé fébrile, des lésions temporales mésiales – unilatérales chez le nourrisson, bilatérales chez l'enfant plus grand – peuvent être constituées qui sont très épileptogènes, avec un déficit mnésique souvent électif mais pouvant aller jusqu'à une amnésie antérograde en cas de lésions bilatérales.

Comme chez l'adulte, une sclérose temporale mésiale unilatérale faisant suite à une crise prolongée, fébrile, peut être épileptogène. Toutefois, avant l'âge de 6 ans, la recherche d'une lésion néocorticale associée doit être la règle (*dual pathology*) car la sclérose hippocampique à elle seule ne suffit pas à produire une épilepsie chez l'enfant jeune (*voir* p. 273, Maturation cérébrale et épilepsie).

Épilepsie post-traumatique

Elle est relativement rare, concernant 5 p. 100 des traumatisés du crâne. La survenue de crises et de troubles de conscience de plus de 24 heures, d'une contusion cérébrale, en particulier d'un saignement intracortical, constituent des facteurs de risque majeurs.

Encéphalite subaiguë de Rasmussen

Elle débute entre 18 mois et 10 ans par des crises partielles dites « simples », c'est-à-dire sans perte de conscience, intéressant soit la région motrice – avec salivation en cas d'atteinte de la face, parfois accompagnée de manifestations somatosensitives –, soit la région temporale [3]. L'implication de la région occipitale est rare avant l'âge adulte. La fréquence des crises augmente progressivement quel que soit le traitement. Elles sont souvent déclenchées par une stimulation tactile de cette partie du corps. Un état de mal convulsif moteur focal peut survenir. Dans la moitié des cas il apparaît une épilepsie partielle continue, c'est-à-dire des secousses continues distales d'un membre ou des deux membres d'un côté, voire d'une hémiface (Figure 13-21). Les secousses de la face sont habituellement homolatérales à celles des membres ; néanmoins, il peut y avoir des secousses controlatérales des paupières, donc homolatérales au foyer EEG, nommées *blinking* et traduisant une implication temporale. Lorsque plusieurs segments sont impliqués, soit deux membres soit un membre et la face, les secousses sont habituellement asynchrones, traduisant l'existence de plusieurs foyers indépendants dans la large zone épileptogène presque toujours unilatérale.

L'EEG ictal ne montre des pointes que pendant les crises cloniques ou partielles complexes, tandis que l'épilepsie partielle continue n'est accompagnée d'aucune pointe mais d'un simple ralentissement du tracé. Rapidement, le rythme de base se ralentit ou disparaît du côté atteint. La polygraphie de 24 heures montre que les crises persistent quel que soit l'état de veille ou de sommeil.

L'IRM (Figure 13-22) peut être normale au début mais au bout de quelques semaines apparaissent souvent des hypersignaux insulaires et/ou temporaux mésiaux, parfois du noyau caudé, du même côté [7]. Cette période d'hypersignal dure quelques mois avant l'installation d'une atrophie unilatérale prédominant dans la région insulaire et s'étendant vers la région frontale. Il y a parfois à ce stade un hypersignal de la substance blanche révélant le faisceau pyramidal.

Le LCR ne montre pas de modification du glucose, des cellules ni des protéines mais leur électrophorèse révèle dans la moitié des cas un aspect oligoclonal. Dans la très grande majorité des cas, les recherches virologiques sont

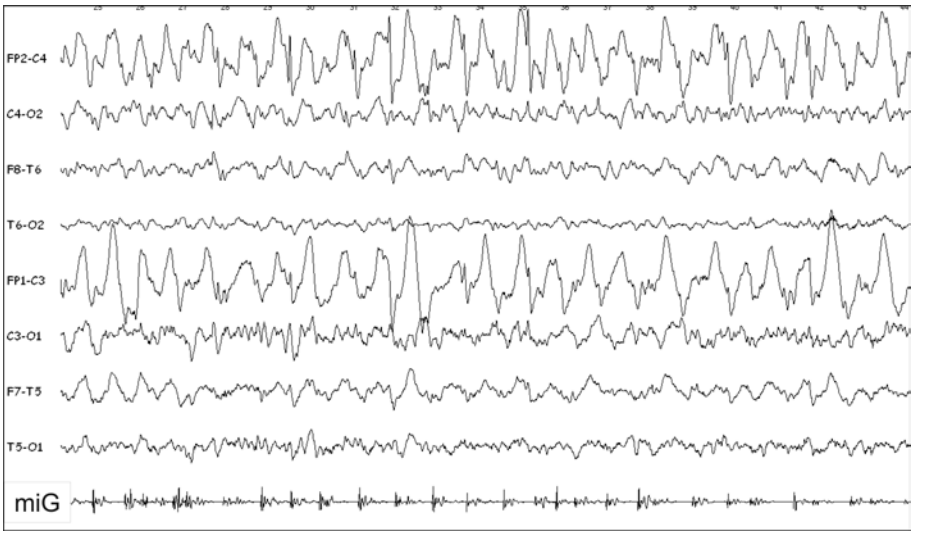


FIGURE 13-21. – Épilepsie partielle continue (myoclonies du mi-gauche enregistrées) et ondes delta bifrontales encochées de pointes à droite synchrones ou non des myoclonies. Encéphalite de Rasmussen.

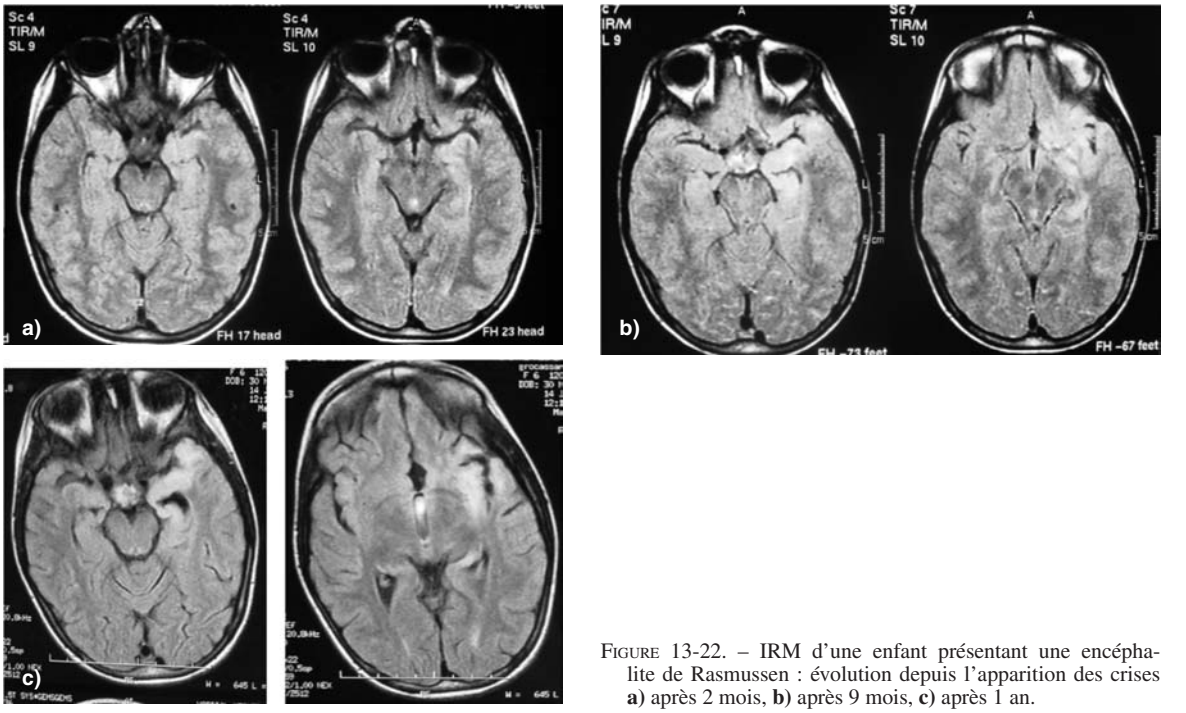


FIGURE 13-22. – IRM d'une enfant présentant une encéphalite de Rasmussen : évolution depuis l'apparition des crises **a)** après 2 mois, **b)** après 9 mois, **c)** après 1 an.

négatives, y compris par PCR. Les potentiels évoqués sont souvent géants du côté lésé.

Le traitement de l'encéphalite subaiguë de Rasmussen repose sur le contrôle des crises et de la composante inflammatoire. Les antiépileptiques actifs sont ceux des crises partielles : carbamazépine, oxcarbazépine ou topiramate. La corticothérapie est à visée anti-inflammatoire : bolus de Solu-Médrol® tous les 2 mois et prednisone dans leur intervalle durant les 6 premiers mois. Cependant, afin de réduire la corticothérapie, on tente d'utiliser des immunosuppresseurs selon des modalités non encore codifiées (il faut en particulier tenir compte du risque infectieux quand les crises faciales favorisent les fausses routes avec pneumopathie de déglutition) [4]. Ce traitement ne parvient à enrayer le processus que dans une petite proportion de cas, surtout chez le grand enfant. L'alternative est la déconnexion chirurgicale de l'hémisphère concerné qui ne peut être indiquée que quand le diagnostic est certain et que le déficit moteur et/ou la négligence et/ou le retentissement cognitif sont devenus francs. Il n'a pas été décrit d'extension controlatérale survenue après déconnexion hémisphérique, bien que l'hémisphère déconnecté soit laissé en place.

Le concept d'épilepsie cryptogénique reste discuté, les neurologues d'adultes considérant qu'il s'agit d'épilepsies dans lesquelles la lésion n'est pas visible. En effet, une dysplasie peut être mise en évidence par examen histologique d'une pièce d'exérèse chirurgicale alors que la radiologie était négative. La SEEG peut enregistrer un aspect neurophysiologique très évocateur, au point que certains considèrent qu'il est possible de s'abstenir dans ces cas de pratiquer une biopsie. Cependant, une prédisposition génétique peut être en cause en l'absence de toute lésion corticale. L'identification de cette cause n'est possible qu'en cas d'antécédents familiaux, ce qui n'est pas toujours le cas : l'existence de mutations de novo est bien établie pour des épilepsies partielles monogéniques bien que leur recherche soit souvent décevante sur la base du seul phénotype en l'absence d'une histoire familiale. En outre, l'existence d'antécédents familiaux n'exclut pas une éventuelle dysplasie. De sorte qu'en pédiatrie il paraît raisonnable de maintenir le concept d'épilepsie « cryptogénique » traduisant une épilepsie de cause non identifiée, lésionnelle ou non.

Traitement

Le traitement des épilepsies partielles symptomatiques et cryptogéniques fait appel au valproate ou à la carbamazépine, voire l'oxcarbazépine, ces dernières préférentiellement en cas de lésion cérébrale mais en l'absence d'une activité paroxystique intense car l'administration de ces médicaments comporte un risque d'aggravation sous forme de pointes-ondes continues du sommeil et requiert donc une surveillance étroite de l'EEG et des fonctions corticales. En cas d'échec, la lamotrigine, la gabapentine, le lévétiracétam ou le topiramate sont tentés.

Épilepsies partielles bénignes (également dites « idiopathiques »)

Épilepsie partielle bénigne rolandique

Elle débute entre 2 et 12 ans et elle est la plus fréquente des épilepsies de l'enfant, puisqu'elle concerne 20 p. 100 des épilepsies et la moitié des épilepsies partielles de l'enfant. Des antécédents d'épilepsie ou de crises fébriles sont présents dans un tiers des cas. Les crises sont motrices faciales simples, survenant à l'endormissement ou au réveil : l'enfant montre à ses parents la bouche qui bouge de façon incontrôlée, parfois il y a quelques secousses du membre supérieur, le tout durant 1 à 2 minutes. Après la crise, l'enfant peut raconter les picotements qu'il sentait dans la gorge et la bouche. Les crises sont habituellement peu fréquentes, trois quarts des enfants en présentant moins de 4 au cours de l'évolution. Elles peuvent être secondairement généralisées, en particulier dans le sommeil et si le début se situe dans la petite enfance ou à l'adolescence. Elles peuvent être unilatérales, suivies d'un déficit de quelques minutes. Il n'y a pas de détérioration cognitive ou motrice.

L'EEG intercritique montre des pointes et ondes lentes dans les régions rolandiques ou centro-temporales, d'un ou des deux côtés, accentuées par le sommeil, ou même apparaissant essentiellement au cours du sommeil, au point que la négativité du tracé de veille avec une clinique évocatrice invite à enregistrer l'EEG durant la sieste (Figure 13-23). Il peut y avoir quelques bouffées de pointes-ondes (PO) généralisées ou des pointes occipitales. Une fluctuation de la topographie des figures paroxystiques d'un tracé à l'autre peut être présente, montrant qu'il s'agit d'un phénomène fonctionnel impliquant un système à un certain moment du développement. Il n'y a aucune corrélation entre l'importance de l'activité paroxystique, l'âge ou la fréquence des crises. Cependant, le tracé peut ne pas être caractéristique et ne montrer que des ondes angulaires ou même des ondes lentes centro-temporales. Durant le sommeil, les pointes peuvent être peu activées. Dans l'intervalle des crises, les fonctions motrices sont normales, mais il arrive qu'il y ait des difficultés cognitives intéressant soit le langage soit les fonctions praxiques [19]. L'évolution, avec ou sans traitement, est favorable, sous réserve que l'entourage en soit convaincu dès le début et soutienne l'enfant pendant les quelques années

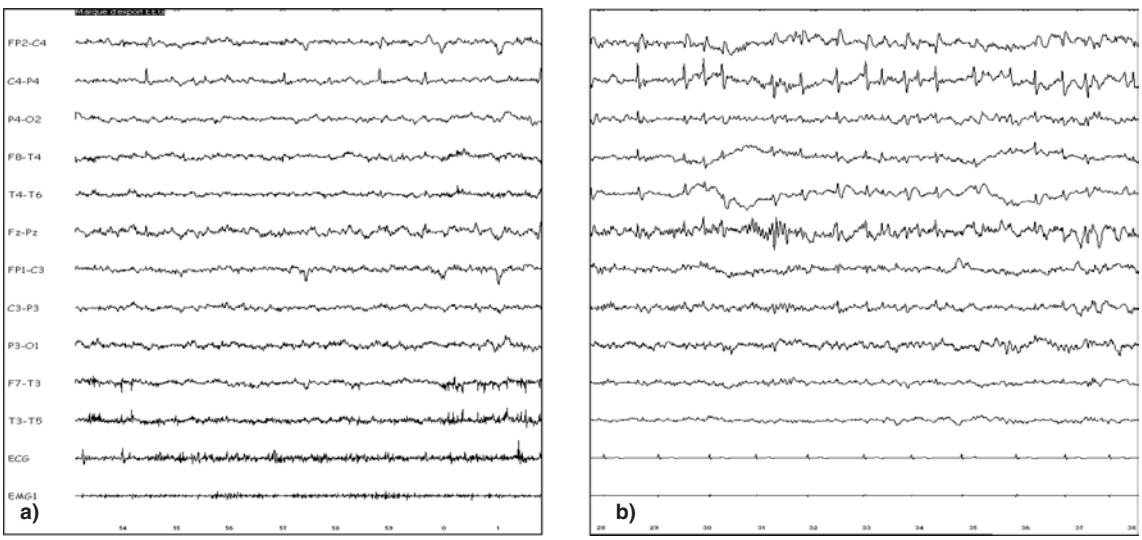


Figure 13-23. – Épilepsie à pointes centro-temporales. Foyer de pointes dans la veille (**a**) et activé dans le sommeil (**b**) ; enfant de 10 ans.

précédant la guérison spontanée [21]. Cependant, le traitement peut être inefficace jusqu'à l'âge usuel de disparition des crises. Une épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) peut compliquer une lésion cérébrale, malformative en particulier : ce sont l'aspect critique clinique et le tracé EEG intercritique qui permettent de suspecter la bénignité. Au contraire, des crises partielles motrices simples peuvent traduire une épilepsie sévère, voire évolutive. Une asymétrie du rythme de fond, un ralentissement du tracé dans la région rolandique, des PO rapides ou même des polypointes sont autant de signes suspects qui appellent à pratiquer une imagerie.

Épilepsie occipitale bénigne

L'épilepsie occipitale bénigne type Panayiotopoulos comporte des crises bruyantes qui amènent souvent les enfants en soins intensifs : accès tonique asymétrique, vomissements, céphalées, pâleur pouvant durer jusqu'à 2 heures. L'EEG montre des pointes-ondes à prédominance occipitale disparaissant à l'ouverture des yeux (Figure 13-24). Ce contraste entre la localisation occipitale et l'absence de manifestations visuelles est très remarquable. Le traitement répond aux mêmes stratégies que l'épilepsie à paroxysmes rolandiques. Cependant, la disparition des pointes à l'ouverture des yeux n'est pas un élément diagnostique car ce phénomène peut exister dans des épilepsies occipitales dues à une lésion cérébrale. Cette distinction n'a pas été faite initialement par Gastaut qui avait eu une perception beaucoup plus large de l'épilepsie occipitale bénigne, incluant des cas avec lésion cérébrale, débutant plus tardivement avec une sémiologie ictale visuelle, dont l'évolution était beaucoup moins bonne, rejoignant celle des épilepsies symptomatiques ou cryptogéniques, et le traitement n'en diffère pas. En outre, les auteurs italiens ont identifié une encéphalopathie épileptique avec crises occipitales et pointes occipitales associées à des calcifications occipitales liées à une intolérance au gluten [15], dont le traitement pose les mêmes problèmes que le syndrome de Lennox-Gastaut.

Épilepsie bénigne avec pointes pariétales évoquées

La stimulation de la plante des pieds à l'aide d'un marteau à réflexes évoque chez près de 1 p. 100 des enfants d'âge scolaire des pointes-ondes pariétales. Pour une petite proportion, les pointes-ondes apparaissent ensuite de façon spontanée. Quelques enfants présentent alors des crises partielles motrices spontanées, avant que les pointes-ondes spontanées puis les pointes-ondes évoquées soient à nouveau l'unique expression de la pathologie, enfin que tout symptôme disparaisse.

Épilepsie partielle bénigne frontale

Elle peut produire des troubles majeurs du comportement avec quasiment un syndrome de manie aiguë [17]. Les crises sont à peine perceptibles malgré leur très grande fréquence et elles correspondent à de brefs moments d'arrêt de l'hyperkinésie qui caractérise les troubles majeurs du comportement acquis de ces enfants. L'EEG intercritique montre des pointes-ondes à prédominance frontale. L'amélioration est spectaculaire dès le début du traitement.

Épilepsie avec crises à sémiologie affective ou psychomotrice bénigne

Il en est de même des rares cas d'épilepsie avec crises à sémiologie affective, ou psychomotrice bénigne, dans lesquels les crises, diurnes ou nocturnes, comportent un arrêt de l'activité, une pâleur avec mydriase, mastication, pâleur avec sueurs, bruits glottiques sans autres manifestations motrices, durant 1 à 2 minutes. L'EEG montre typiquement des pointes centro-temporales bien souvent associées à des ondes aiguës. C'est dans ces formes que la confusion avec des terreurs nocturnes est possible. Toutefois, les crises épileptiques sont à la fois diurnes et nocturnes. D'autre part, la confusion avec une épilepsie temporale symptomatique ou cryptogénique est aisée et, à moins que l'EEG soit caractéristique, il n'y a guère que l'évolution qui permette la distinction.

Sous le terme « atypique », certains auteurs attirent l'attention sur des formes plus bruyantes d'épilepsie par-

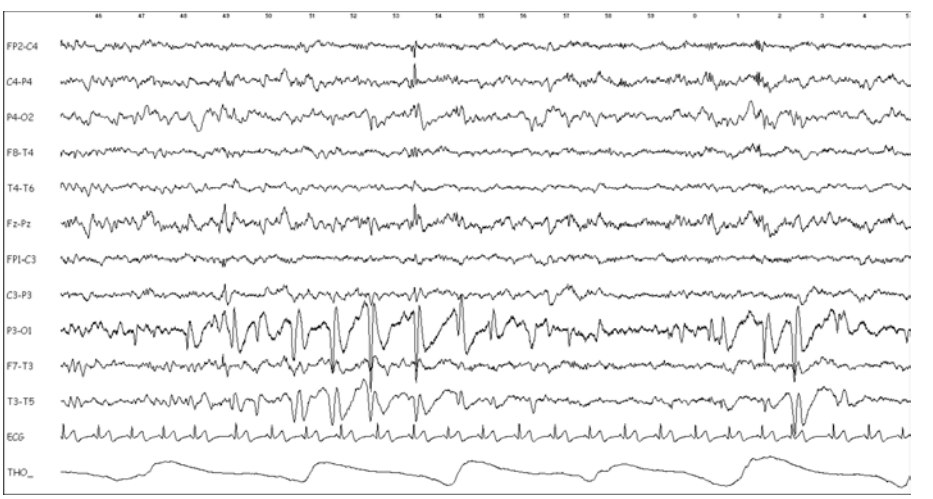


Figure 13-24. – Épilepsie à pointes occipitales. Syndrome de Panayiotopoulos, foyer de pointes-ondes amples localisé sous O1 et 2e foyer moins actif sous C4 au cours du sommeil ; enfant de 7 ans.

tielle bénigne revues par Kramer [19] : ces formes font le lien avec des situations d'encéphalopathie épileptique dans lesquelles il y a une détérioration cognitive ou motrice acquise. Il peut s'agir de pointes-ondes continues du sommeil avec brèves atonies focales ou des absences atypiques [1], des chutes dues à des myoclonies négatives sans pointes-ondes continues du sommeil (POCS) [24], des troubles phasiques s'apparentant au syndrome de Landau-Kleffner [10], une dyspraxie de la bouche [20], une dysgraphie [26], des clonies focales plus ou moins rythmiques, en particulier d'une commissure de la bouche, associées à un renforcement de l'activité de pointes focales et d'une sensation de gêne ou de fourmillement de la bouche [27], ou de retard du développement cognitif. Tous ces phénomènes sont habituellement considérés comme « para-ictaux ».

Du fait de la très grande diversité des troubles cognitifs observés, il y a un manque troublant de congruence des diverses publications. En effet, certains trouvent des troubles du langage, d'autres des troubles visuo-constructifs ; certains trouvent une corrélation entre la sévérité du trouble et l'intensité de l'activité de pointes, d'autres non ; certains rapportent une corrélation entre la nature du trouble et le côté du foyer de pointes, d'autres pas ; la plupart mentionnent une normalisation des fonctions cognitives après disparition des crises et des pointes, d'autres la persistance de difficultés. Certains troubles du comportement (instabilité, agressivité) sont chronologiquement associés à des pointes rolandiques fréquentes chez des enfants avec une EPR [19]. En revanche, la relation entre pointes rolandiques et hyperkinésie reste à établir : les pointes sont deux fois plus fréquentes chez les enfants hyperkinétiques que dans la population générale, mais cela peut traduire un trouble maturatif, non une relation causale. Des crises très fréquentes, plusieurs par nuit quel que soit le traitement, affectent plus de 10 p. 100 des enfants – souvent avec un début précoce, avant 3 ans – sans altérer le bon pronostic à long terme.

Deux à 3 p. 100 des enfants d'âge scolaire ont des pointes-ondes focales, rolandiques, temporales ou occipitales sans crises et seuls 10 p. 100 de ces enfants présentent des crises au cours de l'évolution [6]. L'incidence des pointes est plus élevée si le sommeil est enregistré. Elle est plus élevée encore chez des enfants présentant des troubles constitutionnels des fonctions cognitives : dysphasie de développement, autisme ou retard mental, toutes situations caractérisées par une anomalie du développement de la spécialisation hémisphérique. En somme, les pointes-ondes rolandiques semblent être un marqueur de la maturation cérébrale concernant surtout la spécialisation hémisphérique.

Traitement

Le traitement des épilepsies partielles bénignes ne vise qu'à réduire la fréquence des crises quand elles interfèrent avec la qualité de vie pour des raisons sociales (crises mal perçues par l'entourage de l'enfant dormant hors de chez lui, par exemple). Elles ne comportent en effet aucun risque pour le cerveau et surviennent rarement à l'école puisqu'elles sont souvent rythmées par le sommeil. En pratique, les crises partielles et rapprochées indiquent une épilepsie active pouvant requérir un traitement, tandis qu'une première crise généralisée est rarement suivie de crises fréquentes. Le choix du médicament reste délicat. Historiquement, la carbamazépine a été proposée car ce syndrome a été identifié au moment où cette molécule était mise sur le marché : elle représentait un progrès en comparaison du phénobarbital, seul médicament anticonvulsivant administré aux enfants jusqu'alors. Par la suite, il a été rapporté des cas où la molécule semblait avoir précipité une encéphalopathie avec pointes-ondes continues du sommeil. Puis, cette complication a également été observée, bien qu'avec une fréquence moindre, avec le valproate, le sultiame et même le clobazam, de sorte que le choix optimal reste à identifier. La durée du traitement doit être restreinte, un an étant suffisant dans la majorité des cas, malgré le risque de récurrence jusqu'à l'âge de 12-14 ans et quel que soit l'aspect EEG.

Épilepsies généralisées

Le terme « généralisées » n'est pas heureux car les patients présentent une implication diffuse ou bilatérale plutôt que généralisée du cortex cérébral.

Épilepsies dites « généralisées » idiopathiques

Épilepsie-absences de l'enfant

Elle débute surtout entre 4 et 8 ans. Chaque épisode de rupture du contact isolé ou associé à des clonies des paupières supérieures dure 5 à 15 secondes et ils se répètent à raison de plusieurs dizaines par jour, méritant le terme de « pycnolepsie ». La confusion est possible avec des troubles de l'attention, mais ici une stimulation vigoureuse permet de capter l'attention de l'enfant. Les absences peuvent être provoquées par une hyperpnée en consultation. L'enregistrement de crises à l'EEG est nécessaire au diagnostic, avant tout début de traitement : il montre des pointes-ondes bilatérales à 3 Hz, qui ont tendance à être plus rapides au début et à se ralentir à la fin de la décharge (Figure 13-25). L'EEG intercritique est habituellement normal, il montre rarement des pointes-ondes généralisées, à l'hyperpnée ou plus rarement à la stimulation lumineuse intermittente. L'évolution est favorable dans la majorité des cas, permettant d'arrêter le traitement sans rechute et sans retentissement cognitif. Néanmoins, 6 p. 100 des patients conservent des absences à l'âge adulte. La survenue de crises tonicocloniques, dans 40 p. 100 des cas, est un élément péjoratif. Le traitement repose sur le valproate ou l'éthosuximide. La survenue d'une crise tonicoclonique ferait préférer le premier.

L'existence de clonies des paupières pendant une absence n'a pas de signification pronostique. En revanche, les clonies péri-orales, et plus encore les clonies des membres supérieurs ont une signification péjorative en termes de réponse au traitement et d'évolution, avec une franche tendance à la chronicité [8]. Au point que le caractère idiopathique des absences dites « myocloniques » avec secousses des membres supérieurs est contesté et que cette forme d'absences est classée parmi les épilepsies « symptomatiques ou cryptogéniques ». Un retard mental préexiste dans la moitié des cas. Les absences myocloniques sont pluriquotidiennes, avec un début et une fin brusques, la rupture du contact étant souvent incomplète avec des secousses rythmiques des membres supérieurs (Figure 13-26) [14]. Elles peuvent être déclen-

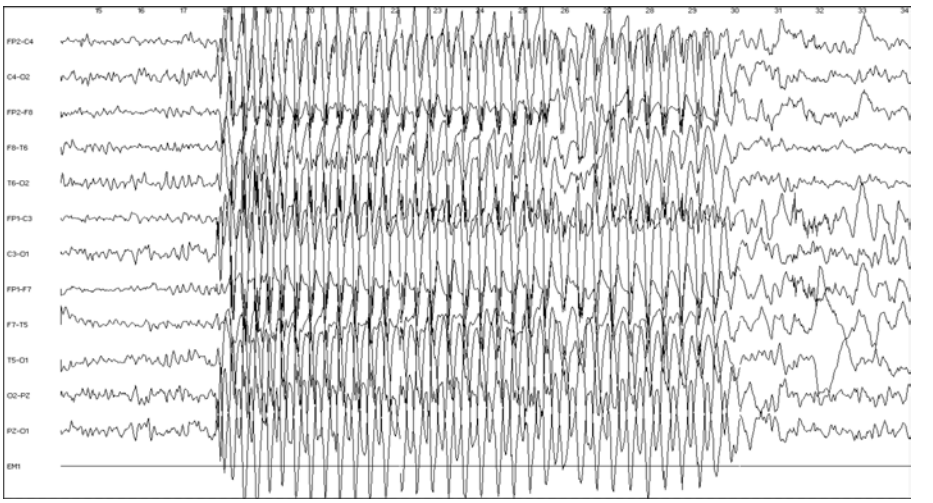


FIGURE 13-25. – Épilepsie-absences de l'enfant. Bouffée de pointes-ondes généralisées à 3 Hz, amples et synchrones à début et fin brusques ; enfant de 5 ans.

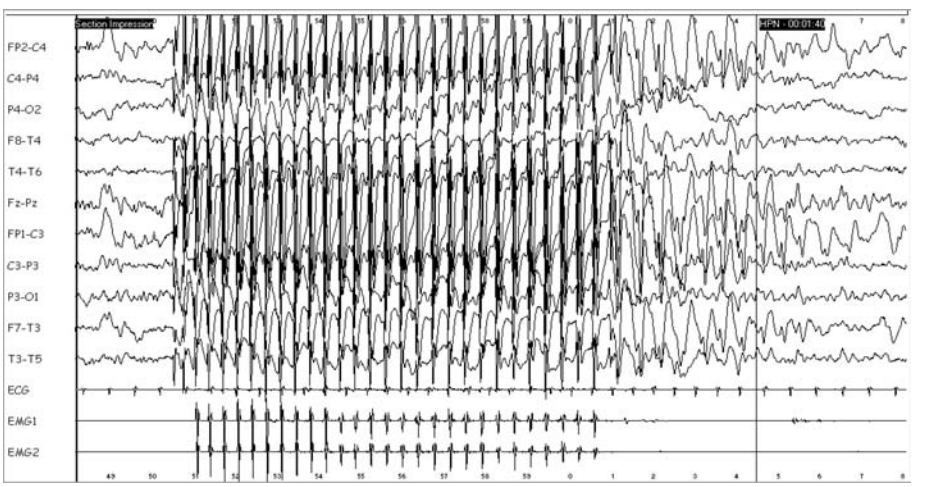


FIGURE 13-26. – Absence myoclonique. Pointes-ondes bilatérales et synchrones, à prédominance bicentrale, synchrones des secousses myocloniques enregistrées au niveau des deltoïdes droit et gauche (EMG 1 et EMG 2) ; enfant de 7 ans.

chées par l'hyperpnée. Le valproate suffit rarement et la lamotrigine, voire l'éthosuximide, doit lui être associée, la trithérapie étant souvent nécessaire. Il est fréquent que se développe un retard mental, et l'évolution vers un syndrome de Lennox-Gastaut est possible.

ÉPILEPSIE-ABSENCES JUVÉNILE

Elle diffère de l'épilepsie-absences infantile par le début après 8 ans, des absences moins nombreuses, moins d'une fois par jour souvent, et plus longues mais avec une perte de conscience moins nette, au point que le patient garde un vague souvenir de ce qui s'est passé pendant l'absence. La persistance des crises à l'âge adulte concerne 30 p. 100 des patients. C'est dans cette tranche d'âge que peuvent survenir des *états d'absence* durant plusieurs heures avec confusion mentale et lenteur de l'idéation, pouvant se reproduire tous les matins jusqu'au diagnostic. Le valproate est actif dans les états d'absences comme dans les absences juvéniles.

ABSENCES AVEC CLONIES DES PAUPIÈRES

Les absences avec clonies des paupières (syndrome de Jeavons [5]) commencent dans l'enfance. Il y a une rupture du contact très brève avec révulsion des yeux et petites secousses des paupières, associée à une bouffée de pointes-ondes généralisées. Ces crises sont favorisées par la lumière, y compris la SLI. Le traitement par valproate les contrôle mais, jusqu'à l'âge adulte, toute tentative d'arrêt du médicament conduit à une rechute.

ÉPILEPSIE MYOCLONIQUE JUVÉNILE

Elle comporte des secousses souvent matinales, à l'occasion du premier mouvement volontaire du matin, voire le soir, débutant entre 12 et 19 ans. C'est souvent au bout

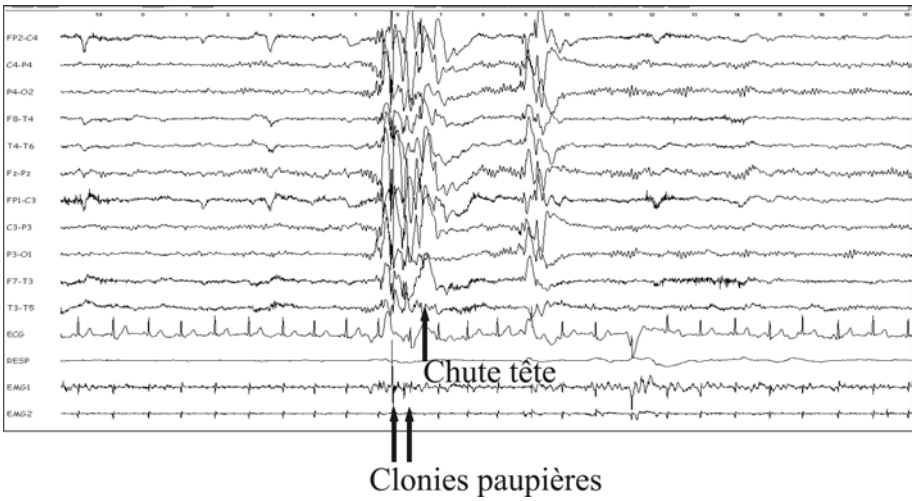


FIGURE 13-27. – Bouffée de pointes-ondes généralisées brève synchrone de myoclonies des paupières puis de la tête. Épilepsie myoclonique juvénile ; enfant de 14 ans.

de plusieurs mois ou après une crise tonicoclonique que la nature épileptique de ces secousses est reconnue car il est rare qu'à elles seules elles fassent consulter. Quinze à 30 p. 100 des patients ont également des absences. Les secousses sont en salves de 2 ou 3 en 1 seconde, intéressant surtout les membres supérieurs, faisant rarement tomber le patient et sans troubles de conscience. Néanmoins, le patient peut en nier l'existence jusqu'à ce qu'un enregistrement vidéo le lui prouve. Elles sont associées à des pointes-ondes à l'EEG, parfois à des ondes aiguës, généralisées ou à prédominance frontale, spontanées ou à la fermeture des yeux ou à la SLI (30 p. 100) (Figure 13-27). La privation de sommeil les montre quand elles ne sont pas visibles spontanément. Elles sont favorisées par le manque de sommeil et l'ingestion d'alcool. Le valproate et le clonazépam sont les traitements les plus efficaces.

ÉPILEPSIE À CRISES TONICOCLONIQUES

Elle concerne essentiellement l'adolescent. Les crises sont souvent matinales, peu fréquentes. Il importe de chercher des myoclonies matinales, et l'association à des absences est également possible mais plus rare. L'EEG intercritique peut montrer des PO spontanées ou à la stimulation. Les crises répondent bien au traitement mais la prédisposition persiste à l'âge adulte de sorte que le taux de rechutes à l'arrêt est considérable, surtout lorsqu'il persiste des PO à l'EEG. Le valproate est la meilleure indication. La lamotrigine, parfois recommandée chez l'adolescente pour prévenir les complications gynécologiques du valproate, est souvent décevante car peu anticonvulsivante dans ce contexte, favorisant même les myoclonies.

Certaines crises sont déclenchées par des stimulus spécifiques. Chez un enfant donné, il est habituel qu'il y ait à la fois des crises spontanées et des crises déclenchées. Les facteurs déclenchants sont les bruits, la lumière, la lecture, la musique, la mastication ou la simple ingestion d'un aliment avec une cuillère en métal. Certains enfants se provoquent des crises en fixant un motif (rayures en particulier) ou le soleil, ou en respirant en hyperpnée. Les types de crises sont variés, allant des myoclonies ou crises tonicocloniques (photosensibilité) aux spasmes infantiles (crises mandicatoires, hyperpnée). Certaines crises sont purement occasionnelles, en particulier des crises tonico-cloniques déclenchées par la télévision, certaines images très contrastées avec des patterns horizontaux pouvant être particulièrement ictogènes. Dans certains cas l'EEG est normal, y compris lors de la SLI, et il faut reproduire le pattern pour déclencher la survenue d'anomalies. La suppression du facteur déclenchant et le port de lunettes teintées sont le traitement le plus simple. Néanmoins, il arrive que le valproate soit nécessaire.

La présence de PO bilatérales peut être interprétée de façon variée : il peut s'agir d'une excitabilité bilatérale avec « bisynchronie secondaire » dans laquelle le passage à travers le corps calleux est un élément déterminant – et une callosotomie permettrait d'interrompre cette voie de propagation ; il peut s'agir d'une prédisposition génétique à une épilepsie généralisée idiopathique – et cela serait au contraire un facteur de bon pronostic ; enfin, elle peut traduire une hyperexcitabilité corticale diffuse liée à l'âge, augmentant considérablement l'épileptogénicité et la susceptibilité à des médicaments potentiellement aggravants – carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne. Dans ces cas, il convient de chercher les autres arguments en faveur d'une encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil ou syndrome de Lennox-Gastaut, en particulier par l'enregistrement du sommeil à la recherche de décharges rapides ou de polypointes

Encéphalopathies épileptiques

ÉPILEPSIE À CRISES MYOCLONO-ASTATIQUES

Elle débute entre 2 et 5 ans par des crises tonico-cloniques parfois répétées dans une même journée (Figure 13-28). Les chutes dues à des crises myoclono-astatiques apparaissent au bout de quelques jours ou quelques semaines (Figure 13-29). Un tiers des enfants

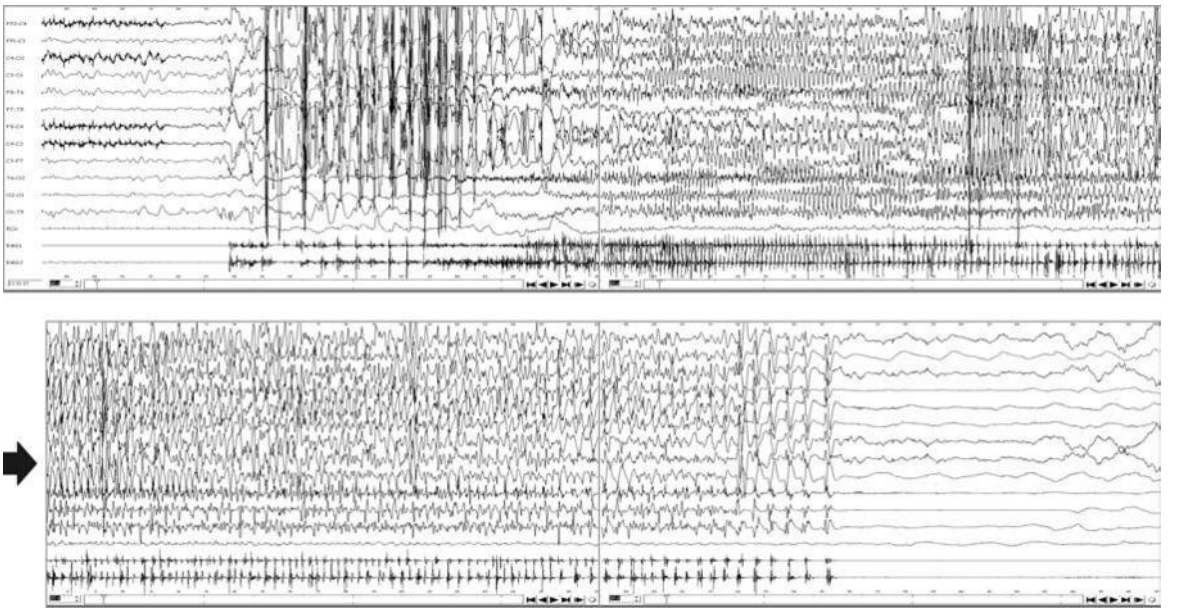


FIGURE 13-28. – Crise clonique généralisée. Enregistrement des clonies bilatérales au niveau de l'EMG de surface des deux deltoïdes, de fréquence croissante puis décroissante. Pointes-ondes généralisées puis activité thêta diffuse et pointes-ondes amples synchrones des secousses cloniques. Épilepsie myoclono-astatique ; enfant de 3 ans.

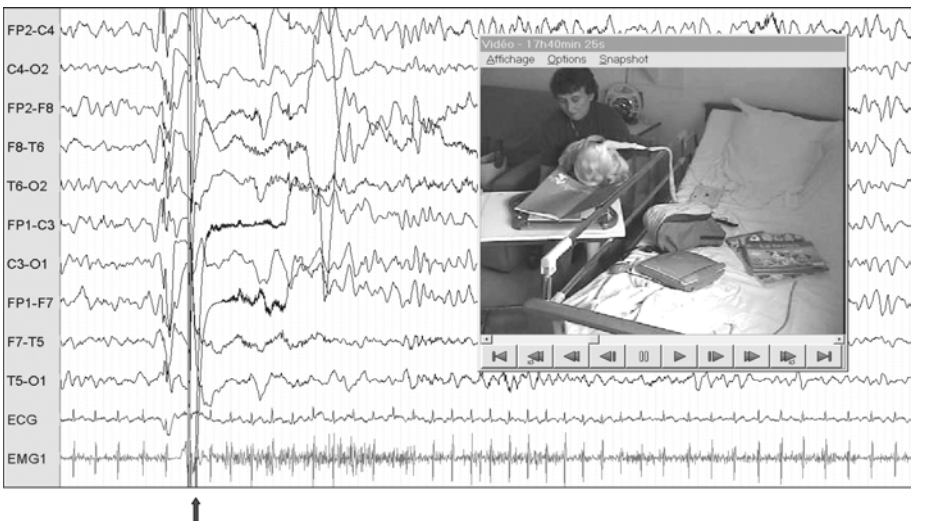


FIGURE 13-29. – Crise astatique avec chute vers l'avant (la photo correspond à la flèche), atonie visible au niveau de l'EMG de la nuque synchrone de l'onde lente suivant la pointe. Épilepsie myoclono-astatique ; enfant de 3 ans.

ont des crises toniques, les absences sont plus rares. Dans l'intervalle des crises, le comportement est souvent hyperkinétique. L'EEG montre une activité de fond lente diffuse et de brèves bouffées de pointes-ondes généralisées à 2-2,5 Hz (Figure 13-30). Il est fréquent d'observer rapidement dans l'évolution une dysarthrie et une dyspraxie, traduisant un dysfonctionnement des aires corticales les plus proches de l'aire motrice qui sont directement impliquées dans l'activité épileptique (respectivement pariétale et aire prérolandique) comme le traduisent les myoclonies. L'évolution est favorable dans la majorité des cas, en quelques mois, parfois 2-3 ans. Dans une minorité de cas, l'évolution est défavorable avec apparition d'un état de mal myoclonique au cours duquel des secousses erratiques distales sont présentes, prédominant à la bouche, la langue ainsi qu'à la main, traduisant une implication de la motricité pyramidale. Cette phase, possiblement précipitée par certains antiépileptiques non indiqués dans ce

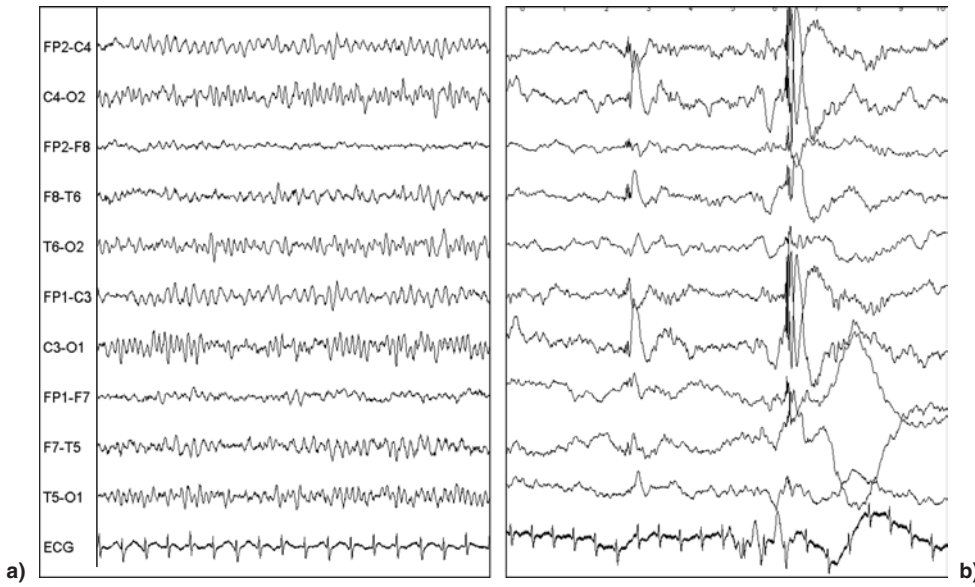


FIGURE 13-30. – Épilepsie myoclono-astatique. Tracé intercritique veille (**a**), activité thêta bicentrale et sommeil (**b**), polypointes-ondes bicentrales ; enfant de 4 ans.

contexte (carbamazépine, phénytoïne, vigabatrin), dure plusieurs semaines ou mois au cours desquels il apparaît des crises toniques généralisées vibratoires, en particulier en fin de nuit. L'EEG montre une activité continue d'ondes lentes et de pointes asynchrones, sur les deux hémisphères, apparemment chaotiques mais parmi lesquelles il est possible de reconnaître des rythmes à 3 Hz et des rythmes plus lents, à 1,5-2,5 Hz. Durant cette phase d'état de mal myoclonique, l'enfant régresse sévèrement sur le plan des fonctions cognitives, en particulier du langage, de l'attention et de l'idéation, et des fonctions motrices, avec apparition d'une ataxie, d'une hypotonie et d'une hypersalivation. Après la sortie de l'état de mal, il persiste en fin de nuit des crises toniques vibratoires, voire des absences atypiques. C'est ce tableau résiduel qui a longtemps été appelé « variante myoclonique du syndrome de Lennox-Gastaut » en raison des crises toniques, des absences atypiques et de la lenteur idéatoire [18]. Mais le mode de début est très différent de celui du syndrome de Lennox-Gastaut, ce qui permet de faire la différence.

Le traitement repose sur l'association valproate-lamotrigine à laquelle peut être ajouté de l'éthosuximide. Au début, l'augmentation rapide de la fréquence des crises requiert parfois un régime cétogène durant quelques mois. L'apparition d'un état de mal myoclonique peut demander une corticothérapie. La place du topiramate et du lévétiracétam est encore mal précisée.

SYNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Il associe des crises toniques, des absences atypiques et des pointes-ondes lentes. L'âge de début varie selon le contexte : il se situe essentiellement entre 5 et 8 ans s'il n'y a pas d'antécédent d'autre type d'épilepsie ni de lésion cérébrale décelable [18]. Il est exceptionnellement plus précoce, avant la deuxième année de vie : il peut faire suite à un syndrome de West, voire à une épilepsie partielle. Les crises toniques comportent une extension de l'ensemble du corps, une révulsion des yeux et une pause respiratoire ; parfois, elles se réduisent à une révulsion des yeux à peine visible. L'EEG montre une activité rapide de bas voltage, de fréquence et d'amplitudes croissantes, durant quelques secondes. Ces crises apparaissent à toute heure de la journée mais surtout à l'endormissement. Les absences atypiques comportent un arrêt de l'activité avec des modifications du tonus axial, plus fréquemment une hypotonie qu'une hypertonie, associées à des pointes-ondes lentes bilatérales, entre 1,5 et 2,5 Hz, synchrones mais irrégulières en fréquence et en amplitude (Figure 13-31). À la différence des pointes-ondes de l'épilepsie-absences de l'enfant, leur début et fin sont souvent difficiles à préciser car le tracé dit « intercritique » comporte également des pointes-ondes lentes, certes moins nombreuses mais néanmoins très abondantes, de sorte qu'il est parfois difficile de savoir si l'enfant est en situation « critique » ou « intercritique ». Dans le sommeil, il existe des polypointes-ondes diffuses (Figure 13-32). L'état neuropsychique intercritique est caractérisé par une lenteur de l'idéation, une salivation, parfois un comportement hyperkinétique ou une agressivité, surtout chez les enfants les plus jeunes. Ces troubles s'apparentent souvent à un syndrome frontal. Il est surtout très fluctuant selon la fréquence des crises. La survenue d'états de mal peut être favorisée par un changement de traitement, sevrage ou introduction intempestive d'une molécule inappropriée, infection intercurrente ou de simples changements des conditions de vie. Il peut s'agir d'une simple obnubilation prolongée ou d'un état de mal tonique. Souvent, il existe une association d'un état d'absence interrompu par des crises toniques pluriquotidiennes. Ces états de mal sont souvent prolongés, pouvant durer plusieurs jours. Comme le syndrome de West, le

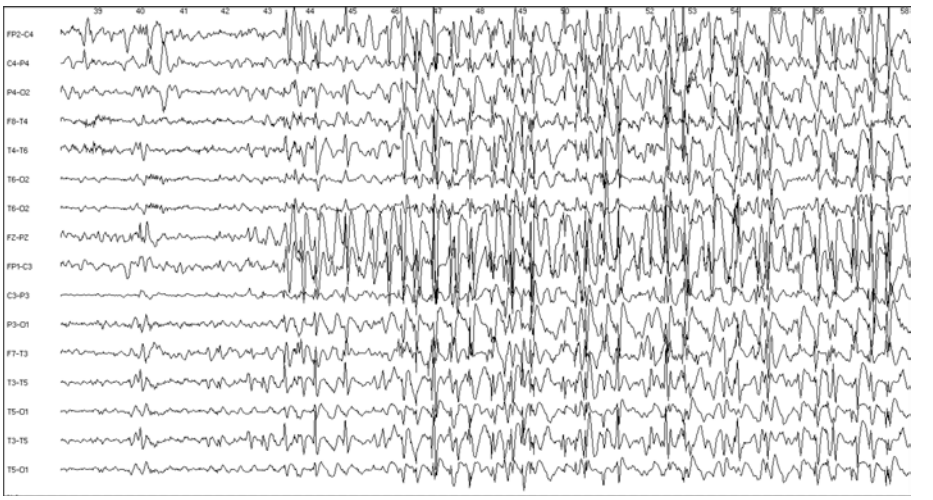


FIGURE 13-31. – Absence atypique, pointes-ondes amples et bilatérales de 2 à 3 Hz prédominant sur les régions frontales. Syndrome de Lennox-Gastaut ; enfant de 8 ans.

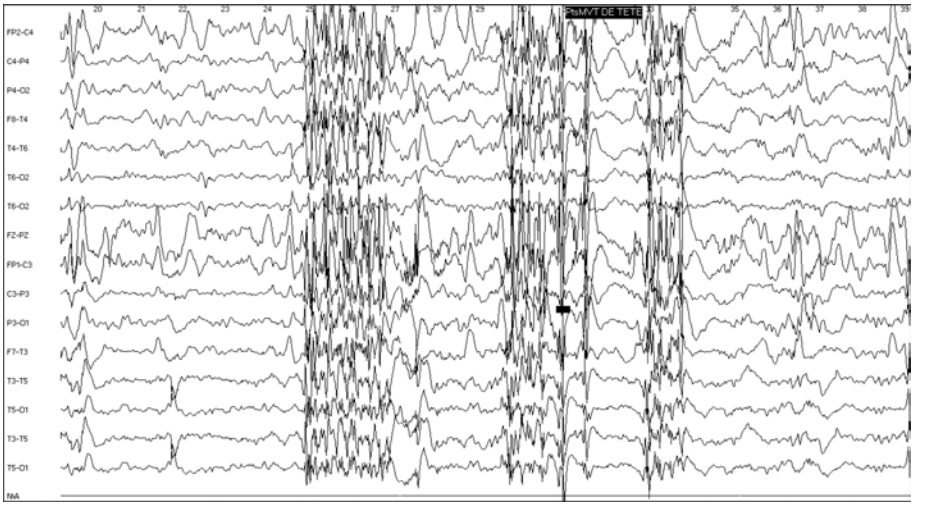


FIGURE 13-32 – Polypointes généralisées en courtes bouffées ; tracé de sommeil. Syndrome de Lennox-Gastaut ; enfant de 8 ans.

syndrome de Lennox-Gastaut peut être symptomatique de causes variées, essentiellement malformatives (dysplasie corticale focale, dysplasie en bande, sclérose tubéreuse de Bourneville, etc.) ou clastiques. Il résulte de la conjonction de deux facteurs d'hyperexcitabilité : la lésion plus ou moins diffuse et les facteurs maturatifs.

Le traitement repose sur l'association valproate-lamotrigine à laquelle peut être ajouté le felbamate. La corticothérapie est souvent indiquée et peut interrompre définitivement l'épilepsie à condition d'être administrée assez tôt. En revanche, l'administration de benzodiazépines demande de grandes précautions en raison d'une possible précipitation de crises toniques. La survenue d'un état de mal tonique fait indiquer l'administration intraveineuse de phénytoïne. Les formes particulièrement pharmacorésistantes peuvent bénéficier d'une callosotomie. Malheureusement, ce syndrome a la réputation d'être au-delà de toute thérapeutique, ce qui favorise un fatalisme que ne justifie que le manque d'expérience et il n'est pas rare que ces enfants restent pendant des années en institution, aux mains de médecins inexpérimentés. C'est pourquoi, un avis spécialisé auprès de neuropédiatres habitués à prendre en charge des encéphalopathies épileptiques pédiatriques est indispensable bien avant que toute possibilité thérapeutique ne soit perdue.

ENCÉPHALOPATHIE ÉPILEPTIQUE AVEC POINTES-ONDES CONTINUES DU SOMMEIL (EPOCS)

Elle débute entre 2 et 8 ans. Ce terme est préférable aux termes initialement utilisés d'« état de mal élec-

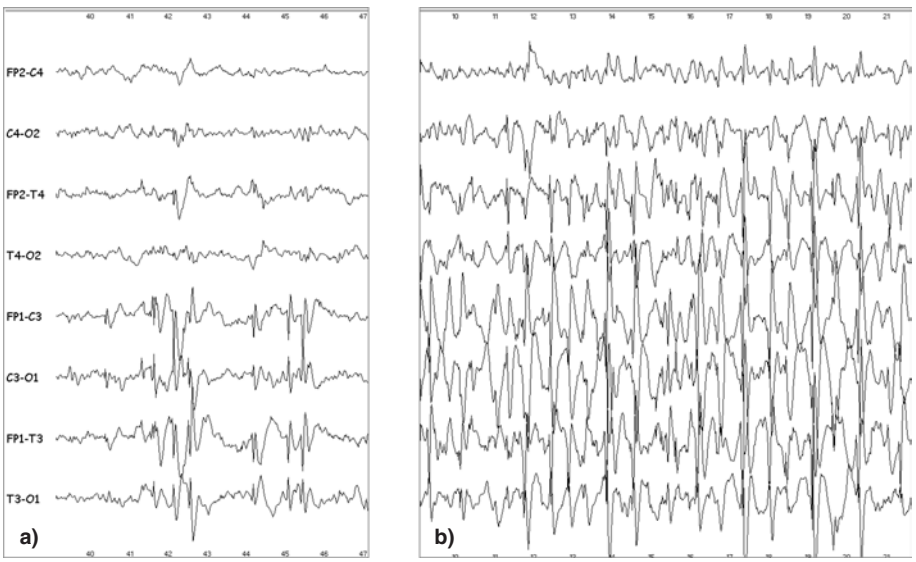


FIGURE 13-33. – Pointes temporales gauches dans la veille (**a**), activation des pointes qui diffusent à tout l'hémisphère gauche et en temporal droit dans le sommeil (**b**). Syndrome de Landau-Kleffner ; enfant de 5 ans.

trique du sommeil » car il ne s'agit pas d'un état de mal mais d'une activité liée à un état de vigilance et qui disparaît habituellement dans la veille pour réapparaître au prochain endormissement. En outre, la perte fonctionnelle ne disparaît pas aussitôt que cesse cette activité paroxystique : sa disparition permet simplement l'arrêt des chutes si l'expression ictale en est motrice, et le réapprentissage des fonctions supérieures si elles étaient impliquées. L'EPOCS est également préférable au terme purement EEG de « pointes-ondes continues du sommeil », qui ne tient pas compte de l'état clinique et par conséquent ne répondant pas à la définition d'un syndrome épileptique (Figure 13-33). Dans la description initiale, l'index de 85 p. 100 (temps de sommeil avec POCS/temps de sommeil total) avait été pris comme critère de sélection. Comme souvent, il a par la suite été considéré de façon erronée comme un critère diagnostique, car une détérioration est possible avec un index ne dépassant pas 50 p. 100. Cette encéphalopathie est caractérisée par une détérioration des fonctions soit motrices avec des chutes, soit cognitives consistant en une perte du langage, un syndrome frontal ou pariétal, ou une dyspraxie buccale selon que les pointes-ondes prédominent respectivement dans les régions centrale, temporale, frontale, pariétale ou operculaire. Ce syndrome peut résulter soit de l'aggravation transitoire d'une épilepsie partielle bénigne, soit d'une lésion de la région périsylvienne (rolandique et pariétale), en règle d'origine vasculaire (microgyrie ou porencéphalie) et impliquant souvent le thalamus [16]. Le possible rôle d'une prédisposition génétique doit également être pris en considération, en particulier pour la localisation temporale. Les formes motrices peuvent être cryptogéniques ou symptomatiques, tandis que les formes temporales (syndrome de Landau-Kleffner) et frontales sont plutôt cryptogéniques et les formes pariétales de préférence symptomatiques.

• Dans la *forme idiopathique* (rolandique, compliquant parfois une épilepsie partielle bénigne), le développement était antérieurement normal. Elle débute par des crises partielles motrices simples, ou même des chutes. Les chutes deviennent pluriquotidiennes. L'enregistrement polygraphique montre que les chutes, particulièrement visibles si l'enfant en position debout tend les bras en avant, sont associées à des myoclonies négatives, la perte de tonus correspondant à l'onde lente du complexe pointe-onde. Lorsque l'enfant est allongé il n'y a aucun mouvement, ce qui montre que le phénomène moteur est purement négatif.

• Les *formes symptomatiques motrices* sont très semblables, avec un myoclonus négatif. Elles font souvent suite à une épilepsie partielle symptomatique et leur survenue peut être précipitée par un médicament antiépileptique conventionnel, carbamazépine en particulier, mais aucun médicament n'est à l'abri de cette possible aggravation : valproate, benzodiazépine ou sultiame.

• Les *formes symptomatiques pariétales* produisent des manifestations somatosensitives, ou un trouble de la représentation dans l'espace.

• Le *syndrome de Landau-Kleffner* débute chez un enfant qui avait acquis un langage normal ou très modérément retardé. Chez les enfants de moins de 6 ans, la perte du langage concerne le plus souvent à la fois la perception et la production (tableau d'agnosie auditive verbale puis d'aphasie complète). L'enfant se présente le plus souvent comme « un enfant sourd qui n'est pas sourd » car l'audiogramme et les potentiels évoqués du tronc cérébral sont normaux. La perte apparaît en

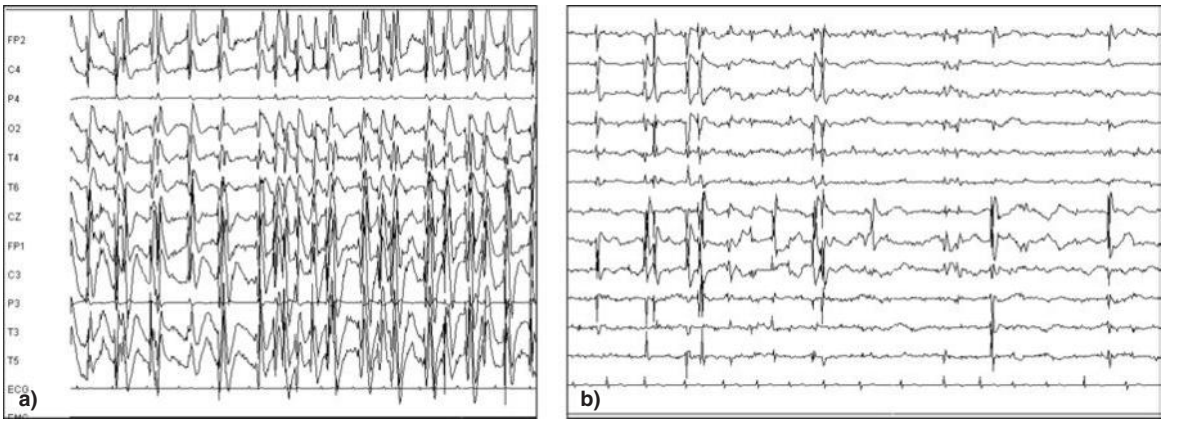


FIGURE 13-34. – EPOCS : comparaison entre la densité des pointes-ondes en sommeil à ondes lentes (**a**) et en sommeil paradoxal (**b**) ; enfant de 6 ans.

quelques semaines, l'enfant faisant répéter les phrases comme s'il devenait sourd. Au maximum, il devient indifférent au langage tandis qu'il garde les fonctions cognitives non verbales. Au maximum, il peut perdre la fonction gnosique auditive, ne reconnaissant plus les sons familiers, en particulier les sonneries ou les bruits produits par les animaux. Il y a donc bien une perte d'une fonction antérieurement acquise. Cela permet de distinguer le syndrome de Landau-Kleffner de l'autisme, où l'enfant a souvent produit des monosyllabes avant le repli caractéristique, et de la dysphasie où le langage n'avait jamais été normal mais progresse régulièrement bien que très lentement. L'EEG montre une prédominance bitemporale des pointes-ondes continues (Figure 13-34). Le pronostic n'est pas lié aux crises épileptiques mais aux troubles du langage qui restent souvent prégnants ; les crises sont présentes dans moins de trois quarts des cas, peu fréquentes, aisément contrôlées et disparaissent avant 14 ans, comme dans les épilepsies partielles bénignes [9]. Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie au long cours [23]. Lorsque le traitement permet la disparition des pointes-ondes durant le sommeil, le langage ne réapparaît pas pour autant : c'est la capacité de réapprendre à parler qui est récupérée. Il faudra encore de nombreux mois pour que la récupération soit suffisante pour permettre une véritable interaction sociale et, une fois sur dix, il persiste à l'âge adulte une importante gêne [22]. C'est pourquoi il est important que ces enfants apprennent, dès que possible et avant la récupération d'un langage oral, le langage des signes pour réduire au minimum l'« enfermement ». Il est remarquable que, à l'inverse des accidents vasculaires cérébraux dont l'évolution est d'autant meilleure que le début a été plus précoce et laisse au cerveau la possibilité de récupérer par sa plasticité, dans le syndrome de Landau-Kleffner le pronostic est d'autant plus sévère que le début a été plus précoce : le langage est particulièrement fragile au début et la période des pointes-ondes susceptible de durer longtemps, sans que le langage puisse se développer dans l'hémisphère controlatéral du fait que les pointes-ondes sont bilatérales.

• Un *nouveau syndrome associant POCS et dysphasie de développement* est plus difficile à préciser. Il y a une transmission dominante liée à l'X résultant d'une mutation du gène *SRPX2*, un retard intellectuel majeur en particulier de la parole, sans notion de régression dans la majorité des cas. Néanmoins, l'activité de pointes-ondes dans le sommeil est quasiment continue [25]. Le traitement peut faire appel aux benzodiazépines, en particulier au clonazépam bien que celui-ci comporte un risque de méconnaissance du syndrome [2]. Le lévétiracétam et l'éthosuximide sont également susceptibles de réduire le risque de POCS. Cependant, la corticothérapie est le plus souvent nécessaire pour maîtriser des POCS associées à une détérioration cognitive, en particulier à des troubles du langage (Figure 13-35). Comme dans les autres indications pour épilepsie « généralisée » pharmacorésistante, la corticothérapie doit être prolongée pour éviter une rechute, et donc administrée par voie orale : 1 an pour les enfants de moins de 4 ans et 2 ans pour les enfants plus grands.

Épilepsies « généralisées » symptomatiques

Il s'agit essentiellement d'épilepsies dont l'étiologie est connue. Dans beaucoup de cas, il y a un retard mental ou une dégradation cognitive pour laquelle il est difficile de préciser si elle résulte de l'épilepsie ou en est indépendante, comme c'est le cas dans les erreurs innées du métabolisme. Ici pourtant, la dégradation est accentuée lorsque le diagnostic d'épilepsie n'est pas fait et/ou le traitement est inapproprié. C'est dire si les frontières avec l'encéphalopathie épileptique sont parfois floues.

ÉPILEPSIE AVEC RETARD MENTAL FAMILIALE RESTREINTE À DES FILLES

Certaines situations sont déroutantes, telles que le syndrome d'épilepsie avec retard mental familiale restreinte à des filles qui commence entre 6 mois et 3 ans par des

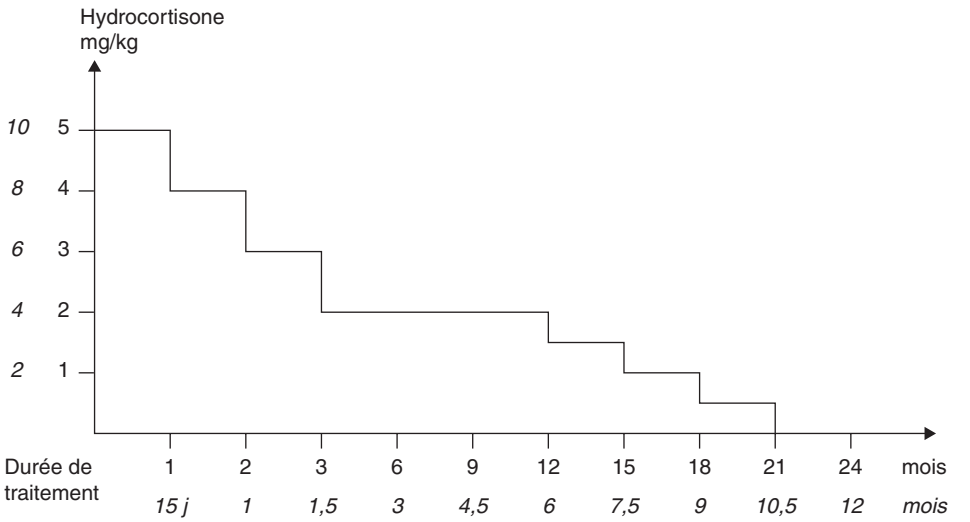


FIGURE 13-35. – Traitement par hydrocortisone. Ligne de chiffres en romain = enfants de plus de 4 ans. Ligne de chiffres en italique = enfants de moins de 4 ans.

crises tonicocloniques, toniques, cloniques, atoniques, myocloniques ou focales, fébriles ou non, liées à une mutation de la protocadhérine 19 [28].

ENCÉPHALOPATHIES PROGRESSIVES

De nombreuses encéphalopathies progressives peuvent se compliquer d'épilepsie. Il peut s'agir d'infections subaiguës virales – panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) – ou d'erreurs innées du métabolisme. La PESS, encéphalopathie progressive d'origine infectieuse, produit des absences atypiques sans que les autres composantes du syndrome de Lennox-Gastaut soient présentes, avant l'apparition des secousses appelées à tort « myoclonies » car elles ont une longue durée, sans pointes-ondes à l'EEG malgré leur caractère diffus, mais avec une onde lente de grande amplitude. À ce titre, elles ont les caractères de spasmes épileptiques.

Pour les erreurs innées du métabolisme dont l'épilepsie débute chez l'enfant, la majorité des cas présente une composante myoclonique marquée, voire au premier plan, et une dégradation cognitive, de sorte que le terme malheureux d'« épilepsie myoclonique progressive » a été appliqué alors que, clairement, ce ne sont pas les myoclonies qui sont progressives mais l'encéphalopathie. Il serait donc plus approprié de parler d'« encéphalopathie myoclonique progressive ». Il s'agit de maladies rares dont la prévalence varie selon les parties du globe et l'organisation sociale, celle-ci favorisant ou non l'endogamie : atteinte assez spécifique d'un groupe ethnique comme l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne et la galactosialidose chez les Japonais ; ou distribution universelle comme la maladie de Gaucher, la mitochondriopathie avec *ragged-red fibers* ; d'autres étant localisées dans certaines régions comme la maladie de Lafora en Europe du sud et en Inde, la céroïdo-lipofuscinose en Scandinavie et à Terre-Neuve, la maladie d'Unverricht-Lundborg dans les Pays Baltes et sur le pourtour méditerranéen. Elles apparaissent soit dans la petite enfance, soit à l'adolescence.

Le premier pic correspond à la *maladie de Jansky-Bielschowsky*, céroïdo-lipofuscinose qui commence entre 1 et 4 ans, essentiellement dans la 3e année, par des chutes associées à des myoclonies et qui peut être difficile à distinguer du syndrome de Lennox-Gastaut ou d'une épilepsie à crises myoclono-astatiques. Toutefois, il y a peu de crises cloniques, toniques ou tonicocloniques. La détérioration est rapide avec ataxie, perte de la marche puis de la parole, difficultés à l'alimentation pouvant requérir une gastrostomie, et myoclonies erratiques distales confinant au statut myoclonique (Figure 13-36). L'activité de fond EEG se dégrade alors qu'il y a peu de pointes, hormis un entraînement à la SLI lente (1 Hz) (Figure 13-37). L'enfant devient vite cachectique et décède quelques années plus tard.

À l'adolescence, la *maladie de Lafora* débute entre 6 et 20 ans par des myoclonies massives pouvant en imposer pour une épilepsie myoclonique juvénile et, dans la moitié des cas, des hallucinations visuelles élémentaires. La détérioration, portant sur les fonctions instrumentales dont l'adolescent est conscient, est plus ou moins rapide selon le gène impliqué, les mutations de la maline permettant une conservation plus longue des fonctions cognitives et motrices que les mutations de la laforine [13]. Le rythme de fond EEG s'altère rapidement et il existe des pointes et polypointes généralisées et à prédominance postérieure avec une photosensibilité.

La *maladie d'Unverricht-Lundborg* débute entre 6 et 20 ans par des myoclonies très sensibles à l'action et à l'intention de mouvement, et des crises cloniques souvent matinales. L'EEG montre un rythme de base respecté, la présence de pointes au moment de la SLI, et une diminution des PO généralisées dans le sommeil paradoxal qui

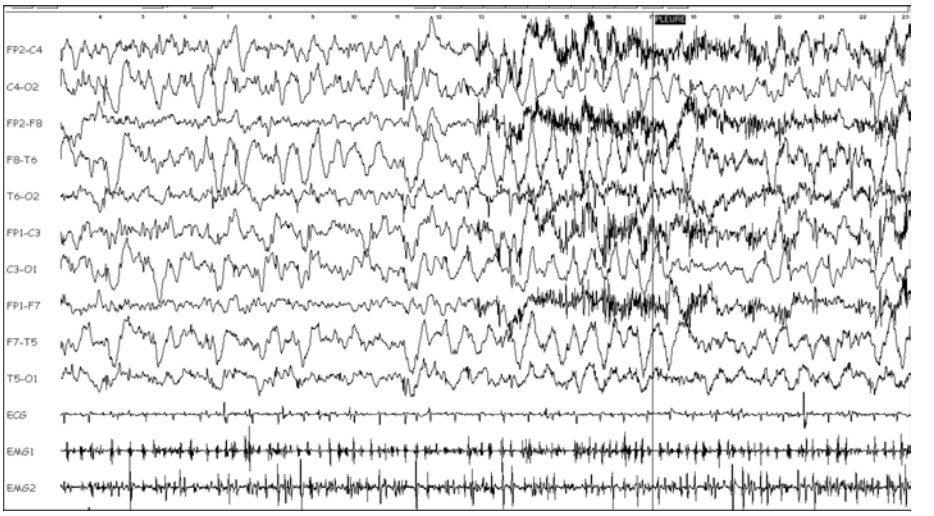


FIGURE 13-36. – Statut myoclonique : myoclonies bilatérales synchrones ou non enregistrées au niveau de l'EMG de surface des deux deltoïdes droit (EMG 1) et gauche (EMG 2). Tracé globalement ralenti sans pointes corrélées aux myoclonies. Céroïdo-lipofuscinose CLN2 ; enfant de 4 ans.

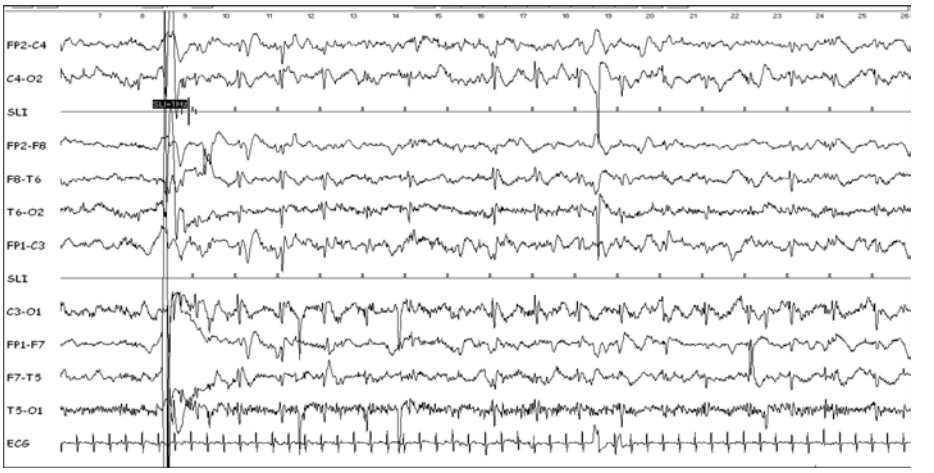


FIGURE 13-37. – Entraînement lors de la SLI lente : pointes occipitales bilatérales synchrones des éclairs (aucune pointe visible avant le début de la stimulation). Céroïdo-lipofuscinose CLN2 ; enfant de 4 ans.

révèle des pointes sur les régions centrales et le vertex. Les fonctions cognitives se ralentissent mais il n'y a pas de détérioration si le traitement est approprié – évitant carbamazépine et phénytoïne en particulier. L'évolution est très lente et peut être assez bien contrôlée par le piracétam à forte dose.

Dans la *gangliosidose à GM2 de type III*, qui débute entre 2 et 6 ans, l'épilepsie est tardive [11].

Les formes précoces de *maladie de Huntington* se manifestent lorsque le père est transmetteur, avec un taux élevé de répétitions CAG. Cette maladie entraîne une microcéphalie et des myoclonies erratiques, débutant après 3 ans. L'épilepsie débute environ 2 ans plus tard par des crises généralisées tonicocloniques, ou même des états de mal [12]. C'est la seule forme à avoir une transmission dominante, les autres formes étant autosomiques récessives.

La *maladie de Gaucher juvénile* débute entre 6 ans et l'adolescence par des crises tonicocloniques, des crises visuelles et des myoclonies avec une hépatosplénomégalie et des troubles de l'oculomotricité : paralysie de la verticalité et saccades horizontales. Le décès survient plus de 10 ans plus tard.

La *sialidose de type I* (*cherry-red spot myoclonus syndrome*) débute dans la deuxième décennie par une ataxie et des troubles visuels, myoclonus et crises toni-

cocloniques apparaissant plus tard. Tache rouge cerise, nystagmus et opacités cornéennes en font la forme la plus ophtalmologique. L'EEG montre des rythmes rapides à prédominance antérieure et une photosensibilité.

Les *mitochondriopathies* peuvent être révélées chez l'enfant et l'adolescent par une épilepsie mais il est habituel que les premières crises soient précédées par un retard mental ou des troubles extraneurologiques : retard de croissance, troubles cardiaques, surdité, atrophie optique, rétinite pigmentaire. Il peut s'agir d'une épilepsie myoclonique avec syndrome cérébelleux comme dans le MERRF (*mitochondrial encephalopathy with ragged red fibers*) ou d'une épilepsie partielle continue comme dans le MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like events*).

SYNDROMES SPÉCIAUX

Les *crises partielles bénignes de l'adolescent* constituent une situation assez remarquable pour qu'un syndrome ait été reconnu. Elles constitueraient un quart des crises partielles débutant dans la deuxième décennie, les trois quarts affectant des garçons. Ces crises partielles simples ou complexes, souvent suivies d'une généralisation secondaire, sont isolées ou surviennent en une bouffée sur une période de 24 ou 48 heures. L'EEG et la neuroradiologie sont normaux. Même sans traitement, elles ne se reproduisent pas durant un suivi de plusieurs décennies.

CONCLUSION

Rattacher l'épilepsie d'un enfant donné à un syndrome identifié n'est pas toujours possible. C'est essentiellement dans les épilepsies bénignes et dans les épilepsies dites « généralisées » que cela est faisable car les épilepsies focales symptomatiques et cryptogéniques doivent plutôt être abordées en termes de topographie et d'étiologie, peu de syndromes étant reconnus dans cette population large et hétérogène. En pratique, pourtant, bien loin d'être une simple démarche intellectuelle, l'identification d'un syndrome et de son étiologie guide le pronostic et surtout la stratégie thérapeutique, évitant d'employer des médicaments inappropriés et potentiellement dangereux car pouvant aggraver les crises et retentir sévèrement sur le développement cognitif de l'enfant.

Si la majorité des épilepsies de l'enfant ont un bon pronostic, elles s'accompagnent souvent de difficultés neuropsychologiques. Ces troubles peuvent être au premier plan et font alors partie du diagnostic syndromique (EPOCS, syndrome de Lennox-Gastaut) ; ils sont souvent plus discrets et se manifestent seulement par des difficultés des apprentissages scolaires qu'il faudra rechercher lors des consultations, soit à la phase active de la maladie dans le cas des épilepsies bénignes, soit comme séquelles dans le cadre des épilepsies non idiopathiques.

Une telle prise en charge globale non seulement de l'épilepsie mais aussi des facteurs de comorbidité associés est souhaitable pour diminuer la fréquence des crises et améliorer la qualité de vie de ces enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J, Chevrie J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. Dev.Med Child Neurol, 1982, *24* : 281-292.
2. Bahi-Buisson N, Savini R, Eisermann M et al. Misleading effect of clonazepam in symptomatic ESES syndrome. Pediatr Neurol, 2006, *34* : 146-150.
3. Bahi-Buisson N, Villanueva V, Bulteau C et al. Long term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. Seizure, 2007, *16 (6)* : 485-492.
4. Bien CG, Granata T, Antozzi C et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. Brain, 2005, *128 (Pt 3)* : 454-471.
5. Burneo J, Miller S, Bebin E, Prasad A. Video-EEG study in an adult and a child with eyelid myoclonia with absences. Epileptic Disord, 2004, *6 (4)* : 287-291.
6. Cavazzuti G, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. Epilepsia, 1980, *21 (1)* : 43-55.
7. Chiapparini L, Granata T, Farina L et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis : can early MRI suggest the diagnosis? Neuroradiology, 2003, *45 (3)* : 171-183.
8. Clemens B. Perioral myoclonia with absences? A case report with EEG and voltage mapping analysis. Brain Dev, 1997, *19 (5)* : 353-358.
9. Dulac O, Billard C, Arthuis M. Electroclinical and developmental aspects of epilepsy in the aphasia-epilepsy syndrome. Arch Fr Pediatr, 1983, *40 (4)* : 299-308.
10. Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children : are they predictable? Epilepsia, 2000, *41 (4)* : 380-390.
11. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M et al. Early visual seizures and progressive myoclonus epilepsy in neuronopathic Gaucher disease due to a rare compound heterozygosity (N188S/S107L). Epilepsia, 2004, *45 (9)* : 1154-1157.
12. Gambardella A, Muglia A, Labate A et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. Neurology, 2001, *57 (4)* : 708-711.
13. Genton P. Maladie de Lafora. Rev Neurol (Paris), 2007, *163 (1)* : 47-53.
14. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. CNS Drugs, 2006, *20 (11)* : 911-916.
15. Gobbi G, Bouquet F, Greco L et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Lancet, 1992, *340 (8817)* : 439-443.
16. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. Epilepsia, 2005, *46 (6)* : 889-900.
17. Jambaque I, Chiron C, Kaminska A et al. Transient motor aphasia and recurrent partial seizures in a child : language recovery upon seizure control. J Child Neurol, 1998, *13 (6)* : 296-300.
18. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. Epilepsy Res, 1999, *36 (1)* : 15-29.
19. Kramer U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : a review. J Child Neurol, 2008, *23 (7)* : 785-790.
20. Kramer U, Ben-Zeev B, Harel S, Kivity S. Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. Epilepsia, 2001, *42* : 616-620.
21. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients. Arch Neurol, 1975, *32* : 261-264.

22. Mantovani J, Landau W. Acquired aphasia with convulsive disorder : course and prognosis. Neurology, 1980, *30 (5)* : 524-529.
23. Marescaux C, Hirsch E, Finck S et al. Landau-Kleffner syndrome : a pharmacologic study of five cases. Epilepsia, 1990, *31 (6)* : 768-777.
24. Oguni H, Sato F, Hayashi K et al. A study of unilateral brief focal atonia in childhood partial epilepsy. Epilepsia, 1992, *33* : 75-83.
25. Roll P, Rudolf G, Pereira S et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. Hum Mol Genet, 2006, *15 (7)* : 1195-1207.
26. Roulet E, Deonna T, Despland P. Prolonged intermittent drooling and oromotor apraxia in children with epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia, 1989, *30* : 564-568.
27. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy : a video-EEG analysis. Epileptic Disord, 2001, *3 (4)* : 173-182.
28. Scheffer I, Turner S, Dibbens L et al. Epilepsy and mental retardation limited to females : an under-recognized disorder. Brain, 2008, *131 (4)* : 900-901.
29. Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM et al. Is benign rolandic epilepsy genetically determined? Ann Neurol, 2004, *56 (1)* : 129-132.

ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

O. DULAC

L'état de mal épileptique est une situation urgente comportant un risque d'altération du cerveau, voire un risque vital. Elle peut résulter d'une affection cérébrale occasionnelle ou compliquer une épilepsie, soit comme mode de révélation, soit au cours de son évolution. Le pronostic est en grande partie déterminé par la cause. La qualité de la prise en charge thérapeutique est susceptible d'en réduire la durée, donc l'impact sur le cerveau. Des données expérimentales et cliniques récentes en ont transformé la compréhension et la stratégie thérapeutique.

DÉFINITION

C'est un *état épileptique continu* avec altération de la conscience : il peut s'agir d'une crise unique très prolongée ou de crises répétées mais sans reprise de la conscience dans l'intervalle de deux crises. La durée minimale du phénomène épileptique au-delà de laquelle il est légitime de parler d'« état de mal » épileptique a longtemps été débattue. D'une part il existe des définitions opérationnelles a priori, destinées à la sélection des dossiers dans des études cliniques : une durée de 30 ou 60 minutes a été le plus souvent utilisée. D'autre part il y a une définition biologique, la durée à partir de laquelle l'arrêt spontané du processus sans lésion cérébrale est peu probable. Cette durée dépend clairement des circonstances de survenue : âge, étiologie, en particulier préexistence d'une lésion cérébrale, présence ou non d'autres facteurs contribuant à léser le cerveau tels qu'une fièvre ou un déficit énergétique. Dès 15 minutes il y a parfois des lésions, mais dans d'autres circonstances 2 heures de crises ne semblent avoir aucune conséquence sur le cerveau. L'une des caractéristiques les plus claires des crises épileptiques est leur propension à cesser spontanément : lorsqu'une crise dure plus de 15 minutes, il est clair que cette propension est inopérante et qu'il existe un risque d'évolution vers un état de mal.

L'état de mal doit donc être distingué de l'*épilepsie* dans laquelle les crises se répètent mais sont séparées par des épisodes intercritiques, des *encéphalopathies épileptiques* dans lesquelles l'activité épileptique en elle-même, quoiqu'intermittente, altère de façon durable les fonctions cérébrales indépendamment de l'étiologie, des *crises sérielles* dans l'intervalle desquelles il y a une reprise de la conscience, et de l'*épilepsie partielle continue* dans laquelle l'état épileptique continu ne s'accompagne pas d'altération de la conscience. La distinction peut être délicate, par exemple entre état de mal et épilepsie partielle continue quand celle-ci est bilatérale mais sans altération majeure de la conscience, comme cela se produit en particulier dans les mitochondriopathies. Cette distinction est importante au point de vue diagnostique et thérapeutique car un traitement vigoureux pourrait altérer inutilement l'état de conscience et favoriser ainsi l'aggravation des crises. Cependant, il ne s'agit nullement d'une antinomie dans la mesure où une encéphalopathie épileptique ou une épilepsie partielle continue peuvent se compliquer d'un état de mal et que des crises sérielles peuvent s'aggraver et évoluer vers un état de mal.

DIFFÉRENTES FORMES SÉMIOLOGIQUES ET ÉTIOLOGIQUES D'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

Un état de mal peut être convulsif tonique, clonique ou myoclonique, ou non convulsif, généralisé ou focal, fébrile ou non, sensible au traitement antiépileptique conventionnel ou réfractaire. Les circonstances de survenue, l'examen neurologique et viscéral et le type sémiologique de l'état de mal contribuent au diagnostic étiologique, et l'étiologie détermine le traitement et le pronostic.

État de mal convulsif

Il peut être généralisé ou focal. L'état de mal convulsif généralisé peut être tonique, tonicoclonique ou clonique.

État de mal tonique généralisé

Il complique essentiellement un *syndrome de Lennox-Gastaut* (SLG) ou une *épilepsie frontale*. Dans le SLG, les crises toniques se terminent parfois par quelques clonies qui pourraient donner le change avec un état de mal tonicoclonique. Les crises toniques sont rarement isolées, mais les absences atoniques qui les accompagnent sont particulièrement difficiles à identifier chez un enfant comateux en l'absence d'enregistrement EEG. Les facteurs de décompensation d'un SLG sous forme d'un état de mal tonique sont parfois très modestes : changement de conditions de vie, y compris la simple arrivée en internat, sevrage de traitement, voire introduction d'une molécule

nouvelle, en particulier benzodiazépine [20]. Il est clair que dans le SLG la survenue d'un état de mal constitue un facteur de risque majeur d'aggravation de la maladie, non seulement de l'état intercritique mais également de la survenue ultérieure d'un nouvel état de mal.

État de mal tonicoclonique généralisé

Il survient surtout dans l'évolution d'une *épilepsie généralisée idiopathique* (EGI). Ce phénomène est devenu exceptionnel chez l'enfant avec les traitements modernes, en particulier le remplacement du phénobarbital par le valproate dans le traitement au long cours des EGI. Néanmoins, un traitement inapproprié demeure une possibilité, en particulier lorsqu'une asymétrie des crises ou des pointes sur le tracé EEG fait suspecter à tort une épilepsie partielle frontale et la fait traiter par la carbamazépine, la phénytoïne ou toute molécule approchante.

État de mal clonique généralisé

Il peut être d'emblée généralisé, bilatéral alternant, ou erratique.

• **L'état de mal clonique généralisé d'emblée** est une manifestation fréquente du *syndrome de Dravet*, à tous les âges mais particulièrement dans la première année de la maladie, et surtout en cas de fièvre. Les secousses se répètent à une fréquence élevée au début puis décroissante, et la distinction avec un état de mal tonicoclonique peut être difficile en l'absence d'enregistrement montrant qu'il n'y a pas eu de phase tonique.

• **L'état de mal bilatéral alternant** est fréquent au décours d'une *défaillance circulatoire systémique* sévère du nouveau-né à terme. Il peut être difficile de faire la preuve de la nature épileptique de ces crises, même avec un enregistrement électrique car l'EEG montre le plus souvent un aplatissement isolé. Un tableau semblable peut être provoqué par une hypoglycémie néonatale due à un *hyperinsulinisme* [17]. Il peut également s'agir d'une *encéphalite herpétique* dans laquelle les crises débutent le plus souvent au niveau de l'hémiface. La première crise est souvent fébrile, courte, survenant au bout de 2 ou 3 jours d'une fièvre inexpliquée avec troubles digestifs voire de conscience, dans la tranche d'âge des crises fébriles. Les crises suivantes surviennent après quelques heures de silence mais deviennent rapidement un état de mal uni- ou bilatéral [6]. C'est durant cette période silencieuse qu'il convient de faire le diagnostic et débuter le traitement antiviral.

• **L'état de mal clonique erratique** comporte des crises de types variés dans le syndrome des crises partielles migrantes du nourrisson : elles peuvent être cloniques d'un membre, puis oculocloniques, puis temporales, puis d'un autre membre, etc.

L'état de mal convulsif focal peut être clonique avec crises répétées, clonique avec crise unique prolongée, oculoclonique, ou tonique avec version.

État de mal focal clonique avec crises répétées

Il peut résulter d'un *accident vasculaire cérébral*. Habituellement, un déficit moteur précède de quelques heures l'apparition des premières crises, ce qui le distingue d'un syndrome hémiconvulsion-hémiplégie (syndrome HH) [6]. Toutefois, chez le nouveau-né à terme, aucun déficit moteur préexistant ne peut avoir été remarqué avant l'acquisition de la préhension volontaire. À cet âge, c'est la répétition des crises dans le même territoire qui indique l'existence probable d'une lésion cérébrale focale. Toutefois l'existence de troubles de conscience est inconstante et le terme « état de mal » est probablement abusif. C'est également parfois une complication vasculaire qui explique la survenue d'un état de mal convulsif focal chez un nouveau-né ou un nourrisson souffrant d'une *méningite purulente*. Un mécanisme vasculaire explique en partie, le plus souvent entre 2 et 6 mois, l'état de mal inaugural de la *maladie de Sturge-Weber* : une décharge épileptique augmente les besoins énergétiques, donc l'afflux sanguin auquel la malformation veineuse ne permet pas de faire face ; il en résulte un phénomène d'ischémie veineuse [1]. De même, la maladie de Menkes débute souvent par un état de mal unilatéral ; un déficit de production énergétique est également présent [2]. Un hyperinsulinisme néonatal peut provoquer un état de mal convulsif à l'occasion d'une hypoglycémie ; celle-ci n'est pas compensée par la production de corps cétoniques ou d'acide lactique, deux substrats qui permettraient d'alimenter le cerveau et de prévenir la souffrance extrême qui détermine des lésions cérébrales du côté qui décharge.

État de mal clonique avec crise prolongée

Il complique souvent le *syndrome de Dravet* dans la première année de la vie, dans un contexte fébrile [14]. Le *syndrome HH* est caractérisé par une crise le plus souvent fébrile, survenue généralement dans la seconde année de vie, prolongée et suivie d'un déficit moteur du même côté [9]. Ici, le déficit moteur n'a pas été remarqué avant les premières crises mais au réveil du coma postcritique. La première imagerie cérébrale montre un gonflement de tout l'hémisphère avec, en séquence de diffusion, des anomalies prédominant dans sa moitié postérieure et la région temporale mésiale ou rolandique. La seconde imagerie faite quelques semaines plus tard montre une atrophie diffuse de l'hémisphère dans son ensemble, prédominant dans la région temporale mésiale et sans topographie vasculaire. Les facteurs de risque sont la préexistence d'une lésion cérébrale, en particulier d'une maladie de Bourneville, d'une malformation corticale focale ou d'une agénésie calleuse, voire de certains germes, en particulier le virus HHV-6 ou 7 [12]. Une crise plus courte peut, sans laisser de séquelles motrices, produire une *atrophie hippocampique* qui sera, une décennie plus tard, responsable d'une épilepsie temporale.

État de mal oculoclonique

Il comporte des troubles de conscience associés à des oculoclonies comme principale manifestation motrice. Elles ne sont observées que si le clinicien soulève les paupières fermées de l'enfant comateux. Ce phénomène traduit une implication occipitale, territoire de prédilection des accidents vasculaires : en cas de fièvre chez un

enfant de 2 à 4 ans, africain ou rentrant d'un pays d'endémie palustre à *Falciparum*, un *accès pernicieux palustre* est probable [15]. S'il s'agit d'un enfant africain d'âge scolaire, une *drépanocytose* doit être suspectée [16]. S'il s'agit d'un enfant traité pour une cardiopathie ou qui a subi une greffe récente, une *encéphalopathie hypertensive* est plus probable (PRES) [22].

État de mal tonique avec version

C'est une expression habituelle de l'*épilepsie occipitale bénigne*. Version latérale avec hypertonie diffuse, perte de conscience et vomissements en sont les principales manifestations. La découverte après la fin de la crise de pointes occipitales permet le diagnostic d'une épilepsie idiopathique qui, dans plus de la moitié des cas, ne connaîtra qu'une ou deux crises au total au cours de l'enfance [8].

État de mal non convulsif

Il peut résulter d'une décharge généralisée ou focale. Une rupture prolongée du contact ou une confusion en sont les principales manifestations. L'examen soigneux des mains et de la face, y compris de la bouche et de la langue, permet parfois de voir des myoclonies erratiques de très faible amplitude mais de grande valeur diagnostique.

État d'absence

L'état d'absence associé à des pointes-ondes lentes bilatérales peut résulter d'un *syndrome de Lennox-Gastaut*. Il est rare qu'il n'y ait pas des crises toniques associées, parfois difficiles à identifier en l'absence d'un enregistrement EEG car elles peuvent ne se manifester que par une lente révulsion oculaire durant laquelle le tracé montre une activité rapide de bas voltage. L'*épilepsie généralisée idiopathique* produit des états d'absence pouvant durer plusieurs heures à l'adolescence, avec une désorientation aisément prise pour un trouble psychiatrique [18]. C'est encore l'EEG durant l'épisode qui fait le diagnostic en montrant une activité continue de pointes-ondes à 2,5-3 Hz. Dans l'*épilepsie à crises partielles migrantes*, les crises sont longues, s'enchaînent et sont souvent exprimées simplement par une rupture du contact [4] ; il en est de même pour les rares *états de mal de crises frontales* ou *temporales* : l'enregistrement EEG est la seule possibilité de les identifier. Le *chromosome 20 en anneau* donne des crises pouvant durer plus d'une heure avec rupture isolée du contact ; l'EEG ictal montre une longue décharge prédominant dans les régions frontales des deux côtés [21].

État de mal myoclonique

Il est souvent difficile à identifier si les myoclonies erratiques distales ne sont pas recherchées soigneusement. Les mains et la face, en particulier la langue, en sont les sites privilégiés, traduisant l'implication de la région motrice primaire du cortex et la voie pyramidale. Il peut compliquer un *syndrome de Dravet*, plusieurs années après le début, dans la seconde moitié de la première décennie, habituellement à la suite de l'administration d'un médicament inapproprié. Dans l'*épilepsie à crises myoclono-astatiques*, il est associé à des crises toniques vibratoires et peut compliquer l'évolution dès les premières années de la maladie ; il marque alors un tournant péjoratif. L'EEG montre une activité lente diffuse surchargée de pointes erratiques sans correspondance apparente avec les myoclonies erratiques [11]. Il peut aussi dès la première année de vie émailler l'évolution de certaines *chromosomopathies*, notamment le *syndrome d'Angelman* ou la *délétion 4p-*, dans le cadre d'une « encéphalopathie myoclonique compliquant une épilepsie non progressive » : les mouvements incessants sont difficiles à caractériser du fait d'une association de myoclonies erratiques ou massives plus ou moins rythmiques et de mouvements dystoniques de l'axe ; l'EEG montre des pointes-ondes généralisées irrégulières [5]. C'est souvent dans un tableau d'état de mal rebelle que décèdent les patients souffrant de certaines *mitochondriopathies* : *MERRF* à l'adolescence ou *Alpers* chez le nourrisson ou à l'âge scolaire. Il s'agit souvent de myoclonies massives ou unilatérales, rythmiques ou erratiques, et l'EEG montre une activité lente diffuse ; en revanche, dans les régions occipitales, il existe souvent des complexes aigus plus ou moins périodiques [3]. Le début est brutal, chez un nourrisson ou plus rarement un enfant d'âge scolaire, souvent affecté par un retard du développement du langage.

État de mal suite à un épisode fébrile non spécifique

Outre les mitochondriopathies, certains états de mal de l'enfant faisant suite à un épisode fébrile non spécifique deviennent rapidement rebelles. Entre 2 ans et demi et 11 ans, des enfants antérieurement normaux ou précoces débutent après un épisode fébrile non spécifique, probablement viral, des crises essentiellement périsylviennes : mâchonnement, mydriase, hallucinations, ou même salivation et crises cloniques ou toniques de la face pouvant s'étendre à tout l'hémicorps, des deux côtés. Cette association à des troubles de conscience fait évoquer une encéphalite mais les recherches virales sont négatives, le LCR est normal ou montre simplement la présence de quelques cellules. L'IRM ne montre pas d'anomalies de la substance blanche, tout au plus un gonflement des régions temporales mésiales sur les coupes coronales. L'EEG inter-ictal montre une activité lente diffuse, et l'EEG ictal des décharges périsylviennes bilatérales. L'état de mal dure plusieurs semaines, de 2 à 8, au terme desquelles l'IRM peut montrer une atrophie hippocampique bilatérale. Mais les crises ne cessent pas pour autant car il persiste une épilepsie rebelle dont la sémiologie est proche de celles de l'état de mal. Entre les crises, l'enfant présente une régression considérable, en particulier de la mémoire et du langage. Ce tableau est nommé DESC (*devastating epileptic encephalopathy in school age children*) ou FIRES (*fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children*) [13]. Un tableau semblable a été rapporté au Japon avec un début entre 2 et 4 ans, une prédominance frontale et une épilepsie séquellaire avec des troubles cognitifs frontaux [19]. La distinction avec

le syndrome d'Alpers est parfois rendue difficile par le déclenchement de ce dernier au décours d'une infection des voies respiratoires.

CONSÉQUENCES DE L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

Les conséquences immédiates sont une rupture de la barrière hématoencéphalique avec constitution d'un œdème régional visible en IRM de diffusion, une souffrance cellulaire modifiant la physiologie cellulaire, en particulier la neurotransmission, au point que l'activation excessive des interneurones GABAergiques augmente leur concentration intracellulaire de chlore, conduisant à une régression à l'état fœtal, le GABA devenant excitateur. À plus long terme, il y a une réorganisation des réseaux neuronaux voire une mort neuronale cytotoxique ou par apoptose pouvant impliquer l'hippocampe isolément ou l'ensemble du néocortex d'un hémisphère.

L'œdème cytotoxique décelable en IRM de diffusion a un intérêt diagnostique puisqu'il révèle la partie du cerveau qui est la plus soumise aux décharges épileptiques.

L'activation NMDA excessive modifie le fonctionnement des synapses, favorisant les voies excitatrices. À l'extrême, la mort neuronale en résulte, suivie de la constitution de néoréseaux, également excitateurs. L'un et l'autre phénomènes conduisent à faire de ce cerveau un « cerveau épileptique », ayant acquis une excitabilité excessive au détriment des fonctions normalement dévolues. Il est remarquable néanmoins que la mort cellulaire soit un processus plus rapide que la constitution de néoréseaux, expliquant qu'un état de mal durant quelques heures puisse provoquer une atrophie cérébrale tandis qu'un état de mal de plus longue durée puisse générer des troubles fonctionnels aussi sévères sans évidence radiologique de lésion cérébrale. La région temporale mésiale est particulièrement susceptible d'être lésée car elle fonctionne comme un amplificateur : la cytotoxicité y est très marquée et la mort neuronale particulièrement fréquente. En outre, elle est très sensible aux épisodes d'hypotension artérielle fréquents dans un tel contexte et favorisés par certaines thérapeutiques, notamment les barbituriques.

La défaillance énergétique contribue à interrompre l'équilibre ionique intra/extracellulaire, permettant une augmentation de la concentration intracellulaire de chlore. Les structures sous-corticales ne connaissent pas le même déficit énergétique puisqu'elles ne contribuent pas à la génération des crises : le GABA à ce niveau est susceptible de rester inhibiteur. Il résulte de cette dissociation entre les structures sus- et sous-tentorielles que, sous l'effet d'activateurs GABAergiques tels que les barbituriques, les décharges corticales persistent sans traduction clinique sous forme de crises motrices. Au contraire, le régime cétogène inverse la tendance à la réversion de l'effet du GABA par un mécanisme mal compris, expliquant que ce soit dans ce contexte essentiellement qu'il se montre opérant.

Les conséquences varient en outre selon l'âge de survenue de l'état de mal. Chez le *nouveau-né*, les différentes aires primaires sensorielles et motrices, les seules à avoir atteint un niveau de maturation qui leur permette de générer une activité paroxystique, sont séparées par les aires secondaires encore immatures, de sorte qu'il ne peut pas y avoir de « généralisation » corticale et la décharge affecte les différentes aires corticales primaires l'une après l'autre sans impliquer la région hippocampique, expliquant l'absence paradoxale de lésion hippocampique malgré des crises itératives durant plusieurs mois [10]. Chez le *nourrisson*, la décharge peut impliquer l'ensemble de l'hémisphère, les régions postérieures et l'hippocampe étant les plus susceptibles, mais sans impliquer l'hémisphère controlatéral puisqu'en l'absence de myéline l'activité paroxystique ne peut pas traverser la ligne médiane. Cela explique le syndrome HH, voire la lésion isolée d'un hippocampe. Toutefois, comme la fonction hippocampique n'apparaît que progressivement au cours de la première décennie, c'est avec un délai de plusieurs années ou même d'une décennie que l'épilepsie temporale mésiale s'installe comme conséquence lointaine de la sclérose hippocampique. Chez l'*enfant*, la myélinisation est totale et permet donc une généralisation de la décharge si l'ensemble des aires corticales sont hyperexcitables du fait de la cause déclenchante. L'implication de la région hippocampique n'a de conséquences que si les voies hippocampico-néocorticales ont atteint un degré de maturité permettant une activation des régions temporales et frontales : si cela se produit avant que l'hyperexcitabilité liée à l'âge ait disparu, les conséquences sont particulièrement dévastatrices, expliquant le tableau clinique du DESC/FIRES.

TRAITEMENT

Les décisions thérapeutiques résultent de notre compréhension des mécanismes dépendants de la cause. *Quelques règles simples s'appliquent néanmoins à toutes les causes :*

– caractériser l'état de mal et son contexte étiologique ;

– assurer hémodynamique et oxygénation, poser une sonde gastrique et administrer un antiacide ;

– éviter d'interrompre le traitement antiépileptique en cours, y compris en l'apportant par voie veineuse ou par sonde gastrique si nécessaire, sous réserve qu'il n'ait pas contribué à l'aggravation ;

– doser les médicaments dans le sang à la recherche d'un sur- ou sous-dosage ;

– poser une voie d'abord comme véhicule pour les antiépileptiques parentéraux ; mais le choix du liquide de perfusion demande réflexion : le sérum glucosé est contre-indiqué si l'on envisage un régime cétogène, le sérum physiologique peut réaliser une surcharge ionique chez un enfant susceptible d'avoir un œdème du cerveau ;

– réaliser un EEG qui confirme un état de mal non convulsif contribue au diagnostic étiologique, en particulier dans les états de mal réfractaires, et contribue au pronostic. Néanmoins, il peut être modifié par un traitement barbiturique ou benzodiazépine.

Il s'agit d'une *urgence thérapeutique* dont le pronostic dépend en grande partie de l'étiologie. On déplore chez l'enfant 4 p. 100 de décès dans les formes cryptogéniques

et 20 p. 100 dans les formes symptomatiques, des chiffres très inférieurs à ceux observés chez l'adulte. L'état de mal épileptique met donc beaucoup moins en danger la vie de l'enfant que celle de l'adulte, mais en revanche la morbidité qui en résulte est élevée. Il faut donc éviter la surenchère thérapeutique qui conduit à la réanimation ou à l'intubation.

Le traitement est avant tout celui de l'*étiologie* : traitement d'une infection intracrânienne, correction des conséquences métaboliques d'une erreur innée du métabolisme.

Le traitement non spécifique des crises repose avant tout sur les benzodiazépines : les voies rectale (diazépam), buccale (lorazépam) ou nasale (midazolam) sont interchangeables mais ne sont indiquées que si aucune voie d'abord veineuse n'est possible (hors de l'hôpital, avant l'arrivée du SAMU). La voie veineuse est préférable, en perfusion avec 0,1 mg/kg/6 heures de Rivotril® après un bolus de 0,05 mg/kg en 2 minutes pour obtenir plus rapidement un plateau. La dose est ensuite diminuée de moitié pour les 6 heures suivantes afin d'éviter les effets délétères dans un tel contexte (salivation excessive, hypotonie et fausses routes, somnolence favorisant la récurrence, voire la généralisation des crises).

En cas d'échec du Rivotril®, le Dilantin® ou Pordilantin® sont indiqués avec monitoring de la concentration sérique qui doit être maintenue entre 20 et 30 mg/l, en sachant que l'effet suit rarement la première administration en raison de la nécessité d'atteindre un plateau, ce qui est rendu difficile par la saturation requise des récepteurs extracérébraux. Le passage à la voie orale n'est indiqué que si un traitement chronique est envisagé avec la même molécule, ce qui n'est guère possible avant l'âge de 2 ans en raison de la mauvaise biodisponibilité dans cette tranche d'âge.

Le phénobarbital est classiquement administré chez le nouveau-né en raison du caractère habituellement occasionnel des crises à cet âge, mais les données expérimentales récentes remettent en question le bien-fondé de cette indication. Il faudra que les données cliniques viennent corroborer les données expérimentales avant que la bumétanide trouve une indication dans ce contexte [7]. Chez l'enfant plus grand, les troubles hémodynamiques que provoquent les doses fortes de barbituriques, en particulier soufrés, pourraient expliquer les lésions parfois sévères que ces molécules sont susceptibles de produire.

Les autres formes parentérales d'antiépileptiques conventionnels ne trouvent pas d'indication pour le traitement de l'état de mal convulsif (valproate, lévétiracétam) en l'absence d'études cliniques permettant de valider de telles indications. Néanmoins, l'état de mal non convulsif, en particulier l'état de mal d'absences, est pour le valproate une indication justifiée par l'absence d'autre possibilités thérapeutiques.

Le régime cétogène trouve une indication croissante dans les états de mal réfractaires à la suite d'observations cliniques et de données expérimentales. Il suffit de ne pas administrer de perfusion sucrée et de nourrir l'enfant pas la sonde avec des préparations liquides appropriées (Ketocal®).

BIBLIOGRAPHIE

1. Aylett SE, Neville BG, Cross JH et al. Sturge-Weber syndrome : cerebral haemodynamics during seizure activity. Dev Med Child Neurol, 1999, *41 (7)* : 480-485.
2. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Nabbout R et al. Epilepsy in Menkes Disease : analysis of clinical stages. Epilepsia, 2006, *47 (2)* : 380-386.
3. Boyd S, Harden A, Egger J, Pampiglione G. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (« Alpers' disease ») : characteristic neurophysiological features. Neuropediatrics, 1986, *17 (2)* : 75-80.
4. Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy : a malignant disorder with developmental arrest. Epilepsia, 1995, *36 (10)* : 1017-1024.
5. Dalla Bernardina B, Fontana E, Sgro V et al. Myoclonic epilepsy («myoclonic status epilepticus») in the non progressive encephalopathies. *In* : J Roger, M Bureau, C Dravet et al. Epileptic syndromes in infancy, children and adolescence, 2nd ed. London, John Libbey & Company Ltd, 1992 : 89-96.
6. Dulac O, Aubourg P, Checoury A et al. Status epilepticus in the infant. Semeiologic, etiologic and prognostic aspects. Rev Electroencephalogr Neurophysiol. Clin, 1985, *14 (4)* : 255-262.
7. Dzhala V, Talos D, Sdrulla D et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. Nat Med, 2005, *11 (11)* : 1205-1213.
8. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A et al. Panayiotopoulos syndrome : a consensus view. Dev Med Child Neurol, 2006, *48 (3)* : 236-240.
9. Gastaut H, Poirier F, Payan H et al. HHE syndrome, hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. Eksp Khirurgiia, 1960, *1* : 418-447.
10. Holmes GL, Khazipov R, Ben Ari Y. Seizure-induced damage in the developing human : relevance of experimental models. Prog Brain Res, 2002, *135* : 321-334.
11. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. Epilepsy Res, 1999, *36 (1)* : 15-29.
12. Kawada J, Kimura H, Yoshikawa T et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection. Brain Dev, 2004, *26 (6)* : 412-414.
13. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC) : A pseudo encephalitis. Epilepsy Res, 2006, *69 (1)* : 67-79.
14. Nabbout R, Gennaro E, Dalla BB et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2003, *60 (12)* : 1961-1967.
15. Newton C. Interaction between Plasmodium falciparum and human immunodeficiency virus type 1 on the central nervous system of Africain children. J Neurovirol, 2005, *11 (Suppl. 3)* : 45-51.
16. Partington M, Aronyk K, Byrd S. Sickle cell trait and stroke in children. Pediatr Neurosurg, 1994, *20 (2)* : 148-151.
17. Rozance P, Hay W. Hypoglycemia in newborn infants : features associated with adverse outrcomes. Biol Neonate, 2006, *90 (2)* : 74-86.
18. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia, 2005, *46 (Suppl. 9)* : 73-79.
19. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology, 2006, *66 (9)* : 1304-1309.
20. Tassinari CA, Dravet C, Roger J et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia, 1972, *13 (3)* : 421-435.
21. Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N et al. Early pattern of epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. Epilepsia, 2006, *47 (3)* : 543-549.
22. Wardlaw J, Marshall I, Wild J et al. Studies of acute ischemic stroke with proton magnetic spectroscopy : relation between time from onset, neurological deficit, metabolite abnormalities in the infant, blood flow, and clinical outcome. Stroke, 1998, *29 (8)* : 1618-1624.

GÉNÉTIQUE DES ÉPILEPSIES ET ÉPILEPSIES DANS LES SYNDROMES GÉNÉTIQUES

R. NABBOUT et N. BAHI-BUISSON

Les épilepsies sont une pathologie fréquente et multifactorielle, dans laquelle la prévalence des formes dites « génétiques » est mal évaluée. Les modalités de transmission familiale sont complexes, et on suspecte l'existence d'un grand nombre de gènes de susceptibilité. Depuis une dizaine d'années on assiste à une explosion dans la découverte de ces bases génétiques [31].

Dans les épilepsies idiopathiques qui surviennent chez un patient normal préalablement, le syndrome épileptique constitue la « maladie » de l'enfant et conditionne son développement et son pronostic. Elles sont considérées depuis toujours comme d'origine génétique à cause de fréquents antécédents familiaux. Des progrès considérables réalisés en termes de phénotypes et de génétique moléculaire ont permis l'identification de plusieurs gènes. Ils sont impliqués soit dans des syndromes épileptiques antérieurement connus comme les crises néonatales familiales bénignes, soit surtout dans de nouvelles entités cliniques décrites à l'occasion des études génétiques, telles que l'épilepsie généralisée avec crises fébriles plus (GEFS+) ou l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante. Ces gènes codent souvent des récepteurs couplés à des canaux ioniques, conduisant au concept de « canalopathie » comme l'une des bases physiopathologiques de certaines épilepsies idiopathiques [31].

Contrastant avec ces formes idiopathiques, les épilepsies dites « symptomatiques » associées à certaines aberrations chromosomiques et maladies génétiques sont en rapport avec l'atteinte cérébrale préexistante. Quoiqu'épiphénomène, l'épilepsie dans ces maladies est susceptible d'avoir un profil électroclinique spécifique dont la reconnaissance permet d'améliorer significativement le diagnostic et la stratégie thérapeutique. En outre, elle constitue un facteur de surhandicap important chez ces patients qu'il convient de dépister tôt et de prendre en charge de façon adaptée [4].

Enfin, dans certaines formes d'encéphalopathies épileptiques précoces comme l'encéphalopathie néonatale avec *suppression-burst* et le syndrome de West, il est difficile de différencier ces deux concepts compte tenu du début précoce de l'épilepsie.

Dans ce chapitre, nous aborderons successivement tous ces aspects.

ÉPILEPSIES IDIOPATHIQUES

Crises fébriles et syndromes épileptiques apparentés

Génétique des crises fébriles

Le caractère familial des crises fébriles (CF) est bien établi. Le risque de CF chez les apparentés du premier degré est de 19,9 p. 100 alors qu'il n'est que de 2,9 p. 100 dans la population générale [20]. Les études de jumeaux montrent un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes, confirmant l'existence de facteurs génétiques. Toutefois, le mode de transmission des CF n'est pas univoque et plusieurs modèles ont été proposés : autosomique dominant, autosomique récessif et polygénique. Il est toutefois assez clair dans ces études que la majorité des CF présentent une transmission polygénique ou complexe, bien que dans un petit nombre de familles, elles ségrégent selon un modèle monogénique, en particulier autosomique dominant avec une pénétrance réduite. Neuf locus de CF sont rapportés à ce jour (FEB1-FEB9) (Tableau 13-VI). Ils sont décrits pour la majorité dans des grandes familles avec une transmission autosomique dominante, sauf pour FEB4 et FEB6 qui ont été retrouvés par des méthodes non paramétriques dans deux études comprenant plusieurs familles nucléaires.

Cette hétérogénéité génotypique est corrélée à une hétérogénéité phénotypique et il émerge une corrélation phénotype-génotype : les gènes en 2q, 5q et 8q pourraient être à l'origine de CF associées à des convulsions afébriles, se rapprochant ainsi des GEFS+ ; un sous-groupe de CF familiales complexes mais pures seraient associées à un gène en 19p, tandis qu'un gène en 6q, rapporté dans une famille de CF simples et pures, correspondrait à la forme la plus commune des CF [39]. Aucun gène à ce jour n'a été identifié pour ces familles avec des CF communes ; en revanche, deux gènes des GEFS+ (*SCN1A* et *GABRG2*) ont été identifiés respectivement pour les locus FEB3 et FEB8. Un nouveau gène, le *GPR98*, reste à valider comme causal pour le locus FEB4 (*voir* Tableau 13-VI).

Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)

Cette entité rapportée en 1997 par Scheffer et Berkovic a permis une révolution dans la compréhension du lien entre les CF et les épilepsies apparentées. La première famille rapportée comprenait des patients

TABLEAU 13-VI. – Loci et gènes dans les CF et les GEFS+. (Adapté de Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. Hum Mutat, 2006, *27 (5)* : 391-401. Review.)

	Locus	*Gène*
FEB1	8q13-q21	
FEB2	19p13	
FEB3	2q23-q24	
FEB4*	5q14	
FEB5	6q22-q24	
FEB6*	18p11.2	
FEB7	21q22	
FEB8	5q31.1-q33.1	
FEB9	3p24.2-p23	
GEFS+1	19q13	*SCN1B*
GEFS+2	2q24	*SCN1A*
GEFS+3	5q31.1-q33.1	*GABRG2*
GEFS+4	2p24	pas de gène
GEFS+5	1p36.3	*GABRD*
GEFS+6	8p23-p21	pas de gène

* Études non paramétriques dans des familles nucléaires.

présentant des CF, des CF particulières nommées *crises fébriles plus* (CF+), des crises non fébriles et des épilepsies idiopathiques généralisées, la transmission dans cette famille présentant un trait autosomique dominant. Les CF+ se distinguent des CF simples ou compliquées par leur persistance au-delà de l'âge de 6 ans (âge considéré le plus tardif pour l'arrêt des CF) ou leur association à de crises non fébriles [44]. L'âge de début est variable, soit dans l'enfance, sans intervalle libre par rapport à la période des CF, soit plus tard à l'âge adulte. Plusieurs types de crises non fébriles peuvent être observés chez un individu donné, le tableau électroclinique étant plus ou moins typique d'une épilepsie généralisée idiopathique (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absence de l'enfance ou de l'adolescence), d'une épilepsie myoclono-astatique (syndrome de Doose) ou d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) [52]. Parfois, le tableau électroclinique ne correspond à aucun syndrome épileptique identifié.

Ce trait est transmis selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. L'étude génétique de grandes familles présentant des GEFS+ a permis d'identifier des mutations dans un gène en 19q13.1 qui code la sous-unité bêta du canal sodium voltage-dépendant (*SCN1B*) [53] et dans un autre gène en 2q21-33 codant la sous-unité alpha 1 du canal sodique voltage-dépendant dont la sous-unité bêta avait été précédemment impliquée [19]. Plus tard, des mutations dans la sous-unité gamma 2 du GABA-A (*GABGR2*) localisé en 5q31 ont été identifiées [6, 51]. Une mutation touchant la sous-unité alpha 2 du même canal sodium voltage-dépendent (*SCN2A*) a été identifiée chez un patient présentant des CF avec des crises non fébriles.

Les mutations dans *SCN1A* représentent à l'heure actuelle la cause la plus fréquente de ce contexte familial. Dans une étude portant sur 53 cas index non apparentés, 17 p. 100 de ces patients présentaient des mutations dans *SCN1A* ou *SCN1B* [52]. En outre, trois nouveaux locus ont été rapportés en 2p24, en 21q22 et enfin en 8p23 sans que les gènes soient identifiés.

La découverte des gènes impliqués dans les GEFS+ a permis de confirmer la prédisposition génétique commune des CF et des épilepsies apparentées, en particulier du syndrome de Dravet. Cette prédisposition déjà suspectée sur des bases cliniques a permis d'identifier l'implication génétique dans le syndrome de Dravet.

Génétique du syndrome de Dravet

La sensibilité à la fièvre qui caractérise le syndrome de Dravet (SD) et la présence de patients avec phénotype sévère ressemblant au syndrome de Dravet dans les familles GEFS+ ont justifié la recherche des mutations des gènes des GEFS+ dans cette pathologie. Après le premier rapport de mutations dans le gène codant le *SCN1A* [10], des anomalies de ce gène ont été rapportées dans environ 80 p. 100 des cas de SD ou entités apparentées volontiers nommées « borderline » SD ou BSD.

Deux cas sont rapportés avec des mutations dans le gène *GABRG2* dans le cadre des familles GEFS+ mais non dans des cas sporadiques de SMEI [25]. Alors que les mutations de *SCN1A* décrites dans les GEFS+ sont exclusivement des mutations de substitution type faux sens, menant au remplacement d'un acide aminé par un autre, les mutations décrites dans le SD conduisent non seulement à un arrêt de lecture avec protéines tronquées [10], mais aussi à des substitutions simples et d'autres types de mutations [16, 38]. La majorité de ces mutations sont individuelles et uniques (non partagées avec d'autres patients) [15].

Dans environ 10-12 p. 100 des cas, aucune mutation n'est détectée par le séquençage classique car il y a une délétion d'une partie ou de la totalité du gène parfois associée à la délétion de régions contiguës. Toute étude devrait donc comporter en plus du séquençage la recherche d'une délétion par des méthodes spécifiques permettant de détecter de tels réarrangements (pour revue [15]).

La majorité des mutations sont de novo, c'est-à-dire qu'elles n'existent pas chez les parents ; mais dans environ 10 p. 100 des cas, ces mutations sont transmises. Les parents porteurs des mutations peuvent être asymptomatiques ou avoir présenté des CF ou une épilepsie idiopathique bénigne [38]. Dans de rares cas, un mosaïcisme somatique ou germinal peut exister et la mutation est apparemment absente alors qu'elle peut être détectée par des méthodes de quantification spécifiques ou par sa recherche dans les lignées germinales [14].

La mutation du gène *SCN1A* renforce le diagnostic de SD qui est clinique, mais la génétique moléculaire s'avère utile dans les cas douteux. Il ne faut toutefois pas attendre ce résultat pour instaurer le traitement adéquat et la négativité de cette recherche ne doit jamais faire réfuter le diagnostic, 20 p. 100 des cas environ ne présentant pas de mutation avec les méthodes actuelles. Cependant, chez des patients de sexe féminin négatifs pour la mutation, nous avons identifié des mutations dans le gène *PCDH19* rapporté dans l'épilepsie avec retard mental chez la fille [15]. Ces patientes débutent la maladie un peu plus tardivement et présentent moins d'états de mal.

Le risque de récurrence dans les cas isolés avec une mutation de novo est très faible, de l'ordre de 10^{-6}, mais on peut dans de rares cas méconnaître un mosaïcisme. Dans les cas avec une histoire familiale de GEFS+, le risque de transmission de la mutation correspond à celui d'une maladie autosomique dominante (0,5) mais le risque de récurrence du SD est sûrement inférieur puisque cette maladie est cliniquement sporadique et très peu de cas familiaux ont été rapportés avec 2 enfants atteints de SD.

Épilepsies partielles idiopathiques

Épilepsies à paroxysmes rolandiques

Dans ce syndrome épileptique, une hypothèse de transmission autosomique dominante avec pénétrance faible a été proposée. Un des gènes de susceptibilité de ce syndrome pourrait être localisé sur le chromosome 15q, locus commun avec l'épilepsie myoclonique juvénile. Cependant, une étude comportant 10 paires de jumeaux mono- et dizygotes montre peu de concordance pour cette

épilepsie et les auteurs soutiennent qu'il y a une hérédité complexe [49]. Quelques entités familiales rares ont été décrites dans ce cadre : l'épilepsie rolandique autosomique dominante avec dyspraxie de la parole pour laquelle aucun gène n'a été rapporté à ce jour, une forme liée à l'X où le gène *SRPX2* (*sushi repeat-containing protein, X linked, 2*) a été identifié [42]. Dans une autre famille il y avait une épilepsie rolandique récessive avec dystonie paroxystique induite par l'effort et crampe de l'écrivain [23]. Elle serait liée à un locus sur le chromosome 16, dans l'intervalle décrit pour les convulsions infantiles bénignes avec choréo-athétose.

Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)

Ce syndrome a également été reconnu avec l'étude génétique de grandes familles. Il est caractérisé par la survenue de crises motrices pendant le sommeil souvent confondues avec des phénomènes de parasomnie. Le début se situe souvent chez le grand enfant. Les crises sont stéréotypées et souvent brèves, inférieures à 1 minute. L'EEG intercritique est normal et l'imagerie cérébrale ne montre pas d'anomalies. Le diagnostic est suspecté lorsque ces caractéristiques se répètent dans une famille. Ce syndrome a permis l'identification du premier gène d'une épilepsie idiopathique. Une hétérogénéité génétique est retrouvée. Les deux gènes en cause rapportés chez quelques familles codent les sous-unités du récepteur nicotinique neuronal à l'acétylcholine, *CHRNα4* [41] et *CHRNB2* [12]. D'autres familles ne sont liées à aucun des deux gènes.

Convulsions infantiles familiales bénignes, convulsions infantiles avec choréo-athétose (ICCA syndrome) et crises néonatales infantiles bénignes

Un locus a été identifié dans les convulsions infantiles familiales bénignes (CIFB) en 19q [24]. Une nouvelle entité a été décrite dans ce syndrome associant des convulsions infantiles familiales bénignes à une choréo-athétose paroxystique, d'apparition plus tardive dans l'enfance avec une tendance à la résolution spontanée à l'âge adulte. Une dizaine de familles ont été décrites suite à la première publication en 1997 qui concernaient quatre familles françaises [47]. La transmission est autosomique dominante et les patients d'une même famille peuvent présenter soit des CIFB, soit une choréo-athétose, soit les deux symptômes successivement. Malgré la localisation du gène en 1997 dans la région péricentromérique du chromosome 16, aucun gène n'a été identifié à ce jour [47].

Des familles ont été décrites dont le phénotype est caractérisé par un âge de début intermédiaire entre celui des convulsions néonatales familiales bénignes et celui des convulsions infantiles familiales bénignes. Des crises partielles afébriles débutent à un âge moyen de 11 jours (2 jours-6 mois) chez un nourrisson ou un nouveau-né normal au préalable. L'évolution est favorable. Les familles rapportées présentent dans leur majorité des mutations dans le gène *SCN2A*, la sous-unité 2α du canal sodique voltage-dépendant [26].

Épilepsies généralisées idiopathiques

Convulsions néonatales familiales bénignes (CNFB)

L'implication de la sous-unité *KCNQ2* du canal potassique voltage-dépendant a été trouvée par la stratégie du clonage positionnel après la localisation du locus *BFNC1* en 20q13.2. Un deuxième gène, *BFNC2*, a été localisé en 8q24 et un homologue de *KCNQ2*, *KCNQ3*, a été identifié dans la région candidate [9]. D'autres familles ne sont liées à aucune de ces deux sous-unités. Les sous-unités *KCNQ2* et *KCNQ3* du canal potassique contribuent ensemble au courant potassique type M qui régule l'excitabilité neuronale.

Épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)

Le groupe des EGI comprend l'épilepsie-absence de l'enfant (EAE), l'épilepsie-absence juvénile (EAJ), l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ), ainsi que l'épilepsie avec crises tonicoclonique du réveil. Chez l'adolescent, les limites entre ces différents syndromes sont imprécises puisque plusieurs types de crises peuvent être associés chez un individu donné et plusieurs phénotypes peuvent être présents dans une même famille. Si l'on considère les EAE, seulement un quart des membres atteints d'une famille présente le même phénotype, une moitié présente d'autres EGI et le dernier quart des CF. Les IGE sont considérées comme étant d'origine génétique. Elles comprennent des syndromes monogéniques rares et des formes plus communes, familiales mais d'hérédité complexe (Tableau 13-VII).

TABLEAU 13-VII. – Gènes des épilepsies monogéniques.

Gène affecté	*Syndrome*	*Année de découverte*
Canal ionique		
CHRNA4	ADNFLE (*autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*)	1995
KCNQ2	BFNS (*benign familial neonatal seizures*)	1998
KCNQ3	BFNS (*benign familial neonatal seizures*)	1998
SCN1B	GEFS+ (*generalized epilepsy with febrile seizures plus*)	1998
SCN1A	(GEFS+)/syndrome de Dravet	2000/2001-2008
CHRNB2	ADNFLE	2000
GABRG2	GEFS+/EAE+FS	2001-2006
SCN2A	GEFS+	2001/2002
GABRA1	ADJME (*autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy*)	2002-2006
CLCN2	IGE	2003
CHRNA2	ADNFLE	2006
Gènes probablement liés à un canal ionique		
LGI1	ADPEAF (*autosomal dominant partial epilepsy with auditory features*)	2002
EFHC1	EMJ	2004

Plusieurs locus ont été décrits pour les EAE : 1) sur le chromosome 1, rapporté dans une famille mexicaine avec des EAE évoluant vers une EMJ ; 2) sur le chromosome 8 (8q24), rapporté dans une famille indienne associant EAE et autres EGI ; 3) plusieurs locus de susceptibilité en 14q23, 2q36, 3q36 dans une étude de 130 familles d'IGE comprenant surtout des EAE, EAJ et EMJ. Au locus en 3q36, la première mutation dans un gène chlore (*CLCN1*) a été rapportée dans trois familles d'IGE avec un individu présentant une EAE.

Par ailleurs, une mutation dans le gène de la sous-unité gamma du GABA-A (*GABRG2*), en 5q31, a été identifiée dans une famille de GEFS+ avec plusieurs individus présentant des absences, mais les auteurs soulignent que d'autres locus pourraient, en association avec la mutation du *GABRG2*, être impliqués dans le phénotype [32]. Cette implication du gène *GABRG2* n'a pas été validée par des études de liaisons concernant d'autres familles ni par les recherches de mutations. Nous avons rapporté également un digénisme dans une famille française présentant des CF avec des absences liées au 3p24.2-p23 [37]. Les patients avec absences semblent avoir, en plus d'une anomalie de ce gène, l'action d'un autre gène localisé sur le chromosome 18. Un dernier gène a été décrit dans une sous-unité de canal calcique (*CACANB4*) chez un patient présentant une ataxie épisodique et une épilepsie-absence [18], mais son implication dans le phénotype absence n'est pas claire. Enfin, des mutations probables ont été retrouvées dans le canal calcique *CACNA1H* dans une population chinoise d'EAE, résultats non retrouvés dans d'autres populations.

Les EMJ montrent aussi une hétérogénéité génétique avec plusieurs gènes et locus rapportés, soit dans des familles d'EMJ, soit, comme noté précédemment, dans des familles d'IGE associant EAE et EAJ. Comme dans les autres EGI, les mutations sont souvent uniques et propres à une famille. Une mutation dans la sous-unité alpha du GABA-A a été identifiée dans une famille de transmission autosomique dominante [11] mais ce résultat n'a pas été reproduit. Dans une autre étude portant sur 44 familles nucléaires, des mutations dans le gène *EFHC1* ont été trouvées dans 6 familles. De plus, des gènes ont été localisés dans trois locus sans une identification par des études de linkage : *EJM2* en 15q14, *EJM3* en 6p21, et *EJM4* en 5q12-q14 [21].

SYNDROMES SPÉCIFIQUES

Encéphalopathies épileptiques

Peu de causes génétiques des encéphalopathies épileptiques, encéphalopathie avec *suppression-burst* et syndrome de West ont été identifiées. Deux gènes sont associés au syndrome de West liés à l'X : *ARX* (*aristaless related homeobox*) et *CDKL5*. Dans les deux cas, le tableau clinique présente certaines spécificités :

– *chez le garçon*, les principales anomalies dans le gène *ARX* sont des expansions de répétition de polyalanines identifiées dans des cas de syndrome de West symptomatique familial. Il débute vers l'âge de 6 mois et est associé à des mouvements anormaux complexes (chorée et dystonie). Dans certains cas, un état de mal dystonique a été rapporté. De façon plus rare, des spasmes infantiles tardifs ont été observés chez les garçons porteurs d'une microduplication de la région Xq28 qui inclut le gène *MECP2*. Cette pathologie comporte en outre un retard mental sévère, une hypotonie généralisée et des infections respiratoires à répétition ;

– *chez la fille*, des mutations dans le gène *CDKL5* ont été identifiées comme responsables de spasmes infantiles survenant de novo. L'épilepsie de ces patientes associe de façon caractéristique une évolution en trois temps comportant des crises généralisées débutant avant l'âge de 6 semaines avec un EEG normal ou discrètement ralenti, l'évolution vers des spasmes infantiles vers l'âge de 3 mois avec l'apparition d'une hypsarythmie, et enfin, dans plus de la moitié des cas, une épilepsie myoclonique pharmacorésistante [2]. Ces fillettes présentent également des signes neurologiques spécifiques de type « Rett-like » avec une décélération de la croissance du périmètre crânien, une absence de langage et des stéréotypies [3].

Des bases moléculaires ont également été identifiées dans les encéphalopathies épileptiques néonatales avec *suppression-burst* (ENSB). Ainsi des mutations dans le gène codant un transporteur du glutamate mitochondrial (*SLC25A22* ou *GC1*) ont été décelées dans deux familles de patients présentant une ENSB, une microcéphalie et une extinction de l'ERG [35]. Par ailleurs, des mutations faux sens dans un gène codant une protéine appelée *syntaxin binding protein 1* (STXBP1), également connue sous le nom de MUNC18-1, ont été retrouvées en CGH-array chez une fille présentant une microdélétion en 9q33.3-q34.11. Cette protéine neuronale est impliquée dans la libération de vésicules synaptiques [43]. Enfin, de façon plus étonnante, une duplication de 33 paires de bases dans l'exon 2 du gène *ARX* (298_330dupGCGGCA(GCG)^9) à l'origine de larges expansions du premier tract de polyalanine de la protéine a été identifiée chez des garçons présentant une encéphalopathie épileptique précoce.

Il est clair que la liste des causes génétiques des encéphalopathies épileptiques s'allonge de jour en jour, avec notamment l'essor des nouvelles techniques de biologie moléculaire (CGH-array et bientôt le séquençage à haut débit). Néanmoins, les tableaux cliniques de ces patients sont encore assez mal définis et peu de caractéristiques phénotypiques associées à leur épilepsie sont contributives pour orienter le clinicien vers un diagnostic moléculaire précis. Le challenge des années à venir consistera à affiner les critères du diagnostic à travers un phénotypage de l'épilepsie et des signes neurologiques associés de ces patients pour cibler les recherches.

Épilepsies myocloniques progressives

Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) constituent une entité distincte des encéphalopathies épileptiques caractérisées par le type de l'épilepsie et surtout leur association à des maladies dégénératives. La dénomination « encéphalopathie myoclonique progressive » semble plus appropriée bien que moins répandue.

Ces épilepsies constituent un groupe de pathologies rares caractérisées par :

– un myoclonus, avec la combinaison de myoclonies parcellaires ou segmentaires arythmiques asynchrones asymétriques et de myoclonies massives ;

– une épilepsie comportant le plus souvent des crises généralisées cloniques ou tonicocloniques, plus rarement des absences ;

– une dégradation neurologique progressive se traduisant par une perte des acquisitions cognitives et une ataxie ;

– une fréquente photosensibilité.

L'intensité des différentes manifestations cliniques varie en fonction de l'étiologie. Les caractéristiques des différentes EMP sont résumées dans le Tableau 13-VIII. Les éléments d'orientation du diagnostic reposent sur l'âge de début, l'origine géographique, l'ordre de survenue des symptômes et sur les caractéristiques des myoclonies, des crises et des symptômes associés. L'EEG est une aide précieuse et le diagnostic est souvent établi par l'analyse moléculaire.

Maladie d'Unverricht-Lundborg

Seule entité méritant véritablement le qualificatif d'« épilepsie myoclonique progressive », encore appelée EPM1/MUL, ou myoclonus baltique, la maladie d'Unverricht-Lundborg est le type le plus courant d'EMP dans le bassin méditerranéen et en Scandinavie [28]. Elle débute classiquement entre 6 et 15 ans, soit insidieusement avec un myoclonus surtout présent le matin au réveil, soit plus brutalement par des crises tonicocloniques nocturnes. Progressivement, les myoclonies deviennent invalidantes avec une sensibilité au mouvement qui rend difficile les changements de position assis/coucher ou les changements de direction à la marche. Une ataxie est généralement présente mais son évaluation est complexe en raison de l'intensité des myoclonies. La détérioration cognitive est très modérée. En revanche, les troubles psychologiques réactionnels et la labilité émotionnelle sont fréquents et importants. En quelques années les myoclo-

Tableau 13-VIII. – Caractéristiques des différentes épilepsies myocloniques progressives.

Type d'EMP	*Symptômes spécifiques*	*Âge de début*	*Évolution*	*Diagnostic Marqueur biologique*	*Génétique moléculaire*
MUL	EMP isolée Détérioration cognitive modérée	7-16 ans	Sévère avec stabilisation à l'âge adulte	Non	EMP1 21q22.3
Lafora	Dépression, démence rapide, symptômes visuels	6-19 ans	Très sévère, état grabataire en 2-10 ans	Biopsie de peau, creux axillaire (corps de Lafora, polyglycosans)	EMP2A -6q23.25
CLN Infantile tardive Intermédiaire	Gêne visuelle puis cécité, signes pyramidaux et extrapyramidaux, atteinte cognitive variable	 1-4 ans 5-8 ans	Toujours sévère	Biopsie de peau, rectale, lipopigments dans les lysosomes, inclusions curvilinéaires et granulaires	CLN 2 CLN 5 (variant finlandais) CLN 6 (variant tsigane) CLN 7, CLN 8
CLN Juvénile Adulte	Gêne visuelle puis cécité, signes pyramidaux et extrapyramidaux, atteinte cognitive variable	 4-14 ans 11-50 ans	Habituellement sévère	Biopsie de peau, rectale, lipopigments dans les lysosomes, inclusions curvilinéaires et granulaires + *fingerprint profiles* (FPP)	CLN 3
Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF)	Déficit musculaire, atteinte sensorielle (surdité fréquente)	3-65 ans	Variable	Biopsie musculaire (*ragged red fibers*)	Mutations de l'ADN mitochondrial (A8344G) et nombreuses autres mutations Formes mixtes (mutations MELAS, KS)
Sialidose	Myoclonus facial, péribuccal Mains et pieds « brûlants » Tache rouge cerise	8-15 ans	Variable, souvent sévère	Urines, lymphocytes, fibroblastes (augmentation des oligosaccharides) déficit en α-N-ac. neuraminidase	Mutation 6p21.3
DRPLA – atrophie dentato-rubro-pallido luysienne	Choréo-athétose, dégradation intellectuelle-psychose, ataxie (++Japon)	6-69 ans	Variable, souvent sévère	Non	Expansion de triplets CAG dans le gène DRPLA, atrophine
Huntington juvénile	Crises généralisées tonicocloniques, dégradation intellectuelle, perte de l'affect, rigidité avec posture dystonique, myoclonus tardif	Enfance	Habituellement sévère	Non	Expansion de triplets CAG en 4p16.3

nies et l'ataxie peuvent s'aggraver alors que l'épilepsie est facilement contrôlée par le traitement antiépileptique. De façon assez caractéristique, les patients présentent des fluctuations de leur état avec des périodes pendant lesquelles ils sont peu gênés et des périodes où le myoclonus est extrêmement intense et invalidant. L'intensité du handicap est très variable d'un patient à l'autre, y compris dans une même famille, et imprévisible.

L'EEG dans les stades précoces est normal puis apparaissent des décharges de pointes lentes dont la fréquence augmente avec le temps. Il existe également des bouffées de PO généralisées et surtout au vertex en phase de mouvement oculaire rapide du sommeil. Enfin la sensibilité clinique et EEG à la photostimulation est quasi constante.

La maladie d'Unverricht-Lundborg a une transmission autosomique récessive en rapport avec des mutations dans le gène codant la cystatine B (localisé en 21q22.3) [40]. Les mutations responsables résultent principalement de l'expansion instable d'une répétition d'un dodécamère situé dans la région non codante, en amont du codon d'initiation de la transcription. La cystatine B est un inhibiteur de protéase qui joue probablement un rôle protecteur contre l'apoptose, mais son lien avec la physiopathologie de la maladie d'Unverricht-Lundborg n'est pas connu.

Maladie de Lafora

Également appelée EMP2, elle présente des particularités cliniques et une évolution caractéristique qui la rendent facilement reconnaissable. Elle débute de façon variable entre 6 et 19 ans, avec comme symptôme initial des crises généralisées tonicocloniques associées dans 40 p. 100 des cas à des crises visuelles comportant des hallucinations simples ou complexes ou des scotomes. Le myoclonus de repos et d'action, ainsi que l'ataxie s'installent secondairement et progressent rapidement. Bientôt une détérioration cognitive et une dépression sévère occupent le devant du tableau clinique. La maladie de Lafora évolue vers une démence souvent associée à une cécité corticale et un état grabataire en quelques années (en moyenne 5 ans).

L'EEG au début est normal avec quelques rares pointes-ondes qui peuvent faire penser à un tableau d'épilepsie généralisée idiopathique, bien que ces anomalies ne soient pas majorées par le sommeil. La photosensibilité est fréquente. Après plusieurs mois, l'activité de fond se ralentit avec l'apparition de bouffées de pointes-ondes rapides et irrégulières et des anomalies qui prédominent dans les régions occipitales [13].

La maladie de Lafora a une transmission autosomique récessive en rapport avec une surcharge en polyglycans. Elle est liée dans plus de 80 p. 100 des cas à des mutations principalement dans le gène *EPM2A*, localisé en 6p23-25 codant la laforine [34]. Cette protéine jouerait un rôle régulateur dans le métabolisme du glycogène et participerait à l'élimination des glycosans intracellulaires.

Céroïde-lipofuscinoses (CLN)

Il s'agit d'un groupe de maladies caractérisées par des dépôts de lipopigments autofluorescents au niveau du système nerveux central et d'autres organes. Les CLN sont des maladies de surcharge lysosomale en lien avec soit un déficit enzymatique soit un défaut d'une protéine de structure.

Leur présentation clinique comporte des signes neurologiques et sensoriels (en particulier visuels) majeurs et une encéphalopathie myoclonique progressive qui n'est pas constante en fonction des sous-types de CLN. Selon l'âge de début, la présentation clinique et l'anomalie génétique, on distingue la forme infantile précoce (CLN1 ou maladie de Santavuori), la forme infantile tardive classique (CLN2 ou maladie de Jansky-Biechowsky), la forme juvénile (CLN3 ou maladie de Spielmeyer-Vogt-Sjögren), la forme adulte (CLN4 ou maladie de Kuf d'existence incertaine), variants de la forme infantile tardive classique (CLN5, 6, 7, et 8), et des formes « atypiques ».

Ces pathologies n'étant pas précisément des causes d'EMP, elles seront détaillées dans le chapitre sur les maladies lysosomales (*voir* chapitre 18).

Les autres épilepsies myocloniques progressives sont plus rares et leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 13-VIII.

ÉPILEPSIES-ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES ET MALADIES GÉNIQUES

L'épilepsie est un des symptômes les plus fréquemment rencontrés après le retard mental dans les aberrations chromosomiques, en particulier dans les anomalies touchant les autosomes [4, 45].

Monosomie 1p36

La monosomie 1p36 est l'une des délétions subtélomériques les plus fréquentes, caractérisée par une microcéphalie, une dysmorphie faciale très particulière comportant des fentes palpébrales horizontales, des yeux enfoncés, une racine du nez plate, des oreilles bas implantées, une microsomie et un menton pointu. Elle est diversement associée à une surdité, une cataracte, une cardiopathie congénitale ainsi qu'à des troubles du comportement avec agressivité, des automutilations et un retard mental sévère.

La prévalence de l'épilepsie y est évaluée à 75 p. 100, avec un âge médian de début à 3 mois. Le syndrome épileptique le plus fréquemment rencontré est le syndrome de West (45 p. 100 des cas), responsable d'une régression du contact visuel, et souvent sensible aux corticostéroïdes (hydrocortisone à fortes doses). Au-delà de la première année de la vie, l'épilepsie évolue fréquemment vers des crises myocloniques, des crises généralisées toniques tandis que l'aspect électroencéphalographique est variable, pouvant être proche de la normale avec un ralentissement global du rythme de fond (25 p. 100 cas) ou comporter des décharges de pointes ou pointes-ondes focales (5 p. 100) ou diffuses (20 p. 100), réalisant dans un tiers des cas un aspect proche de celui d'un syndrome de Lennox-Gastaut [1].

Syndrome d'Angelman

Il est caractérisé par une déficience mentale sévère avec retard postural, absence de langage et infléchissement du

périmètre crânien. La dysmorphie faciale est très discrète dans les deux premières années avec brachycéphalie, bouche large et yeux enfoncés et, plus tard, une mâchoire inférieure proéminente et pointue, une hypopigmentation. L'épilepsie est présente dans 90 p. 100 des cas et débute généralement entre 1 et 2 ans. Les crises sont principalement des absences, atypiques et myocloniques. Souvent ces absences se compliquent d'états de mal myoclonique avec « état d'absence », qui peuvent durer plusieurs heures, dont la symptomatologie est trompeuse et la survenue peut être insidieuse. On observe plus rarement des crises atoniques voire des crises cloniques [29].

Dans 80 p. 100 des cas, l'aspect électroencéphalographique est caractéristique. Pouvant exister même en l'absence de crises, il se caractérise par : 1) une activité thêta monotone, ample, rythmique à 4-6 Hz, qui disparaît avant 12 ans ; 2) une activité d'ondes lentes triphasiques ou polyphasiques de 1 à 3 Hz, de grande amplitude et prédominant dans les régions frontales qui disparaît à l'âge adulte ; 3) des pointes-ondes lentes diffuses et mal définies [8, 30].

Les anomalies moléculaires à l'origine du syndrome d'Angelman siègent autour de la région 15q11-q13, incluant le gène *UBE3A*. Quel que soit le génotype, tous les patients présentent le profil électroencéphalographique d'ondes lentes à maximum frontal. En revanche, il existe une corrélation entre le type d'anomalie génétique à l'origine du syndrome d'Angelman et la sévérité de l'épilepsie : elle est sévère et pharmacorésistante dans les délétions 15q11-13, alors que pour les autres génotypes (disomie uniparentale, mutations dans le centre d'empreinte ou dans le gène *UBE3A*) l'épilepsie est inconstante et souvent moins sévère. L'implication du récepteur GABRB3 emporté dans la délétion de la région maternelle du chromosome 15q11-13 est probablement en cause dans la sévérité de ce phénotype épileptique [33].

Trisomie 21

La prévalence de l'épilepsie dans la trisomie 21 varie en fonction de l'âge, avec une distribution bimodale comportant deux pics : l'un avant l'âge de 1 an et l'autre après 30 ans. Elle peut adopter une grande variété de formes, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Son pronostic varie de la plus bénigne et sensible au traitement à la pharmacorésistance avec dégradation neuropsychologique [48].

Chez le nourrisson, les spasmes infantiles sont particulièrement fréquents, affectant 2 à 5 p. 100 des patients. Ils s'associent à une hypsarythmie typique. Diagnostiqués avant 2 mois d'évolution, ils sont souvent sensibles au traitement et de bon pronostic. Toutefois, ils sont souvent méconnus et leur prise en charge est tardive, ce qui aggrave nettement le pronostic neurologique et intellectuel de ces nourrissons [17].

Chez l'enfant, la prévalence de l'épilepsie est comparable à celle de la population générale mais elle possède des caractéristiques particulières. On observe, d'une part, de nombreux cas d'épilepsie réflexe, soit focale soit généralisée. Les crises sont polymorphes avec des myoclonies massives, des chutes atoniques ou des spasmes, et les stimulus peuvent être lumineux, sonores ou tactiles. Par ailleurs, la trisomie 21 se distingue par une prévalence élevée du syndrome de Lennox-Gastaut survenant de novo, souvent sévère et pharmacorésistant au-delà de 10 ans. Dans ce cas, les principales crises sont toniques, avec des anomalies électroencéphalographiques marquées dans la veille par des ondes lentes encochées de pointes sur les régions frontales, et dans le sommeil par des bouffées de polypointes et des séquences d'ondes lentes delta et de pointes à maximum bifrontal.

À l'âge adulte apparaît une épilepsie myoclonique tardive souvent associée à la survenue d'une démence dont les caractéristiques sont proches de celles de la maladie d'Alzheimer. Cette épilepsie est caractérisée par des myoclonies extrêmement fréquentes, des crises tonico-cloniques généralisées et, sur l'EEG, par un ralentissement global du rythme de fond associé à des bouffées de polypointes-ondes synchrones des myoclonies.

Syndrome du chromosome 20 en anneau

Le syndrome du chromosome 20 en anneau (r20S) est caractérisé par une épilepsie, un retard mental modéré et des troubles du comportement d'apparition secondaire (déficit de l'attention, désinhibition, phénotype impulsif et hyperactif) sans dysmorphie significative [27]. L'épilepsie débute entre la deuxième heure de vie et l'âge de 17 ans. Chez l'enfant, au début de la maladie, il s'agit souvent de crises nocturnes, de sémiologie frontale, s'accompagnant de frayeurs et d'illusions visuelles effrayantes (monstres). Il existe parfois des crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques, souvent longues, mais rares. Une composante majeure du syndrome est la survenue d'états de mal épileptiques non convulsifs se manifestant par des ruptures du contact prolongées, parfois des automatismes gestuels, une expression de frayeur pendant quelques minutes à plusieurs heures. Ces manifestations apparaissent vers l'âge de 9 ans, en moyenne 3 ans après le début de l'épilepsie et sont spécifiques du r20S. L'épilepsie dans le r20S est particulièrement pharmacorésistante [50]. Chez le grand enfant et l'adolescent, le profil électroencéphalographique est caractérisé, en intercritique, par la présence de séquences d'ondes lentes thêta monotones dans les régions frontocentrales. Pendant les états de mal non convulsifs, l'enregistrement critique met en évidence une activité lente rythmique (2-3 Hz) de grande amplitude, associée à des complexes de pointes et pointes-ondes 2,5 Hz qui prédominent dans les régions frontales. Cet aspect caractéristique semble faire défaut chez le jeune enfant, notamment avant 8 ans, ce qui explique certains retards au diagnostic. Les tracés électroencéphalographiques ayant pu être réalisés chez quelques enfants entre 4 et 6 ans étaient dépourvus d'organisation physiologique, comportant des ondes lentes et des pointes-ondes lentes à environ 1 Hz, diffuses, prédominant dans les régions frontales.

Le r20S est diagnostiqué sur un caryotype standard. Toutefois, bien que le pourcentage moyen de mosaïcisme dans les lymphocytes soit de 53 p. 100, il peut varier de 0,5 à 100 p. 100. De plus, il n'existe pas de corrélation entre le pourcentage de mosaïcisme, le retard mental et l'épilepsie. En cas de forte suspicion, il est impératif d'orienter le laboratoire de cytogénétique en demandant spécifiquement un caryotype sur 100 à 200 mitoses.

D'autres aberrations chromosomiques plus rares s'accompagnent d'un tableau épileptique particulier et identifiable. C'est le cas du syndrome de l'inversion-duplication du chromosome 15 – inv dup(15) ou idic(15) – caractérisé par une dysmorphie faciale et un retard mental sévère avec des traits autistiques. L'épilepsie est fréquente avec un début variable entre 6 mois et 9 ans et des syndromes épileptiques s'apparentant au syndrome de Lennox-Gastaut [5]. De la même manière, dans le chromosome 14 en anneau, il a été décrit un pattern épileptique commun associant des chutes atoniques et des crises d'allure temporale, comportant des troubles végétatifs et un arrêt respiratoire débutant entre 6 et 9 mois associé à des pointes focales temporales sur l'EEG [36].

Syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est une encéphalopathie neurodéveloppementale touchant essentiellement les filles. Il se caractérise par une décélération globale du développement psychomoteur à partir de l'âge de 6 mois, puis une perte des acquisitions cognitives et motrices et l'apparition de signes spécifiques – microcéphalie, stéréotypies manuelles, troubles ventilatoires, apraxie de la marche, scoliose – survenant après une période de développement normal. Dans 80 p. 100 des formes typiques, il est lié à des mutations ou délétions dans le gène *MECP2* qui code un facteur de transcription, impliqué dans la répression transcriptionnelle.

Les phénomènes paroxystiques sont fréquents chez les filles atteintes de syndrome de Rett et il est souvent difficile de distinguer s'ils sont épileptiques ou non épileptiques [22]. Il s'agit essentiellement d'épisodes d'activité motrice (tics, secousses, myoclonies, rotation de la tête, tremblement, mouvements répétitifs et stéréotypés des mains), de phénomènes moteurs anormaux (épisodes de dystonie, d'hypotonie brusque avec chute en avant, de rigidité paroxystique), de perturbations comportementales (phénomènes d'arrêt d'activité, d'éclats de rire immotivés, de mydriase, de perturbations du rythme respiratoire).

La prévalence de l'épilepsie varie, selon les séries, entre 50 et 90 p. 100 des patientes. Cette variation semble liée à l'âge de la population étudiée car la survenue de l'épilepsie est relativement tardive par rapport à l'évolution de la maladie. En effet, elle apparaît principalement pendant les stades III et IV, dans 85 p. 100 après 1 an, et le plus souvent vers 4 ans, pendant la phase pseudo-stationnaire du syndrome de Rett typique, plus rarement pendant la phase de régression rapide (stade II).

Les filles atteintes présentent un ou plusieurs types de crises souvent associés : 56 p. 100 présentent un seul type mais 30 p. 100 une combinaison de deux types différents, et 14 p. 100 une combinaison d'au moins trois types. La combinaison la plus fréquente est l'association de crises partielles complexes et généralisées toniques et tonico-cloniques (80 p. 100) [46].

Syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile (FraXS) est une cause commune de retard mental héréditaire dont la sévérité est variable, de léger à profond. Il associe un retard de langage, des troubles du comportement hyperactif ou autistique, une hypotonie, une hyperlaxité ligamentaire, une macroorchidie, et une dysmorphie faciale – visage allongé, front proéminent, grandes oreilles, palais ogival. La prévalence de l'épilepsie est d'environ 20 p. 100 des patients porteurs d'un FraXS, avec un âge de début entre 2 et 12 ans. Les crises sont très polymorphes avec principalement des crises partielles complexes (89,3 p. 100) et des crises tonico-cloniques généralisées (46,4 p. 100). L'épilepsie est habituellement peu sévère, les crises étant peu fréquentes avec une bonne réponse au traitement mais persistant souvent dans la deuxième décennie, en contraste avec l'épilepsie partielle idiopathique à laquelle elle a pu être comparée. Il semble en effet exister un pattern EEG caractéristique avec des pointes bi- ou triphasiques, habituellement localisées dans les régions centrales ou centro-temporales, nettement activées par le sommeil comme dans l'EPCT de l'enfant. Ces anomalies ont été observées dans 50 p. 100 des cas de patients de moins de 12 ans, avec ou sans crises, et ont tendance à disparaître avec l'âge [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. Bahi-Buisson N, Guttierrez-Delicado E, Soufflet C et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. Epilepsia, 2008, *49* : 509-515.
2. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. Epilepsia, 2008, *49* : 1027-1037.
3. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. Brain, 2008, *131* : 2647-2661.
4. Bahi-Buisson N, Ville D, Eisermann M et al. Epilepsy in chromosome aberrations. Arch Pediatr, 2005, *12* : 449-458.
5. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis, 2008, *3* : 30.
6. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the gamma2-subunit gene. Nat Genet, 2001, *28* : 46-48.
7. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. Dev Med Child Neurol, 2002, *44* : 724-728.
8. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome : clinical and EEG criteria. Brain Dev, 1999, *21* : 296-302.
9. Charlier C, Singh NA, Ryan SG et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. Nat Genet, 1998, *18* : 53-55.
10. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet, 2001, *68* : 1327-1332.
11. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. Nat Genet, 2002, *31* : 184-189.
12. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet, 2000, *26* : 275-276.
13. Delgado-Escueta AV. Advances in Lafora progressive myoclonus epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep, 2007, *7* : 428-433.
14. Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. Hum Mutat, 2006, *27* : 389.
15. Depienne C, Bouteiller D, Keren B et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. PLoS Genet, 2009, *5* : e1000381.

16. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome : analysis of 333 patients. J Med Genet, 2009, *46* : 183-191.
17. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. Epilepsy Res, 2003, *55* : 21-27.
18. Escayg A, De Waard M, Lee DD et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. Am J Hum Genet, 2000, *66* : 1531-1539.
19. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. Nat Genet, 2000, *24* : 343-345.
20. Fukuyama Y, Kagawa K, Tanaka K. A genetic study of febrile convulsions. Eur Neurol, 1979, *18* : 166-182.
21. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, 2005, *46 (Suppl. 9)* : 15-20.
22. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome : characterization of seizures versus non-seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, *106* : 79-83.
23. Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp : delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. Ann Neurol, 1999, *45* : 344-352.
24. Guipponi M, Rivier F, Vigevano F et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. Hum Mol Genet, 1997, *6* : 473-477.
25. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am J Hum Genet, 2002, *70* : 530-536.
26. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. Lancet, 2002, *360* : 851-852.
27. Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. Brain, 1997, *120* : 939-953.
28. Kalviainen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P et al. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. Epilepsia, 2008, *49* : 549-556.
29. Laan LA, Haeringen A, Brouwer OF. Angelman syndrome : a review of clinical and genetic aspects. Clin Neurol Neurosurg, 1999, *101* : 161-170.
30. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome : is there a characteristic EEG? Brain Dev, 2005, *27* : 80-87.
31. Lagae L. What's new in : "genetics in childhood epilepsy". Eur J Pediatr, 2008, *167* : 715-722.
32. Marini C, Harkin LA, Wallace RH et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures : a family with a GABA(A) receptor mutation. Brain, 2003, *126* : 230-240.
33. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW et al. Angelman syndrome : correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. Ann Neurol, 1998, *43* : 485-493.
34. Minassian BA, Sainz J, Serratosa JM et al. Genetic locus heterogeneity in Lafora's progressive myoclonus epilepsy. Ann Neurol, 1999, *45* : 262-265.
35. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. Am J Hum Genet, 2005, *76* : 334-339.
36. Morimoto M, Usuku T, Tanaka M et al. Ring chromosome 14 with localization-related epilepsy : three cases. Epilepsia, 2003, *44* : 1245-1249.
37. Nabbout R, Baulac S, Desguerre I et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. Neurology, 2007, *68* : 1374-1381.
38. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2003, *60* : 1961-1967.
39. Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. Brain, 2002, *125* : 2668-2680.
40. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE et al. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). Science, 1996, *271* : 1731-1734.
41. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE et al. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Ann Neurol, 2000, *48* : 264-267.
42. Roll P, Rudolf G, Pereira S et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. Hum Mol Genet, 2006, *15* : 1195-1207.
43. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet, 2008, *40* : 782-788.
44. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain, 1997, *120 (Pt 3)* : 479-490.
45. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy : a review for clinicians and gene hunters. Epilepsia, 2002, *43* : 127-140.
46. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. Acta Paediatr, 2001, *90* : 34-39.
47. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis : a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. Am J Hum Genet, 1997, *61* : 889-898.
48. Tatsuno M, Hayashi M, Iwamoto H et al. Epilepsy in childhood Down syndrome. Brain Dev, 1984, *6* : 37-44.
49. Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM et al. Is benign rolandic epilepsy genetically determined? Ann Neurol, 2004, *56* : 129-132.
50. Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. Epilepsia, 2006, *47* : 543-549.
51. Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nat Genet, 2001, *28* : 49-52.
52. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus : mutation of the sodium channel subunit SCN1B. Neurology, 2002, *58* : 1426-1429.
53. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel beta1 subunit gene SCN1B. Nat Genet, 1998, *19* : 366-370.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

C. CHIRON

Le but des traitements antiépileptiques est de contrôler les crises avec une bonne sécurité. Ils ont connu d'importants progrès ces quinze dernières années : le nombre de médicaments antiépileptiques (MAE) a doublé, leur choix dépend avant tout du type de syndrome, on connaît mieux leurs effets indésirables, on prend en compte leur pharmacocinétique et leurs interactions potentielles en cas de polythérapie, on réfléchit sur l'éthique des essais thérapeutiques chez les enfants. Cette évolution favorable a récemment abouti à une loi européenne rendant obligatoire le développement parallèle des médicaments chez les enfants et les adultes. Par ailleurs, des traitements non médicamenteux se sont développés (régime cétogène, thérapeutiques alternatives) – nous ne les aborderons pas dans ce chapitre.

LES DIFFÉRENTS MAE

(Tableaux 13-IX et 13-X)

On a l'habitude de distinguer les MAE *classiques* des *nouveaux* MAE. Les seconds ont été développés depuis les années 1990, selon les critères stricts de l'essai randomisé contrôlé, qui seuls permettent d'en comparer l'efficacité et la sécurité par rapport à un placebo ou un MAE de référence afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les premiers n'ont pas fait l'objet de tels essais thérapeutiques, c'est l'expérience sur des dizaines d'années et des milliers de patients qui constitue les données d'efficacité et de tolérance disponibles.

Le mode d'action des MAE est de mieux en mieux connu, même si les modèles utilisés pour le développement préclinique des nouvelles molécules sont souvent mal adaptés au cerveau immature. Les MAE ont souvent plusieurs modes d'action, diminuant l'excitation glutamatergique et/ou renforçant l'inhibition GABA par des mécanismes divers.

D'autres facteurs interviennent également dans l'efficacité et la sécurité des MAE, des facteurs génétiques qui influencent la pharmacocinétique (et sans doute aussi la pharmacodynamie) des produits, expliquant le développement actuel de la *pharmacogénétique* : ce sont des protéines qui gèrent le flux des médicaments à travers la barrière hémocérébrale [26] ou leurs voies de métabolisme via par exemple les cytochromes P450 hépatiques [12].

PRINCIPES GÉNÉRAUX D'UTILISATION DES MAE

L'adaptation du type de MAE au type de syndrome épileptique est le principe de base du traitement des épilepsies de l'enfant. La précocité de la mise en route du traitement est également importante car elle semble diminuer la pharmacorésistance et améliorer le pronostic cognitif, d'autant que l'enfant est plus jeune [16]. La qualité et la rapidité du diagnostic syndromique sont donc capitales, particulièrement chez le nourrisson.

Traitement initial

Il vaut mieux attendre avant de traiter une crise isolée, sauf en cas de lésion cérébrale prouvée ou suspectée, en surveillant l'enfant, en interdisant les sports à risque de chute ou de noyade et en proposant plutôt des benzodiazépines à la demande, par exemple en cas de fièvre. L'initiation d'un traitement au long cours se discute

TABLEAU 13-IX. – MAE classiques.

(Nom de spécialité) Nom commercial	*Mode d'action (Site)*	*Dose moyenne Nb de prises/j (Rapidité d'introduction)*	*Interactions avec autres MAE (Concentrations plasmatiques usuelles)*	*Crises et syndromes potentiellement aggravés*	*Effets indésirables les plus fréquents (Effets indésirables graves et rares)*
(Phénobarbital) Gardénal®	GABAergique (Récepteur GABA-A, canal chlore)	1-5 mg/kg/j 1-2 prises/j (1 j)	Inducteur (15-30 mg/l)	Absences POCS	Somnolence ou agitation, troubles de l'attention
(Valproate de sodium) Dépakine® Dépakine chrono® Micropakine®	GABAergique Anti-GLU (Canal potassium, calcium)	20-30 mg/kg/j 2-3 prises/j 2 prises/j 2 prises/j (10 j)	Inhibiteur (50-80 mg/l)		Douleurs abdominales, prise de poids, chute de cheveux (Hépatite)
(Carbamazépine) Tégrétol® Tégrétol LP®	Anti-GLU (Canal sodium)	15-20 mg/kg/j 2 (cp), 3 (soluté) prises/j (10 j)	Inducteur (5-10 mg/l)	Absences Myoclonies Spasmes infantiles Syndrome de Dravet POCS	Somnolence, nausées, tremblements, éruption cutanée (Aplasie, syndrome de Lyell)
(Phénytoïne) Di-Hydan®	Anti-GLU (Canal sodium)	5-10 mg/kg/j 2 prises/j (1 j)	Inducteur (10-20 mg/l)	Absences POCS	Somnolence, nausées, mouvements anormaux, augmentation des gencives (Aplasie)
Benzodiazépines	GABAergique (Récepteur GABA-A, canal chlore)	2-3 prises /j (10 j)	_ (dosage inutile)		Somnolence ou agitation, hypotonie, troubles de mémoire
(Clobazam) Urbanyl®		0,5 - 1 mg/kg/j			
(Clonazépam) Rivotril® (Nitrazépam) Mogadon®		0,05 - 0,1 mg/kg/j 0,5 mg/kg/j			Hypersalivation, encombrement bronchique Somnolence ++
(Diazépam) Valium®		0,5-1 mg/kg/j			
(Ethosuximide) Zarontin®	Anti-GLU (Canal calcium, potassium)	10-20 mg/kg/j 2 prises/j (10 j)	_ (dosage inutile)		Douleurs abdominales (Aplasie)

TABLEAU 13-X. – Nouveaux MAE.

(Nom de spécialité) Nom commercial	*Mode d'action (Site)*	*Dose moyenne Nb de prises/j (Rapidité d'introduction)*	*Interactions avec autres MAE (Concentrations plasmatiques usuelles)*	*Âge AMM (février 08)*	*Crises et syndromes potentiellement aggravés*	*Effets indésirables les plus fréquents (Effets indésirables graves et rares)*
(Vigabatrin) Sabril®	GABAergique (Inhibe la GABA transaminase)	50-100 mg/kg/j 1 à 2 prises/j (1 j)	_ (dosage inutile)	Tous âges	Syndrome de Dravet POCS ?	Prise de poids (Constriction du champ visuel)
(Lamotrigine) Lamictal®	GABAergique Anti GLU (Canal sodium, potassium, calcium)	2,5 mg/kg/j avec valproate 5-10 mg/kg/j avec un inducteur 2 prises /j (2 mois)	VPA (diminuer les doses de VPA et l'introduire très lentement) (dosage inutile)	> 2 ans	Syndrome de Dravet	(Rash et défaillance viscérale)
(Topiramate) Epitomax®	GABAergique Anti GLU (Canal sodium)	2-5 mg/kg/j 2 prises /j (2 mois)	_ (dosage inutile)	4 ans		Troubles de l'attention, du langage, hallucinations, perte de poids, acidose
(Gabapentine) Neurontin®	GABAergique	20–30 mg/kg/j 3 prises/j (10 j)	_ (dosage inutile)	4 ans	?	Fatigue
(Oxcarbazépine) Trileptal®	Anti GLU (Canal sodium)	30 mg/kg/j 2 prises/j (10 j)	_ (dosage inutile)	5 ans	?	Hyponatrémie
(Tiagabine) Gabitril®	GABAergique (Inhibe la recapture du GABA)	1-5 mg/kg/j 2 prises/j (1 mois)	_ (dosage inutile)	12 ans	Syndrome de Dravet	Tremblements
(Lévétiracétam) Keppra®	(Modulation d'une protéine de vésicule synaptique)	40 mg/kg/j 2 prises /j (1 mois)	_ (dosage inutile)	> 4 ans		Agitation (Idées suicidaires)
(Felbamate) Taloxa®	Anti GLU (Canal sodium)	30-40 mg/kg/j 2 prises/j (10 j)	Diminue CBZ de 20 p. 100, augmente VPA, PHT et PB de 20 p. 100 (dosage inutile)	Tous âges		Perte de poids (Hépatite, aplasie)
(Stiripentol) Diacomit®	GABAergique (Récepteur GABA-A, canal chlore)	50-75 mg/kg/j 2-3 prises/j (1 j)	Inhibiteur (10-15mg/l)	> 1 an		Perte d'appétit et de poids, douleurs abdominales
(Sultiam) Ospolot		5-10 mg/kg/j 1-2 prises/j (10 j)	_	ATU		Fatigue, picotements des doigts, acidose

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CBZ : carbamazépine ; GABA : gamma aminobutyrique acide ; GLU : glutamatergique ; j : jour ; l : litre ; MAE : médicaments antiépileptiques ; PB : phénobarbital ; PHT : phénytoïne ; POCS : pointes-ondes continues du sommeil ; VPA : valproate.

également dans les épilepsies partielles idiopathiques ou les épilepsies réflexes si les facteurs déclenchants peuvent être évités.

Une fois le traitement décidé, la monothérapie initiale est la règle. En fait, le syndrome épileptique n'est identifié dès le début que dans moins de la moitié des cas. Dans ces situations, le valproate, médicament à large spectre d'action avec le meilleur rapport bénéfice/risque, est recommandé quel que soit l'âge. En cas d'épilepsie idiopathique, partielle ou généralisée, le valproate est également privilégié, bien que son bénéfice à long terme sur les fonctions cognitives reste à démontrer dans les épilepsies partielles idiopathiques. En cas d'épilepsie partielle non idiopathique, la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont les médicaments de premier choix chez l'enfant de plus de 2 ans ; chez l'enfant plus jeune, d'authentiques épilepsies généralisées peuvent également donner des crises partielles et être aggravées par ces deux MAE, le valproate est donc préférable jusqu'au diagnostic définitif d'épilepsie partielle. Rares mais d'importance capitale sont les autres syndromes où une autre monothérapie de première intention est indiquée, comme le vigabatrin dans les spasmes infantiles ou le clobazam dans les pointes-ondes continues du sommeil (POCS). La majorité des enfants nouvellement diagnostiqués nécessite un traitement anticomitial sur plusieurs années. Ce traitement se montre globalement efficace chez 80 p. 100 des enfants atteints d'épilepsie idiopathique, mais chez 60 à 70 p. 100 seulement des enfants souffrant d'épilepsie non idiopathique.

Conduite du traitement ultérieur

En seconde intention, on peut soit changer le MAE en monothérapie, soit adjoindre un second MAE. Il faut éviter les MAE potentiellement aggravants. Parmi plusieurs MAE possibles pour un même syndrome, le choix de l'un plutôt que l'autre dépend avant tout du rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire de l'efficacité attendue versus les effets indésirables potentiels du médicament et de l'épilepsie. D'autres paramètres sont aussi à considérer au cas par cas : la rapidité d'introduction du MAE (compte tenu de la fréquence des crises), sa pharmacocinétique (selon l'âge), ses interactions médicamenteuses (en cas de polythérapie), son accessibilité [en termes d'AMM ou d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)] et éventuellement son coût.

Un médicament peut être mal toléré parce son introduction a été trop rapide. Il faut attendre l'état d'équilibre, soit 4 fois la demi-vie après avoir atteint la dose finale prescrite, pour juger de son effet sur les crises. L'arrêt d'un MAE doit également être progressif pour éviter un syndrome de sevrage, particulièrement fréquent avec les benzodiazépines et les barbituriques. Les dosages des concentrations plasmatiques se justifient si la fréquence des crises augmente sans raison et en cas de polythérapie. Dans ce cas, les interactions médicamenteuses sont importantes à connaître (*voir* Tableaux 13-IX et 13-X) : les MAE inducteurs augmentent le catabolisme des médicaments associés, il faudra donc augmenter la dose de ces derniers pour maintenir leur concentration plasmatique et leur effet ; inversement, les MAE inhibiteurs diminuent le catabolisme des médicaments associés, il faudra donc diminuer la dose de ces derniers sous peine d'observer des signes de surdosage.

L'utilisation des génériques (qui concernent tous les MAE classiques et bientôt la moitié des nouveaux MAE) a fait l'objet d'une prise de position officielle de la Ligue internationale contre l'épilepsie, relayée par la Ligue française : la substitution par un générique est fortement déconseillée chez un patient épileptique équilibré par son traitement, particulièrement si c'est une polythérapie.

Cas particulier de l'état de mal épileptique

Avec une incidence de 20 à 50/100 000 patients par an, les états de mal convulsifs sont la première urgence pédiatrique et, dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une crise fébrile. Se sont récemment développées des thérapeutiques de première intention alternatives au diazépam intrarectal, plus efficaces et mieux tolérées, comme le midazolam (Hypnovel®) buccal et intranasal, non encore commercialisées en France [11, 25]. La principale séquelle de ces crises convulsives prolongées est l'apparition secondaire d'une épilepsie, dans environ 1 cas sur 5.

Chez l'enfant épileptique, le diagnostic du type de syndrome épileptique permet d'éviter l'utilisation de médicaments intraveineux potentiellement aggravants, comme les barbituriques dans le syndrome de Dravet ou les benzodiazépines dans les états de mal toniques du syndrome de Lennox-Gastaut. L'administration systématique à la maison de diazépam intrarectal après 5 à 10 minutes de crise a significativement diminué le nombre d'hospitalisations. Ultérieurement, le recours en intraveineux au diazépam, au clonazépam (0,1 mg/kg/6 h) ou à la phénytoïne (Dilantin®), 15 mg/kg puis 5 mg/kg sous surveillance des concentrations plasmatiques [23], est préféré aux barbituriques injectables. La fosphénytoïne (Prodilantin®), l'acide valproïque et le lorazépam (Ativan®) injectables sont venus compléter la pharmacopée.

PRINCIPES D'UTILISATION DE QUELQUES NOUVEAUX MAE

Vigabatrin

C'est un GABAergique pur, dont seulement 15 p. 100 passe la barrière hémocérébrale et qui est éliminé exclusivement par le rein. Sa toxicité rétinienne, découverte en 1997, en a considérablement réduit l'usage [9]. Environ 20 p. 100 des enfants traités (moins que les adultes) développent un rétrécissement du champ visuel, non réversible à l'arrêt du vigabatrin, mais asymptomatique et ne touchant que la vision périphérique [31]. Le risque augmente avec la dose cumulée de vigabatrin, il serait très faible en-deçà de 15 mois de traitement [30]. L'examen du champ visuel est difficile à réaliser chez le patient épileptique et quasi impossible avant 8 ans ; l'électrorétinogramme pourrait être une alternative chez le nourrisson. La principale indication reste les spasmes infantiles, en monothérapie de première intention, l'alternative thérapeutique étant la corticothérapie à forte dose (hydrocortisone, ACTH). Le vigabatrin lui est supérieur dans la maladie de Bourneville [4] ; dans les autres étiologies c'est le contraire après 15 jours, mais les deux options sont équivalentes à 1 an, et le vigabatrin est mieux toléré (plusieurs décès rapportés sous corticothérapie) [19, 20]. Contrairement aux corticoïdes, le vigabatrin a démontré sa supériorité sur le placebo [2]. La question actuelle concerne la durée du traitement, considérant le risque de toxicité d'une part, le risque de rechute incontrôlable d'autre part [17].

Lamotrigine

Elle a démontré son efficacité en adjonction dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes [8] et dans le syndrome de Lennox-Gastaut [21]. Un développement est en cours pour étendre l'AMM des épilepsies partielles au nourrisson. Elle a depuis peu obtenu l'AMM en monothérapie à partir de l'âge de 12 ans. Elle est aussi le traitement de choix de l'épilepsie myoclono-astatique, alors qu'elle peut aggraver l'état des patients avec syndrome de Dravet [15]. Son efficacité est renforcée par l'association avec le valproate, à condition d'introduire la lamotrigine très progressivement et à doses faibles, afin de diminuer le risque de rash cutané et de défaillance viscérale grave que majore cette comédication.

Topiramate

C'est un MAE à large spectre, qui a l'avantage de ne faire courir de risque d'aggravation dans aucun

syndrome épileptique de l'enfant. Son efficacité a été démontrée en adjonction dans les épilepsies partielles et le syndrome de Lennox-Gastaut, à partir de l'âge de 4 ans [10, 24]. Il n'y a pas de développement en cours pour l'enfant plus jeune, bien que des études ouvertes aient suggéré son efficacité chez le nourrisson, en particulier dans le syndrome de Dravet [7, 18]. Les effets adverses sont relativement fréquents, surtout si l'introduction est trop rapide et la dose trop élevée. Les troubles induits du comportement et surtout du langage (diminution de la fluence et altération des fonctions exécutives) peuvent être difficiles à différencier des troubles liés à l'épilepsie.

Oxcarbazépine

Très proche de la carbamazépine par son mécanisme et son efficacité, elle a l'avantage de ne pas se dégrader en époxy-carbamazépine, catabolite à l'origine des interactions de la carbamazépine avec les autres médicaments et de la plupart de ses effets adverses. De ce fait, les effets indésirables de l'oxcarbazépine sont plus rares que ceux de la carbamazépine. Son efficacité a été démontrée dans les épilepsies partielles à partir de l'âge de 5 ans [14]. C'est un des rares nouveaux MAE à avoir obtenu l'AMM en monothérapie chez l'enfant.

Lévétiracétam

C'est le dernier MAE a avoir obtenu l'AMM dans les épilepsies partielles de l'enfant, en adjonction et à partir de 4 ans, et l'extension d'indication chez le nourrisson est en cours [13]. Son efficacité particulière sur les myoclonies et dans la photosensibilité a également été prouvée chez l'adulte. Des études ouvertes préliminaires suggèrent qu'il pourrait aussi aider dans les POCS [1] et dans le syndrome de Dravet [27].

Stiripentol

Ce MAE a un effet GABAergique démontré chez l'animal [22]. Chez l'enfant, on l'utilise en polythérapie en raison de son action inhibitrice de cytochromes P450 qui permet d'augmenter les concentrations plasmatiques des comédications (donc leur efficacité) et de diminuer celles de leur métabolite toxique (donc diminution des effets indésirables). Cette interaction est d'intérêt clinique surtout avec la carbamazépine dans les épilepsies partielles et avec le clobazam dans le syndrome de Dravet [5, 28]. Dans ce dernier, l'efficacité a pu être démontrée sur un effectif d'enfants pourtant réduit (21 sous stiripentol et 20 sous placebo) [5] et a récemment conduit à une indication européenne de médicament orphelin dans le syndrome de Dravet. Un essai est en cours pour tenter de faire la part du rôle de l'augmentation de la concentration plasmatique du clobazam dans cet effet. En revanche, même si l'expérience clinique montre que le stiripentol peut être utile également dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes partiellement mais incomplètement contrôlées par la carbamazépine, la preuve par l'essai randomisé contrôlé n'a pu être apportée [6].

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX MAE

Bien que de gros progrès aient été accomplis ces toutes dernières années, le développement de nouveaux MAE reste encore très restreint chez l'enfant, particulièrement chez les nourrissons, qui se trouvent en situation d'*orphelins thérapeutiques* [29]. Les raisons sont liées aux difficultés éthiques et de recrutement propres à la population pédiatrique, mais aussi à la réticence des firmes pharmaceutiques à engager des essais coûteux pour un bénéfice financier réduit. Pourtant, les essais thérapeutiques pédiatriques sont nécessaires car les résultats obtenus chez les adultes ne sont pas extrapolables aux enfants : la maladie épileptique y est différente, la pharmacocinétique et la sécurité des MAE également [3]. Plus encore, il faut des études dans les différentes tranches d'âges car elles ont autant de caractéristiques différentes : le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.

Malgré les recommandations des sociétés savantes, rares étaient les industriels qui s'intéressaient aux MAE chez l'enfant. La solution est venue, en janvier 2007, d'une réglementation de l'Union européenne sur les médicaments à usage pédiatrique. Cette loi prévoit une obligation d'évaluation de tout nouveau médicament susceptible d'être utilisé chez l'enfant afin de répondre aux exigences de sécurité, de qualité, de besoin et d'adaptation des médicaments pour les enfants. En contrepartie, la loi prévoit des dispositions incitatives pour les industriels telles qu'une prolongation des droits de propriété intellectuelle ou des exclusivités commerciales pour les médicaments ayant fait l'objet d'une investigation pédiatrique. Enfin, elle prévoit un dispositif de pharmacovigilance pour les médicaments pédiatriques, ainsi que des dispositions visant à éviter des études cliniques superflues chez l'enfant. Au final, cette réglementation tend à favoriser un équilibre entre la promotion de la recherche pour la santé des enfants, et la protection de ces derniers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D et al. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep : experience in 12 cases. Epilepsia, 2005, *46 (12)* : 1937-1942.
2. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia, 1999, *40 (11)* : 1627-1633.
3. Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children : considerations for a revisited strategy. Drugs 2008, *68 (1)* : 17-25.
4. Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Res, 1997, *26 (2)* : 389-395.
5. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet, 2000, *356 (9242)* : 1638-1642.
6. Chiron C, Tonnelier S, Rey E et al. Stiripentol in childhood partial epilepsy : randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. J Child Neurol, 2006, *21 (6)* : 496-502.
7. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy : an

Italian multicenter open trial. Epilepsy Res, 2002, *49 (1)* : 45-48.
8. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology, 1999, *53 (8)* : 1724-1731.
9. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ, 1997, *314 (7075)* : 180-181.
10. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. Neurology, 1999, *52 (7)* : 1338-1344.
11. Fisgin T, Gurer Y, Teziç T et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children : prospective randomized study. J Child Neurol, 2002, *17 (2)* : 123-126.
12. Giraud C, Tran A, Rey E et al. In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes : importance of CYP2C19. Drug Metab Dispos, 2004, *32 (11)* : 1279-1286.
13. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology, 2006, *66 (11)* : 1654-1660.
14. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Neurology, 2000, *54 (12)* : 2237-2244.
15. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia, 1998, *39 (5)* : 508-512.
16. Jambaque I, Chiron C, Dumas C et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. Epilepsy Res, 2000, *38 (2-3)* : 151-160.
17. Kroll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal : for how long should we treat symptomatic infantile spasms? Epilepsia, 2007, *48 (3)* : 612-613.
18. Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. Neuropediatrics, 2006, *37 (6)* : 325-329.
19. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days : a multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2004, *364 (9447)* : 1773-1778.
20. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months : a multicentre randomised trial. Lancet Neurol, 2005, *4 (11)* : 712-717.
21. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med, 1997, *337 (25)* : 1807-1812.
22. Quilichini PP, Chiron C, Ben-Ari Y, Gozlan H. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-receptor channels. Epilepsia, 2006, *47 (4)* : 704-716.
23. Richard MO, Chiron C, d'Athis P et al. Phenytoin monitoring in status epilepticus in infants and children. Epilepsia, 1993, *34 (1)* : 144-150.
24. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. Neurology, 1999, *52 (9)* : 1882-1887.
25. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomised trial. Lancet, 1999, *353* : 623-626.
26. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. N Engl J Med, 2003, *348 (15)* : 1442-1448.
27. Striano P, Coppola G, Pezella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2007, *69 (3)* : 250-254.
28. Tran A, Vauzelle-Kervroedan F, Rey E et al. Effect of stiripentol on carbamazepine plasma concentration and metabolism in epileptic children. Eur J Clin Pharmacol, 1996, *50 (6)* : 497-500.
29. Trevathan E. Antiepileptic drug development for « therapeutic orphans ». Epilepsia, 2003, *44 (Suppl. 7)* : 19-25.
30. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. Epilepsia, 2002, *43 (7)* : 748-756.
31. Wild JM, Ahn HS, Baulac M et al. Vigabatrin and epilepsy : lessons learned. Epilepsia, 2007, *48 (7)* : 1318-1327.

TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'ÉPILEPSIE REBELLE DE L'ENFANT

O. DELALANDE, G. DORFMÜLLER, M. FOHLEN, V. OLIVER, D. PARAIN et C. BULTEAU-PEYRIE

Vingt à 30 p. 100 des épilepsies de l'enfant sont rebelles au traitement médical [1, 2, 13, 22]. Les troubles neuropsychologiques et les difficultés scolaires associés à l'épilepsie s'aggravent avec l'évolution et empêchent l'intégration sociale de ces enfants. Ils résultent de plusieurs facteurs : lésions cérébrales sous-jacentes, crises épileptiques cliniques ou décharges épileptiques infracliniques, effets néfastes de l'utilisation prolongée des antiépileptiques, comportement de l'entourage de l'enfant en réaction à son épilepsie. Des interventions chirurgicales – résection et/ou déconnexion du foyer épileptogène [7, 66], interruption de la propagation des crises [21, 50] – ont donc été envisagées pour traiter ces épilepsies. Certaines caractéristiques neurobiologiques des épilepsies de l'enfant sont spécifiques et requièrent une expertise par des équipes spécialisées en épileptologie pédiatrique de même que par des centres dédiés à la chirurgie de l'épilepsie des enfants [4, 9].

POURQUOI OPÉRER ?

Effets d'une épilepsie grave sur le cerveau immature

Le développement du cerveau est caractérisé par de nombreux mécanismes de maturation aboutissant à la mise en place de circuits neuronaux sous-tendant les fonctions cérébrales [3, 5, 6, 29, 30]. Les crises d'épilepsie, en utilisant ces circuits neuronaux, viennent interférer avec les mécanismes de maturation et expliquent en partie les caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des épilepsies de l'enfant. Chez les enfants avec épilepsie rebelle, des arrêts du développement ou des régressions cognitives, comportementales ou psychiatriques sont souvent rencontrés. Il existe à l'heure actuelle un consensus pour les très jeunes enfants présentant une

épilepsie sévère et précoce chez lesquels une prise en charge chirurgicale rapide peut prévenir ou atténuer le retentissement neuropsychologique. Néanmoins, des études sont encore nécessaires pour affirmer qu'une chirurgie précoce améliorerait à long terme le développement cognitif des enfants atteints d'épilepsie rebelle.

Particularités des épilepsies rebelles des enfants candidats à une chirurgie

La présentation d'une épilepsie focale pharmacorésistante est souvent hétérogène chez l'enfant. Ainsi certaines épilepsies hémisphériques ou focales unilatérales peuvent se présenter avec des crises électrocliniques apparemment généralisées associées à une dégradation neurologique rapide. C'est par exemple le cas des enfants présentant un tableau de *suppression-burst* dans le cadre d'une dysplasie corticale hémisphérique ou d'une hémimégalencéphalie ; ou de ceux qui développent des spasmes avec une lésion cérébrale le plus souvent temporale ou pariéto-occipitale. Une bonne connaissance des syndromes épileptiques de l'enfant et de certaines étiologies spécifiques est nécessaire afin de sélectionner les enfants candidats à une chirurgie de l'épilepsie.

Il n'existe pas de définition précise de l'épilepsie incontrôlable, mais un certain nombre de critères sont à prendre en considération [2, 13, 37]. Outre la fréquence des crises, leur type et leur intensité, il faut tenir compte de leur retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et sur son développement psychomoteur [59]. Certaines crises sont peu fréquentes mais violentes, comme les crises toniques ou atoniques qui provoquent des chutes avec des traumatismes crâniens ou de la face, et entravent la vie de l'enfant par leur caractère imprévisible et leur intensité. D'autres sont pluriquotidiennes mais aisément méconnues comme les absences atypiques ou les crises partielles complexes, retentissant sur les capacités d'apprentissage. Il n'existe pas de critères quantitatifs et c'est le retentissement des crises qui fait envisager la chirurgie.

Épilepsie et plasticité cérébrale

Le cerveau en développement se construit pendant la vie fœtale et de nombreuses années de vie postnatale, ce qui explique sa plasticité ou sa capacité d'être mis en forme ou modelé par l'expérience. Plasticité vient du mot grec « *plaistikos* » signifiant « se former », « se façonner », faisant référence à la capacité du cerveau à apprendre, se rappeler et oublier autant qu'à se réorganiser et à récupérer après atteinte cérébrale, qu'elle soit lésionnelle ou chirurgicale. Par exemple, les cas d'aphasie définitive sont exceptionnels chez l'enfant après lésion acquise ou congénitale de l'hémisphère gauche ou même après déconnexion hémisphérique gauche [34, 62].

Les chances de récupération sont médiocres pour les fonctions dont la maturation est précoce et qui ont été perdues par destruction neuronale, telles que la motricité et les perceptions sensorielles élémentaires. En ce qui concerne la motricité, le rôle respectif des différentes structures doit être pris en compte : malgré une lésion rolandique, les fonctions praxiques peuvent guider un mouvement en masse de déambulation ou de préhension palmaire alors que les mouvements fins des doigts ne sont plus possibles. La motricité de la moitié supérieure ayant une représentation corticale bilatérale, la motricité faciale est peu déficitaire après lésion unilatérale de l'opercule rolandique.

À l'inverse, les fonctions en cours d'élaboration lorsqu'apparaît l'épilepsie n'ont de chances de récupération que si l'épilepsie cesse avant la fin de la maturation de la partie concernée, ou si l'épilepsie est apparue après la fin de l'élaboration de cette fonction. Ainsi, l'agnosie visuelle produite par un syndrome de West dans la première année de vie n'est susceptible de persister que si l'épilepsie est rebelle et durable, tandis que dans le syndrome de Landau-Kleffner les chances de récupération rapide de l'agnosie auditive sont grandes dès lors que l'épilepsie est contrôlée. En outre, il faut tenir compte du fait que les fonctions d'élaboration très précoce, les perceptions sensorielles élémentaires et la motricité d'origine corticale ont une représentation unilatérale, tandis que les fonctions plus élaborées et de maturation plus tardive telles que les fonctions gnosiques, praxiques, de langage et des lobes frontaux ont une représentation bilatérale. Bien qu'asymétrique, leur bilatéralité permet la prise en compte, au moins partielle, de la fonction par l'hémisphère respecté.

L'arrêt des crises en postopératoire et l'étude du devenir neuropsychologique à long terme des enfants opérés d'épilepsie représentent une situation unique pour mieux analyser et comprendre les mécanismes de récupération cognitive. Si ces mécanismes de réorganisation cérébrale peuvent jouer un rôle favorable dans l'évolution neurodéveloppementale en postopératoire, on connaît aussi les limites à la plasticité dans les pathologies développementales ou très précoces et souvent très épileptogènes. D'une façon générale, l'âge de début des crises a un effet néfaste sur l'évolution neuropsychologique des enfants ; plus l'âge de début des crises est précoce, moins bon est le développement intellectuel des enfants [8].

Facteurs psychosociaux

Il est raisonnable de penser qu'une réduction précoce de l'impact négatif d'une épilepsie chronique pourrait apporter des bénéfices psychosociaux et améliorer la qualité de vie des enfants. De plus, une chirurgie à un âge précoce peut jouer un rôle dans la prévention de la régression cognitive comparée à la chirurgie pratiquée chez des patients plus âgés ou adultes. C'est par exemple le cas pour les capacités mnésiques après chirurgie du lobe temporal [27]. Cependant peu de données existent dans la littérature. Une évaluation précise de la cognition, du comportement, de l'adaptation psychosociale et de la qualité de vie paraît cruciale pour comprendre la situation des enfants atteints d'épilepsie sévère et candidats à une chirurgie, évaluer leur devenir et analyser les différences pré- et postopératoires.

INDICATIONS

Certaines étiologies et syndromes épileptiques sont plus que d'autres de bons candidats à une chirurgie.

Dysplasies corticales

Ce sont des malformations cérébrales qui résultent de troubles de la migration et/ou de la différenciation cellulaire ; elles représentent une cause fréquente d'épilepsie rebelle chez l'enfant. Elles peuvent être focales, multifocales voire hémisphériques avec une zone épileptogène qui déborde fréquemment l'anomalie morphologique repérée en IRM.

Hamartomes hypothalamiques

Les hamartomes hypothalamiques sont des malformations neuronales congénitales localisées dans la région diencéphalique (hypothalamus et tubercules mamillaires) responsables d'une épilepsie pharmacorésistante avec des crises polymorphes ayant une composante gélastique [43], associée à un retard mental d'intensité variable et à des troubles du comportement. Une puberté précoce est souvent rencontrée.

Syndromes hémisphériques

Les syndromes épileptiques hémisphériques se rencontrent dans quatre étiologies principales que sont les malformations cérébrales corticales hémisphériques (dysplasie ou hémimégalencéphalie), l'angiome pial hémisphérique du syndrome de Sturge-Weber, les séquelles d'AVC hémisphériques et l'encéphalite de Rasmussen. Dans toutes ces situations, une déconnexion hémisphérique peut être envisagée mais nécessite une évaluation précise par des équipes habituées à poser une telle indication opératoire. Elle repose sur la mise en évidence d'une lésion hémisphérique associée à une épilepsie rebelle homolatérale chez des enfants dont l'hémisphère est d'ores et déjà peu ou non fonctionnel (hémiparésie ou d'hémiplégie controlatérale, retentissement cognitif plus ou moins sévère, hémianopsie latérale homonyme). Toute la difficulté consiste à s'assurer de l'absence de crises et/ou décharges indépendantes controlatérales [19].

Polymicrogyries

Les épilepsies associées à une polymicrogyrie (PMG) ont un large spectre de présentation électroclinique comparé aux autres syndromes hémisphériques. Leur localisation est le plus souvent périrolandique ou périsylvienne et le cortex malformé peut néanmoins rester relativement fonctionnel sur le plan moteur ou langagier. Dans les PMG hémisphériques, une évolution vers une encéphalopathie avec pointes-ondes continues du sommeil doit être redoutée et nécessite un traitement adapté. Une déconnexion hémisphérique peut être envisagée dans les formes résistantes au traitement médical comprenant une corticothérapie prolongée [26].

Sclérose tubéreuse de Bourneville

L'atteinte neurologique de la STB comporte des lésions dysplasiques cérébrales, le plus souvent multiples et responsables d'une épilepsie dont le caractère pharmacorésistant conduit à envisager un traitement chirurgical. Toute la difficulté consiste à mettre en évidence le ou les foyers à l'origine des crises, sachant qu'il existe souvent une présentation sous la forme d'une épilepsie multifocale ou secondairement généralisée (spasmes infantiles, syndrome de Lennox-Gastaut). Les indications chirurgicales concernent d'une part les épilepsies hémisphériques dans le cadre de malformations étendues unilatérales [17] et d'autre part les épilepsies monofocales où les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'il existe une bonne concordance entre tuber et foyer épileptogène [32].

Syndromes de West et de Lennox-Gastaut

Dans les cas de syndromes de West symptomatiques où s'associent spasmes infantiles et crises partielles, l'existence des spasmes n'est pas une contre-indication à la chirurgie et leur évolution est en règle favorable après ablation du foyer épileptogène.

Dans le syndrome de Lennox-Gastaut secondaire à un syndrome de West, lorsque les crises toniques entraînent des chutes traumatiques, une callosotomie totale permet de réduire les chutes dans un bon nombre de cas. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut « de novo », la callosotomie antérieure apporte de bons résultats [51].

BILAN PRÉCHIRURGICAL

EEG de scalp avec vidéo synchronisée

L'EEG standard a des limites mais il peut orienter vers une étiologie ou un syndrome épileptique ou déceler un foyer unique. Chez l'enfant, les anomalies intercritiques (ondes lentes, pointes, polypointes, pointes-ondes et rythmes rapides) apparaissent souvent étendues voire généralisées ou multifocales et ont peu de valeur localisatrice [4, 22]. L'enregistrement des crises est indispensable et peut généralement être obtenu grâce à un *EEG-vidéo de surface prolongé sur plusieurs jours*, qui permet d'analyser les corrélations entre les signes cliniques et les décharges électroencéphalographiques afin de définir la zone épileptogène [52]. Ces enregistrements permettent de revoir les crises, y compris au ralenti, parfois avec les parents afin de mieux analyser leur sémiologie électroclinique. En effet, la description des crises et des prodromes par les enfants eux-mêmes est souvent limitée en raison de leur jeune âge et/ou de difficultés langagières secondaires à une atteinte cognitive. Leur description correspond à ce que rapportent les parents ou l'entourage familial. Cela a pour conséquence que bon nombre de crises ne sont pas exprimées par les patients et passent totalement inaperçues. Dans les épilepsies frontales, certaines crises, dites « crises comportementales » pendant la veille ou le sommeil, se manifestent par des modifications très discrètes du comportement corrélées à des décharges électroencéphalographiques critiques dans les régions du cortex précentral ou préfrontal [16].

Enregistrement EEG-vidéo de scalp avec électrodes de foramen ovale

L'implantation d'une électrode à travers le foramen ovale dans les régions sous durales para hippocampiques permet d'enregistrer l'activité des structures temporales

internes. Cette technique a un intérêt général qui est la visibilité de l'activité électrique des régions temporales mésiales que l'enregistrement de scalp met peu en évidence ; elle présente un intérêt spécifique chez l'enfant qui n'est pas capable d'exprimer correctement le contenu subjectif toujours très riche des épilepsies temporales mésiales. Enfin, cette méthode utilisée par une équipe expérimentée est techniquement relativement simple, bien supportée par l'enfant avec une morbidité très faible. Ce n'est pas un substitut de la stéréo-électroencéphalographie (SEEG) temporale dont elle n'a pas la précision topographique, mais elle participe à la décision chirurgicale des épilepsies temporales antéro-internes [45].

Enregistrement EEG-vidéo intracrânien

Les enregistrements EEG-vidéo critiques et intercritiques en association avec les techniques d'imagerie sont à la base des stratégies d'exploration et de recours aux méthodes dites « invasives » d'enregistrement électroencéphalographique intracrânien. C'est principalement le cas pour les enfants présentant des épilepsies extra-temporales et/ou proches des régions fonctionnelles où un EEG-vidéo intracrânien sera nécessaire, soit par association de plaques sous-durales et électrodes profondes [19], soit par électrodes intracérébrales par SEEG [60]. Le choix entre les deux techniques dépend de l'âge de l'enfant, des régions cérébrales à explorer et de l'expérience des équipes. Chez le grand enfant la situation est très comparable à celle des adultes, mais plus on descend en âge plus cette analyse devient spécifique [14, 15, 35]. Les enregistrements intracrâniens permettent d'étudier, au cas par cas, l'origine et la propagation des décharges épileptiques afin d'identifier précisément les limites de la zone épileptogène et son opérabilité. Les stimulations électriques sur électrodes implantées, en permettant la localisation des régions fonctionnelles et la reproduction des crises habituelles présentées par l'enfant, font partie intégrante des explorations intracérébrales. Les stimulations sont particulièrement utiles dans les cas ou l'anatomie fonctionnelle peut être modifiée comme dans les dysplasies. Actuellement, des techniques plus récentes comme la TEP ou surtout l'IRM fonctionnelle permettent d'apporter de tels renseignements de manière non invasive, mais sont difficiles à mettre en pratique chez l'enfant [24].

Examens neuroradiologiques

Le scanner est utile pour montrer des calcifications ; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est l'examen le plus sensible pour détecter de petites lésions malformatives (hamartome, dysplasie focale), dysembryoplasiques ou tumorales de bas grade, et déterminer la localisation et l'extension des lésions plus étendues. Bien que plus de deux tiers des enfants avec épilepsie aient une IRM normale, les candidats à une chirurgie ont majoritairement des anomalies cérébrales localisées dans les régions extra-temporales [23] contrairement aux épilepsies pharmacorésistantes de l'adulte qui sont représentées principalement par les épilepsies du lobe temporal. Lorsqu'une lésion est visible, elle offre un élément fondamental d'orientation ; encore faut-il établir une corrélation indiscutable entre la localisation de cette lésion et le foyer épileptogène grâce à l'EEG-vidéo permettant d'enregistrer tous les types de crises.

Lorsqu'aucune lésion n'est visible, l'ensemble regroupé et intégré des résultats des examens cliniques et fonctionnels (EEG) permet d'orienter vers une région cérébrale précise et des examens neuroradiologiques plus sophistiqués (SPECT, TEP) peuvent être envisagés.

Évaluations neuropsychologiques

Les tests neuropsychologiques permettent d'évaluer le fonctionnement intellectuel mais aussi les grands domaines de la cognition comme le langage, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives ainsi que les compétences socio-émotionnelles [28]. De même qu'un déficit neurologique focal, le déficit de fonctions cognitives oriente vers un dysfonctionnement de la région cérébrale correspondante. De plus, l'évaluation contribue à optimiser la prise en charge des enfants et adolescents en phase péri-opératoire mais également à plus long terme. Ainsi la chirurgie de l'épilepsie a contribué à aborder les questions relatives à la dominance hémisphérique et à la plasticité cérébrale. La littérature rapporte d'importantes capacités de suppléance pour le langage et un meilleur pronostic mnésique dans le contexte de la chirurgie du lobe temporal [13, 27].

MÉTHODE CHIRURGICALE DANS LES ÉPILEPSIES PARTIELLES REBELLES

Au terme de toute l'exploration préchirurgicale, il est nécessaire de pouvoir disposer de suffisamment d'éléments de corrélation électrique, clinique et morphologique qui orientent vers une région déterminée du cerveau et de savoir que celle-ci est accessible à un geste chirurgical

Quand opérer ?

L'intervention chirurgicale ne doit pas être trop précoce, mais la différer trop longtemps peut avoir de redoutables conséquences pour l'avenir de l'enfant. La répétition des crises peut entraîner une dégradation neuropsychologique qui peut être irréversible et être à l'origine de lésions cérébrales secondaires [64]. La chirurgie de l'épilepsie était jadis reportée à la deuxième décennie, afin de permettre une rémission spontanée des crises et une meilleure localisation du foyer épileptogène. On s'oriente maintenant vers une chirurgie plus précoce, rendue possible par les progrès des techniques chirurgicales et d'anesthésie, en particulier chez le nourrisson dans les formes les plus graves, espérant ainsi réduire ou supprimer les effet délétères de la répétition des crises sur un cerveau en plein développement et profiter au maximum des possibilités de compensation et de récupération.

Interventions curatives

Elles comportent, selon l'étendue et la localisation de la zone épileptogène, les interventions d'exérèse et les interventions de déconnexion.

Résections focales

Si une corrélation électroclinique est clairement établie, une résection focale est le traitement de choix. Celle-ci est rarement standardisée mais adaptée aux résultats de l'évaluation préchirurgicale. En cas de lésion cérébrale, à l'exception des tumeurs évolutives, l'important est d'enlever la totalité de la zone épileptogène laquelle n'est pas forcément superposable à la lésion telle qu'elle est visualisée à l'IRM. Dans les épilepsies cryptogéniques, il convient d'être prudent car le pronostic est moins bon.

Dans des cas d'épilepsie récente, lorsqu'il existe une lésion évoquant une tumeur même lentement évolutive ou un cavernome, la « lésionectomie » apporte d'excellents résultats sur l'épilepsie, mais il ne s'agit pas à proprement parler de chirurgie d'épilepsie réfractaire [25].

Déconnexion hémisphérique par hémisphérotomie

Lorsque l'épilepsie concerne la totalité d'un hémisphère, son ablation (hémisphérectomie), ou sa déafférentation (hémisphérectomie fonctionnelle ou hémisphérotomie) est justifiée. Il s'agit là d'indications particulières à l'enfant dans les étiologies décrites plus haut. La grande difficulté est de s'assurer de la qualité de l'hémisphère controlatéral et des possibilités de compensation, en particulier pour le langage [63]. Le déficit préexistant (hémiplégie, hémianopsie, retard intellectuel) n'est souvent pas modifié par l'intervention, les possibilités de marche sont conservées [54].

Les premières hémisphérectomies chez l'enfant avec épilepsie sévère ont été rapportées à partir de 1952 dans des cas d'hémiplégie cérébrale infantile. La survenue de complications tardives dues à l'importance de l'espace mort laissé en place par la résection de l'hémisphère [46] a conduit à modifier les techniques. Après des tentatives d'hémisphérectomie partielle, suivies par des interventions associant résection et déconnexion (hémisphérectomie fonctionnelle) [61], des interventions de déconnexion (hémisphérotomie) ont été proposées, en particulier la technique de déconnexion par voie para-sagittale rapportée Delalande et coll. [10, 11]. Cette technique, moins lourde, qui permet de laisser l'hémisphère en place avec sa vascularisation, a l'avantage d'éviter les complications opératoires à long terme tout en apportant les mêmes résultats sur la guérison de l'épilepsie que l'hémisphérectomie.

Interventions de déconnexion des hamartomes hypothalamiques

Le traitement chirurgical de ces lésions situées dans une région à risque car proche du tronc cérébral n'est possible que de façon récente et grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales. La méthode que nous avons proposée [12, 53] repose sur une classification en 4 types de l'hamartome en fonction de son implantation et de son extension : le type 1 désigne les hamartomes à implantation horizontale situés sous le plan du troisième ventricule ; le type 2 les hamartomes implantés verticalement sur les parois du troisième ventricule ; le type 3 représente l'association des types 1 et 2 ; alors que le type 4 désigne les hamartomes géants. Cette méthode consiste à déconnecter l'hamartome en utilisant soit une chirurgie endoscopique avec une très faible morbidité, soit une chirurgie conventionnelle. La parfaite tolérance de l'approche endoscopique permet de répéter ce geste jusqu'à déconnexion aussi complète que possible. La disparition des crises en postopératoire varie de 50 à 80 p. 100 selon le type d'hamartome : les meilleurs résultats sont observés dans les types 2. D'autres abords chirurgicaux ont été proposés [56], de même que des traitements par gamma-knife [55].

Interventions associant déconnexion et résection

Lorsque la zone épileptogène est très étendue tout en restant infra-hémisphérique, il est préférable de limiter le volume de la résection – afin de diminuer l'espace mort – en associant à une résection limitée une déconnexion, suivant le même principe que pour la technique d'hémisphérotomie. Le résultat sur le plan fonctionnel de ce type d'intervention est identique à celui d'une exérèse complète mais présente comme inconvénient de ne pas pouvoir réaliser une analyse histologique de la totalité de la zone épileptogène.

Interventions palliatives

Elles ont pour but de limiter la diffusion des décharges épileptiques en interrompant certaines connexions.

Elles peuvent être envisagées quand on ne peut faire aucune hypothèse satisfaisante sur l'existence d'un foyer épileptogène unique, ou bien s'il existe des foyers multiples bilatéraux, ou encore si la zone épileptogène est très étendue et recouvre des zones fonctionnelles dont on ne peut pas faire l'exérèse. Ces techniques ne cherchent pas à guérir l'épilepsie mais visent à réduire la fréquence et l'intensité des crises d'épilepsie. L'un des buts essentiels est de supprimer la généralisation des crises qui entraînent des chutes, permettant ainsi d'améliorer la vie quotidienne des enfants et de prévenir les blessures.

Callosotomie

Elle consiste à sectionner dans l'axe longitudinal les deux tiers antérieurs ou la totalité du corps calleux, assurant ainsi l'interruption des principales voies de propagation inter-hémisphériques. Les indications actuelles sont les épilepsies multifocales ou généralisées (syndrome de Lennox-Gastaut, spasmes infantiles rebelles) avec une efficacité ciblée sur les crises avec chutes [51]. Cette intervention n'entraîne pas d'aggravation neuropsychologique ni du langage si elle est réalisée avant l'âge de 10 ans [33]. L'extension de la callosotomie (deux tiers antérieurs versus callosotomie totale) dépend de l'âge de début des crises, de l'âge de l'enfant au moment de l'intervention et du développement de son langage. Schématiquement, lorsque l'épilepsie a débuté tôt on privilégiera une callostomie totale en raison de l'implication postérieure de l'épileptogenèse. Après l'âge de 10 ans, si l'enfant a accès au langage, l'intervention se limitera à la section des deux tiers antérieurs du corps calleux afin d'éviter des séquelles cognitives.

Transsection sous-piale [41]

Elle consiste à sectionner au niveau du cortex les fibres courtes cortico-corticales considérées comme le support de l'épileptogénicité, tout en respectant la vascularisation piale et les fibres longues cortico-sous-corticales vectrices de la fonction. Cette technique relativement peu pratiquée trouve son indication élective dans les épilepsies qui impliquent les régions hautement fonctionnelles (sensitivomotrice et du langage) dont elle préserve l'intégrité tout en supprimant l'épileptogénicité. Des résultats encourageants ont été rapportés dans le syndrome de Landau-Kleffner [42].

Stimulation du nerf vague dans l'épilepsie réfractaire de l'enfant et de l'adolescent

Données globales

Le mécanisme d'action de l'effet antiépileptique de la stimulation du nerf vague (SNV) n'a pas été élucidé même si plusieurs hypothèses sont proposées. Certaines structures clés sont modifiées par cette stimulation, notamment le locus coeruleus, certains noyaux thalamiques et des structures limbiques. Il existe également des modifications de la concentration de neurotransmetteurs inhibiteurs dans certaines régions cérébrales.

Du point de vue clinique, les données de la littérature ont montré que la SNV était aussi efficace et bien supportée chez l'enfant que chez l'adulte. Murphy et coll. [44] ont analysé les résultats d'une étude de 100 patients pédiatriques après SNV sur une période moyenne de 2,7 ans. Le taux de répondeurs (diminution de la fréquence des crises > 50 p. 100) était de 46 p. 100, équivalent à celui des adultes, mais le taux de très bons répondeurs (> 90 p. 100 de réduction de la fréquence des crises) était plus élevé. Cependant deux études récentes montrent des résultats globaux meilleurs chez les enfants avec des taux de répondeurs après 2 ans entre 65 et 85 p. 100 [57, 58]. On constate également une fréquente diminution de la sévérité des crises et de l'état postcritique. Il n'y a pas d'effets secondaires neuropsychiques, comme avec les médicaments antiépileptiques, mais dans la moitié des cas une augmentation de la vigilance.

Les études initiales ont été effectuées essentiellement sur des patients ayant des épilepsies partielles réfractaires et aucune indication spécifique en fonction de la localisation du foyer n'a, jusque là, été mise en évidence. Il existe par ailleurs quelques données sur l'efficacité de la SNV en fonction du syndrome épileptique ou de l'étiologie.

Données selon le syndrome épileptique

• **Les spasmes infantiles réfractaires.** Folhen et coll. [18] ont étudié l'effet de la SNV chez 10 patients présentant des spasmes infantiles réfractaires. Après 1 an de stimulation, seuls 2 ont eu une amélioration supérieure à 50 p. 100. Les auteurs considèrent que ce type d'épilepsie réfractaire ne constitue pas une bonne indication à la SNV.

• **Le syndrome de Lennox-Gastaut.** Une étude importante multicentrique rétrospective de 50 patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut [20] montre des résultats particulièrement favorables. La réduction moyenne des crises est de 42 p. 100 à 1 mois, 58 p. 100 à 3 mois et à 6 mois. Les chutes ont diminué de 88 p. 100 après 6 mois et les absences atypiques de 80 p. 100 à 6 mois. Par contre, la diminution de la fréquence des crises partielles complexes n'est que de 23 p. 100 à 3 mois. Soixante pour cent des patients sont plus alertes. D'autres études [38, 47, 58] montrent des résultats nettement moins favorables, mais les critères de sélection ne sont pas toujours les mêmes, avec parfois inclusion de patients ayant d'autres types d'épilepsies catastrophiques comme des spasmes réfractaires ou un syndrome de Dravet, ou des patients ayant d'importantes lésions à l'IRM. La SNV serait particulièrement efficace dans certaines formes d'épilepsies généralisées non idiopathiques, proches du syndrome de Lennox-Gastaut [40, 58].

• **L'épilepsie-absences de l'enfant.** Environ 5 p. 100 des épilepsies-absences de l'enfant débutant avant 9 ans sont réfractaires [36]. Les épilepsies-absences réfractaires sont le plus souvent associées à des troubles de l'apprentissage. Une étude [48] a été réalisée sur 16 patients, inclus dans 6 centres différents et présentant une épilepsie-absence de l'enfant réfractaire sans crises généralisées tonicocloniques associées. L'âge moyen du début de l'épilepsie était de 5 ans, et l'âge moyen d'implantation était de 8 ans. À 6 mois, 38 p. 100 des patients étaient répondeurs, 70 p. 100 à 12 mois et 80 p. 100 à 18 mois. Soixante pour cent des patients étaient plus alertes. Deux patients se sont aggravés à l'occasion d'une rupture d'électrodes, et 2 autres en rapport avec une fin de batterie. Ces 4 patients se sont à nouveau améliorés par le remplacement du matériel. Ces données sont très évocatrices d'une efficacité de la SNV dans le cadre d'épilepsie-absence.

Données selon l'étiologie

• **La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).** Dans cette affection 80 p. 100 des patients sont épileptiques, dans la moitié des cas il s'agit d'une épilepsie réfractaire. Certains patients peuvent bénéficier d'une chirurgie de l'épilepsie mais le plus souvent cette épilepsie est non chirurgicale. Une petite série de 10 patients ayant une STB avec épilepsie réfractaire traitée par SNV a été publiée [49]. Les résultats sont particulièrement favorables puisque 9 patients ont été répondeurs et 4 avaient une diminution de la fréquence des crises supérieure à 70 p. 100. Dans une étude plus récente portant sur 16 patients [39], seulement 50 p. 100 étaient répondeurs.

• **Le syndrome de Rett.** Dans la série publiée par Wilfong et coll. [65], 7 filles atteintes d'un syndrome de Rett ont été stimulées pour une épilepsie réfractaire ; l'âge à l'implantation étant de 1 à 14 ans. Après un an, 6 des 7 patientes ont été répondeurs avec une amélioration de la qualité de vie et une amélioration de la vigilance des 7 patientes.

Autres techniques

D'autres techniques sont actuellement en cours d'évaluation, en particulier certaines méthodes de stimulation, corticale et des noyaux gris.

CONTRE-INDICATIONS À UNE CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE CHEZ L'ENFANT

Il est difficile de systématiser les contre-indications : les maladies évolutives sont en principe à éliminer à l'exception de l'encéphalite de Rasmussen qui, dans la mesure où elle n'implique habituellement qu'un seul hémisphère, est une bonne indication à réaliser une hémisphérotomie. Il convient d'être prudent dans les épilepsies cryptogéniques car le taux d'échec est supérieur à celui des épilepsies lésionnelles [67]. Les épilepsies multifocales sont en principe incompatibles avec une chirurgie d'exérèse mais dans certains cas (sclérose tubéreuse de Bourneville) la résection du foyer le plus actif peut apporter une amélioration [31].

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J. Epilepsie in children. New York, Raven Press, 1986.
2. Aicardi J. Clinical approach to the management of intractable epilepsy. Dev Med Child Neurol, 1988, *30* : 429-440.
3. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain : a review. Lancet Neurol, 2006, *5* : 1055-1063.
4. Bulteau C, Dorfmüller G, Fohlen M et al. Chirurgie de l'épilepsie de l'enfant et du nourrisson en France. Neurochirurgie, 2008, *54* : 342-346.
5. Chiron C, Raynaud C, Mazière B et al. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. J Nucl Med, 1992, *33* : 696-703.
6. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. Ann Neurol, 1987, *22* : 487-497.
7. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA et al. Infantile spasms : PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatments. Ann Neurol, 1990, *27* : 406-413.
8. Cormack F, Cross JH, Isaacs E et al. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2007, *48* : 201-204.
9. Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery : recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. Epilepsia, 2006, *40* : 952-959.
10. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G et al. Vertical parasagittal hemispherotomy : Surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. Neurosurgery, 2007, *60* : 19-32.
11. Delalande O, Dorfmuller G. Hémisphérotomie verticale parasagittale : technique opératoire. Neurochirurgie, 2008, *54* : 353-357.
12. Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. Neurol Med Chir (Tokyo), 2003, *43 (2)* : 61-68.
13. Desguerre I, Chiron C, Loiseau J et al. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *In* : A Malafosse et al. Idiopathic generalized epilepsies : clinical, experimental and genetics aspecs. London, John Libbey, 1994, *2* : 19-252.
14. Duchowny M. Surgery for intractable epilepsy : issues and outcome. Pediatrics, 1989, *84* : 886-894.
15. Duchowny M. The syndrome of partial seizures in infancy. J Child Neurol, 1992, *7* : 66-69.
16. Fohlen M, Bulteau C, Jalin C et al. Behavioral epileptic seizures : a clinical and intracranial EEG study in 8 children with frontal lobe epilepsy. Neuropediatrics, 2004, *35* : 336-345.
17. Fohlen M, Bulteau C, Jalin C et al. Sclérose tubéreuse de Bourneville et épilepsies rebelles de l'enfant : place du traitement chirurgical. Epilepsies, 2009, *21 (1)* (sous presse).
18. Fohlen MJ, Jalin C, Pinar JM, Delalande OR. Results of vagus nerve stimulation in 10 children with refractory infantile spasms. Epilepsia, 1998, *39 (Suppl. 6)* : 170.
19. Fohlen M, Jalin C, Soufflet C et al. Electrophysiological investigations in childhood epilepsy. Neurochirurgie, 2008, *54* : 347-352.
20. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia, 2001, *42* : 1148-1152.
21. Geoffroy G, Lassonde M, Delisle F et al. Corpus callosotomy for control of intractable in children. Neurology, 1983, *33* : 891-897.
22. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet, 2006, *367 (9517)* :1143-1144.
23. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. Epilepsia, 2008, *49* : 146-155.
24. Hertz-Pannier L, Chiron C, Véra P et al. Functional imaging in the work-up of childhood epilepsy. Childs Nerv Syst, 2001, *17* : 223-228.
25. Hirsch JF, Sainte-Rose C, Kahn AP et al. Benign astrocytic and oligodencytic tumors of the cerebral hemispheres in children. J Neurosurg, 1989, *70* : 568-572.
26. Jalin C, Fohlen M, Dorfmüller G et al. Les polymicrogyries : aspects électro-cliniques et anatomiques ; à propos de 12 enfants présentant une polymicrogyrie unilatérale associée à une épilepsie avec pointes-ondes-continues du sommeil et traités par hémisphérotomie. Épilepsies, 2009, *21 (1)* (sous presse).
27. Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M et al. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. Neuropsychologia, 2007, *45* : 2850-2862.
28. Jambaque I, Dulac O. Problèmes neuropsychologiques associés aux épilepsies de l'enfant. Cours de perfectionnement en épileptologie. Documentation Labaz, 1989 : 47-63.
29. Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. Brain Develop, 2004, *26* : 73-80.
30. Johnston MV, Nishimura A, Harum K et al. Sculpting the developing brain. Adv Pediatr, 2001, *48* : 1-38.
31. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex : presurgical evaluation and outcome. Epilepsia, 2000, *41 (9)* : 1206-1213.
32. Lachwani DK, Prestana E, Gupta A et al. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. Neurology, 2005, *64* : 1651-1654.
33. Lassonde M, Sauerwein HC, Lepore F. Extent and limits of callosal plasticity : presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. Neuropsychologia, 1995, *33* : 989-1007.
34. Liégeois F, Connelly A, Baldeweg T, Vargha-Khadem F. Speaking with a single cerebral hemisphere : fMRI language organization after hemispherectomy in childhood. Brain Language, 2008, *46* : 3101-3107.
35. Lindsay J, Ounsted G, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures indications and contraindications for neurosurgery. Dev Med Child Neurol, 1984, *26* : 232.
36. Loiseau P, Duché B, Pédespan JM. Absence epilepsies. Epilepsia, 1995, *36 (12)* : 1182-1186.
37. Luna D, Dulac O, Plouin P. Ictal characteristics of cryptogenic pattial epilepsies in infancy. Epilepsia, 1989, *30* : 827-832.
38. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. Seizure, 2005, *14* : 10-18.
39. Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav, 2008, *13 (2)* : 357-360.
40. Montavont A, Demarquay G, Ryvlin P et al. Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and aduls. Rev Neurol (Paris), 2007, *163 (12)* : 1169-1177.
41. Morrell F, Walter WW, Bleck TP. Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J Neurosurg, 1989, *70* : 231-239.

42. Morell F, Whisler WW, Smith MC et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. Brain, 1995, *118* : 1529-1546.
43. Munari C, Kahane P, Francione S et al. Role of hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995, *95* : 154-160.
44. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy : the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, *157* : 560-564.
45. Nilson D, Fohlen M, Jalin C et al. Foramen ovale electrodes in preoperative evaluation for temporal lobe epilepsy in children. Epilepsia, 2009 (sous presse).
46. Oppenheimer DR, Griffith HB. Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. J Neurosurg, 1969, *30* : 147-180.
47. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. Pediatrics, 1999, *103 (4 Pt. 1)* : 778-782.
48. Parain D, Blondeau C, Peudenier S, Delangre T. Vagus nerve stimulation in refractory childhood absence epilepsy. Epilepsia, 2003, *44 (Suppl. 9) :* 326 (abstract).
49. Parain D, Penniello MJ, Berquen P et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. Pediatr Neurol, 2001, *25* : 213-216.
50. Pinard JM, Delalande O, Jambaque I et al. Anterior and total callosotomy in epileptic children : a prospective one year follow-up study. Epilepsia, 1991, *32 (Suppl. 1)* : 54.
51. Pinard JM, Delalande O, Soufflet C et al. Callosotomy in epilepsies following infantile spasms. Epilepsia, 1999, *40* : 1727-1734.
52. Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms. Epilepsia, 1993, *34* : 686-691.
53. Procaccini E, Dorfmüller G, Fohlen M et al. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy : the stereoendoscopic approach. Neurosurgery, 2006, *59 (4 Suppl. 2)* : ONS336-344.
54. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF et al. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. Epilepsia, 2004, *45* : 243-254.
55. Régis J, Scavarda D, Tamura M et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. Semin Pediatr Neurol, 2007, *14 (2)* : 73-79.
56. Rosenfeld JV, Freeman JL, Harvey AS. Operative technique : the anterior transcallosal transseptal interforniceal approach to the third ventricle and resection of hypothalamic hamartomas. J Clin Neurosci, 2004, *11 (7)* : 738-744.
57. Rossignol E, Lortie A, Thomas T et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. Seizure, 2009, *18 (1)* : 34-37.
58. Rychlici F, Zamponi N, Trignani R et al. Vagus nerve stimulation : Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. Seizure, 2006, *15* : 483-490.
59. Soria C, Callu D, Viguier D et al. Parental report of cognitive difficulties, quality of life and rehabilitation in childen with epilepsy or treated for brain tumor. Develop Neuro Rehabil, 2008, *4* : 268-275.
60. Talairach J, Bancaud J, Szikla G et al. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Neurochirurgie (Paris), 1974, *20 (Suppl. 1)* : 183-213.
61. Tinuper P, Anderman MF, Villemure JG et al. Functional hemispherectomy for treatment of epilepsy associated with hemiplegia : rationale, indications, results and comparsion with callosotomy. Ann Neurol, 1988, *24* : 27-34.
62. Van Hout A, Séron X. L'aphasie de l'enfant et les bases biologiques du langage. Bruxelles, Pierre Mardaga Editeur, 1983.
63. Vargha-Khadem F, Isaacs EB, Papaleloudi H et al. Development of langage in six hemispherotomized patients. Brain, 1991, *114* : 473-475.
64. Wasterlain CC, Shirasaka Y. Seizures brain damage and brain development. Brain Dev, 1994, *16* : 279-295.
65. Wilfong A, Schultz R. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. Develop Med Child Neurol, 2006, *48* : 683-686.
66. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. Ann Neurol, 1998, *44* : 740-748.
67. Wyllie E, Luders H, Morris HH et al. Subdural electrodes in the evaluation for epilepsy surgery in children. Neuropediatrics, 1988, *19* : 80-86.

ÉPILEPSIE : AUTRES POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

N. VILLENEUVE

STIMULATION DU NERF VAGUE

La stimulation vagale consiste à délivrer en permanence une stimulation électrique intermittente sur le trajet cervical du nerf à gauche. Les mécanismes d'actions sont encore inconnus. L'implantation du générateur électrique et la mise en place de l'électrode sur le nerf s'effectuent au cours d'une procédure chirurgicale sous anesthésie générale réalisée par un neurochirurgien. La première implantation a été pratiquée en 1988. Depuis, la stimulation vagale est indiquée comme traitement adjuvant des médicaments antiépileptiques pour les patients ayant une épilepsie réfractaire, récusés pour une chirurgie d'exérèse, soit du fait de son caractère non focal, soit du risque fonctionnel majeur en cas d'exérèse chirurgicale. La stimulation vagale est prise en charge par l'assurance maladie. Cette prise en charge répond à certains critères : la prescription doit être faite par un neurologue ou un pédiatre ayant une activité en épileptologie et les caractéristiques de l'épilepsie – pharmacorésistante et non chirurgicale – doivent être établies par une équipe spécialisée en épileptologie. Les données de la littérature confirment que la stimulation vagale est efficace et bien tolérée dans ces indications.

L'efficacité de la stimulation vagale a été démontrée à partir de 5 essais contrôlés incluant 440 patients [8, 22] : 20 p. 100 des patients suivis pendant 1 an ont une réduction de 75 p. 100 ou plus des crises. Le pourcentage de « répondeurs » (diminution de 50 p. 100 de la fréquence des crises) est de 37 après 1 an et de 43 après 2 et 3 ans de stimulation. Les résultats suggèrent également une efficacité croissante en fonction de la durée de stimulation jusqu'à 2 ans puis une stabilisation des résultats. L'analyse statistique d'une série de 1407 patients [19] a rapporté 6 p. 100 de patients libres de crise à 1 an de la stimulation vagale quel que soit le traitement médicamenteux associé et quelles que soient les éventuelles modifications des doses administrées.

Globalement les patients (enfants et adultes) bénéficient en moyenne, après 2 ans de traitement, d'une réduction de la fréquence des crises de 40 p. 100. De plus, même en l'absence de réduction significative de la

fréquence des crises, les patients traités par stimulation vagale témoignent d'une amélioration de leur qualité de vie, par la réduction de la fréquence des crises et probablement par un effet direct [2].

Chez l'adulte, un effet bénéfique a été noté sur la vigilance [12], l'humeur [14], la mémoire immédiate [6] et la rétention mnésique [13]. Cependant, il n'y a aucune amélioration des scores des tests neuropsychologiques après 3 et 6 mois de stimulation vagale hormis sur les tests d'attention-concentration. Les études économiques montrent un impact favorable de la stimulation vagale sur la prise en charge globale des épilepsies pharmacorésistantes.

À l'heure actuelle il n'est pas possible de définir le profil des patients potentiellement répondeurs en termes de localisation du foyer épileptogène ou d'étiologie chez lesquels la stimulation vagale serait la plus efficace.

Les résultats en fonction du syndrome épileptique sont variables, mais l'efficacité sur les chutes est rapportée en particulier dans le syndrome de Lennox-Gastaut [11]. Il y a également une réduction des absences et une amélioration de la qualité de vie de ces patients.

Il existe une amélioration de la qualité de vie avec des patients plus alertes (60 p. 100). En revanche, dans les spasmes infantiles réfractaires cryptogéniques ou symptomatiques, seuls 2 enfants sur 10 avaient une réduction de plus de 50 p. 100 de la fréquence des crises [10]. L'épilepsie-absence réfractaire semble pouvoir être améliorée par la stimulation vagale [25].

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont une raucité de la voix (63 p. 100), une toux (43 p. 100), une dyspnée (24 p. 100) et des paresthésies ou des douleurs pharyngées (27 p. 100). Ces effets secondaires diminuent d'intensité avec le temps et ne constituent une cause d'arrêt du traitement que pour très peu de patients [22]. Les effets secondaires surviennent essentiellement au moment de la stimulation et peuvent être minimisés en modifiant la durée du choc sans modification d'efficacité majeure. En raison des effets secondaires, les patients encéphalopathes avec handicap sévère, et a fortiori s'il y a des troubles de la déglutition, sont plus à risque de complications sévères et peuvent constituer une contre-indication.

RÉGIME CÉTOGÈNE

La modification du régime alimentaire pour les patients souffrant d'épilepsie est déjà rapportée dans la Bible. Dans *La Transfiguration*, Raphaël peint la scène où Jésus chasse le démon par la prière et le jeûne (Matthieu 17 : 14-21). En 1911 en France, Guelpa et Marie publient « La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire » dans la *Revue de thérapie médicochirurgicale*. L'intérêt des scientifiques américains pour les manipulations alimentaires a été marqué par le succès d'un programme « prière et jeûne » chez un jeune garçon. En 1921, Geyelin a adapté ce protocole avec un jeûne de 3 semaines. La majorité des patients était significativement améliorée de façon précoce et quelques patients restaient sans crise même après l'arrêt du jeûne. La même année, à la suite des découvertes sur la physiologie du diabète, du jeûne et de la cétose, Wilder propose un régime qui mime certaines des modifications biologiques liées au jeûne. Il propose un régime avec un ratio d'aliments gras par rapport aux aliments non gras supérieur à 3 pour 1 pour maintenir les propriétés biochimiques de la cétose. Ses collègues de la Mayo Clinic testent l'efficacité de ce régime. En 1925, Peterman suggère l'importance de l'apport en protéines et propose un apport de 1 g/kg/j. Le succès du régime de Peterman est manifeste : 60 p. 100 de patients sans crise et 35 p. 100 avec une diminution de plus de 50 p. 100. À partir de 1940, avec l'arrivée des antiépileptiques, le régime est moins utilisé. Mais depuis les années 1980, un regain d'intérêt s'exprime pour le régime cétogène [29].

Le régime cétogène est un régime riche en lipides et pauvre en protéines et glucides, utilisé comme traitement antiépileptique depuis 1921. De nombreux auteurs ont rapporté son efficacité chez l'enfant dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes [7, 16, 24, 26, 27]. Pour être efficace, il faut un ratio 4 : 1 ou 3 : 1 correspondant au rapport entre les lipides et l'ensemble glucides et protéines, ce qui permet la production de corps cétoniques par le foie et la présence d'un taux suffisant de bêta-hydroxybutyrate. Les corps cétoniques sont un substrat énergétique alternatif aux glucides. Dans le cerveau en développement, ils sont l'élément essentiel à la biosynthèse des membranes cellulaires. Bien que reconnu efficace dans le traitement des épilepsies réfractaires, le mécanisme d'action du régime cétogène (qui n'est probablement pas unique) n'est pas connu [3]. Plusieurs hypothèses sont proposées. La cétose chronique induite par le régime cétogène est capable de modifier le cycle des acides tricarboxyliques en augmentant la synthèse de GABA dans le cerveau et en augmentant la production énergétique du tissu cérébral. Plusieurs effets inhibiteurs sont suggérés, en particulier l'augmentation des acides gras polyinsaturés qui induit l'expression de protéines neuronales régulant des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique. La réduction de la glycolyse secondaire à la limitation des apports en sucre et à l'augmentation de la phosphorylation oxydative est supposée activer les canaux Katp et entraîner une hyperpolarisation des neurones et ou de la glie, mais les résultats sont cependant contradictoires. De plus l'acétoacétate activerait une nouvelle classe de canaux potassiques (K2P), qui ont pour rôle d'hyperpolariser la membrane cellulaire et de réduire l'excitabilité neuronale.

Le régime cétogène est le traitement spécifique du déficit en transporteur du glucose (GLUT1) [15] et du déficit en pyruvate déshydrogénase [30]. Dans ces deux situations, le régime cétogène produit les corps cétoniques qui permettent de contourner le déficit métabolique et de fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement cérébral. Étant donné que le régime cétogène entraîne une utilisation massive des lipides au détriment des glucides, il est formellement contre-indiqué dans les maladies du métabolisme des acides gras (déficit de la β-oxydation des acides gras, déficit en carnitine palmitoyl transférase I et II, déficit en carnitine translocase), le déficit primaire en carnitine, le déficit en pyruvate carboxylase et les porphyries.

Dans l'épilepsie, une méta-analyse rapporte un arrêt des crises chez 16 p. 100 des patients, une réduction de la

fréquence des crises supérieure à 90 p. 100 chez 32 p. 100 et une réduction supérieure à 50 p. 100 chez 56 p. 100 des patients [20]. Une étude randomisée contrôlée a montré l'efficacité du régime cétogène avec une diminution significative de la fréquence des crises supérieure à 50 p. 100 chez 38 p. 100 des patients, sans différence de réponse entre les épilepsies partielles et généralisées [23]. Le régime cétogène a été essayé dans différents syndromes épileptiques : épilepsies myocloniques [31], spasmes infantiles [9, 16, 18], syndrome de Dravet [4], épilepsie myoclono-astatique [5], absences atypiques [26], syndrome de Landau-Kleffner [1], sclérose tubéreuse de Bourneville [17], épilepsie du syndrome de Rett [21]. Cependant, il n'est pas encore possible de définir un type de crise ou de syndrome susceptible de répondre plus favorablement au régime cétogène [29]. Il a été montré qu'il pouvait être efficace dans les situations d'aggravation récente d'une épilepsie partielle (augmentation de la fréquence des crises avec retentissement moteur et/ou cognitif) après échec des traitements intraveineux, permettant l'arrêt ou une forte diminution des crises [28].

Pour faciliter l'acceptation du régime cétogène, il convient de faire des menus contenant plusieurs catégories d'aliments de façon à rendre acceptables les repas. Le régime est introduit en 3-4 jours pour éviter une diarrhée due à la charge en graisses. Le délai d'efficacité après introduction du régime cétogène excède rarement 48 heures mais il est variable (de quelques jours à plusieurs semaines). L'instauration du régime cétogène se fait le plus souvent en milieu hospitalier avec ou sans jeûne de 24 heures. La glycémie est surveillée régulièrement pendant les 48 premières heures en raison du risque d'hypoglycémie, risque minoré en l'absence de jeûne. La recherche de corps cétoniques est effectuée régulièrement et pourra être proposée pour vérifier la bonne réalisation du régime cétogène. En cas de jeûne, la cétose est obtenue plus rapidement mais le bénéfice n'est que de quelques heures. L'utilisation du Kétocal®, produit diététique de reconstitution simple, a rendu plus aisée la mise en place du régime cétogène et son utilisation dans des situations d'urgence en gavage gastrique.

Les effets secondaires sont nombreux et prévisibles comme l'hypoglycémie, la déshydratation et le refus alimentaire. Les vomissements, liés à une montée rapide de la cétose, doivent être traités en administrant des petites quantités de sucres. La somnolence à l'initiation du régime cétogène peut être majorée par la présence de benzodiazépines, dont il faut baisser la dose. En cas de régime prolongé, on peut observer les effets secondaires suivants : lithiase rénale (par hypercalciurie, hypocitrurie et acidurie secondaire au régime cétogène, et se méfier en cas d'association au topiramate, zonisamide et Diamox® ou s'il y a des antécédents de lithiase rénale), les conséquences cardiovasculaires, osseuses, musculaires et hépatiques à long terme de l'augmentation des lipides pendant la période du régime cétogène n'étant pas connues, une surveillance prolongée doit être proposée. La supplémentation systématique en vitamines (vitamines B, D), calcium et oligoéléments (zinc, magnésium, phosphore, sélénium) permet de prévenir les déficits. L'utilisation du Kétocal® pour un tiers de la ration quotidienne permet de couvrir les besoins en vitamines et oligoéléments. Une surveillance biologique au cours du régime est nécessaire pour également supplémenter en calcium et potassium. En cas d'efficacité du régime cétogène, il est possible de baisser la co-médication assez rapidement en fonction des signes cliniques. La durée du régime cétogène est variable selon les équipes mais un essai d'un mois semble suffisant pour juger d'une réponse positive. Il peut alors être poursuivi pour une durée variable, de quelques mois à plusieurs années selon les équipes. L'arrêt du régime cétogène se fait en introduisant progressivement les repas normaux sur quelques jours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. J Child Neurol, 1999, *14 (11)* : 696-701.
2. Boon P, D'Havé M, Van Walleghem P et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities : a prospective assessment. Epilepsia, 2002 *43 (1)* : 96-102.
3. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia, 2007, *48 (1)* : 43-58.
4. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. Epilepsia, 2005, *46 (9)* : 1539-1544.
5. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. Epileptic Disord, 2006, *8 (2)* : 151-155.
6. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC et al. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. Nat Neurosci, 1999, *2 (1)* : 94-98.
7. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy : an Italian multicentric experience. Epilepsy Res, 2002, *48 (3)* : 221-227.
8. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. Epilepsia, 2000, *41 (9)* : 1195-1200.
9. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. Brain Dev, 2006, *28 (9)* : 566-571.
10. Fohlen MJ, Jalin C, Pinard JM, Delalande OR. Results of vagus nerve stimulation in children with refractory infantile spasms. Epilepsia, 1998, *39 (S6)* : 170 (abstract)
11. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia, 2001, *42 (9)* : 1148-1152.
12. Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy Behav, 2003, *4 (2)* : 185-191.
13. Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B et al. The influence of vagus nerve stimulation on memory. Cogn Behav Neurol, 2006, *19 (3)* : 119-122.
14. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD et al. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy Behav, 2000, *1 (2)* : 93-99.
15. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. Dev Med Child Neurol, 2007, *49 (9)* : 707-716.
16. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. Pediatrics, 2002, *109* : 780-783.
17. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. Epilepsia, 2005, *46 (10)* : 1684-1686.
18. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet : Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia, 2009, *50 (2)* : 304-317.

19. Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy : a registry study. Neurology, 2002, 24, *59 (6 S 4)* : S38-43.
20. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children : A systematic review of efficacy. Pediatrics, 2000, *105 (4)* : E46.
21. Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. J Child Neurol, 2003, *18 (1)* : 74-75.
22. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology, 1999, 10, *53 (8)* : 1731-1735.
23. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy : a randomised controlled trial. Lancet Neurol, 2008, *7 (6)* : 500-506.
24. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J et al. Experience with the ketogenic diet in infants. Pediatrics, 2001, *108* : 129-133.
25. Parain D, Blondeau C, Peudenier S, Delangre T. Vagus nerve stimulation in refractory childhood absence epilepsy. Epilepsia, *44 (9)* : 326 (abstract).
26. Ross DL, Swaiman KF, Torres F, Hansen J. Early biochemical and EEG correlates of the ketogenic diet in children with atypical absence epilepsy. Pediatr Neurol, 1985, *1* : 104-108.
27. Than KD, Kossoff EH, Rubenstein JE et al. Can you predict an immediate, complete, and sustained response to the ketogenic diet? Epilepsia, 2005, *46* : 580-582.
28. Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N et al. The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. Dev Med Child Neurol, 2009, *51 (4)* : 276-281.
29. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Arch Neurol, 1998, *55* : 1433-1437.
30. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. Neurology, 1997, *49 (6)* : 1655-1661.
31. Wheless JW, Sankar R. Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizure. Epilepsia, 2003, *44 (S11)* : 27-37.

TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES ET ÉPILEPSIES

A. DE SAINT-MARTIN et C. SEEGMULLER

Les épilepsies de l'enfant sont fréquemment associées à des troubles neuropsychologiques qui entravent parfois son développement et son intégration sociale. Ils résultent de facteurs multiples liés : 1) à l'étiologie de l'épilepsie, génétique ou lésionnelle, congénitale ou acquise ; 2) au contexte psychosocial ; 3) aux traitements antiépileptiques ; et enfin 4) au dysfonctionnement épileptique lui-même et son âge de survenue. Parmi ces facteurs dont l'influence relative est souvent difficile à préciser, certains peuvent être considérés comme « stables », en particulier l'étiologie, d'autres « dynamiques » ou « fluctuants » comme le dysfonctionnement épileptique ou les traitements [12, 16]. Le développement récent de la neuropsychologie de l'enfant et de l'imagerie fonctionnelle a permis d'affiner l'analyse des conséquences propres du dysfonctionnement épileptique (exprimé par les crises et l'activité électroencéphalographique paroxystique intercritique) sur le développement cérébral chez l'enfant. Par ailleurs, si l'intensité et l'expression de ces troubles neuropsychologiques sont très variables en fonction des syndromes épileptiques [9, 43], il est néanmoins difficile de décrire un profil cognitif par syndrome, tant les variations individuelles sont grandes. Cependant quelques caractéristiques communes peuvent être identifiées chez les enfants atteints d'épilepsie focale, en lien avec la topographie du foyer.

CONSÉQUENCES DIRECTES DE L'ÉPILEPSIE SUR LE FONCTIONNEMENT ET LE DÉVELOPPEMENT COGNITIF DE L'ENFANT

L'activité épileptique est un processus dynamique évoluant avec la maturation cérébrale, pouvant interférer avec le développement de capacités cognitives, dont l'expression clinique dépend de l'âge de survenue, de la localisation, de l'importance et de la durée de l'inhibition de la population neuronale touchée. Ce dysfonctionnement peut s'exprimer par des symptômes cliniques paroxystiques, les crises, mais également par des déficits neuropsychologiques plus permanents, parfois corrélés aux anomalies EEG intercritiques. La survenue de ce dysfonctionnement sur un cerveau en développement aura des conséquences variables en fonction de son stade de maturation et pourra entraîner également une modification des phénomènes de plasticité cérébrale fonctionnelle en cas de lésion préexistante [12, 16].

Conséquences de l'activité épileptique

Les *symptômes critiques*, corrélés à la topographie de la décharge épileptique, sont parfois purement cognitifs et d'individualisation difficile chez le jeune enfant. Ainsi une aphasie ou un jargon, une amnésie transitoire, des hallucinations visuelles, auditives, simples ou complexes, peuvent être observés pendant et au décours de la crise. Certaines crises partielles peuvent provoquer également des manifestations purement comportementales : changement brusque d'humeur, accès d'agitation paroxystique, accès d'angoisse ou de terreur paroxystique [17]. L'étude du retentissement cognitif propre de la répétition de crises reste difficile en raison des nombreuses variables qui peuvent interférer, cependant la durée d'une épilepsie chronique est significativement corrélée à de moins bonnes performances intellectuelles. Par ailleurs, les données en imagerie cérébrale dans les épilepsies temporales chroniques ou l'étude de modèles animaux montrent une perte neuronale progressive ou des modifications métaboliques cérébrales [16].

L'*hypothèse du retentissement clinique des décharges intercritiques* avait déjà été soulevée par Schwab en 1939 qui avait montré un ralentissement du temps de réaction chez des patients dont l'EEG montrait de nombreuses décharges intercritiques [53]. Depuis, ont été mis en évidence des troubles cognitifs transitoires (*transient cognitive impairment*) corrélés aux décharges épileptiques intercritiques chez quelques patients, au cours de monitoring EEG-vidéo couplé à des tests informatiques,

avec un impact de la latéralisation du foyer sur les fonctions étudiées, mais également sur les apprentissages et notamment la vitesse de lecture [1]. Les décharges intercritiques, lorsqu'elles sont symptomatiques, retentissent sur l'attention, la vigilance, la vitesse de traitement ou la mémoire à court terme, plutôt que sur des fonctions cognitives plus « stables ». L'impact relatif de ces troubles cognitifs transitoires est certainement moindre qu'il n'a été signalé lors des premières publications : ils sont observés essentiellement lors de décharges de pointes-ondes généralisées, répétées, de durée de plus de 3 secondes, au cours d'épilepsies actives avec crises fréquentes ou forte activation des décharges au sommeil [2, 3, 7, 37]. L'expression clinique des décharges intercritiques peut également être motrice, sous forme de myoclonies négatives axiales ou brachiales, ou de myoclonies positives péri-orales, notamment dans certains cas d'épilepsies partielles idiopathiques particulièrement actives [49, 50]. Plus récemment, l'utilisation de l'IRMf couplée à l'EEG démontre l'existence de modifications de signal transitoires et focales, corrélées aux pointes-ondes intercritiques, témoignant d'une activité neuronale anormale focale. Ces données sont encore très préliminaires chez l'enfant [22, 32].

Plusieurs observations de déficits neuropsychologiques prolongés ont été mises en relation avec une augmentation temporaire de l'activité épileptique intercritique, exprimée par une forte *activation des décharges de pointes-ondes au cours du sommeil*. Des épisodes de troubles articulatoires et de syndrome bi-operculaire temporaire contemporains d'un foyer de pointes-ondes continues rolandiques bilatérales ont été décrits dans des épilepsies partielles idiopathiques très actives (ou « atypiques ») proches du syndrome d'encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil (EPOCS). L'aggravation temporaire des déficits cognitifs en relation avec une augmentation de la fréquence des décharges au sommeil a pu être ainsi démontrée chez ces enfants atteints d'épilepsie à pointes centrotemporales [12, 42, 50]. À l'extrême, le syndrome de pointes-ondes continues du sommeil est associé à une régression cognitive et comportementale partiellement réversible après normalisation de l'EEG (en l'absence d'étiologie lésionnelle ou génétique). L'imagerie métabolique cérébrale lorsqu'elle est réalisée en phase active chez ces patients met en évidence une augmentation focale du métabolisme cortical corrélée à la localisation fonctionnelle déficitaire et au foyer EEG sous-jacent éventuel. L'hypothèse d'une inhibition corticale focale très active (exprimée par la composante lente des pointes-ondes et par le foyer lent sous-jacent) a été soulevée [35]. Cet hypermétabolisme focal peut être associé à un hypométabolisme d'autres aires cérébrales à distance, ces anomalies métaboliques régressant au décours de la phase active de la maladie [11]. Ainsi dans ces syndromes épileptiques, le dysfonctionnement épileptique sévère et transitoire, exprimé par ces anomalies EEG très abondantes, est corrélé à un dysfonctionnement cognitif et comportemental et à des anomalies du métabolisme cérébral.

Enfin, le syndrome de West illustre de façon caricaturale les conséquences sur le développement du nourrisson d'un *dysfonctionnement épileptique sévère avec activité paroxystique continue à la veille et au sommeil*. Cette désorganisation complète de l'activité électrique cérébrale physiologique est accompagnée d'une stagnation ou d'une régression développementale, avec perte du contact visuel et traits autistiques. En l'absence de maladie neurologique évolutive sous-jacente, et en cas de bonne réponse thérapeutique, la régression épileptique peut être partiellement ou complètement réversible. Ce syndrome, au même titre que le syndrome de Lennox-Gastaut ou d'EPOCS, peut être considéré comme une véritable « encéphalopathie d'origine épileptique » [12, 14].

Épilepsie et cerveau en développement

Pendant la période de maturation cérébrale, le seuil d'excitabilité neuronale plus faible et la redondance des synapses et des connexions corticales favorisent la diffusion et la propagation des décharges épileptiques. La présence d'une activité épileptique au sein d'un réseau neuronal peut interférer avec les processus de maturation et de différenciation fonctionnelle de la région corticale concernée, entraînant alors une altération des fonctions cognitives sous-tendues. En outre l'apparition de l'épilepsie chez l'enfant interfère avec un développement cérébral normal. Ainsi les troubles engendrés seront non seulement fonction du site de l'activité épileptique, comme chez les patients adultes, mais également de l'âge et du développement des fonctions cognitives, motrices et comportementales au moment de l'apparition des premières crises [37].

Par exemple, le retentissement cognitif des épilepsies temporales est plus sévère, sur le plan des compétences sociales et intellectuelles, chez le jeune enfant que chez le préadolescent, suggérant l'existence d'une période critique du développement précoce de ces fonctions [10, 16]. De façon générale, la sévérité du retentissement intellectuel des syndromes épileptiques de l'enfant est fortement corrélée à la précocité de leur apparition [43]. Le suivi du développement des nourrissons et des jeunes enfants atteints d'épilepsie sévère, opérés précocement avec succès d'une dysplasie focale, montre une réapparition rapide des interactions sociales et une reprise des étapes du développement, avec une ascension du quotient intellectuel (QI) pour la moitié d'entre eux [18, 41]. Ces données cliniques confirment clairement le rôle néfaste du dysfonctionnement épileptique sur un cerveau immature, sa suppression permettant la mise en œuvre de phénomènes de plasticité fonctionnelle. Chez les enfants atteints d'hémiplégie congénitale, la présence d'une épilepsie précoce active entrave notablement le développement et les possibilités de récupération fonctionnelle habituellement observées sans épilepsie [40, 56]. Inversement, le suivi des enfants opérés par hémisphérectomie ou hémisphérotomie pour épilepsie précoce sévère, et guéris de leur épilepsie, démontre la possibilité de récupération fonctionnelle motrice et langagière, ces fonctions pouvant être relayées par les régions homologues de l'hémisphère sain, résultats confirmés par IRMf [24, 33].

TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES OBSERVÉS DANS LES ÉPILEPSIES FOCALES

Les « profils cognitifs » observés sont très variables en fonction des syndromes épileptiques et du terrain étiologique sous-jacent [43]. Les patients atteints de syndromes épileptiques idiopathiques « généralisés », même bien contrôlés, ne sont pas toujours indemnes de troubles neuropsychologiques. Ainsi dans l'épilepsie myoclonique juvénile, il y a souvent des troubles de l'interaction sociale, de la personnalité, ou des troubles des fonctions exécutives [26]. Nous décrirons dans ce chapitre les troubles observés dans les épilepsies focales de l'enfant, symptomatiques et idiopathiques.

Épilepsie frontale

Les lobes frontaux jouent un rôle primordial dans le contrôle de nombreuses fonctions cognitives et dans la régulation du comportement. De plus, le développement et la myélinisation de ces régions cérébrales se poursuivent tout au long de l'enfance et l'adolescence. Les conséquences d'un dysfonctionnement frontal sur le rendement intellectuel global sont toujours discutées, néanmoins il semble que parmi les enfants atteints d'épilepsie partielle, ceux atteints d'épilepsie frontale aient un niveau d'intelligence plus faible [43]. Les déficits des fonctions exécutives retrouvés chez les enfants atteints d'épilepsie frontale symptomatique portent sur les épreuves de fluence verbale, de planification, d'organisation visuo-spatiale, de mémoire de travail et d'attention sélective et soutenue. Ces déficits, souvent intriqués avec d'autres déficits fonctionnels, sont parfois d'interprétation difficile chez le jeune enfant, dans la mesure où ces fonctions sont en cours de maturation et les outils d'investigations peu nombreux. Une grande distractibilité et une impulsivité peuvent être au premier plan, et des troubles comportementaux et sociaux sont souvent rapportés par les parents, avec parfois des changements affectifs importants, une altération de la personnalité, une désinhibition. Par ailleurs, des troubles de la coordination bimanuelle, de même que des troubles de la programmation et de la flexibilité motrice sont identifiés chez ces enfants [19, 23, 47].

Épilepsie temporale

Ces enfants ont généralement une efficience intellectuelle normale mais certains d'entre eux, notamment en cas de forme précoce et rebelle, peuvent se situer dans le champ de la déficience [51]. Les troubles de la mémoire sont fréquents chez l'enfant épileptique : ils touchent de façon subtile la mémoire visuelle chez les enfants avec épilepsie généralisée, et sont plus sévères, touchant l'encodage et le rappel de nouvelles informations chez les enfants atteints d'épilepsie partielle frontale ou temporale. Ces déficits varient en fonction de la latéralisation du foyer épileptique, confirmant l'existence d'une asymétrie fonctionnelle hémisphérique précoce chez l'enfant : déficit de la mémoire auditivo-verbale en cas de foyer temporal gauche (ou hémisphère dominant), déficit de la mémoire visuelle en cas de foyer temporal droit [28]. Par ailleurs, leur sévérité est également plus marquée en cas de foyer temporal mésial qu'en cas de foyer temporal latéral [21]. Ces troubles retentissent souvent sur les apprentissages scolaires, malgré de bonnes compétences intellectuelles par ailleurs [27].

On rapporte également un risque notable pour le développement du langage chez le jeune enfant atteint d'épilepsie temporale gauche réfractaire. Dans ce contexte, on évoque volontiers une organisation cérébrale atypique avec une représentation droite ou bilatérale du langage [25, 34]. Un déficit des fonctions exécutives peut également être observé chez ces jeunes patients, la sévérité de ce déficit étant corrélée à la fréquence des crises, le début précoce de l'épilepsie et l'existence d'une polythérapie. Cette épilepsie est susceptible d'interférer avec la maturation frontale du fait des connexions anatomo-fonctionnelles entre le lobe temporal mésial et le cortex frontal [48].

La majorité des enfants avec épilepsie du lobe temporal présentent des perturbations de leur expérience émotionnelle pendant et entre les crises. Cette épilepsie est souvent associée à des troubles du comportement comme l'hyperactivité, des troubles des conduites avec auto- et hétéro-agressivité, des troubles de l'humeur, de la personnalité, voire des traits autistiques [15, 20]. Une sémiologie autistique est fréquente dans les épilepsies temporales à révélation précoce (avec spasmes infantiles, notamment dans la sclérose tubéreuse de Bourneville), avec une amélioration comportementale après chirurgie lorsqu'elle est possible. Un déficit de la reconnaissance des émotions faciales et de la reconnaissance des visages est fréquent, pouvant expliquer des troubles du comportement social chez ces enfants [20, 31].

Épilepsies partielles idiopathiques

L'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales ou épilepsie à paroxysmes rolandiques constitue un modèle particulier pour l'étude du retentissement cognitif propre d'une épilepsie focale : en effet, cette épilepsie est idiopathique, les crises sont rares avec guérison spontanée à l'adolescence et elle ne demande pas de traitement antiépileptique systématique. Néanmoins des déficits cognitifs subtils peuvent être observés chez ces patients, durant la phase active de la maladie, portant sur l'attention, les fonctions exécutives, la coordination visuomotrice, certains aspects du langage et de la mémoire. Certains de ces déficits ne sont pas corrélés à la topographie du foyer, notamment le déficit des fonctions exécutives qui semble plus en lien avec un dysfonctionnement des régions frontales en cours de maturation à cet âge. D'autres déficits semblent plus en lien avec la latéralisation hémisphérique du foyer, notamment pour l'attention visuelle et le langage [5, 45]. Des troubles des apprentissages scolaires sont également surreprésentés [44, 46].

Dans certaines évolutions atypiques, des déficits fluctuants plus marqués, notamment des praxies bucco-linguales, du langage, de la lecture, du graphisme, de l'attention, de la mémoire à court terme, peuvent être observés transitoirement, durant une phase très active de la maladie avec exacerbation importante des anomalies intercritiques au sommeil. L'apparition de ces « symptômes para-ictaux » justifie un réajustement thérapeutique,

certains traitements étant aggravants dans ce contexte [49]. Quelques études longitudinales montrent une amélioration des déficits observés à la phase active, sans toutefois observer de normalisation complète dans certains cas [12, 13, 39]. Plusieurs études confirment l'existence d'une corrélation entre la sévérité des troubles cognitifs et l'importance de l'activation des anomalies EEG nocturnes [42]. Néanmoins l'intérêt d'un traitement actif sur les anomalies intercritiques n'a pas été démontré à ce jour, la coexistence de troubles cognitifs et d'anomalies intercritiques pouvant également relever d'un même trouble de la maturation cérébrale sous-jacent.

Syndrome de Landau-Kleffner (SLK) et syndrome d'encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil (EPOCS)

Ces deux syndromes sont caractérisés par l'apparition d'une régression cognitive et/ou comportementale portant essentiellement sur le langage (agnosie verbale et aphasie acquises) pour le SLK ou sur le fonctionnement exécutif, praxique, attentionnel et la régulation du comportement pour l'EPOCS. Cette régression les distingue de la situation précédente et justifie une prise en charge pharmacologique vigoureuse. Ces syndromes épileptiques surviennent chez des enfants âgés de 3 à 8 ans sans antécédent neurologique notable ni lésion cérébrale (pour le SLK et l'EPOCS « idiopathiques »), et sont caractérisés par la présence de pointes-ondes continues au sommeil, synchrones, de grande amplitude (bitemporales pour SLK, « pseudo-généralisées » pour l'EPOCS, avec souvent un maximum d'amplitude focal). Les crises épileptiques sont d'ordinaire peu fréquentes, essentiellement nocturnes, parfois enrichies d'absences atypiques ou de myoclonies négatives lors de phases très actives. Ces crises disparaissent spontanément à l'adolescence, de même que les anomalies EEG intercritiques, pour les formes idiopathiques. Les troubles cognitifs et comportementaux massifs, qui interfèrent avec la vie quotidienne et la scolarité, ont la particularité d'être partiellement réversibles plusieurs mois après normalisation de l'EEG de sommeil, et avec l'aide de prises en charge rééducatives sur une longue durée. Néanmoins persistent toujours des déficits cognitifs à distance dont l'intensité varie essentiellement en fonction de la durée de la phase active de la maladie, mais également de la prise en charge médicamenteuse et des remédiations [8, 12]. L'EPOCS peut survenir également en contexte de retard psychomoteur préexistant ou de lésion cérébrale précoce qui conditionnent le pronostic développemental.

CONSÉQUENCES NEUROPSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALES DES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

Les traitements antiépileptiques, nécessaires dans la plupart des épilepsies de l'enfant, peuvent avoir des conséquences cognitives positives, par le contrôle des crises, une diminution de l'activité épileptique intercritique, notamment au sommeil, une diminution de l'anxiété environnementale [12].

Néanmoins, les parents d'enfants et d'adolescents épileptiques d'intelligence normale rapportent 6 p. 100 d'effets secondaires : baisse du temps de réaction, de la vigilance, ou parfois des effets paradoxaux tels qu'une hyperactivité ou des troubles du comportement. Une initiation rapide de traitement ou un terrain préexistant accentuent ce risque [29]. L'apparition de ces effets secondaires dépend essentiellement de facteurs individuels, et notamment pharmacogénétiques [54]. En revanche, les effets secondaires les plus fréquents, qui dépendent le plus souvent de la posologie utilisée et sont retrouvés lors de polythérapies, concernent l'attention, la vigilance, le temps de réaction et la mémoire à court terme. Par exemple, la carbamazépine en monothérapie est bien tolérée, alors qu'apparaissent des déficits significatifs lorsqu'elle est ajoutée à une polythérapie. À l'inverse, la réduction d'une polythérapie est en général accompagnée d'une amélioration cognitive [30]. Les antiépileptiques de deuxième génération (carbamazépine et valproate) semblent moins toxiques que la phénytoïne et le phénobarbital, mais peuvent néanmoins induire à forte dose des troubles attentionnels, un déficit de la vitesse de traitement et des troubles psychomoteurs [55]. Les benzodiazépines, clonazépam, clobazam à un moindre degré, peuvent entraîner des troubles du comportement, une sédation ou une hyperactivité paradoxale avec agressivité. Parmi les nouveaux antiépileptiques, le topiramate peut induire des troubles du langage avec réduction de la fluidité verbale, notamment en cas de titration rapide [4, 8]. Les autres nouveaux antiépileptiques semblent bien tolérés, c'est le cas par exemple de la lamotrigine, avec toutefois peu d'études sur leurs effets cognitifs chez l'enfant.

À côté des effets cognitifs, des effets sur l'humeur et le comportement sont fréquemment rapportés. Des complications psychiatriques ont été observées avec le vigabatrin, le felbamate, le topiramate et le lévétiracétam : dépression, agitation, agressivité, anxiété. Le terrain psychiatrique sous-jacent et la rapidité de la titration semblent influer sur l'apparition de ces complications. Une « normalisation forcée » peut parfois être observée, lors d'un contrôle complet rapide des crises et de l'activité épileptique chez un enfant atteint d'épilepsie ancienne sévère, caractérisée par un état confusionnel ou psychotique aigu. Ces cas peuvent survenir avec des traitements antiépileptiques variés, puissants (vigabatrin, topiramate, lévétiracétam, etc.). Des effets secondaires positifs sur l'humeur ont par contre été observés avec la carbamazépine et la lamotrigine [52].

La connaissance de ces effets secondaires complique considérablement le choix du traitement antiépileptique, mais le clinicien doit garder à l'esprit qu'ils n'apparaissent que chez un petit nombre de patients. Leur apparition peut conduire le clinicien à réduire la posologie ou modifier le traitement.

ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT ÉPILEPTIQUE

L'évaluation neuropsychologique d'un enfant épileptique ne peut être systématique compte tenu de la lourdeur

d'un tel examen et du manque de professionnels formés. Un enfant dont l'épilepsie est peu active ou bien contrôlée, avec une bonne adaptation scolaire et sociale, ne nécessite pas d'évaluation systématique. L'apparition d'outils simplifiés tels que la BREV (batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives), rend possible le repérage des troubles neuropsychologiques et des troubles d'apprentissage en consultation [6]. Une évaluation doit en revanche être proposée relativement tôt dans certaines situations à risques : épilepsie partielle symptomatique potentiellement chirurgicale, épilepsie à paroxysmes rolandiques atypique, EPOCS. Le suivi neuropsychologique dans certains cas guidera le traitement pharmacologique ou la décision chirurgicale, au même titre que le suivi clinique et neurophysiologique. En cas de troubles sévères du développement, l'utilisation de questionnaires parentaux, de documents vidéos, le travail en collaboration avec les différents professionnels impliqués, peuvent s'avérer très utiles en complément des outils d'évaluation psychométriques classiques [36].

CONCLUSION

Si les données se sont considérablement enrichies au cours de ces dernières années, de nombreuses questions restent ouvertes dans le domaine des conséquences neuropsychologiques des épilepsies de l'enfant, tant sur le plan des mécanismes fondamentaux que sur le plan clinique. À côté de ces multiples sujets de recherche, une question reste quotidienne pour le clinicien : le trouble du développement, des apprentissages ou du comportement présent chez cet enfant atteint d'épilepsie relève-t-il de son traitement, de son épilepsie, de sa maladie neurologique sous-jacente ou de facteurs psychoaffectifs ? L'extrême variabilité des situations rend nécessaire une approche individuelle. La reconnaissance et le suivi individuel des troubles neuropsychologiques et comportementaux associés à une épilepsie, parfois plus délétères que les crises elles-mêmes, vont guider les choix thérapeutiques. Mais ils vont également permettre d'instaurer des remédiations orthophonique et psychomotrice, un suivi psychologique éventuel, et permettre d'informer l'entourage afin de tenter d'en limiter les conséquences chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aarts JH, Binnie C, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain, 1984, *107* : 293-308.
2. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function : is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? Epilepsy Behavior, 2004, *5* : 25-34.
3. Aldenkamp AP, Beitler J, Arends J et al. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation. Funct Neurol, 2005, *20* : 23-28.
4. Aldenkamp AP, Bootsma HP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs. *In* : A Arzimanoglou, AP Aldenkamp, H Cross et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe eplepsy. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 217-232.
5. Bedoin N, Herbillon V, Lamoury I et al. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav, 2006, *9* : 268-274.
6. Billard C, Motte J, Farmer M et al. The BREV neuropsychological test : Results of validation in children with epilepsy. Develop Med Child Neurol, 2002, *44* : 398-404.
7. Binnie C. Cognitive impairment during epileptiform discharges : is it ever justifiable to treat the EEG? Lancet Neurol, 2003, *2* : 725-730.
8. Bourgeois B. Antiepileptic drugs, learning and behavior in chidhood epilepsy. A review. Epilepsia, 1998, *39* : 13-21.
9. Bulteau C, Jambaqué I, Viguier D et al. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement : a study of 251 children. Develop Med Child Neurol, 2000, *42* : 319-327.
10. Cormack F, Cross JH, Isaacs E et al. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2007, *48* : 201-204.
11. De Tiege X, Ligot N, Goldman S et al. Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep. Neuroimage, 2008, *40* : 802-810.
12. Deonna T, Roulet-Perez E. Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children. Londres, Cambridge University Press, 2005.
13. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V et al. Benign partial epilepsy of childhood : a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. Develop Med Child Neurol, 2000, *42* : 595-603.
14. Dulac O. Epileptic encephalopathy. Epilepsia, 2001, *42* : 23-26.
15. Dunn DW, Kronenberger W. Attention deficit hyperactivity disorder and attentional problems in children with temporal lobe epilepsy. *In* : A Arzimanoglou, A Aldenkamp, H Cross et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Montrouge, John Libbey eurotext, 2005 : 31-46.
16. Elger C, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurology, 2004, *3* : 663-671.
17. Fohlen M, Bulteau C, Jalin C et al. Behavioural epileptic seizures : a clinical and intracranial EEG study in 8 children with frontal lobe epilepsy. Neuropediatrics, 2004, *35* : 336-345.
18. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery : rationale for early intervention. Epilepsia, 2005, *46* : 561-567.
19. Gallagher A, Lassonde M. Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant. *In* : I Jambaqué. Épilepsies de l'enfant : troubles du développement cognitif et socio-émotionnel. Marseille, Solal, 2008 : 67-91.
20. Golouboff N, Fiori N, Jambaqué I. Émotions, psychopathologie et épilepsie du lobe temporal. *In* : I Jambaqué. Épilepsies de l'enfant : troubles du développement cognitif et socio-émotionnel. Marseille, Solal, 2008 : 119-146.
21. Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ et al. The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2007, *48* : 124-132.
22. Gotman J. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. Epilepsia, 2008, *49* : 42-51.
23. Hernandez MA, Sauerwein H, Jambaqué I et al. Attention, memory and behavior adjustement in children with frontal lobe epilepsy. Epilepsy Behav, 2003, *4* : 522-536.
24. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere. Brain, 2002, *125* : 361-372.
25. Hertz-Pannier L, Gaillard W, Mott SH et al. Non invasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI : a preliminary study. Neurology, 1997, *48* : 1003-1012.
26. Hommet C, Sauerwein HC, de Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. Neurosci Biobehav Rev, 2006, *30* : 85-96.
27. Jambaqué I. Neuropsychologie de la mémoire chez l'enfant avec épilepsie du lobe temporal. *In* : I Jambaqué. Épilepsies de l'enfant : troubles du développement cognitif et socio-émotionnel. Marseille, Solal, 2008 : 93-117.
28. Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O et al. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. Neuropsychologia, 1993, *31* : 1321-1337.
29. Kastelejn-Nost Trenité DGA, de Saint-Martin A. Cognitive aspects. *In* : S Wallace, Farrell K. Epilepsy in children. London, Arnold, 2004 : 433-446.
30. Kwan P, Brodie M. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet, 2001, *357* : 216-222.

31. Laurent A, Arzimanoglou A, de Schonen S. Brain maturation and development of socio-cognitive perception and neural damaging process. *In* : A Arzimanoglou, A Aldenkamp, H Cross et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 47-66.
32. Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, Krakow K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study. Epilepsy Res, 2007, *75* : 29-38.
33. Liégeois F, Connely A, Baldeweg T, Vargha-Khadem F. Speaking with a single cerebral hemisphere : fMRI language organization after hemispherectomy in childhood. Brain Language, 2008, *106* : 195-203.
34. Liegeois F, Connely A, Cross JH et al. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere : an fMRI study. Brain, 2004, *127* : 1229-1236.
35. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN et al. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike and wave discharges during sleep. Brain, 1995, *118* : 1497-1520.
36. Mayor-Dubois C. Neuropsychological evaluation of cognitive behavioural effects of epilepsy in children. *In* : T Deonna, E Roulet-Perez. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. London, Mac Keith Press, 2005 : 164-178.
37. Metz-Lutz MN. Épilepsies de l'enfant : trouble du développement cognitif et socio-émotionnel. *In* : I Jambaqué. Épilepsies de l'enfant : troubles du développement cognitif et socio-émotionnel. Marseille, Solal, 2008 : 11-36.
38. Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia, 2006, *47 (S2)* : 71-75.
39. Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint-Martin A et al. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. Develop Neurosci, 1999, *21* : 182-190.
40. Muter V, Taylor S, Vargha-Kadem F. A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children. Neuropsychologia, 1997, *35* : 289-298.
41. Neville BGR, Harkness W, Cross JH et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. Pediatr Neurology, 1997, *16* : 137-140.
42. Nicolai J, Aldenkamp A, Arends J et al. Cognitive and behavioral effects of nocturnal discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav, 2006, *8* : 56-70.
43. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S et al. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. Epilepsy Res, 2003, *53* : 139-150.
44. Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H et al. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav, 2005, *6* : 50-58.
45. Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T et al. Attention problems in epilepsy : possible significance of the epileptic focus. Epilepsia, 1994, *35* : 1091-1096.
46. Pinton F, Ducot B, Motte J et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Epileptic Dis, 2006, *8* : 11-23.
47. Riva D, Saletti V, Nichelli F, Bulfheroni S. Neuropsychologic effects of frontal epilepsy in children. J Child Neurol, 2002, *17* : 661-667.
48. Rzezak P, Fuentes D, Guimaraes CA et al. Frontal lobe dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Pediatr Neurol, 2007, *37* : 176-185.
49. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy : a video-EEG analysis. Epileptic Disord, 2001, *3* : 173-182.
50. Saint-Martin AD, Petiau C, Massa R et al. Idiopathic rolandic epilepsy with "interictal" facial myoclonia and oromotor deficit : a longitudinal EEG and PET study. Epilepsia, 1999, *40* : 614-620.
51. Sauerwein HC, Gallagher A, Lassonde M. Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy. *In* : A Arzimanoglou, A Aldenkamp, H Cross et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 1-12.
52. Schmitz B. Mood effect of antiepileptic drugs. *In* : A Arzimanoglou, A Aldenkamp, H Cross et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe eplepsy. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005 : 233-249.
53. Schwab R. A method of measuring consciousness in petit mal epilepsy. J Nervous Mental Dis, 1939, *89* : 690-691.
54. Szoeke CE, Newton M, Wood JM et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy : a brief review. Lancet Neurol, 2006, *5* : 189-196.
55. Trimble M. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children : evidence from recent studies. Epilepsia, 1990, *31* : S30-34.
56. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. Brain, 1992, *115* : 315-329.

RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL DES ÉPILEPSIES

M.-O. LIVET, M.-A. COURNELLE et N. VILLENEUVE

Le retentissement psychosocial des épilepsies débutant dans l'enfance est beaucoup mieux connu actuellement. Cependant, sa prévention et sa prise en charge restent de réalisation souvent difficile, elles demandent une approche pluridisciplinaire, coordonnée avec le suivi médical et en lien avec l'école.

Ce retentissement psychosocial est évident pour les épilepsies sévères, « épilepsies handicaps », pharmacorésistantes et/ou avec pathologies neurologiques associées. Elles comportent des déficits cognitifs ainsi que des troubles psychopathologiques. Ceux-ci sont corrélés à la sévérité des déficits neuropsychologiques [9].

Mais il est présent aussi, de façon plus inattendue, pour les épilepsies peu sévères, sans troubles neurologiques, avec intelligence dans la norme, dites dans la littérature « *epilepsy only* ». Elles représentent la grande majorité des épilepsies de l'enfant, et pour elles ce risque ne doit pas être méconnu. Des études prospectives et contrôlées ont bien montré les problèmes cognitifs ou de comportement qui apparaissent plus fréquemment chez ces enfants [16, 17, 22] ainsi que la diminution des compétences sociales à l'âge adulte [11].

De nombreux travaux documentent les troubles cognitifs et d'apprentissage scolaire de ces enfants ainsi que leurs difficultés émotionnelles et psychologiques. Ces risques sont certes aggravés par les crises mais persistent même chez les enfants libres de crises.

ÉTUDES DE QUALITÉ DE VIE

L'impact de l'épilepsie sur la vie quotidienne de l'enfant et celle de sa famille a été mis en évidence par les études de qualité de vie (QDV). De nombreuses échelles ont été proposées [19]. Elles montrent que l'impact

de la maladie épileptique est souvent très important, en empêchant le bon développement de l'autonomie de l'enfant et en modifiant ses relations avec son entourage. Les interdits et l'exclusion peuvent altérer la qualité de vie plus que les crises elles-mêmes. La fréquence des troubles cognitifs, du comportement et des apprentissages est également soulignée, avec toutes les difficultés qu'ils entraînent pour l'enfant et ses parents. Être libre de crises semblerait une condition nécessaire mais pas suffisante pour avoir une bonne qualité de vie [21].

Ces études de QDV sont encore peu pratiquées en France. Une enquête récente propose un questionnaire pour les parents, réalisé à partir de l'adaptation de plusieurs échelles. Il peut donner des éléments d'information aux cliniciens, à interpréter en fonction du contexte et à compléter par le recueil direct du point de vue de l'enfant chaque fois que possible [19].

Les enquêtes de QDV confirment que les risques psychosociaux sont bien plus importants pour l'épilepsie que pour d'autres maladies chroniques de l'enfant, comme l'asthme et le diabète [2, 19].

ORIGINE COMPLEXE DE CES DIFFICULTÉS PSYCHOSOCIALES

Le retentissement psychosocial très particulier de l'épilepsie de l'enfant paraît lié à plusieurs facteurs.

Le premier est lié à *la maladie elle-même* : l'épilepsie est encore une maladie « tabou » et redoutée, beaucoup de peurs et de fantasmes lui restent attachés : peurs de la mort, de la folie, de la déficience… Mais en fait l'épilepsie est encore très peu et mal connue, la diversité des épilepsies est ignorée et les épilepsies les moins sévères sont aussi les moins connues.

Il est vrai que les crises épileptiques sont souvent impressionnantes, avec une crainte de mort à la vue des convulsions, une impression « d'étrange », d'anormal devant des crises partielles. En l'absence d'information, ces crises vont provoquer des réactions négatives de l'entourage.

Il est clair que l'épilepsie provoque encore une stigmatisation sociale, favorisée en grande partie par sa méconnaissance. La crainte de cette stigmatisation est très forte chez les patients et les parents, elle les amène à cacher la maladie si possible. Ils ressentent souvent des sentiments de honte. Leur isolement est fréquent.

Le *caractère imprévisible des crises épileptiques* est un autre facteur de risque psychosocial pour plusieurs raisons : le vécu des crises peut être traumatisant pour l'enfant en raison des ruptures brutales qu'elles entraînent et des réactions de l'entourage s'il est trop angoissé. La peur des crises apparaît surtout à partir de l'âge scolaire et augmente encore à l'adolescence, plus par crainte que la crise survienne en classe devant les autres enfants que pour leur risque traumatique potentiel.

Surtout, le risque imprévisible de crise va entraîner des mesures de protection de la part des parents et à l'école avec *des interdits et des restrictions* dans la vie quotidienne de l'enfant. Ils sont souvent bien plus difficiles à vivre pour un enfant que les crises elles-mêmes, on le sait par les témoignages d'adultes épileptiques. Des interdictions excessives du fait de l'angoisse parentale ou scolaire comportent un risque majeur pour l'enfant épileptique d'*exclusion* des champs d'expérience des autres enfants et de préjudice psychologique. Il souffre d'une *perte d'autonomie* pour ses sorties, ses activités, et sa *confiance en lui* s'en trouve affectée.

Les *facteurs d'environnement familiaux* contribuent à l'instauration de ces difficultés psychosociales. Des modifications de la dynamique familiale vont s'observer comme pour d'autres maladies chroniques de l'enfant mais avec une angoisse particulièrement prégnante, et souvent une hyperprotection maternelle, laissant peu de place au père, avec des risques d'isolement. La socialisation du jeune enfant est souvent refusée par crainte des crises, rendant difficile le travail de la mère et favorisant une relation fusionnelle avec elle.

Cette *angoisse familiale* semble un élément important à prendre en compte pour l'évolution psychique de l'enfant : la capacité des parents de poursuivre leurs modalités parentales habituelles après un diagnostic d'épilepsie paraît corrélée à un meilleur fonctionnement cognitif et de comportement des enfants atteints d'*epilepsy only* [17].

Des fragilités antérieures peuvent se trouver décompensées. Des évolutions psychodynamiques et relationnelles singulières, propres à chaque situation, s'observent. Des signes de souffrance psychique peuvent apparaître, chez l'enfant mais aussi chez un de ses parents ou dans la fratrie, qui peut se trouver délaissée.

Une autre cause de difficultés psychosociales majeure et propre à l'épilepsie est son *retentissement important sur le développement de l'enfant*. Lorsque l'épilepsie se déclare dans l'enfance, à une période critique du développement des capacités cognitives et sociales, il est évident qu'elle peut favoriser l'apparition de troubles cognitifs ainsi que de problèmes psychologiques et de comportement. Ils vont s'associer et interagir de façon complexe. Ils doivent être dépistés précocement.

On retrouve des problèmes propres à chaque âge.

- Chez le nourrisson et le jeune enfant, il faut être attentif à un retard de développement d'abord moteur puis global ; des troubles du comportement et du sommeil sont fréquents.
- À l'âge scolaire, la *grande fréquence des difficultés scolaires* est mieux connue chez les enfants épileptiques. Elles sont plus importantes bien sûr dans les épilepsies symptomatiques [4], mais on les retrouve aussi dans les épilepsies idiopathiques malgré des capacités intellectuelles qui paraissent globalement préservées, avec 32,5 p. 100 de redoublement [19]. Une enquête évaluant le parcours scolaire de 136 enfants épileptiques montre que 73 p. 100 ont des troubles du comportement, 72 p. 100 des difficultés scolaires avec 33 p. 100 de redoublements [21]. Les *difficultés cognitives* des enfants épileptiques concernent en particulier la vitesse de traitement, la mémoire de travail et le contrôle attentionnel (*voir* chapitre 23, p. 842, 874).

Les *troubles émotionnels et psychologiques* restent fréquents chez les enfants épileptiques [20], même avec un niveau intellectuel normal. Ils sont liés au vécu de la

maladie épileptique et à l'échec scolaire. Des sentiments de honte, une *perte de l'estime de soi* sont fréquents. Ces enfants ont tendance à s'isoler, ont peu d'amis et souffrent de se sentir différents [15].

Diverses perturbations fonctionnelles ont été décrites [3] : inhibition ou excitabilité psychique, troubles d'attention qui accentuent encore les problèmes d'apprentissage. Des troubles anxieux ou dépressifs peuvent apparaître, souvent méconnus par l'entourage, voire des troubles du comportement et des conduites à type d'opposition-provocation.

• À l'*adolescence*, l'épilepsie est encore plus difficile à vivre, l'adolescent recherchant son indépendance. Pour s'affirmer il a besoin d'appartenir à un groupe et de partager le même style de vie. Les contraintes d'hygiène de vie (sommeil, alcool, etc.) ne sont plus tolérables [1]. Surtout, l'adolescent prend conscience que l'épilepsie qui persiste va concerner sa vie d'adulte. Il est essentiel d'avoir anticipé cette notion de maladie chronique ainsi que les contraintes d'orientation professionnelle, tout en travaillant l'orientation vers un épileptologue d'adultes.

PRÉVENTION DES DIFFICULTÉS PSYCHOSOCIALES

Au cours du suivi médical d'un enfant épileptique, l'objectif essentiel est beaucoup plus ambitieux que le contrôle de ses crises (certes nécessaire !). Il recherche sa bonne évolution intellectuelle, psychique et sociale ou du moins sa meilleure adaptation possible. Dans cette perspective de développement de l'enfant [23], le travail de prévention et de repérage des conséquences psychosociales de son épilepsie est essentiel. Le neuropédiatre ou pédiatre se trouve confronté à la singularité de chaque enfant épileptique et de sa famille, avec toute la difficulté d'adapter la prise en charge pour chacun.

Une approche pluridisciplinaire est souhaitable avec des professionnels psychosociaux et des rééducateurs avertis des spécificités de l'épilepsie. Elle doit être coordonnée en lien avec le suivi médical. Ainsi la prévention psychosociale pourra s'instaurer, comprenant :

– un travail d'information des parents et de l'enfant lui-même ;

– le suivi de l'enfant et des parents dans le but d'une « éducation thérapeutique » ;

– la recherche et l'évaluation de troubles associés éventuels ainsi que leur prise en charge ;

– le soutien de la scolarisation et de l'orientation.

Information

Nous avons vu que le manque de connaissances concernant l'épilepsie accentue les attitudes négatives et l'anxiété de l'entourage. Un important travail d'information est donc indispensable, d'abord auprès des parents et dès que possible avec l'enfant. Il sera repris plus tard avec les enseignants.

Des études et des enquêtes continuent à mettre en évidence les demandes des familles d'une meilleure information sur l'épilepsie et l'insuffisance de leur connaissance sur la maladie de leur enfant et ses conséquences [7].

Beaucoup de peurs et de tabous restent attachés au mot même d'épilepsie. Chez l'enfant, les cas où l'on peut dédramatiser et rassurer quant à l'évolution des crises sont les plus fréquents, en donnant par la suite les éléments de surveillance de l'enfant, cognitive et psychologique en particulier.

Ce travail médical d'information et de communication comprend avant tout *une écoute* attentive et empathique. Elle permet d'apprécier le vécu des crises et de la maladie épileptique, toujours singulier, ainsi que le contexte familial et la dynamique psychoaffective. Le médecin s'adresse aux parents mais aussi dès que possible à l'enfant lui-même [13]. Une relation de confiance se met en place peu à peu.

On sait que la satisfaction des parents quant à la qualité des informations reçues favorise leur compliance [23]. Elle peut aussi améliorer la qualité de vie de l'enfant et des parents : la connaissance et la compréhension de la maladie influencent leur capacité à y faire face. Elles leurs permettent de répondre aux attitudes négatives de l'entourage envers l'épilepsie, dues souvent à une grande ignorance.

Annonce du diagnostic d'une épilepsie

C'est un moment important qui demande toute l'attention du médecin et « suffisamment » de temps et de disponibilité. Elle doit être faite aux deux parents ensemble si possible. Il est clair que les mots de « convulsion », « crise épileptique » et « épilepsie » ne peuvent être prononcés sans explications et sans échanges avec les parents. On connaît toutes les peurs qui y sont associées, elles sont dues aussi au caractère toujours très impressionnant des crises. Les parents peuvent dire l'angoisse de mort souvent ressentie devant une convulsion, l'impression d'étrangeté, d'anormalité pour bien des crises partielles, leur crainte de séquelles.

Il est nécessaire d'expliquer ce qu'est une crise épileptique avec des mots simples. Le type de crise présenté par l'enfant devra être précisé : absence, crise partielle, en dédramatisant la crise (ainsi que d'éventuelles récidives) et en insistant sur son absence de conséquences afin de limiter son vécu traumatique chez les parents comme chez l'enfant.

La *vie psychique de l'enfant* est menacée par les ruptures dues aux crises mais tout autant par la dramatisation que celles-ci entraînent [20].

Et l'enfant ? L'angoisse des parents et leurs questions ne doivent pas nous empêcher de nous adresser à l'enfant dont l'insouciance n'est souvent qu'apparente. Nous devons l'aider à s'exprimer lui aussi sur ce qu'il a vécu – il n'en a peut-être pas encore parlé à ses parents – lui demander s'il a bien compris les explications sur sa crise et souligner qu'elle n'a pas été grave et ne lui a pas laissé de traces.

Diversité des épilepsies : quelle épilepsie a notre enfant ?

La notion d'épilepsie doit être aussitôt complétée en rappelant que l'épilepsie n'est pas une maladie unique et qu'il y a de nombreuses épilepsies très différentes. On

précise le type d'épilepsie ou de syndrome épileptique qui concerne l'enfant. On peut ainsi répondre aux questions sur l'origine et justifier l'indication ou l'absence de nécessité d'examens neuroradiologiques, scanner ou IRM.

La question de l'évolution et du pronostic peut être aussitôt abordée. Chez l'enfant, la situation la plus fréquente est celle d'une épilepsie idiopathique pour laquelle on peut prévoir la guérison des crises et rassurer les parents en conseillant seulement une attention aux apprentissages scolaires. Une bande dessinée peut être proposée à l'enfant pour qu'il puisse mieux s'approprier les explications [14].

Prise en charge : vers une éducation thérapeutique

Au cours du suivi médical, le travail d'information se poursuit. En effet, de nombreuses informations sont nécessaires sur les traitements et leurs effets secondaires, les facteurs déclenchant des crises, les précautions à prendre, les sports et les loisirs, la surveillance et les examens à prévoir, la durée du traitement, etc. La qualité de la communication qui s'établit au fil des consultations avec les parents et l'enfant va les aider à s'adapter à la maladie et à apprendre à la gérer au mieux. Ils deviennent des partenaires actifs. Les explications claires données aux parents sur les traitements et les examens nécessaires doivent être reprises avec l'enfant de façon personnelle, dans le but d'obtenir sa participation, mais aussi de donner un sens à ce qu'il vit. Sens et cohérence d'autant plus importants que l'épilepsie peut être elle-même déconcertante et imprévisible.

Ces aspects essentiels de la prise en charge médicale sont rappelés avec la notion actuelle d'éducation thérapeutique [7]. L'éducation du patient est recommandée par la Haute autorité de santé (HAS) pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladie chronique. C'est un processus permanent qui doit être intégré aux soins. Elle permet d'aider les parents puis l'enfant à acquérir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie face à une maladie chronique. L'objectif est d'aider les patients à devenir acteurs du projet de soin. Des programmes vont se développer pour l'épilepsie comme pour l'asthme et le diabète. Ils devraient permettre de reprendre et prolonger les informations médicales dont les temps sont trop rares et limités. Leur application et les moyens à mettre en œuvre font l'objet de recherche.

Interdits et restrictions

Le médecin doit s'inquiéter des activités de l'enfant de façon très précise et pratique, dans sa vie quotidienne. Des interdictions excessives du fait de l'angoisse parentale ou scolaire contribuent de façon majeure à son sentiment de différence et d'exclusion. Le médecin ne doit pas les cautionner. Quand certains interdits sont indispensables en raison du risque des crises, le médecin doit les expliquer et les proposer pour un temps limité, par exemple lors de l'essai d'un nouveau médicament.

Éviter ces surprotections exagérées qu'engendre de façon si particulière l'épilepsie est très important, afin de respecter le plus possible l'autonomie de l'enfant et sa « confiance en lui » : on connaît bien l'importance de celle-ci pour la réussite scolaire et sociale. Par exemple pour une épilepsie bien contrôlée ou avec des crises toujours nocturnes, le médecin doit obtenir une « vie scolaire normale » avec participation à tous les sports, sorties, séjours en classes vertes ou de neige.

Recherche et évaluation de troubles associés à l'épilepsie : une démarche pluridisciplinaire

Des évaluations très précoces, orthophoniques, en psychomotricité, cognitives et aussi psychodynamiques devraient permettre de repérer et prendre en charge au plus tôt d'éventuelles difficultés d'apprentissage ou psychologiques et relationnelles. Les interventions doivent être coordonnées, en lien avec le suivi médical et avec les enseignants. Des signes de souffrance psychique doivent faire proposer un soutien psychothérapeutique.

Soutien de la scolarisation

Une scolarité correcte est le préalable à une insertion sociale et professionnelle réussie. Mais plus du tiers des enfants épileptiques ont des difficultés souvent importantes à l'école. Leur origine complexe dépend de plusieurs facteurs : l'épilepsie elle-même et ses caractéristiques, les troubles associés, du comportement et cognitifs mais aussi les difficultés d'adaptation du système scolaire.

Pour l'enfant épileptique, la scolarité reste encore trop souvent douloureuse. Il est isolé, mal intégré au groupe et souffre de ses mauvais résultats. Si une crise survient à l'école, le regard et les remarques des autres enfants sont difficiles à vivre.

Il est primordial de ne pas se contenter de la version des parents, qui embellissent souvent la situation, et de demander à l'enfant de parler de sa vie à l'école (a-t-il des amis ? Est-il invité ?), des réactions après une crise à l'école, des difficultés dans son travail et avec ses enseignants.

Un travail d'information et d'échange avec les enseignants et les médecins scolaires est indispensable, avec l'accord des parents [12]. Il est primordial de les rassurer en leur donnant une connaissance suffisante de l'épilepsie de l'enfant, de la conduite à tenir en cas de crises, et de ses capacités et difficultés propres. L'évaluation des troubles cognitifs spécifiques peut être transmise et expliquée à l'enseignant : troubles fréquents d'attention, de mémorisation et des fonctions exécutives, rendant compte des soucis d'apprentissage malgré des capacités intellectuelles globalement préservées. Des soutiens pédagogiques peuvent être prévus en lien avec les rééducations.

Si la scolarisation en classe ordinaire reste trop difficile, une orientation doit être recherchée, mais les établissements spécialisés pour enfants épileptiques sont peu nombreux [6].

Le travail médical d'écoute et d'information des parents mais également, le plus tôt possible, de l'enfant épileptique lui-même cherche à favoriser son adaptation psychique et son ajustement psychosocial [10, 23]. L'enfant devient un partenaire actif de sa prise en charge aux côtés de ses parents. Une meilleure connaissance des difficultés cognitives, fréquentes dans les épilepsies même peu

sévères, permet d'en informer les enseignants et de les prendre en charge plus précocement en travaillant en lien avec l'école.

En cherchant à respecter et restaurer la vie psychique de l'enfant tout en contenant les angoisses familiales, on peut espérer limiter les risques d'adaptation psychosociale propres aux épilepsies débutant dans l'enfance [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. Appleton RE, Neville BGR. Teenagers with epilepsy. Arch Dis Child, 1999, *81* : 76-79.
2. Austin JK, Huster GA, Dunn DW, Risinger MW. Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma : a comparison of quality of life. Epilepsia, 1996, *37* : 1228-1238.
3. Bobet R. L'enfant épileptique et sa famille : aspects psychologiques. ANAE, 1996, *Hors série 59-61*.
4. Bulteau C, Jambaqué I, Viguier D et al. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement : a study of 251 children. Dev Med Child Neurol, 2000, *42* : 319-327.
5. Carpay H, Vermelen J, Stroink H et al. Disability due to restrictions in childhood epilepsy. Dev Med Child Neurol, 1997, *39* : 521-526.
6. Crespel A, Couffignal B, Artières C. Guide des établissements spécialisés pour épileptiques à l'usage des professionnels de santé. Montrouge, John Libbey, LFCE, 2008.
7. De Grissac-Moriez N. Épilepsie : quelle éducation thérapeutique ? Épilepsies, 2008, *20* : 107-110.
8. De Grissac-Moriez N, Coste-Zeitoun D, Marquès C et al. Épilepsies de l'enfant et éducation spéciale. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, *9* : 339-349.
9. Herman BP. Neuropsychological functioning and psychopathology in children with epilepsy. Epilepsia, 1982, *23* : 545-554.
10. Hoare P, Kerley S. Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. Dev Med Child Neurol, 1991, *33* : 201-215.
11. Javala M, Sillanpää M, Camfield C, Camfield P. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy : a prospective controlled study. Epilepsia, 1997, *38* : 708-715.
12. Livet MO, Chanus I, Cournelle MA, Villeneuve N. Épilepsies de l'enfant : quelles informations pour l'enseignant ? Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, *9* : 333-337.
13. Livet MO, Cournelle MA, Billard C, Motte J. L'information de l'enfant épileptique. Arch Pédiatr, 2000, *7 (Suppl. 2)* : 190-192.
14. Motte J, Fonteneau JL, Duchesne T. Super Maxi Star. Les épilepsies de l'enfant. Sanofi, 1995.
15. OostromKJ, Schouten A, Olthoi T et al. Negative emotions in children with newly diagnosed epilepsy. Epilepsia, 2000, *41* : 326-331.
16. Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Krtuiwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy : early problems of cognition and behavior for children with "epilepsy only"- a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. Pediatrics, 2003, *112* : 1338-1344.
17. Oostrom KJ, Van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis : cognition and behaviour in children with "epilepsy only". A prospective controlled study. Brain, 2005, *128* : 1546-1555.
18. Schouten A, Oostrom KJ, Pestman WR et al. Learning and memory of school children with epilepsy : a prospective controlled longitudinal study. Dev Med Child Neurol, 2002, *44* : 803-811.
19. Soria C, Bulteau C, El Sabbagh S et al. La qualité de vie chez l'enfant avec épilepsie : revue de la littérature. Arch Ped, 2008, *15* : 1474-1485.
20. Soulayrol R. L'enfant foudroyé. Comprendre l'enfant épileptique. Paris, Odile Jacob, 1999.
21. Villeneuve N, Laguitton V, Mancini J. Évaluation de la scolarité des enfants épileptiques : enquête auprès de 180 enfants. Rev Neurol, 2004, *39* : 881-893.
22. Wirell E, Camfiled C, Camfiled P et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. Arch Pediatr Adolesc Med, 1997, *151* : 152-158.
23. Ziegler RG, Erba G, Holden L, Dennison H. The coordinated psychosocial and neurologic care of children with seizures and their families. Epilepsia, 2000, *41* : 732-743.

14

PHÉNOMÈNES PAROXYSTIQUES NON ÉPILEPTIQUES

CÉPHALÉES, MIGRAINES, HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

D. PARAIN et M. MIHL

La céphalée est un symptôme fréquent chez l'enfant et l'adolescent. Environ 10 p. 100 des enfants de 5 à 15 ans font l'expérience d'au moins deux accès par an. La plupart des céphalées sont peu fréquentes ou occasionnelles mais, chez 5 p. 100 des enfants et 10 p. 100 des adolescents, elles seront récidivantes et parfois invalidantes.

CLASSIFICATION DES CÉPHALÉES

Les céphalées sont classées en deux catégories : primaires et secondaires. Les migraines et les céphalées de type tension représentent la très grande majorité des céphalées primaires, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de pathologie neurologique sous-jacente mais la douleur est générée par des processus neuronaux intrinsèques. Les céphalées secondaires résultent de causes multiples comme les tumeurs cérébrales, l'augmentation de la pression intracrânienne, certaines drogues, la fièvre, les sinusites ou autres.

La classification des céphalées établie en 1988 par l'*International headache society* (*International classification of headache disorders* ou ICHD) puis revue en 2004 (ICHD-II) [15] représente une avancée importante, même si elle a été développée primitivement pour l'adulte. Elle comporte une longue liste hiérarchisée regroupée en trois parties : céphalées primaires, céphalées secondaires et névralgies crâniennes. Chaque partie est divisée en groupes majeurs de diagnostics, eux-mêmes subdivisés en plusieurs sous-types. Un même patient peut avoir deux ou plusieurs types de céphalées distincts. Il doit être diagnostiqué et codé pour chaque type. Ces critères ont été revus pour l'enfant, et bien qu'incomplètement satisfaisants, ils sont un outil de référence important pour la pratique clinique, les essais thérapeutiques et les études épidémiologiques [21].

Une autre classification a été proposée par Rothner [20] qui divise les céphalées en cinq types d'évolution temporelle : aiguë, aiguë récurrente, chronique progressive, chronique non progressive et mixte. Chacun de ces patterns évolutifs suggère des processus physiopathologiques différents et ont des diagnostics différentiels différents.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CÉPHALÉES

Les céphalées secondaires étant exceptionnelles, l'épidémiologie se résume essentiellement à la prévalence respective des migraines, des céphalées de tension ou des céphalées mixtes. Les différentes études de prévalence donnent des résultats très différents selon les critères utilisés. En 1962 (avant l'IHS), l'étude de Bille [6] portant sur 9 000 enfants scandinaves rapportait une prévalence variable selon l'âge : 1,7 p. 100 de migraineux à l'âge de 7 ans avec un rapport garçon/fille de 1 et 2,5 p. 100 de céphalées de tension ; à l'âge de 15 ans, 5,3 p. 100 de migraines avec une majorité de filles et 15,7 p. 100 de céphalées de tension. Une étude plus récente de Abu-Arafeh en 1994 [1] chez des enfants de 5 à 15 ans, en utilisant des critères IHS élargis, donne une prévalence de migraine de 10,6 p. 100 et de céphalées de tension de 0,9 p. 100. Ainsi, selon ces dernières données, les migraines représenteraient la cause de la très grande majorité des céphalées chez l'enfant et l'adolescent [8].

APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET ÉVALUATION DES CÉPHALÉES

L'élément clé de l'approche diagnostique est l'interrogatoire de l'enfant et de sa famille sur l'histoire, les caractéristiques et le contexte des céphalées. C'est essentiellement sur ces données que sera caractérisé le type de céphalée. Un agenda des céphalées est parfois utile. L'examen neurologique et somatique reste essentiel, surtout en cas de suspicion de céphalées secondaires.

Histoire

Une céphalée brutale, avec son maximum d'intensité en 1 minute, peut être évocatrice d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (très rare), surtout s'il existe une raideur méningée. Une céphalée sévère qui s'installe de façon graduelle en plusieurs minutes évoque en premier lieu une migraine et plus rarement une méningite. Les céphalées survenant par accès récurrents sont caractéristiques des migraines et céphalées de tension. Les céphalées continues non progressives peuvent apparaître après une transformation de migraines, céphalées de tension ou après abus de prises d'antalgiques. Les céphalées continues progressives doivent faire suspecter un processus expansif, surtout s'il existe des signes neurologiques.

Caractéristiques

L'intensité des céphalées est habituellement graduée en trois niveaux : forte, modérée et faible. Elles peuvent être continues, avec des renforcements paroxystiques, pulsatiles, en casque et à type de serrement. Elles peuvent être aggravées par l'activité physique ou calmées par le sommeil. La durée peut être brève, quelques minutes, se poursuivre plusieurs jours, voire être continue.

Contexte et facteurs favorisants

Certaines céphalées peuvent être favorisées par différents facteurs comme l'activité physique intense, le stress, la fatigue scolaire, certains aliments, le jeûne. Il peut exister des prodromes à type de fatigue, bâillements, troubles du comportement, vertiges ou des signes associés à type de photo- et/ou phonophobie, pâleur, nausées ou vomissements. Tous ces éléments sont évocateurs de migraine. L'existence d'une fièvre est importante à prendre en compte. Elle peut être la cause de la céphalée ou faire évoquer une méningite, un abcès ou une sinusite.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Devant toute suspicion de céphalées secondaires, une imagerie cérébrale est indispensable pour rechercher un processus expansif, un abcès ou une malformation vasculaire. La ponction lombaire doit être faite devant la possibilité d'une méningite ou d'une encéphalite. Il n'y a pas d'indication à faire des examens complémentaires devant des céphalées primaires. L'électroencéphalogramme (EEG) n'a pas d'intérêt, excepté dans les rares cas d'accès de migraines basilaires, confusionnelles ou avec auras prolongées, durant lesquels il existe des altérations lentes transitoires qui sont l'expression de la composante neuronale de l'aura. La difficulté est de poser l'indication d'une imagerie cérébrale devant une céphalée atypique. Cela dépend de l'expérience du praticien. Devant toute situation de doute, surtout devant un premier accès, un changement de type de céphalées, des anomalies neurologiques associées et si le patient est jeune (< 6 ans), un scanner cérébral sans injection doit être pratiqué au minimum.

MIGRAINES ET ÉQUIVALENTS

Pathogénie

Les deux dernières décennies ont vu une évolution importante des connaissances concernant les mécanismes de la migraine. Les travaux pionniers de Wolff et coll. en 1953 avaient élaboré une « théorie vasculaire » [26]. Ces auteurs postulaient qu'une vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens provoquait un hypodébit et une hypoxie cérébrale à l'origine des signes neurologiques déficitaires de l'aura. Puis une hyperémie réactive provoquait une vasodilatation avec étirement des parois et stimulation des terminaisons sensitives à l'origine de la douleur. Mais il a été montré que l'hypodébit persistait après l'aura et que les céphalées apparaissaient avant l'hyperémie.

Les nouvelles technologies de mesure de débits sanguins cérébraux régionaux ont permis d'élaborer une « théorie neuronale primitive ». Cette théorie, dominante actuellement, considère la migraine comme une hypersensibilité héréditaire du système trigémino-vasculaire. Une variété de phénomènes corticaux, thalamiques ou hypothalamiques stimule le locus coeruleus et les noyaux du raphé dorsal dans le tronc cérébral qui projettent en retour sur le cortex par des voies noradrénergiques ou sérotoninergiques. Cette rétrostimulation corticale provoque une vague de dépolarisation neuronale (*spreading depression of Leao*) [18] qui se propage le plus souvent à partir du cortex occipital, entraîne les symptômes de l'aura et libère des substances qui activent les terminaisons trigéminales. Ces terminaisons contiennent de la substance P, du *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) et d'autres polypeptides qui vont provoquer une inflammation neurogénique périvasculaire. Cette inflammation aurait un rôle dans la persistance de la céphalée. Il y aurait également un dysfonctionnement initial de certaines structures du tronc cérébral, comme la substance grise périaqueducale qui entraînerait un trouble du filtrage les influx sensitifs et sensoriels. Ainsi seraient expliqués la photophobie, la phonophobie (un influx visuel ou auditif usuel devient alors désagréable) et le caractère pulsatile des céphalées migraineuses. Les prodromes à type de modifications comportementales, de bâillements, de vertiges témoignent d'une perturbation du tronc cérébral. La migraine serait une céphalée « plus » associée à d'autres symptômes.

Migraine sans aura

C'est la forme la plus fréquente (85 p. 100) de toutes les migraines. Il existe fréquemment des prodromes à type d'irritabilité, bâillement, faim ou soif. Les principaux aspects cliniques sont reportés dans le tableau 14-I

Tableau 14-I. – Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'ICHD-II.

A	Au moins cinq crises répondant aux critères B à D
B	Crise d'une durée de 1 à 72 heures
C	La céphalée présente au moins deux des caractéristiques suivantes : – localisation unilatérale mais peut être bilatérale, fronto-temporale – pulsatile – intensité modérée ou sévère – aggravation par l'activité physique de routine
D	Durant la céphalée, au moins une des caractéristiques suivantes : – nausées et/ou vomissements – photophobie et/ou phonophobie
E	Exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique et neurologique, et éventuellement par des examens complémentaires, d'une maladie organique pouvant être la cause de céphalées

(critères ICHD-II). Ces critères ont une bonne spécificité (90 p. 100), mais une mauvaise sensibilité (30 p. 100). La durée peut être plus courte, les céphalées sont parfois occipitales. Enfin d'autres signes évocateurs de migraines sont souvent retrouvés, surtout chez le plus jeune enfant comme la pâleur, les douleurs abdominales, l'arrêt d'activité, les nausées ou vomissements, le sommeil réparateur. Ces signes cliniques essentiels ne sont pas inclus dans les critères internationaux. Les antécédents familiaux, retrouvés au moins dans 50 p. 100 des cas, sont importants à prendre en compte.

Migraine avec aura

Environ 20 p. 100 des enfants signalent des symptômes visuels progressifs, avant ou au début des céphalées. Il s'agit de points, de taches ou de lignes brisées lumineux qui apparaissent le plus souvent dans un hémichamp visuel, suivis d'un scotome central. Il peut y avoir une distorsion de la vision (micro- ou macropsie) réalisant le « syndrome d'Alice au pays des merveilles ». La durée des signes de l'aura est d'au mois 5 minutes et ne dépasse habituellement pas 60 minutes selon ICHD-II. L'enfant, de façon relativement spécifique, peut faire des migraines prolongées, pouvant durer plusieurs heures, avec hémiparésie, hémiparesthésie et parfois aphasie et disparaissant avec le sommeil nocturne. La céphalée, qui est le plus souvent de type migraineuse, se superpose ou suit les symptômes de l'aura, mais il peut exister des auras non suivies de céphalées.

Autres types de migraine avec aura atypique

Migraine basilaire

Les migraines dont les symptômes de l'aura indiquent un dysfonctionnement prédominant du tronc cérébral et éventuellement des lobes occipitaux sont dénommées migraines basilaires. Les troubles visuels sont inconstants, identiques à ceux de la migraine ophtalmique, mais sont souvent bilatéraux. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont la diplopie, les vertiges, l'ataxie, la dysarthrie, la somnolence, les nausées ou vomissements. Les céphalées sont constantes. La durée de l'aura est moins de 1 heure.

Migraine confusionnelle

Dans ce type de migraine, non reconnue par l'ICHD-II et assez spécifique à l'enfant, le dysfonctionnement est bi-hémisphérique avec à l'EEG des altérations lentes bilatérales diffuses. Les signes cliniques associent une confusion avec parfois une agitation ou une somnolence. Il existe très souvent une pâleur, des vomissements et constamment des céphalées intenses. L'accès dure moins de 24 heures. Les formes mineures peuvent se limiter à un enfant qui s'endort assez brutalement à l'école et qu'on a du mal à réveiller pendant quelques heures. Les formes les plus marquées sont parfois dues à un petit traumatisme crânien sans perte de conscience, provoqué par exemple par un coup de ballon (migraine du footballeur) ou une chute : après un intervalle libre de quelques minutes ou heures, l'enfant devient pâle, il vomit et a des céphalées [16]. Il peut y avoir des troubles de conscience et un scanner cérébral est indispensable pour éliminer un hématome extradural.

Vomissements cycliques

Il s'agit d'enfants entre 5 et 10 ans présentant des accès de vomissements (plus de 4 par heure pendant 24 à 48 heures selon l'ICHD-II), pouvant entraîner un état de déshydratation.

Migraine abdominale

Il s'agit également d'enfants entre 5 et 10 ans présentant des accès de douleurs abdominales récurrentes, le plus souvent localisées à la partie supérieure de l'abdomen, avec pâleur et vomissements durant 1 à 72 heures. Il n'y a pas de céphalées au début de l'affection, mais elles vont apparaître plus tard quand l'enfant sera plus âgé. On retrouve souvent des antécédents familiaux de migraines. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. L'évolution se fait souvent vers des migraines typiques [19].

Vertige paroxystique bénin

Des enfants, âgés d'environ 18 mois, présentent brutalement un trouble de l'équilibre durant quelques minutes et doivent s'accrocher à une table ou à un adulte pour ne pas tomber. Il existe parfois un nystagmus. L'enfant exprime parfois la sensation de rotation. Les accès peuvent être regroupés sur quelques semaines [9].

Migraine ophtalmoplégique

Ces patients présentent des céphalées prolongées de plusieurs jours, souvent unilatérales, suivies de diplopie en rapport essentiellement avec une paralysie du III homolatéral avec ptosis et parfois atteinte du IV et du VI. Il peut exister une mydriase. La récupération se fait en 4 à 6 semaines et peut être incomplète s'il y a plusieurs accès. Il est indispensable d'éliminer une lésion parasellaire ou une inflammation granulomateuse de l'orbite (syndrome de Tolosa-Hunt).

Migraine hémiplégique familiale (MHF)

Il s'agit d'une variante rare de migraine avec aura et accès d'hémiplégie accompagnés parfois de confusion

ou d'aphasie. La durée de l'accès varie de 1 heure à plusieurs jours. Il peut exister, surtout chez le jeune enfant, des épisodes confusionnels avec agitation, à début brusque et qui peuvent durer plusieurs jours. L'EEG est très lent de façon bilatérale durant l'épisode. On retrouve toujours une histoire familiale, avec une transmission autosomique dominante. Il peut exister des signes neurologiques permanents à type de syndrome cérébelleux modéré. Chez ces patients, on retrouve parfois une mutation sur un gène codant une sous-unité d'un canal calcique, sur le chromosome 19 [17]. Une mutation en 1q23 codant une ATPase Na^+/K^+ est plus rarement retrouvée, souvent associée à une épilepsie. Un troisième gène à l'origine de MHF a été récemment identifié en 2q24, impliquant SCN1.

CÉPHALÉES DE TENSION

Dans leur forme épisodique, elles sont, chez l'enfant, moins fréquentes que les migraines. Les patients présentent des accès de 30 minutes à plusieurs jours de céphalées à type de tension ou de pression sur le scalp, d'intensité faible à modérée, qui ne s'aggravent pas à l'effort physique. Il n'y a jamais de nausées, mais il peut exister une photo- ou une phonophobie (Tableau 14-II). Elles peuvent être associées particulièrement à un état anxieux ou dépressif.

La pathogénie de ces céphalées est encore incertaine. Le modèle le plus fréquemment admis considère qu'une augmentation de la tension des muscles péricrâniens prolongée, parfois objectivée par la palpation, va entraîner une sensibilisation de certaines structures cérébrales, notamment au niveau de la substance grise périaqueducale. Cette sensibilisation se fait par le biais de neurotransmetteurs ou neuromodulateurs comme l'oxyde nitrique (NO), le CGRP, la substance P, le neuropeptide Y, le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP). Certaines de ces substances interviennent dans la pathogénie de la migraine. Il existe un chevauchement au niveau des structures et molécules impliquées dans ces deux types de céphalées.

TABLEAU 14-II. – Critères diagnostiques de céphalée de tension selon l'ICHD-II.

A	Au moins dix épisodes répondant aux critères B à D
B	Céphalée d'une durée variant entre 30 minutes et 7 jours
C	La céphalée présente au moins deux des caractéristiques suivantes : – localisation bilatérale – sensation de pression (non pulsatile) – intensité légère ou modérée – aucune aggravation par l'activité physique
D	Les deux caractéristiques suivantes : – ni nausées, ni vomissements – ni photophobie, ni phonophobie ou simplement l'un des deux
E	Exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique et neurologique, et éventuellement par des examens complémentaires, d'une maladie organique pouvant être la cause de céphalées

CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES (NON PROGRESSIVES)

Elles peuvent être quotidiennes d'emblée ou après des accès épisodiques. On parle de céphalées chroniques quotidiennes lorsque les accès durent au moins 4 heures et surviennent plus de 15 jours par mois pendant au moins 3 mois. La prévalence est de 2 à 4 p. 100 des adolescents qui sont souvent pris en charge par des centres spécialisés car elles peuvent être très invalidantes, entraînant un absentéisme scolaire significatif. Ces enfants ont une comorbidité psychiatrique fréquente (troubles de l'humeur ou anxiété) et souvent des troubles du sommeil. Plusieurs formes ont été décrites avec des physiopathologies différentes [12, 22]. Il peut s'agir d'un état migraineux prolongé de novo, de migraines transformées, d'abord épisodiques puis chroniques, ou de céphalées de tension épisodiques qui deviennent quotidiennes ou enfin, plus rarement, d'une hémicrânie continue très souvent sensible à l'indométacine. Les céphalées induites par les médicaments peuvent prendre cet aspect lorsque les antalgiques ou triptans sont utilisés plusieurs jours par semaine de façon régulière sur plusieurs mois.

CÉPHALÉES DE DURÉE BRÈVE

Sous ce terme sont regroupés différents types de céphalées très peu fréquents chez l'enfant.

Algies vasculaires de la face

La douleur est très intense, strictement unilatérale, dans la région orbitale, associée à un larmoiement, une injection conjonctivale et parfois une rhinorrée. Elle dure de 30 à 60 minutes et peut se répéter plusieurs fois par jour, pendant plusieurs semaines aux mêmes heures, suivie de périodes d'accalmie parfois prolongées. Les accès prolongés peuvent être suivis d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner transitoire. Ces algies sont habituellement idiopathiques, mais il faut rechercher une lésion hypothalamique ou du tronc cérébral.

Névralgie du trijumeau

Elle se manifeste par une douleur brutale, fulgurante, en éclair, unilatérale, dans le territoire du nerf trijumeau, généralement déclenchée par un simple stimulus sur une *trigger zone*. La douleur est souvent pluriquotidienne. Chez l'adulte, la cause en est fréquemment une irritation externe du ganglion de Gasser. Chez l'enfant, il faut rechercher un processus expansif du tronc cérébral ou de la fosse postérieure.

Short-lasting unilateral neuralgiform pain with conjunctival injection and tearing (SCUNT)

La douleur est très brève (moins de 1 min) et peut se répéter plusieurs centaines de fois par jour dans le territoire de la branche ophtalmique supérieure. Les signes dysautonomiques sont prépondérants.

CÉPHALÉES SECONDAIRES

Céphalées d'installation aiguë ou subaiguë

Fièvre

La fièvre peut en elle-même donner mal à la tête, probablement par augmentation du débit sanguin cérébral entraînant une distension des vaisseaux, mais une ponction lombaire (PL) devra être effectuée devant toute suspicion de méningite ou encéphalite. Un accès de migraine peut parfois entraîner une poussée fébrile.

Hémorragie sous-arachnoïdienne

C'est la céphalée d'installation la plus brutale, le plus souvent instantanée ou en quelques secondes. L'intensité est habituellement très sévère, mais peut être modérée. La nuque est presque constamment raide. Il peut exister des troubles de conscience et des signes neurologiques de localisation. Cette étiologie est très exceptionnelle chez l'enfant. Le diagnostic est obtenu par un scanner sans injection pour objectiver l'hémorragie, puis par une angio-IRM pour détecter la malformation vasculaire.

Abcès cérébral

Le pic d'incidence des abcès cérébraux se situe entre 4 et 7 ans. Ils peuvent être secondaires à une malformation cardiaque avec shunt droite-gauche ou une à sinusite. La fièvre n'est pas toujours présente. L'association de céphalées avec des signes neurologiques de localisation (souvent subtils, comme un syndrome frontal) doit faire évoquer l'abcès cérébral.

Sinusites aiguës

Les sinusites aiguës sont associées à des signes otorhinolaryngologiques habituellement typiques. Elles peuvent entraîner des céphalées, soit par sensibilisation des structures sensitives locales, soit plus rarement par le biais d'une thrombophlébite cérébrale secondaire.

Phéochromocytome

Il s'agit d'une tumeur rare qui sécrète de l'adrénaline ou de la noradrénaline et entraîne une hypertension importante et brutale, à l'origine de céphalées intenses (alors qu'une hypertension modérée et continue ne provoque pas de maux de tête). Les céphalées sont habituellement pulsatiles, avec palpitations, sueurs, nausées et durent moins d'une heure.

Céphalées d'installation progressive

Chez l'enfant, les tumeurs de la fosse postérieure sont au centre des préoccupations devant une céphalée qui s'installe sur plusieurs semaines ou mois, surtout s'il existe des vomissements matinaux et des signes d'atteinte du tronc cérébral. Mais d'autres étiologies sont possibles comme l'hydrocéphalie, certaines malformations de la charnière craniocervicale ou l'hypertension intracrânienne idiopathique.

Hydrocéphalie

Les causes sont multiples et réparties en deux groupes selon le lieu de blocage du liquide céphalorachidien (LCR), avant ou après les foramens de Magendie et Luschka : communicantes, dues à une atteinte des citernes de la base ou des espaces arachnoïdiens (méningites, malformation de Chiari ou hydrocéphalie externe) ou non communicantes (tumeurs, sténose de l'aqueduc de Sylvius, malformation de Dandy-Walker). Les symptômes, à type de céphalées, vomissements, somnolence et œdème au fond d'œil, se manifestent à l'occasion soit d'une hydrocéphalie aiguë, soit d'une décompensation d'une hydrocéphalie ancienne.

Kyste colloïde du III^{e} ventricule

Il peut provoquer des blocages intermittents du LCR au niveau des trous de Monro et provoquer des accès de céphalées qui peuvent être confondus avec des migraines [2].

Malformation de Chiari

La malformation de Chiari consiste en une descente des amygdales cérébelleuses au-dessous du niveau du foramen magnum. Tous les patients qui ont une herniation de plus de 12 mm et 50 p. 100 des patients qui ont une herniation entre 5 et 12 mm ont des signes cliniques. Il s'agit essentiellement de céphalées et de douleurs de la nuque avec parfois des troubles de la marche, sensitifs, des paires crâniennes. Cette malformation est associée à une syringomyélie cervicale dans 40 p. 100 des cas.

Hypertension intracrânienne bénigne ou idiopathique (HICB)

L'hypertension intracrânienne (HIC) idiopathique ou primitive survient à tout âge. Le terme « HIC idiopathique » est préféré à l'ancien terme « HIC bénigne », car il existe un risque d'atteinte visuelle sévère en rapport avec une neuropathie optique ischémique, qui rend cette affection potentiellement grave [10]. Les signes cliniques sont ceux de l'HIC : céphalées quotidiennes aggravées par la toux ; la position penchée en avant, l'irritabilité et le signe du coucher de soleil se voient plutôt chez le nourrisson. La paralysie du VI est plus tardive et peut entraîner une diplopie. Vertiges, photophobie, points ou taches noirs, vision floue ou épisodes d'amaurose, baisse de l'acuité visuelle, ronflement, sifflements pulsatiles sont aussi rapportés [3]. Le sex-ratio est de 1 chez l'enfant, sauf à l'adolescence où les filles sont plus souvent atteintes. L'obésité est plus fréquemment présente dans cette tranche d'âge. Le fond d'œil retrouve un œdème papillaire bilatéral. Le champ visuel est le plus souvent normal, ou il peut exister un élargissement de la tache aveugle dans les formes anciennes. La mesure de l'acuité visuelle doit être systématique et répétée. L'IRM cérébrale, de la moelle et des nerfs optiques, doit être demandée. Elle est le plus souvent normale mais plusieurs anomalies minimes peuvent être retrouvées : tortuosité verticale du nerf optique et distension de la gaine péri-optique [3] ; anomalie du flux artériel et veineux cérébral en angio-IRM [4] ; rétrécissement du sinus transverse ; diminution de la taille de la strie osseuse en regard du sinus transverse responsable d'une sténose extrinsèque de celui-ci ; vacuité de la selle turcique. Ces signes mineurs sont de bons marqueurs de l'augmentation de la pression intracrânienne. La biochimie du LCR doit être normale. La prise de pression du LCR permet d'éta-

blir le diagnostic. Elle est réalisée en décubitus latéral. La pression normale est inférieure à 20 cm d'eau [5].

La physiopathologie de l'HIC idiopathique est inconnue. Les modèles théoriques proposent que l'HIC résulte d'une augmentation du volume sanguin intracérébral, d'une diminution de la résorption du LCR ou d'un œdème cérébral diffus [4]. Le marqueur diagnostic le plus fiable et le plus constant est une augmentation de la pression veineuse intracérébrale, dont la mesure est invasive et rarement réalisée. Les causes favorisantes d'HIC idiopathique sont répertoriées dans le Tableau 14-III. L'exploration attentive des sinus veineux est indispensable car les thromboses veineuses peuvent donner un tableau d'HIC idiopathique et nécessitent une prise en charge urgente [7]. Des formes asymptomatiques ont été rapportées, avec une bonne évolution sous traitement médical [5].

Le traitement dépend du pronostic visuel et de la cause. Aucune étude contrôlée n'est disponible ce jour. L'acétazolamide (20 mg/kg/j en 2 prises) permet de réduire la production de LCR, c'est le traitement le plus employé. Le furosémide (1 mg/kg/j) est moins employé. Une corticothérapie courte peut être instaurée, mais des cas d'aggravation ont été décrits [3]. Les mesures en faveur de la perte de poids chez les obèses sont indispensables. En cas de résistance au traitement de première ligne, plusieurs options peuvent être envisagées en cas de complication visuelle :

– fenestration chirurgicale du nerf optique ;

– dérivation ventriculo-péritonéale ou lombo-péritonéale ;

– pause d'un stent endoluminal dans le sinus latéral en cas de mise en évidence d'une sténose de celui-ci.

La surveillance est essentiellement clinique et ophtalmologique : examen clinique et neurologique régulier, fond d'œil, acuité visuelle, champ visuel. Les complications ophtalmologiques ne concernent qu'une minorité de patients (4 à 31 p. 100 de séquelles selon les séries) mais peuvent survenir de façon assez brutale. La surveillance ophtalmologique des enfants ayant une HIC idiopathique est donc indispensable.

Tableau 14-III. – Causes favorisantes possibles d'HIC idiopathiques.

Médicaments
Corticoïdes
Tétracyclines et dérivés
Contraception orale
Vitamine A
Acide nalidixique
Nitrofurantoïne
Sulphasalazine
Phénothiazines
GH
Danazole
Tamoxifène
Indométacid et dérivés
Rofecoxib
Lithium
Cimétidine
Maladies générales
Anémie ferriprive, anémie hémolytique
Syndrome de Guillain-Barré
Leucémie
Lymphome malin non hodgkinien
Otite/sinusite chronique
Maladie de Behçet
Syndrome des antiphospholipides
Déficit en antithrombine III
Lupus systémique
Autre maladie de système
Anomalie métabolique/endocrinienne
Hypothyroïdie (initiation du traitement)
Hyperthyroïdie
Hypoparathyroïdie
Insuffisance hypophysaire
Syndrome de Cushing
Hypophosphatasie
Syndrome d'Allagille
Syndrome des ovaires polykystiques
Cystinose
Transplantation rénale
Obésité
Grossesse
Menstruations
Autres
Anomalies de la voûte crânienne

Hypotension de LCR

Les céphalées après PL, favorisées par l'orthostatisme, sont dues à une fuite de LCR à travers la dure-mère. Elles peuvent être très intenses, avec parfois atteinte oculomotrice. Elles apparaissent soit immédiatement après la PL, soit les jours qui suivent et s'observent surtout chez les enfants plus grands. Les céphalées par hypotension de LCR peuvent être dues à un drainage excessif d'un shunt ventriculo-péritonéal. On peut observer à l'IRM une prise de contraste au niveau des méninges par le gadolinium, en rapport avec une vasodilatation des artérioles du tissu interstitiel de la dure-mère. Il peut exister une pléiocytose et une descente transitoire des amygdales cérébelleuses.

Sinusites chroniques et causes oculaires

Les céphalées par accès ou chroniques sont souvent attribuées à de telles causes et presque toujours de façon abusive [11]. Environ 60 p. 100 des patients migraineux suspectent à tort la responsabilité d'une sinusite. Le tableau clinique de la sinusite aiguë est évident, alors que celui de la sinusite chronique (plus de 12 semaines) est plus subtil. Il existe presque toujours une congestion nasale. Les troubles de réfraction ou les dysphories peuvent entraîner des céphalées de tension. Les névrites optiques sont souvent associées à des douleurs rétro-orbitaires, avant la baisse de l'acuité visuelle. Les inflammations périorbitaires sont rares chez l'enfant.

TRAITEMENTS DES CÉPHALÉES PRIMAIRES

Traitements non médicamenteux

Rassurer la famille et l'enfant sur l'absence de lésion sous-jacente est une phase essentielle. La pratique d'un scanner cérébral sans injection peut être nécessaire en cas de doute persistant. Durant l'accès de migraine, il est souhaitable de mettre l'enfant au repos, voire de le

faire dormir quand c'est possible. Entre les accès, il faut conseiller, lors des périodes de céphalées fréquentes, une vie régulière (exercices physiques pas trop importants, sommeil régulier et temps de repos), et éviter les facteurs déclenchants parfois individualisés. Les psychothérapies ou la relaxation peuvent être indiquées chez des patients particulièrement anxieux ou déprimés [14]. Leur efficacité serait équivalente à celle des traitements médicamenteux, mais leur mise en place, par des professionnels entraînés à ce type de pathologie, est souvent plus compliquée en dehors des centres antidouleur. L'acupuncture, la chiropraxie ou la mésothérapie n'ont pas prouvé leur efficacité.

Traitements médicamenteux

Le traitement donné en aigu a pour but d'arrêter l'accès céphalalgique. Le traitement préventif ou de fond est destiné à réduire la fréquence, la durée et la sévérité des accès. Il est nécessaire parfois d'utiliser les deux approches chez un même patient surtout lorsque les accès sont fréquents, pour éviter les prises trop répétées d'antalgiques [23]. La plupart des recommandations sous-jacentes sont anecdotiques, car il existe peu d'études fiables sur l'efficacité de ces médicaments chez l'enfant et le traitement préventif est très mal codifié, alors qu'il est assez fréquemment indispensable.

Traitement d'accès

Une intervention précoce peut éviter l'escalade et accroître l'efficacité du traitement. Le choix de la molécule va dépendre de l'intensité et de la fréquence des accès, des symptômes associés (vomissements), de la réponse aux traitements antérieurs. Il faut éviter l'acide acétylsalicylique avant l'âge de 15 ans du fait du risque potentiel de syndrome de Reye. Le paracétamol (15 mg/kg) est la molécule la plus utilisée mais l'ibuprofène (10 mg/kg) est considéré comme plus efficace [13] (Tableau 14-IV). En cas de nausées et vomissements, on peut associer du métoclopramide ou plus facilement utiliser la voie rectale avec du diclofénac. En cas d'échec, on peut proposer des triptans, notamment sous forme de spray nasal d'Imigrane® [21, 24] dont l'efficacité et la tolérance ont été bien étudiées chez l'adolescent. Les triptans sont une classe de molécules qui ont une activité spécifique sur la migraine par leur action agoniste sur les récepteurs centraux et périphériques 5-HT_1. Le spray de dihydroergotamine est moins bien supporté. Il faut éviter de prendre des antalgiques ou des triptans plus de 3 jours par semaine pendant plusieurs mois pour éviter l'apparition de céphalées chroniques liées à l'abus de ces médicaments.

En cas d'accès persistants de migraines ou céphalées de tension pendant plusieurs jours, on peut proposer, au cours d'une hospitalisation, une perfusion quotidienne pendant 4 heures, 3 à 5 jours successifs, de 20 à 50 mg d'amitriptyline.

Traitement de fond

Il est indiqué lorsque, malgré les traitements d'accès, la migraine reste invalidante, avec plus d'un accès suffisamment intense par semaine. Les principaux médicaments de traitement de fond sont la dihydroergotamine, le pizotifène, les β-bloqueurs (surtout le propranolol), l'oxétorone, la flunarizine, l'amitriptyline et certains antiépileptiques. Le choix est fonction de l'efficacité, de la tolérance et d'une éventuelle comorbidité. Les doses doivent être augmentées progressivement jusqu'à l'effet thérapeutique (Tableau 14-V) et la durée des cures doit être d'au moins 3 mois. Ces cures seront prolongées ou répétées en fonction de l'évolution. L'intérêt de l'association de plusieurs antimigraineux de fond n'est pas reconnu. Tous ces médicaments ne rentrent pas actuellement dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la migraine de l'enfant.

Parmi les β-*bloqueurs*, le propranolol est la molécule la plus utilisée. Son mécanisme d'action est complexe, à la fois lié à une activité antisérotoninergique et une diminution de la libération de la noradrénaline. Les effets secondaires principaux sont la fatigue, l'insomnie, les cauchemars, la tendance dépressive, la diminution de la tolérance à l'exercice pour les sportifs. Les contre-indications sont l'asthme, l'insuffisance cardiaque, le phénomène de Raynaud et le diabète insulinodépendant. Le *pizotifène* est un dérivé tricyclique possédant une activité antisérotoninergique, antihistaminique, calcium-inhibitrice. Il peut entraîner de la somnolence et une prise de poids. L'*amitriptyline* est un antidépresseur tricyclique qui a en outre une activité antimigraineuse à des doses plus faibles que celles employées pour la dépression. Il peut entraîner de la fatigue, une prise de poids et une sécheresse de la bouche. La *dihydroergotamine* en traitement de fond agit probablement par le biais d'une activité complexe sur les récepteurs sérotoninergiques. La galénique est adaptée aux différents âges et deux prises par jour

Tableau 14-IV. – Traitement de la crise.

Agent	*Voie*	*Posologie/ prise*	*Posologie maximale 24 h*
Ibuprofène sirop	PO	10 mg/kg	3 à 4 prises 25-50 mg/kg
Acide acétylsalicylique	PO	10-15 mg/kg	60 mg/kg
Paracétamol	PO Rectale	15 mg/kg 30 mg/kg	60 mg/kg
Diclofénac	Rectale	1 mg/kg	3 mg/kg
Sumatriptan	Nasale	1 spray	2 sprays

Tableau 14-V. – Traitement de fond.

Agent	*Voie*	*Posologie 24 h*
Dihydroergotamine	PO	0,2 mg/kg
Propranolol	PO	1-2 mg/kg
Pizotifène	PO	5 à 10 mg
Oxétorone	PO	30 à 60 mg
Flunarizine	PO	5 mg
Amitriptyline	PO	10-50 mg
Topiramate	PO	1 à 2 mg/kg

sont le plus souvent suffisantes. Cette molécule peut être proposée en première intention car elle a la tolérance la meilleure et peut être utilisée de façon très prolongée. Elle sera moins efficace sur des migraines qui ont déjà résisté à d'autres traitements de fond. Elle ne provoque pas d'ergotisme lorsqu'elle est prescrite seule. L'association avec les macrolides et les triptans est contre-indiquée. La *flunarizine* est une molécule antagoniste des récepteurs calciques. Elle a montré son efficacité dans plusieurs études contrôlées en double aveugle. L'effet secondaire principal est la somnolence. L'*oxétorone* est une molécule antisérotoninergique qui entraîne de la somnolence en début de traitement. Elle est donnée en une prise le soir. Le topiramate est une molécule antiépileptique dont le mécanisme d'action n'est pas déterminé. Elle peut être proposée chez les patients résistants, à des doses inférieures à celles proposées pour l'épilepsie. L'introduction doit être très progressive. On peut observer une somnolence, une apathie, une perte de poids. Cette molécule est contre-indiquée en cas de lithiase rénale.

Dans les céphalées de tension ou mixtes (associant des migraines et des céphalées de tension), l'*amitriptyline* peut avoir une bonne efficacité du fait de l'association d'un effet antalgique et antidépresseur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children. Br Med J, 1994, *309* : 765-769.
2. Aronica PA, Ahdab-Barmada M, Rozin L, Wecht CH. Sudden death in an adolescent boy due to a colloid cyst of the third ventricle. Am J Forensic Med Pathol, 1998, *19* : 119-122.
3. Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. Lancet Neurol, 2006, *5* : 433-442.
4. Bateman G. Vascular hydraulics associated with diopathic and secondary intracranial hypertension. Am J Neuroradiol, 2002, *23* : 1180-1186.
5. Bassan H, Berkner L, Stolovitch C, Kesler A. Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in children. Acta Neurol Scand, 2008, *118* : 251-255.
6. Bille B. Migraine in school children. Acta Pediatr Scand, 1962, *136 (Suppl.)* : 1-151.
7. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. Neurology, 1999, *53* : 1537-1542.
8. Cariou C, Walus I, Touniaire B et al. Épidémiologie de la migraine chez l'enfant âgé de 5 à 12 ans scolarisé à Paris (résultats préliminaires). Association ATDE, Direction Générale de la Santé, Paris, 1999, 7e Journée, La douleur de l'enfant. Quelles réponses ?
9. Davidoff RA. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *In* : S Gilman, GW Goldstein, SG Waxman. San Diego, Arbor, 2000.
10. Friedman D, Jacobson D. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. Neurology, 2004, *59* : 1492-1499.
11. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Intracranial complications of sinusitis : a pediatric series. Am J Rhinol, 1998, *12* : 173-178.
12. Gladstein J, Holden EW. Chronic daily headache in children and adolescents : a 2-year prospective study. Headache, 1996, *36* : 349-351.
13. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children : a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. Neurology, 1997, *48* : 103-107.
14. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine : an exploratory meta-analysis. Pain, 1995, *60* : 239-256.
15. International Headache Society. The international classification of headache disorders. Cephalalgia, 2004, *24 (Suppl. 1).*
16. Jan MM, Camfield PR, Gordon K, Camfield CS. Vomiting after mild head injury is related to migraine. J Pediatr, 1997, *130* : 134-137.
17. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. Lancet, 2002, *359* : 258.
18. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia, 2001, *21* : 757-760.
19. Lundberg PO. Abdominal migraine. Triangle, 1978, *17* : 81-84.
20. Rhotner AD. A practical approach to headaches in children. Pediatric Annals, 1991, *20* : 200-205.
21. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. Neurology, 1999, *52* : 1507-1510.
22. Vanast WJ. New daily persistent headaches : definition of a benign syndrome. Headache, 1987, *27* : 318.
23. Winner P. Pharmacologic management of childhood migraine. Part B : Analgesics, anti-emetics, and prophylactic agents. Am Acad Neurol Annual Courses, Minneapolis, 1998.
24. Winner P, Rothner AD, Saper J et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics, 2000, *106* : 239-256.
25. Winner P, Wasiewski W, Gladstein J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. Headache, 1997, *37* : 545-548.
26. Wolff HG, Tunis MM, Goodpell H. Evidence of tissue damage and changes to pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type. Arch Intern Med, 1953, *92* : 478-485.

MOUVEMENTS ANORMAUX PAROXYSTIQUES NON ÉPILEPTIQUES

D. DOUMMAR

Les mouvements anormaux paroxystiques non épileptiques sont fréquemment observés chez l'enfant. Il s'agit d'accès intermittents de mouvements anormaux de durée variable, de quelques secondes à quelques heures, l'enfant étant asymptomatique entre les accès. Leur diagnostic est souvent délicat, reposant sur un interrogatoire précis, et leur visualisation par la vidéo parentale ou EEG-vidéo ; le diagnostic différentiel principal est souvent celui de crises épileptiques.

TICS

Ils touchent environ 10 p. 100 des enfants. Ce sont des mouvements brusques, rapides, involontaires, brefs, intermittents, répétés, non adaptés au contexte, reproduisant parfois une séquence gestuelle, temporairement contrôlés par la volonté.

On distingue les tics moteurs banals, les tics du syndrome de Gilles De La Tourette et des tics secondaires.

Tics moteurs banals

Ce sont les plus fréquents, touchant surtout les garçons anxieux, instables. Ils sont souvent peu invalidants, mais mal supportés par l'entourage. Ils évoluent favorablement

en quelques semaines (tics transitoires) ou années (tics moteurs chroniques). Ils ne justifient pas de traitement médicamenteux, mais parfois d'une aide psychologique ou de relaxation.

Syndrome de Gilles de la Tourette (STG)

Définition

Il est défini par l'association de tics moteurs polymorphes et de tics vocaux évoluant depuis plus d'un an, sans intervalle libre de plus de 3 mois. Sa prévalence est estimée à 0,1-1 p. 100. C'est une maladie chronique d'intensité et de sévérité variable, mais pouvant être à l'origine d'un handicap psychologique et/ou social significatif. L'âge moyen de début est de 7 ans (2-18 ans). Le sex-ratio est de 9 garçons pour 1 fille [43].

Les tics moteurs peuvent être simples (p. ex. clignements des paupières) ou plus complexes, réalisant une séquence gestuelle dans un contexte inadapté (imitation de gestes, besoin de toucher l'autre).

Les tics vocaux peuvent être simples (reniflements, raclements de gorge, toux, cris, aboiements) ou complexes (verbalisation, coprolalie, c'est-à-dire production de propos obscènes à connotation sexuelle).

Ces tics peuvent être contenus par la volonté pendant quelques minutes, mais avec un rebond et une anxiété. Ils augmentent avec le stress, la relaxation qui suit le stress, l'émotion, diminuent avec la concentration, persistent pendant le sommeil. Ils peuvent se modifier dans le temps (passage d'un tic à l'autre). Certains, dénommés « tics sensoriels », sont précédés de pensées prémonitoires : sensations locales désagréables ou inconfortables, que le tic vient plus ou moins soulager.

Évolution

Les tics sont initialement moteurs dans 50 à 75 p. 100 des cas (visage, cou), simples puis complexes. Puis apparaissent les tics vocaux dans 12 à 30 p. 100 des cas. L'évolution est rémittente et l'intensité des tics varie ; environ deux tiers des enfants voient leurs tics s'atténuer ou disparaître à l'âge adulte [32].

Association à des troubles comorbides neuropsychiques

Elle est très fréquente : troubles obsessionnels compulsifs, un peu différents des TOC isolés (obsession à thème de symétrie, compulsions de comptage, de toucher, d'hétéro- ou auto-agressivité, de lavage, etc.) ; comportement d'automutilation (brûlure, traumatisme de l'œil, violentes secousses de la tête, etc.) ; syndrome d'hyperactivité et déficit de l'attention (parfois précédant les tics), troubles anxieux ou dépressifs. Tous ces troubles sont responsables de difficultés voire d'échec scolaire, alors que ces patients n'ont pas de trouble cognitif, d'isolement et d'inadaptabilité sociale. Ils rendent très difficile la prise en charge thérapeutique [8].

Physiopathologie

Elle reste mal connue et est probablement multifactorielle.

• **Les facteurs génétiques.** Il y environ 10 p. 100 de cas familiaux ; la concordance des tics chez des jumeaux monozygotes est de 77 p. 100 et de 10 p. 100 chez les dizygotes. Un mécanisme polygénique serait impliqué. Abelson et coll. [1] ont identifié un gène codant SLITRK1 (facteur de croissance dendritique) dans une inversion de novo du chromosome 13q chez un patient ; une mutation de ce gène n'a été retrouvée que chez trois autres patients.

• **Les facteurs neurobiologiques.** De nombreux arguments expérimentaux en imagerie fonctionnelle et en PET-scan indiquent l'implication d'un dysfonctionnement du cortex et des noyaux gris centraux. L'analyse post-mortem de trois cerveaux a révélé une diminution des interneurones GABAergiques, pouvant être le reflet d'un trouble de la migration des neurones GABAergiques.

• **Les facteurs neurochimiques.** Plusieurs auteurs évoquent une « hyperdopaminergie ». La majorité des traitements efficace sont des antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques) [25].

Traitement

Il est difficile et varie en fonction de la sévérité de l'affection. La prise en charge non médicamenteuse est à proposer avant tout ; la gravité de la gêne, des difficultés scolaires et du handicap social n'est en effet pas l'unique fait des tics, mais surtout de la présence des troubles comorbides. Il est nécessaire de les évaluer sur le plan psychopathologique afin d'en préciser la prise en charge qui sera multidisciplinaire : explication de la maladie, psychorelaxation, accompagnement et aides scolaires, psychothérapie de soutien.

Les traitements médicamenteux seront utilisés en association dans les cas invalidants et durables : leur objectif est d'avoir un contrôle satisfaisant des tics et non leur suppression complète du fait des effets indésirables de ces traitements.

La clonidine, agoniste alpha-2-adrénergique, serait pour certains efficace, mais le risque en est l'hypotension (débuter par 0,05 mg/kg le soir et augmenter progressivement jusqu'à 0,25 mg/j en moyenne) et la somnolence. Les traitements antagonistes dopaminergiques, dont les neuroleptiques, sont efficaces sur les tics : l'halopéridol, le pimozide, la rispéridone (dont les effets secondaires seraient moins fréquents) peuvent être utilisés en augmentant très progressivement les doses, mais leurs effets indésirables peuvent poser problème (sédation, prise de poids, troubles extrapyramidaux). Le traitement sera donné au long cours. L'utilisation de benzodiazépine, d'autres antagonistes dopaminergiques comme la tétrabénazine, est parfois efficace. Les troubles comorbides justifient un traitement spécifique. La ritaline a été utilisée dans le THADA, mais peut engendrer une augmentation des tics.

Enfin dans les formes sévères, la stimulation de la zone associative limbique, thalamique ou pallidale a été proposée avec un certain succès (amélioration des automutilations de 100 p. 100 et des tics de 70 p. 100) [4].

Tics secondaires

Ils sont présents dans un certain nombre d'encéphalopathies, de troubles envahissants de développement et

post-médicamenteux. Leur survenue au décours d'une infection streptoccocique fait évoquer une origine auto-immune faisant référence au «*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection*» (PANDAS) dont l'existence reste discutée. Un traitement immunomodulateur peut être envisagé [35].

DYSKINÉSIES PAROXYSTIQUES

Les dyskinésies paroxystiques se caractérisent par des accès intermittents de mouvements anormaux de type varié (dystonies, choréodystonie, choréoathétose). Elles peuvent faire évoquer des crises épileptiques, l'enregistrement EEG-vidéo permettra alors de les différencier.

La classification de Dermirkiran et Jankovik en 1995 [14] se base sur les circonstances de survenue.

• **Les dyskinésies paroxystiques kinésigéniques (DPK).** Ce sont les plus fréquentes. Elles se caractérisent par des accès de dystonie ou de choréoathétose de durée brève (quelques secondes à quelques minutes) déclenchés par le mouvement brusque. Les accès affectent les membres, de manière uni- ou bilatérale, plus rarement le tronc et la face, et sont favorisés par la surprise. Ils sont souvent précédés de prodromes à type de paresthésies. La forme typique répond aux critères diagnostiques proposés en 2004 par Bruno et coll. [6] : âge de début entre 1 et 20 ans, facteur déclenchant le mouvement brusque ou le lever, durée de moins d'une minute, absence de perte de connaissance ou de douleur pendant les accès, absence d'une maladie organique et examen neurologique normal entre les accès, efficacité de la carbamazépine ou de la phénytoïne. Il y a une prédominance masculine (ratio 4/1). La transmission est autosomique dominante à pénétrance incomplète. Il existe une hétérogénéité phénotypique inter- et intrafamiliale.

Les épisodes peuvent être pluriquotidiens, il y a une amélioration spontanée voire une disparition à l'âge adulte. Il existe parfois des antécédents personnels ou familiaux épileptiques : crises généralisée, absence, crises rolandiques. Le syndrome ICCA (*infantile convulsion with paroxysmal choreoathetosis*) associe crises infantiles bénignes dans la première année, puis survenue de DPK dans l'enfance [39].

La littérature rapporte également des cas associant DPK et migraine.

Les études en imagerie fonctionnelle et chez l'animal plaident pour une atteinte des noyaux gris. Une liaison a été mise en évidence avec la région péricentromérique du chromosome 16. Le caractère transitoire des crises, les similitudes avec certaines maladies des canaux ioniques (ataxie épisodique de type 1) sont des arguments pour une canalopathie [21]. Cependant les études génétiques n'ont pas permis à ce jour de déterminer un gène codant ou contrôlant des canaux ioniques [18].

Il existe des formes cliniques particulières difficiles à classer en l'absence de détermination génétique : certaines DPK peuvent être de durée plus longue (plusieurs minutes à heures) [5], s'associer à des crises survenant au repos, la nuit, ou à l'effort [6], répondre de façon médiocre au traitement. Enfin, 3 patients présentent des anomalies neurologiques entre les crises (myoclonies, dystonie, retard des acquisitions) [12].

Les traitements anticonvulsivants sont souvent très efficaces à faible dose (carbamazépine, phénytoïne).

Les autres dyskinésies paroxystiques sont plus rares.

• **Les dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques (DPNK).** Les accès de dystonie ou de choréoathétose sont moins fréquents, plus prolongés (quelques minutes ou plusieurs heures) parfois favorisés par le stress, le café, la fatigue. Le début peut être très précoce ou survenir à l'âge adulte. La majorité des cas sont familiaux, transmis selon un mode autosomique dominant. Deux gènes ont été identifiés. Des mutations du gène *MR-1* en 2q35 codant la protéine régulatrice de la myofibrillogenèse, impliquée dans une cascade intracellulaire de réponse au stress, ont été mises en évidence en 2004 ; l'étude des 8 familles mutées MR-1 rapportées par Bruno et coll. [7] révèle, par rapport aux 6 familles ayant le même phénotype mais non mutées, un âge de début plus précoce – de 3 mois à 12 ans –, une assez bonne réponse aux benzodiazépines, l'absence d'épilepsie, la fréquente association avec les migraines. Un autre gène, *KCNMA1*, codant un canal potassique calcium-sensible en 10q22 a été identifié dans une famille de 13 individus présentant une DPNK, une épilepsie généralisée, ou les deux [19]. Les antiépileptiques sont ici moins efficaces. La stimulation bipallidale interne a entraîné une disparition complète des accès dystoniques des formes réfractaires [47].

• **Les dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice (DPE).** Il s'agit de postures dystoniques des membres inférieurs déclenchées par l'exercice prolongé (marche ou course durant plus de 10 minutes). Les épisodes durent de quelques minutes à plusieurs heures. Il peut s'agir d'un mode de début d'une dystonie dopa-sensible ou d'une forme modérée du trouble du transport intracérébral du glucose GLUT1 (1 famille avec plusieurs membres atteints présente des DPE avec léger retard mental, parfois associées à une épilepsie) [42].

• **Les dyskinésies paroxystiques hypnogéniques.** Elles sont maintenant assimilées à des crises épileptiques, notamment dans le cadre de l'épilepsie frontale nocturne familiale [37]. La carbamazépine est efficace dans environ 70 p. 100 des cas.

• **Les dyskinésies paroxystiques secondaires dans le cadre de pathologies plus complexes.** Elles se retrouvent dans les cas de maladies métaboliques, mitochondriopathie (déficit en PDH), endocriniennes (hypothyroïdie, trouble du transport des hormones thyroïdiennes avec élévation de la T3 associé à un retard mental sévère et épilepsie par anomalie du gène *MCT8* [22], hyperparathyroïdie), trouble du transport du glucose [46], accidents vasculaires cérébraux, antécédent de traumatisme crânien, pathologies inflammatoires du système nerveux central [45].

• **Les dystonies paroxystiques d'origine médicamenteuse ou toxiques.** Certains médicaments tels que les neuroleptiques, le métoclopramide (Primpéran®), le dompéridone (Motilium®) peuvent être responsables d'accès aigus de dystonie, de posture anormale indépendamment de la dose ingérée. Le traitement repose sur

l'arrêt du médicament, l'utilisation de benzodiazépine, et éventuellement du Lepticure®. Parmi les toxiques, citons le monoxyde de carbone.

ATAXIES ÉPISODIQUES

Les ataxies épisodiques (EA) sont de transmission autosomique dominante et présentent des variabilités phénotypiques et génétiques. En 2008, des mutations ont été identifiées sur 4 gènes impliquant des canaux ioniques [26]. Six types ont été décrits (EA1 à EA6), mais les types 1 et 2 ont été documentés dans plusieurs familles :

– le *type 1 (EA1)* donne lieu à des attaques d'ataxie et de dysarthrie, durant moins de 2 minutes, souvent déclenchées par le changement brusque de position, l'émotion, la fatigue et entraînant des myokimies faciales interictales continues. Cette forme est due à une mutation du gène potassium voltage-dépendant *KCNA1* sur le chromosome 12p13 [13] ;

– le *type 2 (EA2)* est le plus fréquent [27]. Les épisodes peuvent durer plusieurs heures à plusieurs jours, s'accompagnent de vertiges, céphalées, diplopie, nausées, vomissements, nystagmus et répondent souvent à l'acétazolamide. Ils sont souvent déclenchés par la caféine, le stress, l'exercice, l'alcool, le tabac. L'âge de survenue est de 2 à 32 ans. La fréquence est de 3 à 4 fois par semaine à 1 à 2 fois par an ; entre les accès, les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter une ataxie avec nystagmus ou une dystonie. L'IRM peut montrer une atrophie vermienne. L'affection est liée à une mutation du gène *CACNA1* sur le chromosome 19p13 codant la sous-unité alpha du canal calcium voltage-dépendant. EA2 est allélique avec la migraine hémiplégique familiale et l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 (SCA6 associé à des petites expansions des répétitions CAG), où l'ataxie progressive peut présenter des fluctuations ;

– le *type 6 (EA6)* a été récemment identifié, lié à une mutation du gène *SLC1A3* affectant la recapture du glutamate. Le phénotype est celui d'une ataxie épisodique puis progressive, associée parfois à des crises épileptiques, une hémiplégie alternante et des migraines [13].

HÉMIPLÉGIE ALTERNANTE DE L'ENFANT (HA)

L'HA est une affection rare débutant dès les premiers mois de vie (avant l'âge de 18 mois) par des épisodes paroxystiques suivis de l'installation progressive de troubles chroniques. Les phénomènes paroxystiques durent quelques minutes à plusieurs jours. Les manifestations oculaires (nystagmus unilatéral ou strabisme aigu) sont les plus précoces, survenant dans les trois premiers mois (83 p. 100) ; les épisodes d'hémiplégie flasque sans signes pyramidaux avec composante dystonique d'intensité fluctuante, uni- ou bilatérale, passant parfois d'un côté à l'autre, apparaissent vers 6 mois ; des crises épileptiques sont présentes dans environ la moitié des cas (âge moyen de survenue : 6 ans). Des épisodes vasomoteurs à type de dyspnée, sueurs, fièvre peuvent apparaître. Ces attaques peuvent survenir de façon isolée ou associée, cédant volontiers après le sommeil. Les troubles chroniques associent ataxie, dystonie, choréoathétose et retard mental dans plus 90 p. 100 des cas [44].

Il existe une corrélation entre la sévérité des attaques et l'importance des troubles chroniques.

Les cas familiaux sont rares. La physiopathologie reste toujours mal comprise (dysfonctionnement des canaux ioniques ?).

Le traitement prophylactique par la flunarizine reste plus ou moins efficace, surtout sur la sévérité et la durée des épisodes hémiplégiques. Le traitement des attaques repose sur les benzodiazépines induisant le sommeil.

MYOCLONIES NON ÉPILEPTIQUES

Il s'agit de contractions musculaires brusques et involontaires. L'EEG avec électrode musculaire permettra d'en éliminer l'origine épileptique.

Les myoclonies non épileptiques peuvent être classées selon leur site d'origine : sous-corticales, réticulaires, spinales ou périphériques. Elles peuvent aussi être classées selon les signes associés. Nous envisagerons quelques étiologies.

• **Le myoclonus bénin du nourrisson.** Il consiste en des accès de sursauts ou tremblement de la tête et des épaules, voire des membres supérieurs, survenant par salves entre 1 mois et 12 mois (médiane : 6 mois) chez un nourrisson ayant un développement psychomoteur normal. L'EEG critique et intercritique est normal, éliminant les spasmes infantiles du syndrome de West. Il disparaît spontanément en quelques mois. Sa physiopathologie est inconnue [10].

• **Le myoclonus dystonia** (DYT11 de la nomenclature des dystonies primaires). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante maintenant bien identifiée, mais hétérogène sur le plan phénotypique, avec une variabilité intra- et interfamiliale et génétique. Des mutations hétérozygotes ponctuelles et des délétions dans le gène epsilon sarcoglycan en 7q21 sont retrouvées dans plus de 50 p. 100 des cas. L'affection débute dans la première décennie, soit par des myoclonies qui peuvent rester isolées, soit par une dystonie ou l'association des deux. Les myoclonies, d'origine sous-corticale, surviennent surtout lors du maintien de la posture, parfois au repos. Elles peuvent être améliorées par l'alcool, mais avec un effet rebond au décours. La dystonie touche souvent la musculature axiale et les membres inférieurs, responsable d'un trouble de la marche avec chutes, ou les membres supérieurs, responsable d'une crampe de l'écrivain [41]. Des troubles comorbides sont parfois associés (TOC, anxiété, dépression). L'évolution et l'intensité des symptômes sont variables. La dystonie peut disparaître spontanément. L'atteinte est en général peu évolutive, mais des aggravations ont été décrites à l'âge adulte. La pénétrance est variable et la transmission est soumise à l'empreinte parentale (inactivation de l'allèle transmis par la mère). Le traitement des myoclonies est difficile : benzodiazépine, anticholinergique, antiépileptiques, tétrabénazine. En cas de gêne importante chez l'adulte, la stimulation bipallidale peut être proposée [29].

• Certaines **myoclonies segmentaires** doivent faire rechercher une origine spinale.

CATAPLEXIE

Il s'agit d'une brusque résolution du tonus sans altération de la conscience. Elle peut survenir dans la narcolepsie, la maladie de Niemann-Pick C, le syndrome de Coffin-Lowry.

MYOKIMIES

Elles consistent en un frémissement vermiculaire intermittent à la surface du muscle, un battement répétitif d'une ou plusieurs unités motrices. Elles sont typiquement secondaires liées à une neuropathie (neuromyotonie du syndrome d'Isaac notamment), ou associées dans l'ataxie épisodique de type 1.

STÉRÉOTYPIES

Les stéréotypies sont des mouvements involontaires répétitifs, rythmés, sans objet, mais ressemblant à des séquences gestuelles ritualisées, touchant la tête, le tronc, ou les extrémités. Elles sont fréquentes chez les enfants ayant un trouble de la relation.

Les mouvements de lavage des mains sont très évocateurs du syndrome de Rett [45].

Certaines stéréotypies bénignes sont rapportées chez le nourrisson normal [24], souvent déclenchées par l'excitation (mouvements de battement des mains, secousses des jambes). Environ la moitié des patients présentent des troubles comorbides associés (THADA, TOC). Une histoire familiale est présente dans environ 25 p. 100 des cas, suggérant une prédisposition génétique.

MOUVEMENTS ANORMAUX D'ORIGINE OCULAIRE

Ils sont importants à reconnaître en raison de leur implication diagnostique et thérapeutique.

• **Les opsoclonies** sont des mouvements erratiques des yeux dans toutes les directions, souvent intermittents au début. Ils doivent faire évoquer le syndrome opsomyoclonique décrit par Kinsborne associé à une ataxie, des myoclonies de la face et des membres et des troubles du comportement. Chez l'enfant, il doit faire rechercher un neuroblastome que l'on retrouve dans 50 à 80 p. 100 des cas grâce à des investigations radiologiques poussées, car il est souvent de petite taille ou non sécrétant. L'évolution de ce syndrome paranéoplasique n'est souvent pas influencée par l'ablation de la tumeur.

• **Les mouvements brusques latéraux de la tête chez le nourrisson**, dont on a du mal à capter le regard et qui semble malvoyant, doivent évoquer une apraxie oculomotrice [34]. Ils permettent de pallier le défaut d'initiation des saccades. Ils peuvent être congénitaux (isolés dans le syndrome de Cogan ou avec hypoplasie cérébelleuse dans le cadre du syndrome de Joubert) ou acquis (ataxie-télangiectasie, ataxie-apraxie oculomotrice, maladie de Gaucher).

MOUVEMENTS ANORMAUX PSYCHOGÈNES

Ils sont caractérisés le plus souvent par un début aigu, un caractère polymorphe, un renforcement par la suggestion, une réduction par la distraction.

Les phénotypes sont variés : tremblement, myoclonies, pseudoparalysie avec difficulté à la marche, alors que les formes pseudodystoniques sont plus rares chez l'enfant [20].

Il convient d'être prudent avant d'affirmer la nature psychogène d'un mouvement anormal même s'il existe des facteurs psychologiques favorisants. Un trouble de la marche mal caractérisé, fluctuant, avec examen neurologique normal risque d'être étiqueté psychogène alors qu'il peut être le début d'une authentique dystonie.

MOUVEMENTS ANORMAUX PARTICULIERS DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Nouveau-né

Chez le nouveau né de quelques jours ayant des troubles de la vigilance, la sémiologie des mouvements anormaux peut orienter vers certaines maladies métaboliques : trémulations de l'acidémie méthylmalonique ou mouvements de pédalage de la leucinose.

L'hyperekplexia ou maladie des sursauts est décrite dans le chapitre traitant des neurotransmetteurs (*voir* chapitre 18, p. 634).

Nourrisson

Chez le nourrisson, certains mouvements anormaux, souvent bénins, sont importants à reconnaître de façon à ne pas multiplier les examens complémentaires.

Spasmes du sanglot

Les spasmes du sanglot surviennent chez le nourrisson entre 6 mois et 3 ans (extrêmes : premiers mois à 7 ans). C'est la cause la plus fréquente de syncope d'origine asphyxique ou par hypertonie vagale [16]. Le pic de fréquence se situe entre 12 et 18 mois.

Le diagnostic est clinique, reposant sur un interrogatoire précis : les accès sont stéréotypés, toujours précédés d'un facteur déclenchant. On distingue deux formes, basées sur la coloration de l'enfant : la « forme bleue » où, à la suite d'une colère ou contrariété, l'enfant pleure, sa phase expiratoire devient de plus en plus longue jusqu'au blocage respiratoire avec cyanose, puis perte de connaissance avec hypotonie globale, de durée brève. La « forme blanche » est déclenchée par la peur, un traumatisme ou une forte émotion : l'enfant, immédiatement ou après émission d'un cri bref, devient pâle, puis perd connaissance et tombe. Dans les deux cas, si la syncope se prolonge, une révulsion oculaire et des secousses cloniques peuvent survenir (syncopes convulsivantes). Le diagnostic différentiel est celui de crise épileptique ou de syncope d'origine cardiaque. L'évolution est variable : la répétition des crises d'un type ou plus rarement des deux types entretient un climat de grande anxiété de la famille qu'il convient de rassurer. Une prédisposition génétique

est retrouvée dans environ 20 à 35 p. 100, faisant état d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

Dystonie paroxystique d'origine médicamenteuse

Rappelons les accès aigus de dystonie, de posture anormale secondaire à la prise d'émétique donné dans le cadre d'un traitement antireflux (indépendamment de la dose pour le métoclopramide, dompéridone).

Accès de frissonnement du nourrisson ou shuddering attacks

Ils débutent entre l'âge de 3 mois et 4 ans. Ce sont des accès brefs (moins de 1 seconde à quelques secondes) de tremblement très fin de la tête et du corps, rappelant des frissons sans fièvre, pluriquotidiens sans atteinte de la conscience, déclenchés par les excitations, le stress, la frustration. Ils disparaissent spontanément en quelques mois [28].

Spasmus nutans

Il débute entre 3 et 18 mois chez un enfant ayant un bon développement psychomoteur et associe une triade symptomatique pas toujours complète au début : ballottement de la tête dans le sens horizontal ou vertical, nystagmus intermittent asymétrique, attitude penchée de la tête. Ce diagnostic ne sera retenu qu'après réalisation d'une IRM cérébrale et un électrorétinogramme de façon à éliminer respectivement une tumeur des voies optiques et une rétinopathie. C'est un syndrome bénin disparaissant spontanément entre 3 et 4 ans. La physiopathologie est mal connue [17].

Torticolis paroxystique bénin du nourrisson

Les attaques de torticolis débutent souvent le matin durant la première année de vie (souvent avant 3 mois), durent quelques heures à quelques jours. Elles sont souvent associées à une pâleur, des vomissements, une irritabilité, une ataxie. Les accès sont assez fréquents au début, de 1 à 2 par mois, puis disparaissent avant l'âge de 3 à 5 ans. Ce diagnostic ne sera retenu qu'après élimination d'une autre cause, notamment une épilepsie, une intoxication, une anomalie de la fosse postérieure par l'IRM cérébrale. On retrouve souvent des antécédents familiaux de migraine ; certains enfants développent d'ailleurs ultérieurement une migraine [40]. En 2002, une mutation dans le gène *CACNA1* a été mise en évidence chez 2 enfants dont plusieurs membres de la famille avaient une migraine hémiplégique [23].

Vertige paroxystique bénin du nourrisson

On en rapproche le vertige paroxystique bénin du nourrisson survenant entre 1 et 7 ans, durant quelques secondes à une minute. Les épisodes rotatoires à début brutal sont responsables d'une immobilisation avec essais d'agrippement, anxiété, parfois des nausées ou vomissements. Dans les antécédents familiaux, on retrouve aussi des accès de torticolis paroxystiques et des migraines. L'évolution est là aussi favorable en quelques mois ou années, avec parfois une transformation en migraine.

Syndrome de Sandifer

Ce syndrome est caractérisé par des accès paroxystiques de torticolis et de dystonie axiale de 1 à 3 minutes, en rapport avec un reflux gastro-œsophagien parfois associé à une hernie hiatale [33]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi : mouvement reflexe ou permettant de soulager la douleur du reflux ? Le traitement antireflux fait disparaître le trouble du mouvement.

Masturbation du nourrisson

Sa reconnaissance permet d'éliminer les diagnostics initiaux souvent évoqués de crise épileptique, d'accès de dystonie, de douleurs abdominales et ainsi d'éviter des examens complémentaires ou la mise sous traitement antiépileptique. L'âge moyen de survenue est 12,5 mois (2 mois à 5 ans) [36], préférentiellement chez les filles. La sémiologie comporte des accès répétés de posture en adduction serrée ou de frottement des cuisses, mouvements rythmiques du pelvis, accompagnés parfois d'une attitude lointaine, absente, d'une respiration irrégulière, d'une émission de petits bruits, de rougeur et sueurs du visage [48]. Les épisodes durent de quelques minutes à quelques heures et sont parfois suivis d'endormissement. Ils surviennent dans des phases de calme, d'ennui ou avant l'endormissement et, point important, s'arrêtent à la demande ou lors de la distraction. La vidéo de ces épisodes aide au diagnostic. Il faut rechercher une irritation vulvaire et évoquer dans certaines situations des abus sexuels. Le diagnostic d'autostimulation permet de rassurer les parents du fait de sa bénignité ; ce comportement va disparaître spontanément et ne justifie d'aucun traitement.

Trémulations

Il s'agit d'accès de tremblement du menton ou d'oscillation d'un membre chez le nouveau-né sain, souvent déclenché par un mouvement soudain, disparaissant quand on retient le membre. Bénignes, elles disparaissent en quelques semaines. Quand elles sont intenses, elles doivent faire rechercher un trouble ionique (hypocalcémie, hypoglycémie, hypomagnésémie), un syndrome de sevrage, une anoxie.

« Tonic upgaze *» ou déviation tonique du regard vers le haut*

Décrit pour la première fois en 1988 par Ouvrier, cette entité survient avant l'âge de 1 an et comporte des accès de déviation conjuguée et soutenue du regard vers le haut avec flexion compensatoire de la tête, associés à des saccades vers le bas dans l'essai de regard vers le bas.

La poursuite horizontale est normale. Les épisodes durent de quelques minutes à quelques heures, favorisés par la fatigue, la fièvre, améliorés par le sommeil. Une petite ataxie est parfois notée. Entre les crises, l'examen neurologique et les examens paracliniques sont normaux. Ce diagnostic ne peut être retenu qu'après élimination d'autres causes, notamment crises d'épilepsie, crises oculogyres ou lésion cérébrale.

En 2002, 49 patients ont été rapportés par Ouvrier [37]. La moitié d'entre eux évoluent favorablement avec disparition spontanée des accès en quelques années avant l'âge de 5 à 7 ans. Les autres présentent une ataxie, des difficultés d'apprentissage et des troubles oculomoteurs résiduels.

La physiopathologie est mal connue. Une amélioration par la L-Dopa a été rapportée chez quelques patients. Des cas familiaux ont été décrits.

Des accès bénins de déviation du regard vers le bas ont été rapportés.

Phénomène de Marcus Gunn (ou de la mâchoire à clignement)

Il est lié à une innervation aberrante entre le V moteur et le III. Il se caractérise par un ptosis congénital souvent unilatéral et une syncinésie mandibulo-palpébrale : le bébé présente des accès de rétraction de la paupière ptosée, à chaque fois qu'il ouvre sa mâchoire lors de la tétée ou, plus tard, lors de la mastication ou du sourire. Des cas familiaux on été décrits. Les cas sévères peuvent justifier d'une intervention. Le syndrome inverse est également rapporté [30].

TROUBLES DU SOMMEIL DE L'ENFANT

Syndrome des jambes sans repos

Ce syndrome survient avant 20 ans dans environ 40 p. 100 des cas. Il se caractérise comme chez l'adulte par 4 critères : 1) besoin irrésistible de bouger les jambes souvent associé à (ou peut-être provoqué par) des dysesthésies inconfortables et désagréables ; 2) soulagement lors des mouvements (marche, mouvement d'étirement, massage) ; 3) survenues ou aggravation lors de périodes de repos dans la position allongée ou assise ; 4) apparition préférentielle au moment du coucher ou la nuit, responsable de difficultés d'endormissement ou de réveils nocturnes. Chez l'enfant, on retient, en plus de ces 4 critères, au moins 2 des 3 critères suivants : troubles du sommeil, syndrome retrouvé chez un des apparentés, mise en évidence sur la polysomnographie de plus de 5 mouvements périodiques par heure de sommeil. Un déficit de l'attention et de la concentration peut être associé.

Le mécanisme physiopathologique est mal connu : rôle de dysfonctionnement du système dopaminergique, de la carence en fer ?

Il existe des formes idiopathiques avec une histoire familiale évoquant une transmission autosomique dominante (mères plus souvent atteintes que les pères), probablement hétérogène sur le plan génétique, et des formes secondaires dont la principale cause est la déplétion ferrique rarement accompagnée d'une anémie ferriprive (ferritine inférieure à 50 mg/ml). La prise en charge thérapeutique commence par le sevrage de médicaments inducteurs (neuroleptiques), le traitement par fer oral quand une carence est mise en évidence. Dans les formes modérées à sévères, un traitement par des agonistes dopaminergiques peut être envisagé [41].

Parasomnies

Elles se définissent comme l'ensemble des troubles observés pendant le sommeil alors que la quantité du sommeil est habituellement normale. Ce sont des manifestations bénignes qui peuvent parfois poser des problèmes diagnostiques avec des crises d'épilepsie quand elles sont fréquentes [31].

Troubles de l'éveil

Les *terreurs nocturnes* surviennent lors du stade IV du sommeil lent, environ 1 à 3 heures après l'endormissement, chez 1 à 3 p. 100 des enfants de moins de 15 ans (le plus souvent vers 4-5 ans). Il y aurait une prédisposition génétique. Le début de l'épisode est généralement brutal : l'enfant s'assoit les yeux grands ouverts, effrayé, il hurle, peut prononcer des paroles incohérentes, sortir de son lit, se débattre et ne pas reconnaître ses parents. Toutes tentatives pour le réveiller sont inopérantes. Les manifestations végétatives sont parfois intenses : hypersudation, tachycardie, tachypnée. La crise cède spontanément et l'enfant se rendort. Le lendemain, il présente une amnésie de la crise. Ces accès sont habituellement peu fréquents. Leur répétition ou réapparition à l'adolescence doit faire discuter la possibilité de crises frontales et réaliser un EEG-vidéo.

Les *éveils confusionnels* sont souvent confondus avec les terreurs nocturnes. Fréquents en début de nuit, ils peuvent survenir au cours de la sieste, lors de l'éveil forcé ; le début est plus progressif.

Le *somnambulisme* survient chez les enfants de 7 à 12 ans, avec une prédominance de garçons, environ 1 à 3 heures après l'endormissement dans le sommeil lent profond : l'enfant se lève, déambule, le regard vide, peut parfois réaliser des actes relativement élaborés (éviter les meubles, descendre un escalier). Il peut se recoucher spontanément ou se laisse reconduire docilement vers son lit. Mais il peut parfois accomplir des actes dangereux (sortie, défenestration). Ces épisodes durent de quelques minutes à une demi-heure. Le traitement repose sur la protection des enfants à risque d'accidents potentiels, éventuellement sur un traitement pharmacologique dans ces cas (benzodiazépine, antidépresseurs tricycliques).

Parasomnies de la transition veille/sommeil

Les *myoclonies bénignes du sommeil* du nouveau-né sont à connaître pour éviter les investigations et traitements médicamenteux. Elles surviennent uniquement pendant le sommeil, surtout non paradoxal, et disparaissent quand on réveille le nouveau-né. Elles peuvent persister jusqu'à l'âge de 2 à 10 mois.

Les *myoclonies d'endormissement* sont bénignes ; elles peuvent parfois empêcher l'enfant de s'endormir ou le réveiller.

Les *rythmes d'endormissement* à type de balancement du tronc ou de la tête (jactatio capitis nocturna) sont fréquents, observés chez 6 à 19 p. 100 des enfants normaux de moins de 5 ans. Ils s'associent parfois à des bruits de heurts contre le mur ou des vocalises qui peuvent être gênantes pour l'entourage. Bénins, ils ont tendance à

disparaître en quelques années, mais peuvent persister à l'âge adulte [2].

La *somniloquie* est le fait de parler pendant le sommeil : de quelques mots à un discours élaboré de quelques secondes à minutes. Elle est bénigne.

Hypersomnies

Narcolepsie-cataplexie

La narcolepsie, ou maladie de Gélineau, est caractérisée chez l'enfant comme chez l'adulte par deux symptômes principaux, la somnolence diurne et la cataplexie, et deux symptômes accessoires, les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil. La prévalence de la narcolepsie est évaluée à 0,05 p. 100. L'âge de début est variable avec des extrêmes allant de 5 à 55 ans.

La *somnolence diurne* se manifeste par des accès irrépressibles de sommeil qui se succèdent au cours de la journée, durant quelques minutes à quelques heures. Ils peuvent survenir au milieu d'une activité et donner lieu à des automatismes : paroles ou gestes inadaptés à la situation. Cette somnolence diurne est restauratrice d'une vigilance normale pour une à plusieurs heures. À ces accès de sommeil peuvent s'associer une somnolence de fond, des difficultés d'apprentissage et d'intégration sociale.

Les *accès cataplectiques* ou brusque résolution du tonus sans altération de la conscience sont déclenchés par le rire et les émotions. Ils peuvent être responsables d'une faiblesse des genoux, d'une chute de la tête ou d'une impossibilité à articuler les mots. La catalepsie peut également être beaucoup plus globale, entraînant une chute avec incapacité de se mouvoir. La fréquence est variable, d'une à plusieurs attaques par jour.

Les *hallucinations hypnagogiques* correspondent à des visions du demi-sommeil ou à un rêve qui survient au moment de l'endormissement, parfois à tonalité effrayante.

La *paralysie du sommeil* se produit au moment du réveil matinal ou à la fin d'une sieste. Le sujet éveillé se sent incapable de bouger. Cet état désagréable dure quelques dizaines de secondes.

Le diagnostic est confirmé par l'enregistrement polygraphique du sommeil et le groupage HLA.

L'*enregistrement polygraphique du sommeil* est suivi le lendemain par des tests d'endormissement (au cours desquels on demande au sujet de se mettre au lit cinq fois toutes les deux heures et de se laisser aller au sommeil). Ils révèlent typiquement un endormissement en sommeil paradoxal au début de la nuit et au moins à deux reprises dans la journée. Le délai d'endormissement chez le sujet narcoleptique est de 3 à 4 minutes en moyenne alors que le sujet normal s'endort en 15 à 20 minutes.

Le *groupage HLA* : la quasi-totalité des narcoleptiques possèdent les antigènes HLA DR15 et DQB1.

La physiopathologie est en rapport avec une diminution des neurones hypothalamiques à orexine par un mécanisme auto-immun et génétique (taux d'orexine A nul dans le LCR).

La narcolepsie, maladie chronique, plus ou moins handicapante selon le degré de sévérité, est bien améliorée par le traitement. Il repose sur des siestes réparties dans la journée et sur le modaphynil (Modiodal®) activateur de la neurotransmission centrale alpha-1-noradrénergique, bien supporté et efficace dans 75 p. 100 des cas ; en cas d'échec, le méthylphénidate peut être utilisé. Les médicaments de la cataplexie sont essentiellement des antidépresseurs tricycliques (clomipramide) [11].

Syndrome de Kleine-Levine

Ce syndrome est une affection rare (1 à 2 cas par million) d'étiologie inconnue. L'âge de début va de 4 à 82 ans, avec une médiane à 15 ans. Les garçons sont 2 à 3 fois plus touchés que les filles, l'origine juive ashkénaze plus fréquemment retrouvée (1/6). Les cas sont le plus souvent sporadiques, 4 à 5 p. 100 de cas familiaux orientant vers une prédisposition génétique. Le diagnostic est uniquement clinique, trois symptômes sont constamment présents : des épisodes d'hypersomnie (18 heures par jour environ) durant plusieurs jours à quelques semaines, non réparateurs, au moins un épisode par an ; des troubles cognitifs à type de confusion, déréalité, hallucinations ; des troubles du comportement (parfois hyperphagie, hypersexualité). Plus rarement s'associent des céphalées avec photophobie, nausées, signes végétatifs (sueurs, trouble de la régulation cardiaque ou de la tension artérielle). Entre les accès, les patients retrouvent leur état antérieur normal. Avec les années, les épisodes s'espacent et disparaissent après 8 à 13 ans. L'imagerie fonctionnelle retrouve une hypoperfusion thalamique, hypothalamique, cingulaire et frontale pendant un épisode.

Le traitement médicamenteux est décevant (modeste efficacité de l'amantadine au début d'une crise de somnolence, rispéridone) ; le lithium ou le valproate peuvent être discutés en prévention des récurrences. La prise en charge non médicamenteuse consiste à expliquer la maladie, surveiller le patient pendant les accès, limiter sa souffrance et soutenir les familles [3].

Autres hypersomnies

Elles sont représentées par :

– le décalage de phase, l'insuffisance de sommeil, les médicaments, l'insuffisance respiratoire, le syndrome d'ondine ou hypoventilation alvéolaire d'origine centrale ;

– le syndrome d'apnées du sommeil, qui touche environ 2 à 3 p. 100 des enfants de 1 à 9 ans [9]. Il est caractérisé par une obstruction des voies aériennes supérieures qui interrompt la ventilation au cours du sommeil. Les symptômes nocturnes sont le ronflement sonore, les apnées avec reprises respiratoires, une position anormale de sommeil (assis, tête en hyperextension), une hypersudation, un sommeil agité. Pendant la veille, on peut retrouver une somnolence anormale, des troubles du comportement, des céphalées matinales, une cassure de la courbe pondérale, une hypertrophie ventriculaire gauche, une HTA. Le diagnostic est confirmé par l'enregistrement polygraphique du sommeil nocturne. On distingue le type 1 lié à l'hypertrophie adénoïdo-amygdalienne, le type 2 chez les enfants obèses avec une hypertrophie lymphoïde modérée, et le type 3 secondaire à des anomalies

maxillo-faciales, des maladies neuromusculaires ou de surcharge ;

– l'hypersomnie idiopathique sans cataplexie et sans les critères polygraphiques du sommeil. Cependant ces signes peuvent apparaître tardivement dans la narcolepsie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. Science, 2005, *310* : 317-320.
2. Alves RS, Aloé F, Silva AB, Tavares SM. Jactatio capitis nocturna with persistence in adulthood. Case report. Arq Neuropsiquiatr, 1998, *56* : 655-657.
3. Arnulf I, Lin L, Gadoth N et al. Kleine-Levin syndrome : a systematic study of 108 patients. Ann Neurol, 2008, *63* : 482-493.
4. Bajwa RJ, de Lotbinidre AJ, King RA et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. Mov Disord, 2007, *22* : 1346-1350.
5. Bhatia KP. Familial (idiopathic) paroxysmal dyskenesia/an update. Semin Neurol, 2001, *21* : 69-74.
6. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia : new diagnostic criteria. Neurology, 2004, *63* : 2280-2287.
7. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology, 2007, *68* : 1782-1789.
8. Burd L, Li Q, Kerbeshian J et al. Tourette syndrome and comorbid pervasive developmental disorders. J Child Neurol, 2009, *24* : 170-175.
9. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E et al. Pediatric obstructive sleep apnea : complications, management, and long-term outcomes. Proc Am Thorac Soc, 2008, *5* : 274-282.
10. Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F et al. The spectrum of benign myoclonus of early infancy : Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. Epilepsia, 2009, *50* : 1176-1183.
11. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet, 2007, *369* : 499-511.
12. De Grandis E, Mir P, Edwards MJ et al. Paroxysmal dyskinesia with interictal myoclonus and dystonia : a report of two cases. Parkinsonism Relat Disord, 2008, *14* : 250-252.
13. De Vries B, Mamsa H, Stam AH et al. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake. Arch Neurol, 2009, *66* : 97-101.
14. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias : clinical features and classification. Ann Neurol, 1995, *38* : 571-579.
15. Demos MK, Macri V, Farrell K et al. A novel KCNA1 mutation associated with global delay and persistent cerebellar dysfunction. Mov Disord, 2009, *24* : 778-782.
16. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. Pediatrics, 2001, *107* : 265-269.
17. Doummar D, Roussat B, Beauvais P et al. Spasmus nutans : a propos of 16 case. Arch Pediatr, 1998, *5* : 264-268.
18. Du T, Feng B, Wang X et al. Localization and mutation detection for paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. J Mol Neurosci, 2008, *34* : 101-107.
19. Du W, Bautista JF, Yang H et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. Nat Genet, 2005, *37* : 733-738.
20. Ferrara J, Jankovic J. Psychogenic movement disorders in children. Mov Disord, 2008, *23* : 1875-1881.
21. Fourcade G, Roubertie A, Doummar D et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia : A channelopathy ? Study of 19 cases. Rev Neurol (Paris), 2009, 165 : 164-169.
22. Fuchs O, Pfarr N, Pohlenz J, Schmidt H. Elevated serum triiodothyronine and intellectual and motor disability with paroxysmal dyskinesia caused by a monocarboxylate transporter 8 gene mutation. Dev Med Child Neurol, 2009, *51* : 240-244.
23. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy : four new cases and linkage to CACNA1A mutation. Dev Med Child Neurol, 2002, *44* : 490-493.
24. Harris KM, Mahone EM, Singer HS. Nonautistic motor stereotypies : clinical features and longitudinal follow-up. Pediatr Neurol, 2008, *38* : 267-272.
25. Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics. Adv Neurol, 2001, *85* : 15-29.
26. Jen JC. Hereditary episodic ataxias. Ann N Y Acad Sci, 2008, *1142* : 250-253.
27. Jen JC, Graves TD, Hess EJ et al. CINCH investigators. Primary episodic ataxias : diagnosis, pathogenesis and treatment. Brain, 2007, *130* : 2484-2493.
28. Kanazawa O. Shuddering attacks-report of four children. Pediatr Neurol, 2000, *23* : 421-424.
29. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F et al. Myoclonus-dystonia : An update. Mov Disord, 2009, *4* : 479-489.
30. Koelsch E, Harrington JW. Marcus Gunn Jaw-Winking synkinesis in a neonate. Mov Disord, 2007, *22* : 871-873.
31. Kotagal S. Parasomnias in childhood. Sleep Med Rev, 2009, *13* : 157-168.
32. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. Brain Dev, 2003, *25 (Suppl. 1)* : S24-S28.
33. Lehwald N, Krausch M, Franke C et al. Sandifer syndrome--a multidisciplinary diagnostic and therapeutic challenge. Eur J Pediatr Surg, 2007, *17* : 203-206.
34. Liu W, Narayanan V. Ataxia with oculomotor apraxia. Semin Pediatr Neurol, 2008, *15* : 216-220.
35. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD et al. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure todifferentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. J Neurol Sci, 2009, *276* : 45-48.
36. Nechay A, Ross LM, Stephenson JB et al. Gratification disorder («infantile masturbation») : a review. Arch Dis Child, 2004, *89* : 225-226.
37. Ouvrier R, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood – a review. Brain Dev, 2005, *27* : 185-188.
38. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol, 2000, *111 (Suppl. 2)* : S2-S8.
39. Rochette J, Roll P, Szepetowski P. Genetics of infantile seizures with paroxysmal dyskinesia : the infantile convulsions and choreoathetosis (ICCA) and ICCA-related syndromes. J Med Genet, 2008, *45* : 773-779.
40. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM et al. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy : report of 10 new cases review of the literature. J Child Neurol, 2009, *24* : 155-160.
41. Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. Sleep Med Rev, 2009, *13* : 149-156.
42. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain, 2008, *131* : 1831-1844.
43. Swain JE, Leckman JF. Tourette's syndrome in Children. Curr Treat Options Neurol, 2003, *5* : 299-308.
44. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M et al. Alternating hemiplegia of childhood : early characteristics and evolution of aneurodevelopmental syndrome. Pediatrics, 2009, *123* : 534-541.
45. Temudo T, Oliveira P, Santos M et al. Stereotypies in Rett syndrome : analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. Neurology, 2007, *68* : 1183-1187.
46. Yamada K, Goto S, Soyama N et al. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. Adv Neurol, 2002, *89* : 401-420.
47. Yamada K, Goto S, Soyama N et al. Complete suppression of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia by globus pallidus internus pallidal stimulation. Mov Disord, 2006, *21* : 576-579.
48. Yang ML, Fullwood E, Goldstein J et al. Masturbation in infancy and early childhood presenting as a movement disorder : 12 cases and a review of the literature. Pediatrics, 2005, *116* : 1427-1432.

15

MALAISES DU NOURRISSON

G. CHÉRON, S. FAESCH et V. NOUYRIGAT

Le malaise du nourrisson est défini comme une modification inattendue, soudaine et inquiétante pour l'entourage, du comportement d'un nourrisson, comportant un changement de teint, de tonus et de la ventilation, avec ou sans perte de connaissance [20]. Chez l'adulte ou l'adolescent, il s'agit d'un motif de consultation et non d'un diagnostic, le consultant parlant de syncope, lipothymie, absence, convulsion généralisée ou de malaise vagal. Chez le nourrisson, le terme de « malaise » remplace les dénominations « mort subite évitée », « mort subite rattrapée », « *near miss* ».

Les trois problèmes posés sont : évaluer la gravité de l'épisode, identifier un mécanisme physiopathologique et/ou une affection causale, évoquer le risque de récidive.

PRÉVALENCE

La prévalence des malaises du nourrisson n'est pas connue. Deux publications portant sur des enfants hospitalisés pour malaise rapportent des prévalences respectives de 9,4 et 2,6 pour mille [12, 19].

SÉMIOLOGIE

La symptomatologie associe de manière variable changement de teint (pâleur, cyanose péribuccale ou étendue, érythrocyanose), modifications de tonus (le plus souvent hypotonie axiale et périphérique, parfois accès d'hypertonie des membres), une gêne respiratoire décrite comme bruyante ou comme un arrêt respiratoire, des modifications de l'état de conscience avec ou sans mouvements oculaires. La durée de ces manifestations est de quelques secondes à plusieurs minutes. L'inquiétude ressentie par le ou les observateurs doit rendre circonspect sur la fiabilité des renseignements recueillis.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge initiale vise à identifier les affections mettant en jeu le pronostic vital ou accessibles à un traitement spécifique : détresse respiratoire, hémodynamique ou neurologique persistante, décalage thermique, phénomène infectieux.

Ces urgences écartées, la démarche diagnostique repose sur l'examen clinique. Sont recherchés :

– la sémiologie, la chronologie et la durée des symptômes. La cyanose témoigne d'un phénomène ventilatoire, les clonies d'une participation neurologique. Les modifications du tonus, les sueurs, la pâleur n'ont pas de spécificité ;

– le contexte de survenue : le malaise survient en règle pendant une phase d'éveil (repas, régurgitation, vomissement, accès de toux, changement de position). Lorsqu'il survient au berceau il faut noter la position de l'enfant, la nature de la literie, la température de la pièce, la manière dont il était habillé ;

– les antécédents personnels de l'enfant : le déroulement de la grossesse (prématurité, croissance fœtale), la naissance (souffrance périnatale), le développement postnatal (croissance en poids, taille et périmètre crânien, développement psychomoteur, reflux gastro-œsophagien, événements infectieux, respiratoires, traitement médicamenteux) ;

– les antécédents familiaux (décès en bas âge, surdité, pathologie cardiaque, neurologique, consanguinité) et le mode de vie familiale (tabagisme).

L'examen clinique proprement dit, la gravité de l'épisode ayant été évaluée, recherche les éléments constitutifs d'une hypothèse physiopathologique. Il s'agit d'une dysmorphie ou d'une malformation faciale [11], crânienne, d'une cardiopathie, d'un bruit respiratoire, de troubles de la succion-déglutition, du revêtement cutané (hématomes, sévices). Il faut regarder boire l'enfant, l'écouter respirer pendant la veille et le sommeil, à l'effort (au biberon).

Les examens complémentaires utiles à l'évaluation de la gravité et au diagnostic étiologique d'un épisode ne recevant pas d'explication clinique sont peu nombreux :

– glycémie, calcémie, transaminases, CPK, troponine, ionogramme sanguin ;

– NFS, CRP ;

– radiographie de thorax de face en position debout ;

– électrocardiogramme pour rechercher un trouble du rythme ou de la conduction, une anomalie de la phase lente, une préexcitation, des extrasystoles ;

– ammoniémie, lactates, pyruvates et recueil de la première miction (à congeler) ;

– L'électroencéphalogramme n'est pas un examen systématique ni de l'urgence.

La synthèse des éléments cliniques et du bilan de gravité permet de formuler des hypothèses diagnostiques, de les classer par ordre de probabilité et de décider d'une éventuelle hospitalisation [4]. Le terme de malaise « grave » doit être réservé aux épisodes caractérisés par une détresse hémodynamique, ventilatoire ou neurologique reconnue par une équipe médicale et authentifiée par des résultats biologiques (souffrance cellulaire hépatique, musculaire, myocardique, neurologique, hypobicarbonatémie ou acidose).

ÉTIOLOGIES

Les étiologies sont multiples, les publications nombreuses. Ce sont d'une part des faits cliniques rapportant des étiologies très variées. Il s'agit d'autre part de séries plus instructives bien qu'analysées a posteriori et de manière très diverse, plus ou moins exhaustives, regroupant des enfants d'âges différents [6, 8, 12, 13, 16, 22]. Les causes digestives et les affections neurologiques sont les plus fréquentes (Tableau 15-I).

Causes infectieuses

Le malaise est l'expression d'une bactériémie, un frisson, une convulsion hyperthermique. Le problème est d'identifier le foyer infectieux (otite, méningite, encéphalite, myocardite, pneumopathie, pyélonéphrite, infection digestive).

Tableau 15-I. – Principales étiologies des malaises du nourrisson.

Digestive
Reflux gastro-œsophagien
Infection
Volvulus
Invagination
Fausse route
Neurologique
Convulsions
Méningites, encéphalites, méningoencéphalites
Hypertension intracrânienne
Réflexe vagal
Hypoventilation d'origine centrale
Respiratoire
Infections respiratoires (VRS, coqueluche, mycoplasme)
Syndrome obstructif malformatif (Pierre-Robin, angiome, malacie) et fausse route
Syndrome obstructif du sommeil
Réflexe laryngé
Cardiovasculaire
Troubles du rythme cardiaque (Wolff-Parkinson-White, syndrome du QT long)
Malformations cardiaques
Myocardites
Myocardiopathies
Maladies métaboliques
Anomalies de l'oxydation des acides gras
Maladies du cycle de l'urée
Galactosémie
Nésidioblastose
Divers
Médicaments
Intoxications (monoxyde de carbone, médicaments)
Maltraitance
Accidents de literie et asphyxie
Idiopathique

Causes digestives

Un reflux gastro-œsophagien est retenu dans près de 50 p. 100 des malaises. Les mécanismes potentiels à l'origine du malaise sont multiples : hypoxie par laryngospasme réflexe induit par la stimulation du bas œsophage, apnée secondaire à la stimulation directe des chémorécepteurs laryngés, inhalation de matériel alimentaire et développement de shunts intrapulmonaires, bronchoconstriction allergique vis-à-vis des allergènes du lait ou bronchoconstriction médiée par le vague [1, 23]. Les troubles du péristaltisme œsophagien s'associent également à des bradycardies ou des apnées.

Causes neurologiques

Elles doivent être recherchées du fait de leur gravité évolutive (traumatique ou métabolique) ou d'un traitement possible.

La description par les parents et a fortiori la constatation lors du premier examen médical d'une perte de

contact ou de conscience, de modifications du tonus, d'un bombement de la fontanelle, d'une attitude guindée de la tête ou d'un « torticolis » récent, de mouvements anormaux sont des signes de gravité et doivent faire évoquer une affection neurologique centrale ou une maladie métabolique.

Quatre orientations diagnostiques sont possibles lorsque l'examen neurologique est anormal aux urgences : le syndrome des enfants secoués (ou un saignement intracrânien) [3], une maladie métabolique [7, 15], des troubles du rythme ventriculaire prolongés, des crises convulsives.

Cette recherche étiologique repose sur trois examens complémentaires : 1) l'examen du fond d'œil à la recherche d'une hémorragie rétinienne ou pré-rétinienne [24] ; 2) la ponction lombaire à la recherche d'une hémorragie méningée ; 3) la neuro-imagerie par scanner sans injection de produit de contraste à la recherche d'un saignement intracrânien et d'une atteinte parenchymateuse. L'électroencéphalogramme n'apporte pas d'informations immédiatement utiles au diagnostic ni au traitement du malaise en urgence. S'il est vrai qu'une crise convulsive chez le nourrisson peut ne pas être reconnue et être qualifiée de malaise [21], la description sémiologique de l'événement aigu reconnaîtra la soudaineté de la perte de contact visuel, la révulsion oculaire, l'accès de cyanose, la crispation du visage, l'accès d'hypertonie ou à l'inverse d'hypotonie, la somnolence postcritique éventuelle, mais surtout la normalité de l'examen neurologique au décours. Occasionnelles ou en rapport avec une épilepsie débutante, elles ne laissent généralement au décours aucune anomalie neurologique. Après avoir éliminé une étiologie occasionnelle (glycémie, calcémie, fièvre), le diagnostic peut être différé. L'EEG ne saurait être systématique, sauf peut-être chez le nourrisson de moins de 3 mois dont les « équivalents convulsifs » peuvent être difficilement reconnaissables.

Causes ventilatoires

Les affections ventilatoires sont en cause dans 20 p. 100 des cas.

Mécanismes de protection des voies aériennes – Réflexes pharyngés et laryngés

L'innervation des voies aériennes supérieures permet de détecter des stimulus de nature très variée par des récepteurs reconnaissant les contraintes mécaniques imposées à l'arbre respiratoire et les modifications de l'environnement aérien. Cette innervation joue dans la régulation du flux ventilatoire. L'instillation pharyngée (solutions acides, sérum physiologique, eau distillée) induit des mouvements de déglutition (90 p. 100 des cas), le réveil (24 p. 100) et exceptionnellement une toux après le réveil. Il n'y a ni apnée, ni désaturation. La stimulation des récepteurs laryngés induit une réponse associant apnée, bradycardie, déglutition, hypertension et redistribution régionale du flux sanguin. L'intensité de la réponse est plus grande chez l'animal plus jeune.

La stimulation laryngée et donc l'apnée surviennent lorsque la déglutition est défaillante (anesthésie). Le rapprochement peut être fait avec le rôle délétère des phénothiazines sur les réactions d'éveil et les apnées obstructives au cours du sommeil. Le reflux gastro-œsophagien serait pathogène seulement lorsqu'il atteint le larynx, la stimulation pharyngée associée à une déglutition efficace restant sans conséquence.

L'hypoxie, l'infection des voies aériennes supérieures notamment par le VRS et la nicotine, le décubitus ventral accentuent le réflexe laryngé. Les réactions d'éveil sont moindres, l'apnée plus longue et les bradycardies plus profondes.

Malaises et pathologies ORL

Les pathologies ORL en cause, congénitales (syndrome de Pierre-Robin, micrognathie, fente palatine, malacie) [10] ou acquises (hypertrophie amygdalienne et/ou des végétations, compression), sont le plus souvent obstructives [17]. Leur recherche est systématique lors des accès de cyanose et des apnées obstructives du sommeil. Obstructives, les anomalies ORL majorent les manifestations cliniques de reflux gastro-œsophagien en augmentant les gradients de pression transthoraciques.

Apnées

À l'exception du prématuré, l'apnée n'est pas en soi un facteur de risque d'accidents chez le nourrisson sans pathologie associée. Physiologiquement pendant le sommeil, elle n'excède pas 15 secondes à la naissance, 20 secondes à 1 mois et sa fréquence n'est pas pronostique. Les réactions d'éveil à l'hypoxie seraient moindres et les épisodes d'obstruction ventilatoire plus nombreux chez les enfants nés de mères fumeuses.

On a longtemps considéré que seules les apnées obstructives s'accompagnaient d'une fermeture des voies aériennes supérieures. Les apnées centrales peuvent aussi avoir une composante obstructive pharyngée (et/ou laryngée). Celle-ci serait présente près d'une fois sur deux et ce d'autant plus que la durée de la pause centrale est plus longue (100 p. 100 si la pause centrale se prolonge plus de 20 s). La fermeture des voies aériennes survient dès le début de la pause ventilatoire trois fois sur quatre. L'obstruction haute est liée à la négativation de la pression endoluminale induite par les contractions diaphragmatiques et/ou la chute du tonus des muscles dilatateurs du pharynx qui accompagne l'apnée centrale.

Au cours du sommeil agité, l'atonie des muscles squelettiques (atonie des dilatateurs du pharynx, des intercostaux) favorise la survenue de ces apnées obstructives par accroissement du travail diaphragmatique. Au cours de la même phase de sommeil agité, les réponses à l'hypoxie et à l'hypercapnie sont diminuées, la réaction d'éveil est moindre ou survient pour des apnées plus longues et une désaturation plus importante [29].

Causes cardiaques

L'étiologie cardiaque est évidente lorsqu'une malformation congénitale, une cardiomyopathie, un trouble du rythme sont déjà connus. Elle est suspectée lorsque l'exa-

men clinique retrouve une insuffisance cardiaque, une tachycardie supérieure à 180/min ou lorsque le rythme n'est pas sinusal sur l'électrocardiogramme. Dans tous les autres cas, la responsabilité d'un trouble du rythme, bien que rare, doit être envisagée.

Tachycardies

L'accès de tachycardie supraventriculaire (TSV) est dépisté à l'occasion d'un examen systématique ou reconnu comme l'étiologie d'une insuffisance cardiaque ; il se manifeste plus rarement par un accès de cyanose ou une apnée. Un syndrome de Wolff-Parkinson-White est présent dans 50 p. 100 des cas sur l'ECG de surface. Les tachycardies ventriculaires idiopathiques sont rarissimes.

Les syndromes de QT long sont rapportés à des anomalies des canaux ioniques. Cinq gènes codant des protéines des canaux ioniques ont été décrits dans le syndrome de Romano-Ward. Une mutation dominante de l'un de ces gènes induit un syndrome de QT long isolé (Romano-Ward) et le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen est rapporté à une mutation autosomique récessive des gènes codant la sous-unité I_{KS} d'un canal potassique [2, 9]. Les affections des canaux ioniques pourraient avoir une expressivité principale autre que cardiaque ou rythmologique et le décès survenir néanmoins par trouble du rythme [14, 30].

Bradycardies

La responsabilité des bradycardies réflexes dans les malaises du nourrisson est un fait clinique, mais le caractère péjoratif d'épisodes isolés n'est pas démontré.

Les épisodes de bradycardies isolées, sans apnée, transitoires, inférieures à 90/min et des ralentissements de plus de 30 batt/min par rapport au rythme de base sont fréquents au cours des 6 premiers mois de vie : 40 p. 100 des nouveau-nés à 40 semaines d'âge post-conceptionnel et 93 p. 100 des nourrissons de 3 mois, indépendamment du terme à la naissance. Plus de 10 p. 100 des enfants nés à terme ont des bradycardies à 60-70/min à l'âge de 1 mois [26].

Les bradycardies réflexes (hyperréactivité vagale) peuvent être secondaires à l'hypoxie ou survenir isolément, précéder l'apnée ou débuter avec la pause respiratoire, témoignant alors d'une défaillance centrale de la régulation du rythme cardiaque et/ou respiratoire.

L'hyperréflectivité vagale ne doit pas être considérée comme une cause principale mais bien comme le relais nécessaire entre un facteur déclenchant, le plus souvent digestif ou ORL, et les manifestations cliniques. Sa mise en évidence par enregistrement Holter est souhaitable si un traitement médicamenteux est envisagé. Il semble devoir être réservé aux enfants de moins de 3 mois, lorsque la prise en charge du facteur déclenchant s'avère insuffisante à prévenir les récidives.

Causes métaboliques

Les anomalies héréditaires du métabolisme sont retrouvées dans 2 à 5 p. 100 des malaises du nourrisson, qu'il s'agisse d'un déficit de l'oxydation des acides gras, d'une anomalie du cycle de l'urée, de la chaîne respiratoire, etc. La survenue du malaise après une période de jeûne ou d'apports caloriques insuffisants, par exemple à l'occasion d'une infection intercurrente, la persistance du trouble de conscience ou de comportement, la mise en évidence d'une hypoglycémie sans cétose, le caractère récidivant des épisodes sont évocateurs.

La démarche étiologique, en l'absence de cause exogène simple, prend en compte la durée du jeûne, la présence ou non d'une hépatomégalie, d'une atteinte musculaire ou myocardique associée, de troubles de l'hémostase, d'une acidose, d'une insuffisance hépatocellulaire, et nécessite que soit recueillie la première miction (recherche de corps cétoniques, chromatographie des acides organiques), que soient dosés lactates, ammoniémie, acides gras libres et réalisée une chromatographie des acides aminés et des acides organiques plasmatiques.

Autres étiologies

Il n'est pas possible d'être exhaustif [28]. Les intoxications (monoxyde de carbone, médicaments), la maltraitance [27], les accidents de literie (enfouissement et suffocation, asphyxie) font partie des étiologies les moins rares.

PRONOSTIC

Le pronostic est celui de l'affection sous-jacente. Lorsque l'épisode relève d'un reflux gastro-œsophagien, d'un réflexe laryngé avec ou sans bradycardie réflexe, et lorsque le bilan initial de gravité est négatif, il faut savoir rassurer la famille. À court terme, des séquelles neurologiques graves rapidement reconnues au décours de l'épisode ont été rapportées. Ces exceptionnelles encéphalopathies post-hypoxie-ischémie s'installent chez des enfants pris initialement en charge en unité de soins intensifs en raison d'une détresse ventilatoire, hémodynamique ou neurologique et/ou métabolique.

À moyen terme, des enquêtes dont les limites ne sont pas seulement d'être rétrospectives rapportaient la survenue d'épisodes de changement de teint et/ou d'hypertonie chez des enfants ultérieurement décédés au berceau. Toutefois aucun travail prospectif n'a montré de risque de mort subite après un épisode de cyanose, de pâleur ou d'hypotonie en l'absence d'apnées obstructives [5, 25].

À plus long terme, un retard de développement moteur sans relation avec la fréquence des apnées, des troubles comportementaux, des anomalies de la motricité fine [18] ont été rapportés mais on ignore la gravité de l'épisode initial de ces malaises.

PRÉVENIR LE RISQUE DE RÉCIDIVE

Après la reconnaissance d'une gravité particulière authentifiée par une détresse ventilatoire, neurologique et/ou hémodynamique, la prise en charge d'un « malaise » du nourrisson relève d'une pratique pédiatrique fondée sur le bon sens et la sémiologie. Une analyse clinique simple identifie les causes infectieuses, malformatives, digestives, ORL, etc.

Des antécédents directs (fratrie, ascendants, consanguinité) de décès en bas âge ou des récidives, une pathologie musculaire et/ou neurologique et/ou nutritionnelle associée justifient un bilan métabolique en milieu hospitalier. Les problèmes (poly)malformatifs, neurologiques (déficit postcritique, anomalies du développement psychomoteur) justifient des explorations ciblées spécialisées. Mais dans la grande majorité des cas, des manifestations de reflux gastro-œsophagien sont au premier plan et la responsabilité de ce dernier peut être évoquée en première hypothèse. La radiographie de thorax en cas de cyanose, l'EEG lors des suspensions de conscience et chez les moins de 3 mois, l'enregistrement électrocardiographique prolongé ont des indications limitées et leur degré d'urgence doit être apprécié au cas par cas.

Dans tous les cas, il est important de vérifier les conditions de couchage de l'enfant et de s'assurer que les parents ont compris les mécanismes physiologiques de l'événement, la cause retenue, le traitement prescrit.

En l'absence de diagnostic précis, un petit nombre d'enfants justifie d'une exploration complète de la physiologie cardiorespiratoire et/ou neurologique et parfois d'une surveillance par monitoring cardiorespiratoire lorsque des apnées obstructives sont documentées chez un prématuré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. J Pediatr, 2000, *137* : 321-326.
2. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. Circulation, 2007, *115* : 361-367.
3. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO. An unresponsive infant in the emergency room. Sem Pediatr Neurol, 1999, *6* : 225-228.
4. Claudius I, Keens T. Do all infants with apparent life-threatening events need to be admitted? Pediatrics, 2007, *119* : 679-683.
5. Côté A, Hum C, Brouillette RT, Themens M. Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors. J Pediatr, 1998, *312* : 783-789.
6. Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. Emerg Med J, 2002, *19* : 11-16.
7. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med, 2003, *348* : 2656-2668.
8. Gray C, Davies F, Molyneux E. Apparent life-threatening events presenting to a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care, 1999, *15* : 195-199.
9. Guicheney P, Barhanin J, Le Marec H. Bases moléculaires des arythmies héréditaires. Med Sci, 1998, *14* : 1025-1035.
10. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Philip P. Apparent life-threatening events, facial dysmorphia and sleep-disordered breathing. Eur J Pediatr, 2000, *159* : 444-449.
11. Horn MH, Kinnamon DD, Ferraro N, Curley MA. Smaller mandibular size in infants with a history of an apparent life-threatening event. J Pediatr, 2006, *149* : 499-504.
12. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP et al. Epidemiology of apparent life threatening events. Arch Dis Child, 2005, *90* : 297-300.
13. Maggio AB, Schappi MG, Benkebil F et al. Increased incidence of apparently life-threatening events due to supine position. Paediatr Perinat Epidemiol, 2006, *20* : 491-496.
14. Makielski JC. SIDS : genetic and environmental influences may cause arrhythmia in this silent killer. J Clin Invest, 2006, *116* : 297-298.
15. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation : review of their molecular basis, clinical presentation and specific therapies. Eur J Pediatr, 2003, *162* : 359-379.
16. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants : a systematic review. Arch Dis Child, 2004, *89* : 1043-1048.
17. McMurray JS, Holinger LD. Otolaryngic manifestations in children presenting with apparent life-threatening events. Otolaryngol-Head Neck Surg, 1997, *116* : 575-579.
18. Milioti S, Einspieler C. The long-term outcome of infantile apparent life-threatening event (ALTE) : a follow-up study until midpuberty. Neuropediatrics, 2005, *36* : 1-5.
19. Mitchell EA, Thompson JM. Parental reported apnoea, admissions to hospital and sudden infant death syndrome. Acta Paediatr, 2001, *90* : 417-422.
20. National Institutes of Health. Consensus development conference on infantile apnea and home monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. Pediatrics, 1987, *111* : 292-299.
21. Nunes ML, Appel CC, da Costa JC. Apparent life-threatening episodes as the first manifestation of epilepsy. Clin Pediatr (Phila), 2003, *42* : 19-22.
22. Nunes ML, Costa JC, Ferreira CP et al. Associated and prognosis in apparent life threatening events (ALTE). J Pediatr (Rio J), 1999, *75* : 55-58.
23. Page M, Jeffery H. The role of gastro-oesophageal reflux in the aetiology of SIDS. Early Hum Dev, 2000, *59* : 127-149.
24. Pitetti RD, Maffei F, Chang K et al. Prevalence of retinal hemorrhages and child abuse in children who present with an apparent life-threatening event. Pediatrics, 2002, *110* : 557-562.
25. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors : Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. JAMA, 2001, *285* : 2199-2207.
26. Rosenstock EG, Cassuto Y, Zmora E. Heart rate variability in the neonate and infant : analytical methods, physiological and clinical observations. Acta Paediatr, 1999, *88* : 477-482.
27. Samuels MP, Southall DP. Alarms during apparent life-threatening events. Am J Resp Care Med, 2003, *167* : A677.
28. Shah S, Sharieff GQ. An update on the approach to apparent life-threatening events. Curr Opin Pediatr, 2007, *19* : 288-294.
29. Thach BT. The role of respiratory control disorders in SIDS. Resp Physiol Neurobiol, 2005, *149* : 343-353.
30. Wang DW, Desai RR, Crotti L et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. Circulation, 2007, *115* : 368-376.

16

PATHOLOGIE INFECTIEUSE, INFLAMMATOIRE, PARASITAIRE ET TRANSMISSIBLE DU SYSTÈME NERVEUX

MÉNINGITES BACTÉRIENNES DE L'ENFANT ET COMPLICATIONS

E. BOSDURE

Les méningites bactériennes de l'enfant correspondent à l'infection par une bactérie des espaces méningés. Cette infection peut rester localisée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou concerner également le parenchyme cérébral et se manifester sous forme de complications cérébrales à type d'abcès.

Malgré l'apparition de nombreuses thérapeutiques anti-infectieuses et le développement de nouvelles stratégies vaccinales, les méningites bactériennes demeurent en France une des principales causes de mortalité et de morbidité chez l'enfant. Le retard de prise en charge est un facteur pronostique majeur en termes de survie, notamment sans séquelles. Une bonne connaissance des signes cliniques d'alerte et un traitement adapté en urgence constituent la base de leur prise en charge.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Données générales sur les méningites du nourrisson et de l'enfant

En France, il existe trois moyens de surveillance épidémiologique des méningites bactériennes : le recueil des déclarations obligatoires (pour les infections à méningocoques et à *Listeria*) et l'analyse de ces données par l'Institut national de veille sanitaire (InVS), le recueil des souches et des données des laboratoires volontaires de microbiologie (réseau EPIBAC) par les Centres nationaux de référence et enfin par l'observatoire du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (ACTIV-GPIP). L'analyse combinée de ces trois modes de surveillance permet d'appréhender au mieux l'épidémiologie des méningites bactériennes en France : nombre annuel, germes en cause, étude de la sensibilité des germes aux antibiotiques, etc.

On recense ainsi en moyenne 400 cas de méningites bactériennes survenant chez des enfants, en France, chaque année : 452 en 2001, 420 en 2002, 452 en 2003, 377 en 2004, 437 en 2005 et 401 en 2006 [13]. L'exhaustivité du réseau des Centres de référence n'est que de l'ordre de 60 p. 100 pour les méningites pédiatriques à pneumocoque [15]. De ce fait on ne peut parler que d'incidence estimée en se rapportant à la population pédiatrique nationale. L'incidence estimée des méningites bactériennes de l'enfant est de 2,23/100 000 habitants, tous germes et tous âges confondus [13].

Données épidémiologiques selon les germes

Les principales bactéries en cause varient avec l'âge. Chez le nouveau-né et nourrisson de moins de 3 mois, les germes responsables sont ceux retrouvés dans les infections materno-fœtales et proviennent donc de la flore génitale et digestive comme *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* et *Streptococcus agalactiae*. Chez le nourrisson plus âgé et l'enfant, on retrouvera essentiellement des bactéries de portage oropharyngé comme *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque, *Neisseria meningitidis* ou méningocoque et plus rarement, depuis la généralisation de la vaccination, *Haemophilus influenzae b* [13]. La figure 16-1 indique la répartition des méningites selon les germes entre 1991 et 2006 [13].

Infections materno-fœtales et méningites néonatales

On sépare deux périodes : les méningites de survenue précoce entre la naissance et le 4^{e} jour et les méningites tardives entre le 5^{e} jour et le 24^{e} jour.

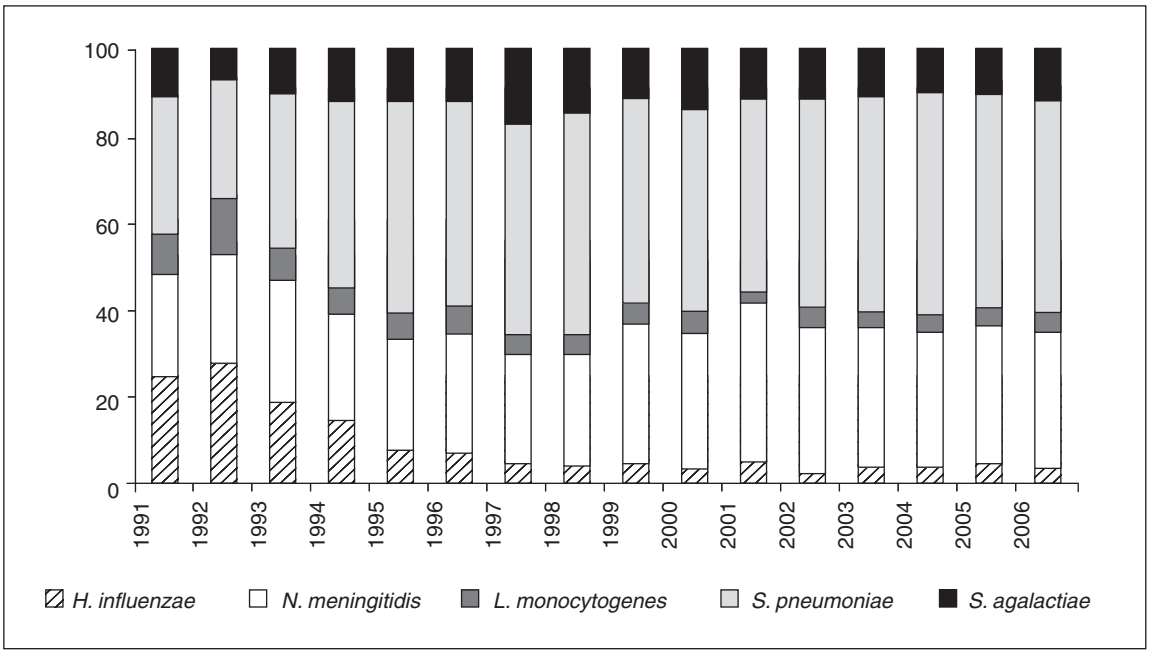


FIGURE 16-1. – Proportion relative des bactéries responsables des méningites, 1991-2006, France métropolitaine. Données épidémiologiques, réseau EPIBAC 2006 [13].

Les deux germes principalement en cause sont alors *Escherichia coli* et le streptocoque du groupe B. L'incidence des méningites précoces est de 0,5 à 1 pour 100 000 naissances et celles des formes tardives est inférieure à 2 pour 100 000 naissances [5]. En 2003, le réseau ACTIV dénombrait 143 cas de méningites néonatales : 54 cas précoces chez les nouveau-nés de moins de 4 jours, 89 chez les nouveau-nés entre 5 et 29 jours. Le streptocoque du groupe B était responsable de 85 p. 100 des méningites chez les moins de 4 jours contre 13 p. 100 pour *Escherichia coli*. Entre 5 et 29 jours, on retrouvait 43 p. 100 des méningites dues au streptocoque B et 40 p. 100 dues à *Escherichia coli* [13]. Quant aux classiques méningites à *Listeria monocytogenes*, elles étaient extrêmement rares. Enfin, les méningites à pneumocoque existent au-delà du 5e jour et ont souvent un mauvais pronostic.

Méningites à pneumocoques

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous âges mais on peut identifier deux pics de fréquence : les nourrissons de moins de 1 an (avec surtout atteinte des nourrissons de 4 à 7 mois) et les adultes après 50 ans [8].

L'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque se modifie depuis l'introduction de la vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) (Prevenar®). Initialement remboursée sous certaines conditions (uniquement pour les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risques, médicaux ou liés à leur mode de vie, d'infections invasives à pneumocoque), cette vaccination est depuis 2006 recommandée pour tous les enfants de moins de 2 ans. Ce vaccin couvre 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) qui sont les plus fréquemment retrouvés dans les infections invasives de l'enfant. La couverture vaccinale est encore faible mais en augmentation. La proportion des enfants de 6 à 12 mois qui ont reçu une primovaccination complète est estimée à 56 p. 100 au 1er trimestre 2007, contre 44 p. 100 au 1er trimestre 2006 [8]. Cette vaccination est particulièrement efficace puisqu'elle a permis une nette diminution de l'incidence des méningites dues aux sérotypes contenus dans le vaccin et par là même une diminution de la mortalité chez les enfants de moins de 2 ans [4]. Actuellement, après la diminution observée avant 2005, l'incidence des méningites à *S. pneumoniae* parmi les enfants de moins de 2 ans est stable en 2006 (6,0/100 000) par rapport à 2005 (5,4/100 000) (p = 0,9). Concernant les enfants de plus de 2 ans, aucune diminution ni augmentation d'incidence pour les méningites ou pour les bactériémies n'a été observée [4].

Ainsi la vaccination est efficace dans la prévention des infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux mais, en corollaire, on a observé entre 2001 et 2005 une augmentation de l'incidence des méningites et des infections invasives dues à d'autres sérotypes non vaccinaux [4]. L'analyse des données du réseau EPIBAC et d'ACTIV montre qu'entre 2005 et 2006, l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal a diminué de 2,3 à 1,1 cas/100 000 (–54 p. 100), tandis que l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype non vaccinal a augmenté de 3,1 à 4,9 cas/100 000 (+56 p. 100) chez les enfants de moins de 2 ans. Parmi les sérotypes non vaccinaux retrouvés dans les méningites et les bactériémies chez les nourrissons, deux sont prépondérants en 2006 : les sérotypes 7F et 19A [15].

Une telle évolution a été observée dans d'autres pays comme l'Espagne ou les États-Unis et a fait l'objet d'une communication récente du *Center for Disease Control* (CDC) en février 2008 [22, 29, 34]. Aux États-Unis, l'incidence des cas dus à des sérotypes non vaccinaux a augmenté de 22 p. 100 chez les enfants de moins de 5 ans, 4 ans après l'introduction du PCV7, tandis que l'incidence des cas dus à des sérotypes vaccinaux a diminué de 97 p. 100 [21].

Les premières souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline isolées dans les méningites ont été rapportées en 1977. De 1989 à 1997, la fréquence annuelle d'isolement des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) au cours des méningites de l'enfant en France est passée de 11,8 à 53,6 p. 100 [8]. En 2006, la fréquence des souches, isolées dans les méningites de l'enfant, ayant une sensibilité diminué à la pénicilline est de 42 p. 100. Cette fréquence est plus importante que celle retrouvée pour les souches isolées lors d'une bactériémie (36 p. 100) mais plus faible que celle retrouvée lors de prélèvements respiratoires (46,5 p. 100). Quel que soit l'âge, le pourcentage de souches isolées résistantes à l'amoxicilline reste faible : environ 2 p. 100. Aucune souche résistante à la céfotaxime, qui reste l'antibiotique recommandé en première intention dans les méningites, n'a été retrouvée en 2004 ou en 2006 [8].

Méningites à méningocoques

Les infections invasives à méningocoques (IIM) font partie des maladies à déclaration obligatoire auprès de la DDASS, ce qui facilite théoriquement le recensement des cas. Le taux de déclaration en France augmente depuis plusieurs années : 62 p. 100 en 1996, 73 p. 100 en 2000 et 90 p. 100 en 2005 [32]. Le taux d'incidence national des infections invasives en 2006 était de 1,3 cas/100 000 après correction de la sous-notification, ce qui correspond tous âges confondus à 726 cas notifiés, parmi lesquels 555 méningites (77 p. 100). La proportion de purpura fulminans a diminué, passant de 39 p. 100 en 2004 à 30 p. 100 en 2005 et à 23 p. 100 en 2006. La létalité de cette infection est de 10 p. 100 en 2006, elle est plus élevée en cas de purpura fulminans (25 p. 100) (Figure 16-2) [32].

Chez l'enfant, en 2006, 225 cas de méningococcémies à méningocoques du sérogroupe B et 78 cas du sérogroupe C, soit un total de 303 cas de méningococcémies ont été recensés. Les infections à méningocoques B touchent surtout les enfants les plus jeunes âgés de moins de 4 ans (95 cas chez les moins de 1 an, 84 cas entre 1 et 4 ans, 46 cas entre 5 et 14 ans). Les infections à méningocoques C sont plus fréquentes entre 1 et 5 ans (11 cas chez les moins de 1 an, 38 cas entre 1 et 4 ans et 29 cas au-delà de 4 ans) [32].

Le méningocoque est un germe très sensible de façon naturelle à de nombreux antibiotiques. Les premières souches ayant une sensibilité diminuée pour la pénicilline ont été observées en Espagne en 1985. En France également, au cours des années, les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline ont progressé de 4 p. 100 en 1994 à 32 p. 100 en 1999. En 2006, en France, 30 p. 100 des souches isolées dans les infections invasives étaient de sensibilité réduite à la pénicilline. Cette valeur est proche de celles observées en 2002 et 2003, alors qu'en 2004 et 2005 on avait plutôt assisté à une augmentation du nombre de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (respectivement de 45 et 49 p. 100) [14]. Toutes les souches invasives étudiées, en France, en 2006 étaient sensibles à la céfotaxime et à la ceftriaxone [14].

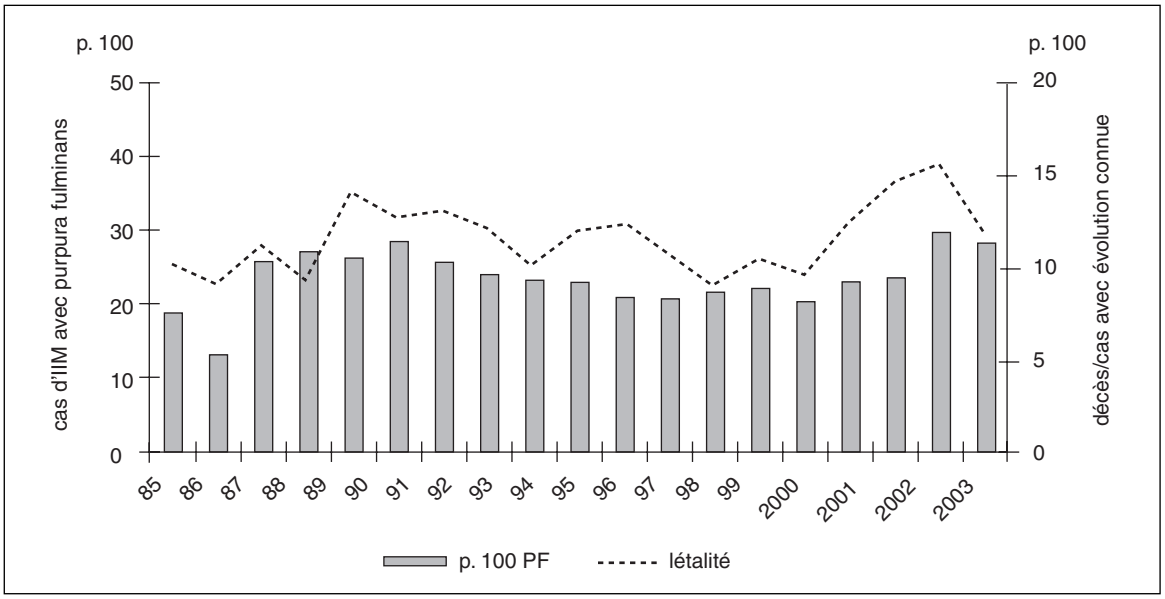


FIGURE 16-2. – Évolution de la proportion de cas d'infections invasives à méningocoques avec purpura fulminans et de la létalité, en France, 1985 à 2003 [14].
IIM : infection invasive à méningocoques.

Méningites à Haemophilus influenzae *type b et autres sérotypes*

La situation actuelle est totalement différente de celle connue avant la généralisation de la vaccination où les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (*Hib*) étaient responsables de méningites, d'ethmoïdites et de décès. Avant la vaccination, *Hib* était le germe le plus fréquemment en cause dans les méningites de l'enfant de 3 mois à 3 ans, avec un pic de fréquence maximale entre 6 et 12 mois [26]. La généralisation de la vaccination par le vaccin conjugué a été instaurée en France en 1992. Le couplage de cette vaccination aux vaccinations obligatoires a entraîné un effondrement de l'incidence des méningites purulentes à *Hib*, des autres infections invasives et une quasi-disparition du portage des souches de type b [33].

Le Centre de référence continue de comptabiliser le nombre d'infections à *H. influenzae*, d'en collecter les souches et de permettre de connaître l'évolution des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques. En 1993, 71 cas de méningites avaient été recensés, dont 64 impliquaient des souches de sérotype b. En 2000, seulement 20 cas de méningites ont été répertoriés dont 3 étaient de sérotype b [2, 12].

D'après le Centre de référence des *H. influenzae* et le réseau EPIBAC, pour les années 2001 et 2002 et pour tous les âges, l'incidence des infections invasives à *H. influenzae* était en diminution : elle était de 1,25/100 000 en 2001 et de 0,77/100 000 en 2002 pour les méningites. Entre 2001 et 2003, 31 souches de *H. influenzae* ont été isolées chez des patients de moins de 15 ans présentant une méningite (dont 27 chez des enfants de moins de 5 ans). On note 77 p. 100 de type capsulé, dont 61 p. 100 de type b et 13 p. 100 de type f ; 22 p. 100 sont non typables. Ces méningites sont survenues pour 11 cas chez des enfants non vaccinés. Huit cas ont été relevés chez des enfants vaccinés. Pour les autres, le statut vaccinal était mal renseigné. Chez les enfants vaccinés, les méningites observées sont survenues après injection de 1 à 3 doses de vaccin ou entre 9 et 11 mois chez les enfants n'ayant pas encore eu leur rappel après les 3 premières injections des 3 premiers mois de vie [2]. Chez l'adulte, le germe circule également et les souches non capsulées (non typables) occupent une place importante. Ils constituent donc encore un potentiel réservoir pour l'enfant non protégé ou non immun (Figure 16-3).

Ainsi, même si dans l'ensemble des bactéries responsables de méningites en France *H. influenzae* occupe une place discrète, celle-ci n'est ni nulle, ni négligeable.

Enfin, concernant la résistance aux antibiotiques, elle concerne surtout les bêtalactamines par production de bêtalactamases ou par modification de la cible. En 1998, 1 p. 100 des souches avaient une sensibilité diminuée aux bêtalactamines. Ce taux se situait à 15 p. 100 entre 2001 et 2003. Il est actuellement stable à 23 p. 100 depuis 2004 [2]. Lors de modification de la cible, mécanisme de résistance observé avec les souches non typables, la résistance conférée est de bas niveau. Aucune modification thérapeutique n'est nécessaire [2].

Méningites à Streptococcus pyogenes

L'incidence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* a augmenté pendant la période 2000-2004, passant de 1,20 à 2,16 cas/100 000 ($p > 10^{-3}$) puis diminué en 2005. Entre 2005 et 2006, l'incidence de ces infections a

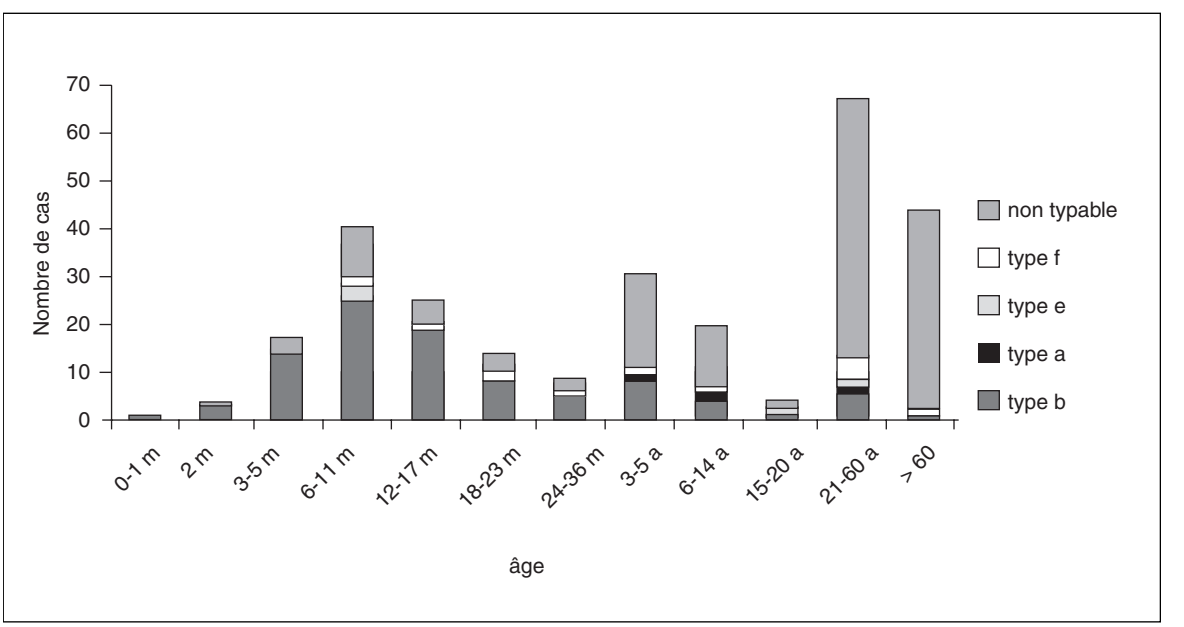


FIGURE 16-3. – Répartition selon l'âge et le type capsulaire des cas de méningites à *Haemophilus influenzae* en France entre 1994 et 2005. Données du Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* [2].

également augmenté avec 1,6 cas/100 000 en 2006 contre 1,4 cas/100 000 en 2005 (p = 0,05). Ainsi, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* reste en 2006 à un niveau similaire à celui observé pendant la période 2000-2004 (1,5 cas/100 000). Cette tendance concerne tous les groupes d'âges [2]. Parmi ces infections invasives, l'incidence des méningites est encore beaucoup plus faible : en 2006, selon le réseau EPIBAC, l'incidence de ces méningites tous âges confondus est de 0,03 cas pour 100 000 [2].

PHYSIOPATHOLOGIE DES MÉNINGITES AIGUËS PURULENTES

Données générales sur les méningites aiguës purulentes de l'enfant

Les méningites purulentes sont liées à l'envahissement du LCR par une bactérie qui va s'y développer.

Cet envahissement peut se faire par introduction directe des bactéries dans le LCR. Cette situation rare nécessite un traumatisme direct de la barrière hématoencéphalique. Cela peut survenir au décours d'un acte invasif comme une ponction lombaire septique, une intervention neurochirurgicale, une infection du matériel de dérivation d'une hydrocéphalie, un traumatisme sévère de la face avec fracture de la base du crâne, etc. Les germes en cause sont alors différents de ceux précédemment décrits. Il faudra se méfier du *Staphylococcus aureus* et des germes rencontrés dans les infections nosocomiales. Dans de rares cas également, il est possible d'envisager une contamination des méninges à partir de l'extension d'un foyer infectieux régional comme dans les complications des infections ORL, et en particulier les mastoïdites. Le germe en cause est alors le pneumocoque.

Dans tous les autres cas, la pénétration des bactéries dans le LCR se fait par voie hématogène avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée. Cette hypothèse est basée d'une part sur la mise en évidence du germe dans les hémocultures avant son isolement dans le LCR en cas d'infection humaine, et d'autre part sur les résultats de travaux anciens d'infections expérimentales chez l'animal. Ainsi l'injection de *Neisseria meningitidis* par voie intrapéritonéale chez le rat nouveau-né ou par voie intraveineuse chez le macaque est suivie d'une colonisation du LCR [1]. Il y a donc nécessairement franchissement de la barrière hématoméningée par cette bactérie. Le passage d'une bactérie du sang vers le LCR peut se faire soit au niveau des plexus choroïdes, soit par franchissement direct de l'endothélium vasculaire des capillaires méningés. L'importance de la bactériémie initiale semble être à ce niveau un élément capital [5]. En effet, l'ensemencement du LCR nécessiterait une bactériémie élevée et prolongée. Cela a été démontré pour *Streptococcus pneumoniae* et pour *Haemophilus influenzae*, mais ne semble pas être le cas pour *Neisseria meningitidis* [39]. Par exemple, les méningites à pneumocoque se rencontrent plus souvent chez des enfants ayant une bactériémie élevée, supérieure à des taux de 10^2 ufc/ml, que chez ceux dont les taux sont inférieurs à ce seuil. Un seuil de bactériémie proche a été retrouvé pour *Haemophilus* [3, 39].

Une fois dans le LCR, la bactérie se trouve dans un environnement tout à fait favorable à son développement puisque tous les éléments responsables de la bactéricidie systémique sont absents du LCR : absence de complément, concentration basse initiale en immunoglobulines. Son développement va induire une réaction inflammatoire locale avec production locale de cytokines par les cellules méningées ayant une activité macrophagique : interleukine 1 et 6 (IL-1 et IL-6), *tumor necrosis factor alpha* (TNFα). Cela a pu être montré chez l'animal [30, 35]. La production de TNFα et d'IL-1 est suivie d'une augmentation de la protéinorachie, d'un afflux de polynucléaires, d'une augmentation de la perméabilité capillaire et de l'inflammation méningée [42].

Il en résulte un afflux des polynucléaires neutrophiles et une altération de la barrière hématoméningée avec diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités. L'œdème cérébral qui se constitue au cours des méningites est donc progressif et mixte : vasogénique par augmentation de la perméabilité membranaire, et interstitiel par défaut de résorption [42]. Cet œdème cérébral va cliniquement se traduire par des signes d'hypertension intracrânienne. L'inflammation méningée se traduit par les signes biochimiques au niveau du LCR. Elle peut également entraîner une vascularite, source de thrombose aggravant encore l'hypoxie cérébrale.

Données générales sur les méningites purulentes néonatales

Les méningites précoces sont en général secondaires à une contamination anténatale. Les méningites tardives peuvent répondre à des modes de contamination assez hétérogènes et répondant à la physiopathologie des méningites du grand enfant : germe de l'environnement familial mais aussi allaitement maternel, infection nosocomiale, etc. [5].

L'invasion des espaces méningés est toujours concomitante d'une bactériémie. Ici le point de départ est essentiellement digestif. Le risque d'invasion des méninges est lié à la concentration sanguine des germes, notamment pour *Escherichia coli*. La cascade inflammatoire est la même que celle décrite chez l'enfant. Cependant, la virulence des germes et surtout l'immaturité immunitaire expliquent la fréquence des localisations extraméningées [5].

TERRAIN PRÉDISPOSANT AUX MÉNINGITES BACTÉRIENNES ET FACTEURS DE RISQUE

Infections materno-fœtales

Le nouveau-né est particulièrement à risque d'infections invasives du fait de son immaturité. L'« environnement » autour de sa naissance est donc particulièrement important. Les facteurs de risque d'infections materno-fœtales sont maintenant bien connus et largement diffusés par la Société de néonatologie : fièvre maternelle, rupture

prolongée des membranes, mauvaise adaptation néonatale, liquide méconial teinté, etc.

Concernant les infections à *Streptococcus agalactiae* (streptocoque B), des recommandations de prévention ont été publiées en 1990 et 1996 et revues récemment en 2002 par le CDC. Elles reposent sur un prélèvement vaginal systématique de toutes les femmes pendant leur grossesse entre la 35e et la 37e semaine de grossesse, une antibiothérapie per-partum systématique en cas de prélèvement positif, une surveillance néonatale et la réalisation systématique de prélèvements chez le nouveau-né [36]. Le non-respect de ces recommandations expose le nouveau-né à un risque d'infection néonatale. C'est le cas quand le taux maternel d'anticorps spécifiques anti-streptocoque B et donc le taux transplacentaire est bas [31].

De même concernant les infections à *Escherichia coli*, le taux bas d'anticorps maternels, notamment ceux dirigés contre la capsule K1 de *E. coli*, est un facteur de risque. Chez les enfants porteurs d'anomalie innée du métabolisme, et en particulier ceux porteurs d'une galactosémie, une contamination néonatale à *E. coli* est un facteur de risque majeur d'infection invasive [31].

Streptococcus pneumoniae et infection

Le pneumocoque est l'un des pathogènes les plus présents de la flore oropharyngée. Dans certaines circonstances, ce germe va être responsable d'infections invasives.

Les éléments prédisposants à ces infections invasives sont les suivants :

• **Liés à l'hôte.** Il est connu depuis plusieurs années que certains terrains prédisposent aux infections pneumococciques : sujets âgés ou au contraire sujets jeunes, sexe masculin, une maladie sous-jacente [19]. Les patients qui présentent une splénectomie, chirurgicale ou fonctionnelle, sont particulièrement exposés. Une prévention doit leur être proposée [38]. Des déficits immunitaires humoraux ou cellulaires (déficit en anticorps : hypogammaglobulinémies, infection par le VIH, autres déficits) sont aussi impliqués. Plus récemment on a pu mettre en évidence le rôle du complément mais aussi de l'immunité plus spécifique : dysplasie ectodermale anhydrotique avec déficit immunitaire liée à X due à une erreur innée médiée par l'immunité NF-κB (mutation dans les *Toll-like receptors*, mutation NEMO et IKBA), mutation des récepteurs de l'interleukine 1 (IL-1R mutations : IRAK4, MYD88) [6].

• **Liés à l'environnement.** Il existe une saisonnalité des infections invasives à pneumocoque, avec en particulier des pics infectieux pendant les mois d'hiver. Une étude australienne retrouve, chez l'enfant, une corrélation entre infections au virus respiratoire syncytial (VRS) et survenue d'infection invasive à pneumocoque, à la différence de l'infection grippale qui serait sans effet [44]. À l'inverse, d'autres études comme celle de Grabowska et coll. confirment une augmentation de cas d'infections invasives à pneumocoque après une infection grippale [19].

Ainsi la collectivité est un facteur de risque d'infection invasive à pneumocoque. Par ailleurs, les séjours en collectivité, la prise d'un antibiotique (bêtalactamines dans les 3 mois précédents, macrolides et cotrimoxazole) favorisent significativement le risque d'être infecté par une souche de sensibilité diminuée à la pénicilline [20].

• **Liés au germe.** Nous l'avons largement vu dans la partie épidémiologique, les sérotypes jouent également un rôle prépondérant dans l'infection à pneumocoque. Avant l'ère de la vaccination, les sérotypes les plus en cause étaient les 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Après la vaccination généralisée, on retrouve le plus souvent les sérotypes 7F, 19A, et à moindre degré 6A et 3 [4, 22]. Il est probable que cela soit dû à une émergence de souches déjà présentes de façon concomitante avec les souches vaccinales mais qui n'étaient pas majoritaires avant la vaccination. Il existe également très probablement des mutations qui surviennent au niveau des protéines de la capsule, occasionnant l'apparition de nouveaux sérotypes [29]. C'est le cas des sérotypes 6A et 19A. Ces nouveaux sérotypes ont pour particularité d'être particulièrement résistants aux antibiotiques chez l'enfant [29]. Le changement de sérotypes peut induire un changement de l'expression clinique des infections invasives ; c'est par exemple ce que nous avons rencontré avec les infections respiratoires au sérotype 1, responsable de pleuropneumonies.

Neisseria meningitidis et infection

Le méningocoque est une espèce bactérienne commensale du rhinopharynx de l'homme. Son acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique chez le nouvel hôte. Cependant, dans certains cas il va être responsable de manifestations invasives.

Les éléments prédisposants sont les suivants :

• **Liés à l'hôte.** Déficit immunitaire, qu'il soit dû à l'immuno-immaturité du nouveau-né, l'immuno-sénescence de la personne âgée ou l'immunodéficience acquise ou constitutionnelle. Parmi les déficiences acquises, on peut souligner la déficience acquise localement après un épisode infectieux de type grippal [40]. Des déficits immunitaires très particuliers ont pu être incriminés, comme le déficit en facteur du complément, le déficit en properdine, le déficit en IgG, l'anomalie du *Toll-like receptor 4*, l'anomalie de la *mannose binding lectin* (MBL) [17, 31].

• **Liés à l'environnement.** En Afrique sub-saharienne, les méningococcémies sévissent périodiquement sous forme épidémique au sein d'une zone nommée « ceinture de la méningite cérébrospinale » (qui va du Sénégal à l'Éthiopie). Les épidémies surviennent pendant la saison sèche lorsque souffle le vent de sable (l'harmattan) qui favoriserait l'infection respiratoire en créant des érosions des muqueuses respiratoires [40].

La promiscuité est également un facteur environnemental incriminé, au même titre que la densité de population.

• **Liés au germe.** La virulence est liée à la modification des constituants du germe, comme les pili et la capsule polyosidique. Il peut exister des variations à court terme qui se caractérisent, au sein d'un même génotype, par la présence de souches portant une mutation sur un

épitote antigénique qui leur confère temporairement un avantage sélectif d'échappement à l'immunité de l'hôte. Dans d'autres cas, il y a constitution de variants à long terme qui correspondent à l'émergence et à l'expansion d'un nouveau clone épidémique [40].

Haemophilus influenzae et infection

Les facteurs de risque sont les suivants :

• **Liés à l'hôte.** Le nouveau-né et les nourrissons non vaccinés ou ayant une vaccination incomplète sont particulièrement à risque [2]. Il existe des déficits immunitaires qui prédisposent à ces infections invasives, assez semblables à ceux prédisposant aux infections à pneumocoque : des déficits humoraux comme l'agammaglobulinémie, l'hypogammaglobulinémie lié à l'X, le déficit en IgG2 ; un déficit cellulaire comme l'infection VIH ou des déficits congénitaux combinés ; une dysfonction du complément [31]. Certains ont incriminé une moins bonne efficacité vaccinale lors d'une immunodépression transitoire post-vaccination par le vaccin ROR, ou bien la réduction de l'immunogénicité du composant *Hib* suite à l'utilisation d'une formule vaccinale comprenant le composant acellulaire de la coqueluche [12].

• **Liés à l'environnement.** La pathogénicité serait favorisée par le froid, un traumatisme local et des infections virales récurrentes notamment des voies aériennes [12].

• **Liés au germe.** On a vu le rôle de la vaccination et l'émergence de germes non capsulés particulièrement chez l'adulte, source de contamination possible de l'enfant même correctement vacciné. C'est le cas d'infection à sérotypes f et a [2, 12].

CLINIQUE DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

Chez le nouveau-né et le nourrisson

Chez le nourrisson, les signes cliniques sont souvent non spécifiques [23]. De plus, il existe parfois très peu de signes cliniques objectivables au début de la maladie. Dans près de 37 p. 100 des cas de méningites néonatales, il n'existe aucun signe neurologique [5]. Il faut évoquer le diagnostic, même en l'absence de fièvre confirmée au domicile, devant :

– un nourrisson grognon, geignard, ne souriant pas. Il est alors décrit par ses parents comme ayant un comportement inhabituel. Il peut sembler douloureux à la mobilisation ;

– une somnolence ou au maximum un coma ;

– une agitation inhabituelle et surtout un nourrisson qui ne se calme pas dans les bras de ses parents ;

– un refus alimentaire ou la survenue de vomissements ;

– la survenue de mouvements anormaux évoquant des convulsions. Les convulsions fébriles n'existent pas à cet âge.

L'interrogatoire recherchera dans le même temps des signes évocateurs d'une infection materno-fœtale comme la fièvre maternelle, la rupture prolongée de la poche des eaux, l'absence d'antibiothérapie per-partum avec la notion de *Streptococcus agalaciae* aux prélèvements vaginaux.

L'examen clinique va rechercher :

– une hypotonie de la nuque, plus fréquemment retrouvée qu'une raideur de nuque. On recherchera aussi une raideur anormale à la mobilisation du rachis avec rejet de la tête en arrière ;

– une tension de la fontanelle ou une augmentation du périmètre crânien ;

– des troubles vasomoteurs (raie méningitique de Trousseau) se traduisant par une raie blanche dessinée sur les téguments par une pointe mousse, raie qui rougit ensuite avant de s'effacer ;

– des signes neurologiques de localisation : asymétrie du tonus, abolition des réflexes, etc.

Chez l'enfant

Le diagnostic est en général plus facile avec la constatation à l'interrogatoire de la survenue d'un syndrome méningé fébrile associant :

– céphalées ;

– vomissements souvent en jet ou refus alimentaire ;

– photophobie et/ou phonophobie (refus et gêne lors d'exposition à la lumière ou aux bruits) ;

– fièvre souvent de début brutal et mal tolérée.

L'examen clinique retrouve alors classiquement :

– une raideur de la nuque décrite comme une limitation douloureuse à la flexion antérieure de la nuque, les mouvements de latéralité restant possibles ;

– le signe de Kernig : décrit en 1882 par V. Kernig, médecin russe, il se recherche en pliant les cuisses sur le bassin, jambes étendues. Une douleur apparaît, s'opposant à l'extension et obligeant le patient à fléchir les cuisses et les jambes. Une alternative est de demander au patient allongé de s'asseoir : il le fera avec une flexion des jambes et des cuisses sur le bassin ;

– le signe de Brudzinski, décrit par un médecin polonais du début du XX^{e} siècle. La flexion de la nuque provoque la flexion des jambes : sur un malade en décubitus dorsal, toute tentative de flexion du cou s'accompagne d'une flexion et d'une adduction automatique des cuisses ;

– le réflexe controlatéral de Brudzinski : sur un patient en décubitus, on fléchit fortement la jambe et la cuisse d'un côté. Normalement, cette manœuvre provoque un mouvement de flexion de l'autre membre (réflexe identique). En cas de méningite, cette manœuvre provoque un mouvement d'extension de l'autre membre (réflexe réciproque).

L'examen clinique recherchera dans tous les cas des signes de gravité :

– signes neurologiques : de focalisation, un trouble de la conscience avec au maximum un état comateux, des convulsions. Ces signes neurologiques doivent conduire à la réalisation d'une imagerie cérébrale à la recherche de complications comme un empyème, un abcès cérébral ou une hypertension intracrânienne. Leur présence entraîne une modification de la prise en charge médicale ;

– existence d'un purpura : il peut débuter au niveau des membres inférieurs et impose donc de déshabiller

complètement le malade. Il fait craindre une infection sévère à méningocoque lorsqu'il est extensif et rapidement nécrotique ;

– des troubles hémodynamiques : tachycardie, hypotension, oligoanurie, cyanose des extrémités et augmentation du temps de recoloration cutanée. Ce tableau peut s'associer à n'importe quelle infection bactérienne sévère mais fait craindre une méningococcémie.

Enfin, quand l'état hémodynamique le permet, l'examen clinique recherchera l'existence d'une autre localisation infectieuse concomitante primitive ou secondaire (selon le germe, otite moyenne aiguë, pneumonie, pyélonéphrite, etc.).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ponction lombaire

Le diagnostic de certitude repose bien évidemment sur la réalisation en urgence d'une ponction lombaire. Les seules exceptions à sa réalisation immédiate sont la présence d'un purpura fulminans, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une instabilité respiratoire, d'un état de choc ou de signes d'hypertension intracrânienne [28]. Dans ces cas la ponction lombaire sera différée de quelques heures mais la prise en charge thérapeutique demeure bien sûr une urgence. Le diagnostic de méningite aiguë purulente peut être évoqué directement devant la constatation d'un liquide hypertendu dès la ponction lombaire, liquide trouble à l'examen direct. Cependant un aspect trouble du LCR ne se retrouve qu'en cas de cellularité importante (environ 500 éléments/mm^3).

L'analyse cytologique et biochimique du LCR peut varier en fonction de l'âge. On considère que le nombre normal de cellules est inférieur à 5/mm^3 chez l'enfant et l'adulte et inférieur à 40/mm^3 chez le nouveau-né. Dans les méningites purulentes, ces cellules sont essentiellement représentées par des polynucléaires altérés. Cependant l'existence de cellules mononuclées en majorité (méningite lymphocytaire) n'exclut pas le diagnostic. On peut également retrouver des formules panachées. Ces deux situations se retrouvent soit à un stade précoce de la méningite, avant même l'afflux des polynucléaires soit en cas d'antibiothérapie préalable.

L'analyse biochimique du LCR retrouve :

– une hypoglycorachie définie comme un rapport glucose dans le LCR/glucose dans le sang inférieur à 0,40 ;

– une hyperprotéinorachie, qu'il faut aussi adapter à l'âge. En période néonatale la protéinorachie peut être élevée entre 0,2 et 1,7 g/l. Ces valeurs ont pu être décrites jusqu'à l'âge de 2 mois. Chez le nouveau-né on définit donc comme une hyperprotéinorachie une protéinorachie supérieure à 1 g/l, alors que chez l'enfant et l'adulte elle est définie comme supérieure à 0,45 g/l. Il faut aussi noter que la protéinorachie est en général plus importante dans les méningites bactériennes que dans les méningites virales [45].

L'analyse bactériologique se fait en deux phases : examen direct du LCR après coloration spécifique et mise en culture. L'examen direct du LCR avec la coloration de Gram du culot de centrifugation permet, avant même les résultats de la culture, une orientation étiologique probabiliste. Ainsi :

– visualisation de diplocoques Gram négatif dans le cadre d'une infection à *Neisseria meningitidis* ;

– visualisation de cocci Gram positif dans le cadre d'une infection à *Streptococcus pneumoniae* ou, chez le nouveau-né, de streptocoque B ;

– visualisation de bacille Gram négatif dans le cadre d'une infection à *Haemophilus influenzae* ou à *Escherichia coli* ;

– visualisation de bacille Gram positif dans le cadre d'une infection par *Listeria monocytogenes*.

En cas de suspicion d'autres germes, du fait d'un contexte clinique particulier, il faut impérativement en informer le laboratoire de microbiologie. En effet, en cas de suspicion de méningite tuberculeuse ou de cryptocoque dans un contexte d'immunodépression, il faudra réaliser des colorations spécifiques.

La culture reste dans tous les cas bien évidemment indispensable pour l'obtention du sérotype de la bactérie et surtout pour celle d'un antibiogramme. Elle nécessite entre 18 et 48 heures.

L'examen direct et la culture permettent d'identifier l'agent causal dans 60 à 90 p. 100 des cas [28]. Récemment, l'amplification de séquences génomiques communes à plusieurs bactéries (ADN 16s) et celle de cibles ADN spécifiques de certaines bactéries peuvent être faites. Cette méthode nécessite la technique de la *polymerase chain reaction* (PCR) [27]. Elle est particulièrement utile en cas de méningites décapitées par une antibiothérapie préalable. Les techniques de biologie moléculaire permettent un diagnostic microbiologique rapide en environ 3 heures. Il est actuellement possible de réaliser en routine dans de nombreux laboratoires une recherche en PCR pour la détection de *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Cette technique est également très utile pour rechercher la présence de génome viral dans le LCR et poser le diagnostic de méningite virale, notamment à entérovirus.

Au terme de 24 heures d'antibiothérapie, le LCR est habituellement stérile mais il persiste la réaction cellulaire qui permettra un diagnostic rétrospectif.

Examens biologiques

Un syndrome inflammatoire biologique peut être retrouvé avec :

– une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, non constante, non spécifique ;

– une augmentation de la protéine C réactive (CRP) ;

– une augmentation de la procalcitonine (PCT). En cas d'infection bactérienne ce marqueur s'élève précocement et permet de différencier une infection bactérienne d'une infection virale. Très largement étudiée, la procalcitonine sérique est l'élément le plus discriminant pour distinguer méningite bactérienne et virale, avec un taux de sensibilité et de spécificité proche de 100 p. 100. Ainsi un taux de PCT supérieur à 1 ng/ml permet de conclure à une méningite aiguë bactérienne de l'enfant. Il est nettement plus discriminant que le

dosage de la CRP, de l'interleukine 6 ou de l'interféron-alpha [18].

En général, l'orientation biologique se fait plus sur une association de signes biologiques et cliniques que sur une seule valeur d'un paramètre biologique. Ainsi, des règles de décision clinique sont toujours à l'étude comprenant une association de paramètres biologiques discriminants. La règle modifiée Méningitest® associe procalcitonine supérieure à 0,5 ng/ml, protéinorachie supérieure ou égale à 0,5 g/l et des signes cliniques tels qu'un aspect toxique, une convulsion ou un purpura. Elle a une sensibilité de 100 p. 100 et une bonne spécificité [16].

Autres examens complémentaires

Sur le plan microbiologique, on peut souligner l'importance des hémocultures puisque généralement la phase d'invasion méningée est précédée d'une phase bactériémique. Dans les cas de purpura fulminans, l'urgence est à la prise en charge thérapeutique et la ponction lombaire est en général ou différée ou impossible. Dans ces conditions, l'hémoculture permet en général de confirmer le diagnostic microbiologique et surtout de préciser le sérotype bactérien. Dans ce cas également il faut savoir réaliser une biopsie cutanée au niveau d'une zone de nécrose du purpura qui permettra de retrouver le germe.

Sur le plan de l'imagerie, dans une méningite non compliquée de l'enfant, aucune imagerie cérébrale n'est indiquée en phase aiguë [11]. En cas de survenue de complications comme des convulsions, des signes d'hypertension intracrânienne, une persistance de la fièvre ou sa réascension, une tomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique sont indiquées. Elles permettront de rechercher soit un abcès, soit un empyème, soit des signes d'hypertension intracrânienne avec un œdème cérébral. En cas de notion de traumatisme crânien précédant la survenue d'une méningite ou en cas de méningites à répétition, il faudra rechercher une brèche ostéodurale [11]. Dans cette indication, la tomodensitométrie est l'examen de choix. Dans le cadre d'un bilan malformatif de l'oreille, l'IRM aura un meilleur rendement.

Enfin, dans le cas des méningites à pneumocoque, il faudra rechercher une porte d'entrée, ce qui peut justifier sans urgence la réalisation d'une radiographie du thorax, d'une paracentèse [11].

TRAITEMENT

Les recommandations de traitement ont fait l'objet d'une conférence de consensus en 1996 [11]. Une autre conférence de consensus a eu lieu en octobre 2008 sur la prise en charge thérapeutique des méningites bactériennes de l'enfant.

Initialement mise en place de façon empirique, en urgence, l'antibiothérapie nécessite une bonne connaissance de l'épidémiologie des germes et de leur sensibilité aux antibiotiques. Les médicaments utilisés doivent avoir une bonne diffusion dans les méninges et avoir une bactéricidie [2, 5, 8, 14]. Les recommandations des autres pays peuvent également être un outil d'aide thérapeutique [41].

Nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois

L'antibiothérapie probabiliste est celle reconnue dans les infections materno-fœtales, à savoir l'association de :

– amoxicilline : 200 mg/kg/j en 4 injections intraveineuses lentes ;

– céfotaxime : 200 mg/kg/j en 4 injections intraveineuses lentes. On préférera toujours chez le nouveau-né de moins de 15 jours la céfotaxime à la ceftriaxone, du fait du risque d'ictère par perturbation de la fixation à l'albumine ;

– un aminoside : il peut s'agir de l'amikacine à la dose de 5 mg/kg/j, ou de la gentamycine à la dose de 3 mg/kg/j, en une seule injection intraveineuse lente.

Après identification du germe on adaptera l'antibiothérapie :

– en cas d'infection prouvée à *Escherichia coli* : poursuite de la céfotaxime et arrêt des autres molécules pour une durée totale de 21 jours. Même en cas de sensibilité à l'ampicilline, on préférera garder la céphalosporine de 3e génération pour avoir un meilleur index thérapeutique ;

– en cas d'infection prouvée à streptocoque B : on peut en fonction de l'antibiogramme continuer soit l'amoxicilline soit la céfotaxime, pour une durée totale de traitement de 15 à 21 jours selon l'évolution clinique initiale ;

– en cas d'infection prouvée à *Listeria* : on arrête la céfotaxime, on continuera une bithérapie par amoxicilline et gentamycine pour une durée de 15 à 21 jours pour l'amoxicilline et de 5 à 10 jours pour la gentamycine.

La place des fluoroquinolones dans les méningites néonatales n'est pas encore parfaitement codifiée. De nombreuses équipes utilisent cette molécule avec une bonne efficacité et une excellente tolérance. Cette classe d'antibiotique a une excellente diffusion dans le LCR avec une concentration tissulaire importante. On peut ainsi associer à l'antibiothérapie suscitée, la ciprofloxacine à la dose de 10 mg/kg deux fois par jour chez les enfants de moins de 7 jours et trois fois par jour chez les nouveau-nés plus âgés. Ce traitement sera poursuivi pendant les 4 premiers jours de traitement [5]. Les fluoroquinolones sont particulièrement recommandées en cas de facteurs de risque de localisation extraméningée, abcès ou empyème cérébral.

Nourrissons et enfants âgés de moins de 5 ans

L'enfant suspect de méningite bactérienne devra faire l'objet d'un isolement respiratoire dans les premières heures du traitement. En cas de germe identifié à l'examen direct l'antibiothérapie peut être immédiatement adaptée [2, 8, 14] (Tableau 16-I) :

– méningocoque : céphalosporine de 3e génération : céfotaxime 200 mg/kg/24 heures en 4 perfusions ou ceftriaxone 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses lentes ;

– *Streptococcus pneumoniae* : association d'une céphalosporine de 3e génération comme la céfotaxime (200 à 300 mg/kg/24 heures en quatre perfusions) ou la ceftriaxone (100 mg/kg/j en 1 à 2 injections intraveineuses

Tableau 16-I. – Stratégie thérapeutique initiale et probabiliste des méningites aiguës de l'enfant de plus de 5 ans.

Avant connaissance du germe				
Pas d'orientation	*Antibiothérapie probabiliste*	*Dose*	*Voie d'administration*	*Rythme*
Si pas de signes de gravité	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200-300 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
Après obtention d'une coloration de Gram				
Orientation étiologique	*Antibiothérapie probabiliste*	*Dose*	*Voie d'administration*	*Rythme*
CGP = pneumocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200-300 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
	+ Vancomycine	40-60 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions ou en continu
CGN = méningocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
BGN = Hib	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
BGP = Listeria	Amocixilline	200 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
	+ Gentamycine	3 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 perfusion

CGP : cocci Gram positif, CGN : cocci Gram négatif, BGP : bacille Gram positif, BGN : Bacille gram négatif, Hib : *Haemophilus influenzae*.

lentes), et d'un glycopeptide comme la vancomycine (60 mg/kg/24 heures en 4 injections intraveineuses lentes de 1 heure) ;

– *Haemophilus influenzae b* (enfant non vacciné) : céphalosporine de 3e génération : céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 perfusions ou ceftriaxone 100 mg/kg/j en 2 injections intraveineuses lentes.

En l'absence d'orientation on débutera par une céphalosporine de 3e génération.

En l'absence de complications, la durée habituelle du traitement antibiotique est de :

– 5 à 7 jours pour le méningocoque ;

– 7 jours pour *Haemophilus influenzae b* ;

– minimum 10 jours (entre 10 et 15 jours) pour le pneumocoque.

En cas de survenue d'un abcès ou empyème cérébral, le traitement antibiotique sera modifié avec utilisation possible de quinolones (comme la ciprofloxacine à la dose de 10 mg/kg 3 fois par jour, en perfusion lente) ou d'imipénem (chez les enfants ou nourrissons pesant moins de 40 kg : la posologie recommandée est de 60 mg/kg/j, répartie en 4 perfusions. Des enfants âgés de 3 mois à 3 ans ont été traités à des posologies allant jusqu'à 100 mg/kg/j répartis en 4 perfusions, sans dépasser une posologie quotidienne de 2 g. Pour les enfants de plus de 40 kg, on utilisera les doses recommandées pour l'adulte, soit 1 à 2 g/j). La durée du traitement de ce type de complications n'est absolument pas codifiée.

Enfants âgés de plus de 5 ans

À cause du risque d'infection due au méningocoque, les recommandations reposent sur la prescription initiale d'une céphalosporine de 3e génération par voie intraveineuse (céfotaxime 200 mg/kg/j ou ceftriaxone 100 mg/kg/j). En cas de contexte évocateur de méningite à pneumocoque (antécédents de traumatisme crânien ou de méningite purulente ; enfant drépanocytaire, etc.), on proposera la même antibiothérapie initiale que celle proposée chez le nourrisson associant une céphalosporine de 3e génération et un glycopeptide (céfotaxime + vancomycine).

Adaptation thérapeutique (Tableau 16-II)

Après identification du germe et obtention d'un antibiogramme, le traitement antibiotique sera dans tous les cas réévalué et adapté, particulièrement en cas d'infection à pneumocoque :

– si la CMI (concentration minimale inhibitrice) des céphalosporines de 3e génération est inférieure à 0,5 mg/l : on arrêtera la vancomycine et on pourra réduire la posologie de la céphalosporine de 3e génération, voire passer à l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j) si la CMI de l'amoxicilline est inférieure à 0,5 mg/l ;

– si la CMI des céphalosporines de 3e génération est supérieure ou égale à 0,5 mg/l : on devra poursuivre à l'identique le traitement initial.

Les CMI de la pénicilline observées chez les souches de *N. meningitidis* isolées en France sont presque toujours comprises entre 0,1 et 0,5 mg/l. La CMI maximale observée de la pénicilline, en France, retrouvée pour une souche isolée de méningite était de 0,7 mg/l. Le traitement de première intention est donc en général adapté et ne nécessite pas de modifications secondaires.

Traitements adjuvants ?

Le recours à une corticothérapie n'est clairement démontré comme susceptible de réduire les complications immédiates et tardives (et notamment les séquelles auditives) que dans les méningites à *Haemophilus influenzae b*. La prescription de dexaméthasone est alors justifiée pour certains à la condition d'être précoce (première injection avant la première dose d'antibiotiques), à dose adaptée (0,15 mg/kg/6 heures), pendant une durée brève (48 heures). Dans les autres méningites, l'utilisation reste controversée [43].

TABLEAU 16-II. – Stratégie thérapeutique des méningites aiguës de l'enfant adaptée aux résultats des prélèvements microbiologiques.

Après obtention de la culture et de l'antibiogramme : adaptation thérapeutique				
Germe en cause	*Antibiothérapie adaptée*	*Dose*	*Voie d'administration*	*Rythme*
Pneumocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
CMI pénicilline > 0,1	Ou céfotaxime	200-225 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
CMI C3G < 0,5				
Pneumocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
CMI = 1	Ou céfotaxime	300 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
	+ Vancomycine	60 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions ou en continu
Pneumocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
CMI = 2	Ou céfotaxime	300 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
	+ Vancomycine	60 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions ou en continue
	+ Rifampicine	20 mg/kg/j	Intraveineux lent	2 injections
Méningocoque	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions
Hib	Ceftriaxone	100 mg/kg/j	Intraveineux lent	1 injection
	Ou céfotaxime	200 mg/kg/j	Intraveineux lent	4 perfusions

Hib : *Haemophilus influenzae*, CMI : concentration minimale inhibitrice, C3G : céphalosporine de 3e génération.

La prescription d'une restriction hydrique a été longtemps controversée [25]. Actuellement les différentes équipes sont d'accord pour dire qu'une restriction hydrique ne doit être effectuée qu'en cas de syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH) prouvé biologiquement. Les apports hydriques seront alors limités à 40 ml/kg/j. Dans tous les autres cas, les apports hydriques sont maintenus aux besoins de base de l'enfant, soit en moyenne de 80 à 100 ml/kg/j.

Il n'y a pas d'indications de prescription systématique d'un traitement anticonvulsivant. Le diazépam (Valium®) n'est prescrit qu'en cas de convulsions à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par voie intrarectale ou intraveineuse.

Surveillance

La surveillance portera essentiellement sur la fièvre et les signes neurologiques. Cela peut se faire en service d'hospitalisation conventionnelle, en l'absence de troubles majeurs de la conscience.

L'apyrexie est le plus souvent obtenue en 48 heures. Les signes neurologiques se normalisent dans un délai de 2 à 5 jours. Chez le nourrisson, la surveillance neurologique passe par la mesure quotidienne du périmètre crânien. Le syndrome inflammatoire se normalise progressivement et doit avoir diminué au-delà de la 48e heure.

L'examen de contrôle du LCR est inutile lors de normalisation rapide des signes cliniques. Il est par contre systématique en cas de :

– méningite à pneumocoque : il faut alors l'effectuer à la 48e heure ;

– persistance de la fièvre ou anomalies neurologiques au-delà de 48 heures. Dans ces cas, un bilan biologique (CRP, procalcitonine, fibrine, etc.) à la recherche d'un syndrome inflammatoire et la pratique d'une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou IRM) à la recherche d'un abcès ou d'un empyème sont souvent nécessaires ;

– aggravation clinique.

PRONOSTIC ET COMPLICATIONS

Le principal élément de mauvais pronostic, quel que soit le germe, semble être le retard à la mise en route du traitement antibiotique [37]. Entrent aussi en ligne de compte le jeune âge (nourrisson), l'infection à pneumocoque, la gravité du tableau neurologique initial ou l'existence d'un choc hypovolémique associé.

Le décès est souvent fonction du germe responsable.

Concernant les méningites néonatales, la mortalité varie de 5 à 20 p. 100 selon l'âge. Des séquelles sont retrouvées dans 10 à 30 p. 100 des cas. Il s'agira d'une comitialité, de retard des acquisitions, de séquelles sensorielles surtout visuelles ou auditives. Un suivi prolongé de ces nourrissons, au moins 2 ans, est donc indiqué [5]. Il faut aussi noter que dans cette tranche d'âge, de façon plus précoce on doit se méfier de la survenue d'abcès cérébraux. Ceux-ci étaient très fréquents avant utilisation des fluoroquinolones, survenant dans 20 p. 100 des cas [10].

Dans le cas de méningites à pneumocoque, la mortalité est de 10 à 20 p. 100. Le risque de séquelles neurologiques est de l'ordre de 30 à 50 p. 100 avec des atteintes variables : comitialité, troubles du développement sévères ou troubles cognitifs dépistés lors des apprentissages scolaires [4, 5]. La séquelle la plus fréquente reste la surdité : 10 à 35 p. 100 selon les études [24]. Les méningites à pneumocoque sont la première cause de surdité acquise chez l'enfant. Ce handicap sensoriel doit donc être dépisté de façon systématique au cours du suivi par la réalisation de potentiels évoqués auditifs. Les facteurs de risque spécifiques d'évolution létale pour le pneumocoque sont l'importance de la protéinorachie initiale dans le LCR ainsi que la cellularité élevée et la glycorachie abaissée, les signes de choc septique, la survenue d'un coma précoce, l'existence de convulsions, la nécessité d'un recours à une ventilation artificielle [34].

Dans le cas des méningites à méningocoques en France, la létalité se situe autour de 10 p. 100. Elle est plus élevée en cas de purpura fulminans associé où elle se situe alors à 25 p. 100. La létalité semble superposable pour les sérotypes B, C et W135 ; elle est supérieure pour le sérotype Y (environ 26 p. 100) [32]. Le risque de séquelles neurologiques est variable mais semble plus faible que pour le pneumocoque, de l'ordre de 10 p. 100. Il faut rajouter aux séquelles neurologiques telles que celles décrites pour le pneumocoque, les séquelles cutanées délabrantes en cas de purpura fulminans.

Dans le cas des méningites traitées à *Haemophilus influenzae* de type b, la mortalité globale est de 5 p. 100. Des séquelles neurologiques (comitialité, retard de développement, etc.) peuvent survenir dans 20 p. 100 des cas. Une ataxie transitoire dans les premiers jours peut apparaître et régresse sans séquelles. La surdité est aussi la principale séquelle des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b. La fréquence des séquelles en cas d'*Haemophilus influenzae* de type b est proportionnelle à la concentration de germes dans le LCR de la première ponction lombaire.

PROPHYLAXIE

Pour le pneumocoque

En cas de contact avec un sujet ayant présenté une infection à pneumocoque

Il n'existe aucune recommandation particulière en cas de contact avec une personne ayant présenté une infection invasive à pneumocoque.

Vaccination

La vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent est recommandée pour l'ensemble des enfants de moins de 2 ans selon le schéma classique de 3 injections à un mois d'intervalle chez le nourrisson de moins de 6 mois (ou de 2 injections à 2 mois d'intervalle), et un rappel à 16-18 mois. Cette vaccination se fera par 2 injections séparées d'un mois entre 7 et 11 mois, suivies d'un rappel dans la deuxième année de vie. Entre 12 et 23 mois, on recommandera 2 injections séparées de 2 mois sans rappel. Ce vaccin est également recommandé pour les enfants de 24 mois à 5 ans qui n'auraient pas été vaccinés et qui présentent une pathologie les exposant à des infections invasives à pneumocoque. Une seule dose vaccinale est alors préconisée [7]. Au-delà de 5 ans, si la vaccination reste indiquée (déficit immunitaire spécifique) ; il faut utiliser le vaccin polyosidique à 23 valences avec un rappel tous les 5 ans [7].

La généralisation de la pratique de ce vaccin permettra en France une réduction de plus de 80 p. 100 des méningites purulentes à pneumocoque. Il contribue également à réduire la colonisation pharyngée par les sérotypes résistants et une substitution par des sérotypes sensibles. D'autres vaccins à 13 valences pourraient être utiles dans les années à venir compte tenu des infections invasives dues à des sérotypes non vaccinaux [34].

Pour le méningocoque

Toute souche de méningocoque isolée doit être systématiquement adressée au Centre national de référence (Institut Pasteur).

La déclaration d'une méningite à méningocoque est obligatoire. Le signalement doit être effectué sans délai, par téléphone, auprès du médecin-inspecteur de la Santé publique de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS). Il convient au service compétent de la DDASS d'organiser la permanence du dispositif du signalement et de gestion. Une notification écrite est adjointe, permettant d'assurer un suivi épidémiologique précis.

En cas de contact avec un sujet ayant présenté une infection à méningocoque

L'objectif de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque est la prévention des cas secondaires. Elle repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts et sur la vaccination quand il existe un vaccin pour le sérotype en cause (Figure 16-4) [9].

Chimioprophylaxie

Entre 1990 et 2003, le nombre de personnes recevant une chimioprophylaxie dans l'entourage d'un cas a augmenté progressivement, en l'absence de nouvelles recommandations. En parallèle, le nombre de cas secondaires est resté stable. Il est important de bien cibler les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie doit être mise en place pour éviter de traiter à tort une trop grande population. En effet, la multiplication inutile de traitement antibiotique de courte durée à visée préventive risque d'entraîner l'apparition de résistances des *Neisseria meningitidis*, mais aussi d'autres espèces bactériennes [9].

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oropharyngées d'un sujet infecté. Certains facteurs peuvent favoriser la transmission comme la proximité, la durée prolongée de l'exposition (en dehors des contacts buccaux où la durée importe peu ; exemple de la réanimation, des baisers, etc.), l'irritation de la muqueuse oropharyngée du patient infecté qui peut provoquer une toux et donc une projection de particules salivaires contaminantes [9].

Cette chimioprophylaxie doit être administrée dans les plus brefs délais, dans les 24 à 48 heures après le contact, au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas. Cette prophylaxie repose sur l'administration de rifampicine par voie orale pendant 48 heures à la dose de [9] :

– 600 mg, 2 fois par jour chez l'adulte ;
– 10 mg/kg (sans dépasser la dose adulte de 600 mg), 2 fois par jour chez le nourrisson et l'enfant ;
– 5 mg/kg, 2 fois par jour chez le nouveau-né.

Cette prophylaxie peut être utilisée chez la femme enceinte. Il faudra se méfier chez la jeune femme de la prise de façon concomitante d'une contraception œstroprogestative du fait de l'induction enzymatique de la rifampicine.

En cas de contre-indication à la rifampicine (rares réactions allergiques, exceptionnelles résistances), on pourra

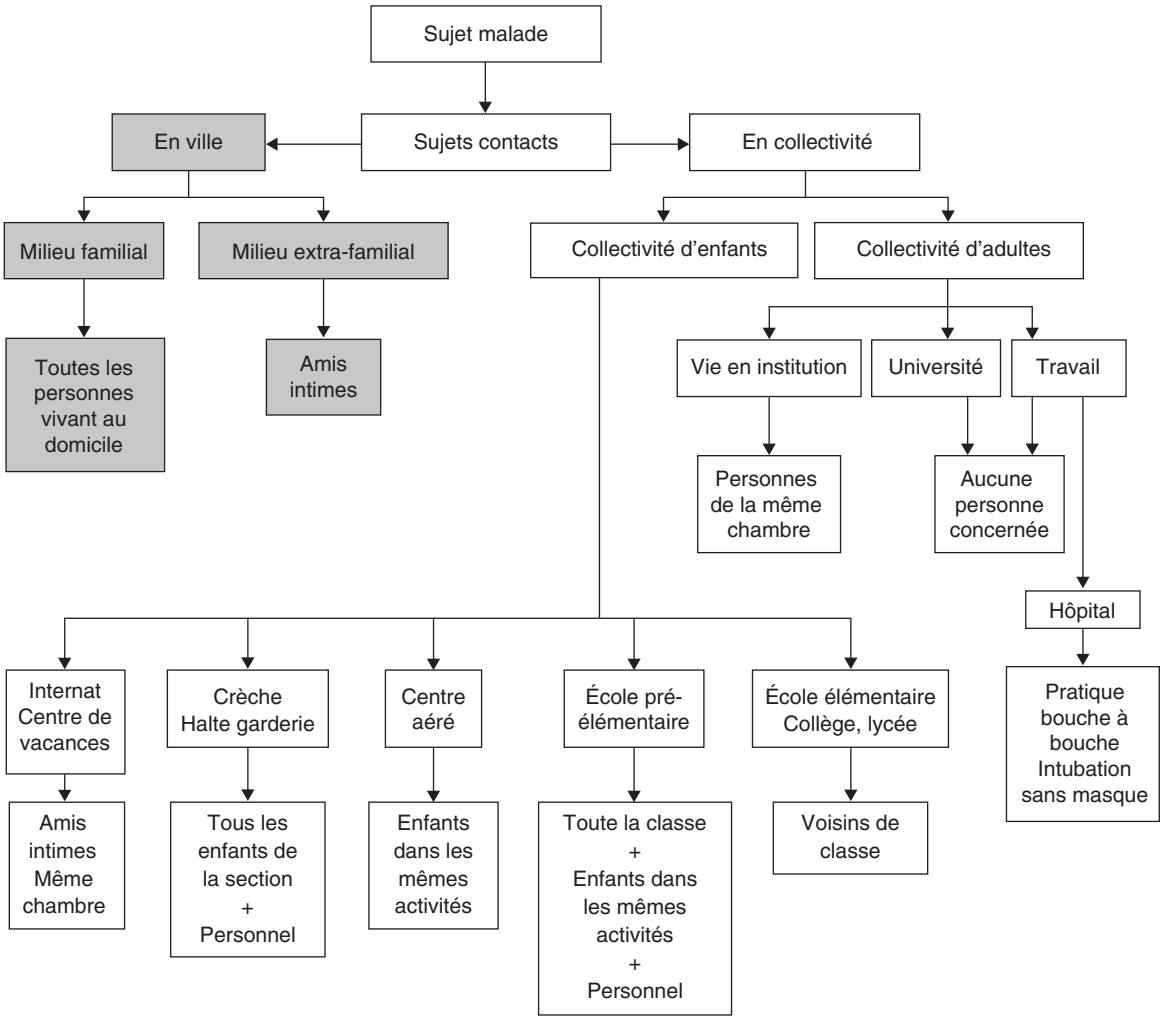


FIGURE 16-4. – Enquête autour d'un cas de méningite à méningocoque : personnes concernées par la prophylaxie d'après la Circulaire n° DGS/5C/2006-458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [9].

utiliser soit la ceftriaxone soit la ciprofloxacine. Dans cette indication, la ceftriaxone se fera par voie injectable, en dose unique de [9] :

– 250 mg chez l'adulte ;

– 125 mg chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.

La ciprofloxacine peut être proposée uniquement chez l'adulte, par voie orale, en dose unique à 500 mg.

Actuellement, dans les recommandations nationales, la rovamycine n'a plus sa place dans la prophylaxie de l'infection invasive à méningocoque.

Enfin, l'antibioprophylaxie du sujet infecté n'est plus utile à la suite du traitement curatif d'une méningite purulente à méningocoque lorsque celle-ci a été traitée par les céphalosporines de 3e génération injectables [9].

VACCINATION

Malgré la chimioprophylaxie, il existe un risque de réintroduction de la souche pathogène dans la communauté de vie du cas index, sur une période d'environ 20 jours après le cas index. Après vaccination, la durée nécessaire à l'acquisition d'une immunité est de 10 jours. En conséquence, la vaccination doit être précoce et réalisée dans les 10 jours au maximum après le contact [9].

On dispose de trois types de vaccins :

– vaccin antiméningocoque polyosidique A + C : à partir de 24 mois (en cas de contact avec un méningocoque A, on peut ramener la limite à l'âge de 6 mois) ;

– vaccin antiméningocoque polyosidique A + C + Y + W135 : à partir de 24 mois ;

– vaccin conjugué C : à partir de 2 mois.

Vaccination en dehors d'un contact

Le vaccin antiméningocoque C est recommandé chez les enfants présentant un déficit immunitaire les exposant à un risque d'infection invasive comme les déficits en fraction terminale du complément, en properdine, ou ayant une asplénie. Cette vaccination peut être également recommandée sur décision des autorités, dans des zones géographiques délimitées dans lesquelles l'incidence du méningocoque C est particulièrement élevée.

Ce vaccin peut être administré à partir de l'âge de 2 mois selon deux modalités :

– chez le nourrisson de moins de 1 an : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle et un rappel au cours de la 2e année ;

– chez le nourrisson de plus de 1 an, l'enfant et l'adolescent : 1 seule dose.

Au-delà de l'âge de 2 ans, on peut utiliser un vaccin combiné A + C [7].

Pour *Haemophilus influenzae*

Antibioprophylaxie

Elle concerne les sujets contacts : tous les membres de la famille du cas index, surtout les enfants de moins de 4 ans, non vaccinés.

Elle est inutile :

– chez les enfants de l'environnement immédiat correctement vaccinés par le vaccin anti-*Haemophilus b* ;

– chez le sujet atteint et traité par une céphalosporine de 3e génération injectable qui élimine le portage nasopharyngé d'*Haemophilus influenzae b*.

L'antibiotique proposé est le même que pour la prophylaxie des infections invasives à méningocoques.

Vaccination

Elle est généralisée et couplée à la vaccination obligatoire [7].

CONCLUSION

Les méningites bactériennes de l'enfant constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. Une récente conférence de consensus s'est tenue en novembre 2008 en France concernant la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires, à l'exclusion du nouveau-né [46]. Cette conférence insiste sur :

– la nécessite de la prise en charge urgente des malades suspects de méningite aiguë, qui conditionne le pronostic ;

– la meilleure reconnaissance pré-hospitalière des méningites aiguës purulentes du jeune enfant ;

– l'administration précoce d'une corticothérapie par dexaméthasone, pendant ou avant l'antibiothérapie. Elle permettrait d'améliorer le pronostic dans les méningites à *H. influenzae*, mais aussi dans celles à pneumocoques ;

– le non-contrôle systématique de la ponction lombaire ;

– la non-réalisation systématique d'une imagerie cérébrale, et elle en précise les indications ;

– le suivi régulier de tous les enfants et adultes ayant été atteints d'une méningite purulente.

De même, une surveillance épidémiologique attentive est indispensable devant les progrès en matière de thérapeutique anti-infectieuse, avec l'utilisation de nouvelles molécules et la commercialisation de nouveaux vaccins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amoss HL, Eberson F. Experiments on the mode infection in epidemic meningitis. J Exp Med, 1919, *29* : 605-618.
2. Bactériémies et méningites à *H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2003 : données du Centre national de référence. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/publications.htm
3. Bell L, Alpert G, Campos JM, Plotkin A. Routine quantitative blood cultures in children with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae* bateremia. Pediatrics, 1985, *76* : 901-904.
4. Bingen E, Levy C, Varon D et al. The Bacterial Meningitis Group. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, *27* : 191-199.
5. Bourrillon A, Aujard Y, Bingen E. Méningites purulentes du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-210-B-10, 2006.
6. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by investigation of paediatric infectious diseases. Curr Opi Immunol, 2008, *20* : 39-48.
7. Calendrier vaccinal 2008 - Avis du Haut conseil de la santé publique. BEH 16/17, Avril 2008 : 129-48.
8. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2005. www.invs.sante.fr/surveillance/resistance/fiche_streptococcus_pneumoniae.htm
9. Circulaire n° DGS/5C/2006-458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Ministère de la Santé et des Solidarités 2006. Site internet : www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/meningite/circ_458.pdf.
10. Cohen R, Danan C, Aufrant C. Fluoroquinolones et méningites. *In* : Y Aujard, D Gendrel. Les quinolones en pédiatrie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1994 : 105-110.
11. 9e Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. 7 février 1996. SPILF. Méd Mal Infect, 1996, *26* : 944-951.
12. Corvec S, Hazart I, Reynaud A et al. Échec de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b : cas d'une méningite chez un enfant de 14 mois. Pathol Biol, 2005, *53* : 92-96.
13. Données EPIBAC, InVs 2006, http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees.htm
14. Données du Centre National de Référence des Méningocoques. Institut Pasteur. Rapport d'activité 2006. Alonso JM, Taha MK. www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/meningo/webCNRM2006.pdf
15. Doyle A, Bernillon P, Cohen R et al. Epibac. Évaluation de la surveillance des méningites à pneumocoque chez l'enfant en France 2001-2002. BEH, 2005.
16. Dubos F, Moulin F, Raymond J et al. Distinction entre les méningites bactériennes et virales chez l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. Arch Ped, 2007, *14* : 434-438.
17. Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PWM. Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. Lancet Infect Dis, 2003, *3* : 565-577.
18. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial versus viral infection. Pediatr Infect Dis J, 1999, *18* : 875-881.
19. Grabowska K, Högberg L, Penttinen P et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenzae. BMC Infect Dis, 2006, *6* : 58-66.
20. Guillemot D, Carbon C, Balkau B et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk factors for carriage of penicillin-reistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA, 1998, *279* : 365-370.
21. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis, 2007, *196* : 1346-1354.
22. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction - eigth states, 1998-2005. CDC, MMWR, 2008, *57* : 144-148.
23. Kimberlin DW. Meningitis in the neonate. Curr Treat Options Neurol, 2002, *4* : 239-248.

24. Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK et al. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, *132* : 941-945.
25. Maconochie I, Baumer H, Stewart MER. Fluid therapy for acute bacterial meningitis (review). Cochrane Database Syst Rev, 2008, *1* : CD004786.
26. Makela PH. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in the disease. J Infect Dis, 1992, *165s* : s25-s32.
27. Margall Coscojuela N, Majo Moreno M, Latorre Otin C et al. Use of universal PCR on cerebrospinal fluid to diagnose bacterial meningitis in culture-negative patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, *21* : 67-69.
28. Mary R, Veinberg F, Couderc R. Les méningites aiguës, protéines inflammatoires et procalcitonine. Ann Biol Clin, 2003, *61* : 127-137.
29. Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A et al. Emergence of invasive pneumococcal Disease caused by nonvaccine serotype in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis, 2008, *46* : 174-182.
30. Mustafa MM, Ramilo O, Syrogiannopoulos GA et al. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesciles of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis, 1989, *159* : 917-922.
31. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. Clin Infect Dis, 2003, *36* : 189-194.
32. Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2006. BEH 51-52, 25 Dec 2007.
33. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century : global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev, 2000, *13* : 302-317.
34. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction on pneumococcal conjugate vaccine. JAMA, 2006, *295* : 1668-1674.
35. Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertosola J et al. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1beta initiate meningeal inflammation. J Exp Med, 1990, *172* : 497-507.
36. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep, 2002, *51* : 1-22.
37. Short WR, Tunkel A. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep, 2001, *3* : 360-364.
38. Styrt B. Infection associated with asplenia : risks, mechanisms, and prevention. Am J Med, 1990, *88* : 33N-43N.
39. Sullivan TD, Lascolea LJ, Neter E. Relationship between the magnitude of bacteremia in children and the clinical disease. Pediatrics, 1982, *69* : 699-700.
40. Taha MK, Alonso JM. Physiopathologie et pathogénie moléculaire des infections méningococciques invasives. Arch Ped, 2005, *12* : 753-754.
41. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis, 2004, *39* : 1267-1284.
42. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and patholophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev, 1993, *6* : 118-136.
43. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2003, *3* : CD004405.
44. Watson M, Gilmour R, Menzies R et al, for the New South Wales Pneumococcal Network. The association of respiratory viruses, temperature, and other climatic parameters with the incidence of invasive pneumococcal disease in Sydney, Australia. Clin Infect Dis, 2006, *42* : 211-215.
45. Wong M, Schlaggar BL, Buller RS et al. Cerebrospinal fluid protein concentration in pediatric patients : defining clinically relevant reference values. Arch Pediatr Adolesc, 2000, *154* : 827-831.
46. 17e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), 19 novembre 2008, SPILF. Med Mal Infect, 2009, *39* : 356-367.

BORRÉLIOSE DE LYME

C. HUGONENQ

La borréliose de Lyme est une zoonose due à une bactérie de l'ordre des spirochètes, du genre *Borrelia*, transmise par une tique du genre *Ixodes*. Cette infection touche plusieurs organes et évolue en plusieurs stades. Le diagnostic repose sur des données cliniques et une confirmation biologique. La difficulté tient à la symptomatologie polymorphe, au manque de standardisation des tests sérologiques et à l'absence de marqueur biologique d'activité de la maladie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En France, les espèces le plus souvent rencontrées sont *Borrelia afzelii* et *garinii*. Aux États-Unis, *Borrelia burgdorferi* stricto sensu est la seule espèce pathogène. Cela explique des tableaux cliniques multiples et la plus grande fréquence des formes neurologiques en Europe [13]. L'incidence de la maladie, maximale en Alsace, varie avec un gradient d'est en ouest. Le risque de transmission est majoré au printemps et à l'automne, dans les zones à taux élevé d'infestation des tiques et en cas de morsure prolongée (risque présent dès la huitième heure, maximal 48 à 72 heures après) [6].

PHYSIOPATHOLOGIE

Les *Borrelia* sont capables de franchir la barrière endothéliale, de diffuser dans différents tissus et d'être responsables d'une atteinte directe. La présence d'inflammation vasculaire et d'infiltrats périvasculaires lymphocytaires sont des témoins d'une atteinte inflammatoire indirecte associée [8].

ÉVOLUTION CLASSIQUE EN TROIS PHASES

Phase primaire ou localisée

Elle se manifeste par la présence d'un érythème migrant [7]. Cette lésion spécifique de la maladie permet de poser le diagnostic sans recours à des examens complémentaires, mais elle n'est retrouvée que dans 30 p. 100 des cas. L'érythème survient quelques jours à quelques semaines après la morsure, sous forme d'une macule érythémateuse de croissance annulaire qui évolue en une lésion dépassant 5 cm avec un centre clair et une bordure plus foncée et infiltrée. Des formes avec des

lésions multiples, traduisant la diffusion hématogène de la bactérie, correspondent à une phase primo-secondaire. Des signes généraux accompagnent cette phase : somnolence, céphalées, fébricule, arthralgies.

Phase secondaire [9, 11]

Elle apparaît quelques semaines ou mois après la phase primaire et en l'absence de traitement. Des manifestations viscérales (cardiaque avec des troubles de conduction, rhumatologique ou ophtalmologique) peuvent se rencontrer. Les manifestations neurologiques, appelées neuroborrélioses précoces, associent atteinte centrale et/ou périphérique :

– tableau de méningoradiculites : manifestation la plus fréquente des neuroborrélioses (environ trois quarts des atteintes neurologiques), qui associe douleurs radiculaires sévères, méningite le plus souvent lymphocytaire avec hyperprotéinorachie modérée, sans hypoglycorachie. L'abolition des réflexes et le déficit sensitivomoteur sont inconstants. Une localisation isolée aux différents nerfs crâniens se retrouve dans 50 p. 100 des cas, avec essentiellement une atteinte du facial uni- ou bilatérale ;

– tableaux de méningite lymphocytaire isolée, de myélite ou d'encéphalite avec, sur l'IRM cérébromédullaire, l'atteinte possible de la substance blanche.

Phase tertiaire ou disséminée tardive [3, 9, 10]

Plus rare, elle se présente sous forme de myélopathie ou d'encéphalopathie progressives, d'accident vasculaire touchant préférentiellement le système vertébrobasilaire, de polyneuropathie chronique essentiellement axonale ou de myosite.

EXAMEN PARACLINIQUE

Le diagnostic est avant tout évoqué sur l'anamnèse (notion d'exposition au vecteur et/ou de morsure) et les manifestations cliniques. En dehors d'un érythème migrant, le diagnostic doit être confirmé par la biologie, soit par la mise en évidence directe de la bactérie, soit le plus souvent de manière indirecte par la présence d'anticorps spécifiques [1].

La recherche directe à partir d'un prélèvement biologique se fait au sein de laboratoires spécialisés. La culture prolongée et sur milieu spécifique ainsi que les recherches génomiques avec amplification par PCR présentent une mauvaise sensibilité sur le LCR [5].

La présence d'anticorps spécifiques dépistés par technique immunoenzymatique ELISA sera confirmée par immunoempreinte, de meilleure spécificité. Devant un tableau neurologique, une étude du LCR est nécessaire avec dosage des anticorps et calcul de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques [1, 11].

TRAITEMENT [11]

Son but est l'éradication complète de la bactérie. En son absence, apparaissent les phases tardives de la maladie au cours desquelles, à l'infection, peuvent s'associer des phénomènes inflammatoires et dysimmunitaires.

Durant la phase primaire, un traitement de 15 jours per os est suffisant. Les molécules de première intention sont l'amoxicilline (50 mg/kg/j) ou la doxycycline chez l'enfant de plus de 8 ans (4 mg/kg/j, 100 mg au maximum par prise). En cas d'allergie, l'azithromicine (20 mg/kg/j, maximum 500 mg/prise) est proposée pendant 10 jours.

Lors de la phase secondaire, le traitement de première intention dans les formes neurologiques est la ceftriaxone par voie parentérale (75 à 100 mg/kg/j) pendant 21 à 28 jours. En deuxième intention, la pénicilline G par voie parentérale (300 000 U/kg/j) est possible, voire la doxycycline per os pendant 28 jours. Lors de paralysie faciale sans méningite associée, l'amoxicilline per os, la doxycycline per os ou la ceftriaxone sont proposées pour une durée de 14 à 21 jours.

Durant la phase tertiaire, le schéma thérapeutique est le même que dans les phases secondaires. L'emploi des corticoïdes est controversé dans les neuroborrélioses, en dehors de formes neuro-ophtalmologiques.

L'efficacité du traitement est essentiellement clinique. La surveillance des sérologies sanguines est inutile car les anticorps persistent des années même après un traitement antibiotique adapté. Dans les neuroborrélioses, la protéinorachie et la pléiocytose disparaissent en 6 à 12 mois. La synthèse intrathécale se retrouve plusieurs années après le traitement [4]. Le syndrome « post-Lyme » se retrouve chez certains patients après un traitement correctement mené. Il associe plaintes cognitives, algies diffues et asthénie. L'examen clinique reste normal. L'imputabilité de l'infection n'est actuellement pas retenue. Le traitement antibiotique n'a pas lieu d'être repris [12].

Le traitement préventif associe des mesures de protections mécaniques et l'emploi de répulsifs pour éviter les morsures et, le cas échéant, il consiste en un retrait précoce de la tique. L'antibioprophylaxie après morsure n'est pas sytématique et se discute selon la durée d'exposition, le taux d'infestation et chez des sujets à risque [1, 2].

CONCLUSION

La recherche d'une neuroborréliose est nécessaire devant des manifestations neurologiques associées à une notion d'exposition en zones d'endémie. Le traitement antibiotique précoce permettra la guérison et évitera le passage à la chronicité. Une information des populations exposées est nécessaire pour la diffusion des mesures de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conférence de consensus. Borreliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Med Mal Infect, 2007, *37* : S153-S174.
2. Guy N. Maladie de Lyme : bases fondamentales à l'origine des mesures préventives, mesures de prévention primaire et secondaire. Med Mal Inf, 2007, *37* : 381-393.
3. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ et al. Lyme Borreliosi. Peripheral nervous system manifestations. Brain, 1990, *113* : 1207-1221.
4. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M et al. Serological follow-up after treatment of patients with erythema

migrans and neuroborreliosis. J Clin Microbiol, 1994, *32* : 1519-1525.
5. Jaulhac B, Nicolini P, Piemont Y et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebospinal fluid of patient with Lyme neuroborreliosis. N Engl J Med, 1991, *324* : 1440.
6. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T et al. Lyme disease in France : a primary care-bas prospective study. Epidemiol Infect, 2005, *133* : 935-942.
7. Lipsker D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Inf, 2007, *37* : 540-547.
8. Oksi J, Kalimo H, Marttila J et al. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on 3 patients and review of literature. Brain, 1996, *119* : 2143-2154.
9. Oschmann P, Dorndorf W, Horning C et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol, 1998, *245* : 262-272.
10. Reimers CD, De Koning J, Neubert U et al. *Borrelia burgdorferi* myositis : report of eight patients. J Neurol, 1993, *240* : 278-283.
11. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med, 2001, *345* : 780-785.
12. Steiner I. Treating post Lyme disease : trying to solve one equation with too many unknowns. Neurology, 2003, *60* : 1888-1889.
13. Strie F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J et al. Comparison of finding for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. Clin Inf Dis, 2006, *43* : 704-710.

BOTULISME

C. HUGONENQ

De fréquence rare avec environ 20 cas par an en France, le botulisme est une maladie grave qui reste à déclaration obligatoire.

Bactéries et toxines

Clostridium botulinum est une bactérie sporulée anaérobie. Grâce à sa forme sporulée, elle résiste à l'air et à des températures élevées. Contaminant ainsi des aliments, elle sécrète une neurotoxine dont sept sérotypes différents (A à G) sont identifiés grâce à leurs propriétés antigéniques. Ces toxines se fixent sur la membrane présynaptique, empêchant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire (bloc présynaptique).

Épidémiologie

Le botulisme alimentaire, dû à l'ingestion de toxines contenues dans un aliment, est la forme quasi exclusivement rencontrée en France. La toxine B est la plus fréquente, celles des groupes A et E sont les plus graves. Les aliments incriminés sont souvent des charcuteries artisanales mais aussi des produits industriels, notamment de la mer [2].

Aux États-Unis, le botulisme infantile est également fréquent. Il se rencontre surtout chez des nourrissons nourris au sein ayant reçu du miel, avec pullulation du *Clostridium* dans leurs tubes digestifs [3].

Le botulisme par inoculation, forme rare, est dû à la contamination à partir d'une plaie cutanée.

Clinique

Après une période d'incubation de 12 à 36 heures (jusqu'à 8 jours), apparaissent les premières manifestations, en général digestives (vomissements, diarrhée ou constipation, anorexie) accompagnées de troubles visuels : trouble de l'accommodation, abolition du réflexe photomoteur, diplopie. Le tableau se complète par l'atteinte bucco-pharyngée (abolition du réflexe nauséeux, sécheresse buccale, dysphagie) et par une paralysie symétrique descendante des membres et du tronc, sans atteinte sensitive. La gravité de la maladie est liée au risque de fausses routes et de détresse respiratoire en cas d'atteinte des muscles respiratoires [1].

Paraclinique

L'électrophysiologie contribue au diagnostic. L'électromyogramme met en évidence le bloc de conduction présynaptique avec une réponse musculaire évoquée de faible amplitude et un incrément lors de stimulations répétées, de haute fréquence [4]. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de la toxine dans le sérum (détection et typage par test d'inoculation à la souris), dans le liquide gastrique, les selles et l'aliment. La positivité de cette recherche n'est pas constante et décroît dans le temps.

Traitement et pronostic

Le traitement est symptomatique. Le recours à une ventilation assistée, parfois prolongée, peut être nécessaire. Le pronostic vital est alors engagé avec 1 p. 100 de décès. La sérothérapie est controversée, mais serait bénéfique dans les formes avec sérotypes A et E. Une récupération complète est possible mais lente. Des séquelles notamment motrices sont possibles.

Conclusion

Le diagnostic de botulisme doit être rapidement évoqué pour optimiser la recherche de neurotoxine, pour déterminer l'aliment contaminant, limitant ainsi l'apparition de nouveaux cas, et pour permettre une prise en charge adaptée des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abgueguen P, Delbos V, Chennebault JM et al. Nine cases of foodborne botulism type B in France and literature review. Eur J Clin Infect Dis, 2003, *22* : 749-752.
2. Haegghebaert S, Poppof MR, Carlier JP et al. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000. BEH, 2002, *14*.
3. Wilson R, Morris JG, Snyder JD et al. Clinical characteristic of infant botulism in the United States : a study of the non California cases. Pediatr Infect Dis, 1982, *1* : 148-150.
4. Zouari N, Choyakh F, Triki C et al. Intérêt de l'électromyographie dans le diagnostic du botulisme. Neurophysiol Clin, 1997, *27* : 220-226.

COLLECTIONS SUPPURÉES INTRACRÂNIENNES ET MÉDULLAIRES

G. PONSOT

Les plus fréquentes des collections suppurées, bien que rares, sont les abcès cérébraux ; leur incidence est d'environ 4 par million d'habitants [14]. En une année, un service spécialisé en observe 1 à 2 par an [10].

Les abcès intracérébraux sont des collections de pus à l'intérieur du parenchyme cérébral. L'empyème sous-dural est une collection purulente de pus entre la dure-mère et l'arachnoïde. L'abcès épidural est une collection purulente extra-durale [14].

L'imagerie médicale – l'échographie chez le nouveau-né et le nourrisson à fontanelle ouverte, l'examen tomodensitométrique et surtout la résonance magnétique nucléaire [8] – a complètement transformé le diagnostic, le suivi évolutif et les modalités thérapeutiques des collections suppurées du système nerveux central.

PATHOGÉNIE [14]

Le parenchyme cérébral intact est très résistant à l'infection. Des zones ischémiques ou de nécrose focalisées dues à des lésions vasculaires sont la condition préalable indispensable au développement d'un abcès cérébral. Ces lésions vasculaires peuvent être provoquées par des thromboses favorisées par la polyglobulie ou l'hypoxie lors des cardiopathies cyanogènes, par des emboles septiques ayant diffusés par voie hématogène à partir de foyers infectieux à distance (pulmonaire, cardiaque, cutané), ou par des vascularites suppuratives provenant de foyers adjacents au parenchyme cérébral (otite, sinusite frontale ou ethmoïdale, etc.). Les abcès cérébraux sont principalement localisés dans la substance blanche ou à la jonction substance blanche-substance grise.

Le début d'un abcès est marqué par un stade d'encéphalite focalisée : cellules inflammatoires périvasculaires entourant une zone en voie de nécrose, associées à un œdème cérébral, puis apparaît le stade d'encapsulation dû à la présence de fibroblastes alors que la zone de nécrose s'étend et que sur ses bords se développe une néovascularisation de plus en plus importante. La gravité d'un abcès est due en grande partie à l'œdème cérébral qui lui est toujours associé et qui, par son effet de masse, fait courir le risque d'engagement et diminue de façon plus ou moins importante le flux sanguin cérébral.

L'empyème sous-dural [14] est plus rare que l'abcès auquel il est associé dans 20 p. 100 des cas. Il est dû habituellement à une infection de voisinage : otite, plus rarement méningite. La diffusion d'une infection par voie hématogène à partir d'un foyer éloigné est beaucoup plus rarement en cause.

Les abcès épiduraux médullaires [21] sont exceptionnels et dus soit à une atteinte directe à partir d'un foyer de voisinage, principalement ostéomyélite paravertébrale (70 à 80 p. 100 des cas), soit à la diffusion d'une infection par voie hématogène à partir d'un foyer éloigné surtout cutané (20 à 30 p. 100 des cas).

ASPECT CLINIQUE ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Abcès intracérébraux sus-tentoriels et empyèmes sous-duraux

Ils partagent la même symptomatologie clinique [1, 3, 5, 10-13, 15].

L'incidence maximale chez l'enfant est entre 4 et 7 ans. Ils sont exceptionnels avant 2 ans. Dans toutes les séries rapportées, ils sont plus fréquents chez les garçons que chez les filles.

Les signes de début les plus fréquents sont la fièvre (60 p. 100), l'altération de l'état général (asthénie, amaigrissement : 50 à 60 p. 100), les signes d'hypertension intracrânienne (céphalées seules ou céphalées plus vomissements : 80 p. 100) associés à des troubles de la conscience à type de somnolence.

Les symptômes neurologiques de localisation sont retrouvés dans 40 à 60 p. 100 des cas, et comprennent essentiellement une hémiplégie ou une hémiparésie. Les crises épileptiques sont plus rares (20 à 30 p. 100), parfois inaugurales et le plus souvent uniques et de courte durée.

En raison de la rareté de l'abcès cérébral, même devant une sémiologie assez évocatrice et à une époque où l'on dispose du CT-scan et de l'IRM, le diagnostic est encore tardif [11-13, 15]. Dans notre série, il a été fait en moyenne trois semaines après le début [15]. Les diagnostics les plus souvent posés au départ ont été ceux de méningite bactérienne et méningoencéphalite.

Examens complémentaires

Le diagnostic est facilement affirmé par la neuroradiologie, examen tomodensitométrique et IRM [4, 8]. Ces deux examens permettent de localiser le ou les abcès avec précision dans 100 p. 100 des cas, d'apprécier son volume, son retentissement sur le parenchyme cérébral avoisinant. L'IRM avec injection de gadolinium est supérieure au CT-scan [4, 8] pour différencier le stade évolutif de l'abcès, encéphalite localisée ou abcès collecté, et pour délimiter l'œdème cérébral avoisinant. Ces deux examens ont considérablement réduit le délai diagnostique après l'hospitalisation et ont diminué de façon sensible la mortalité qui est devenue inférieure à 10 p. 100 dans des séries récentes d'abcès du cerveau de l'enfant [4, 5, 8, 11-13].

Dans 85 à 90 p. 100 des cas, il s'agit d'abcès unique et dans 10 à 15 p. 100 des cas d'abcès multiples (Figure 16-5) [11-14]. La localisation intracérébrale la plus fréquente est frontale (30 à 60 p. 100 des cas), puis pariétale et temporale [11-14].

Les autres examens complémentaires sont peu utiles.

La ponction lombaire est inutile voire dangereuse quand on suspecte un abcès cérébral. Dans deux cas de notre série personnelle [15], elle a aggravé de façon indiscutable l'hypertension intracrânienne.

Le fond d'œil montre un œdème papillaire dans 30 à 50 p. 100 des cas.

L'électroencéphalogramme a une bonne valeur localisatrice sous forme d'un foyer d'ondes lentes dans 80 p. 100 des cas.



FIGURE 16-5. – Abcès multiples de l'hémisphère cérébral droit.

Porte d'entrée

La recherche de la porte d'entrée de l'infection cérébrale est fondamentale car elle demande à être traitée et l'agent infectieux causal peut être isolé à ce niveau. Le plus souvent (30 à 50 p. 100 des cas suivant les séries), il s'agit d'un foyer proche [4, 5, 10, 11, 15, 20] : otite et également sinusite frontale ou ethmoïdale. Les méningites sont plus rarement en cause. Les cardiopathies cyanogènes dominées par la tétralogie de Fallot sont plus rares dans les séries récentes dans 10 à 30 p. 100 des cas [4, 5, 10, 15, 20]. Le risque de développer un abcès cérébral au cours d'une cardiopathie cyanogène chez l'enfant de plus de 3 ans est compris entre 3 et 6 p. 100 [10, 11, 15].

Les diffusions par voie hématogène à partir d'un foyer à distance, pulmonaire surtout, parfois cutané, sont beaucoup plus rares (5 à 10 p. 100) et la source d'abcès graves car souvent multiples [4, 10, 11, 14].

Il ne faut pas méconnaître certaines étiologies particulières : les abcès post-traumatiques dus à des brèches osseuses faisant communiquer des cavités septiques avec le parenchyme cérébral [4, 10, 11, 14], les foyers dentaires chez le grand enfant, abcès péri-apicaux des incisives supérieures, les fistules dermiques qu'il convient de rechercher avec le plus grand soin, certains actes médicaux particuliers comme les dilatations œsophagiennes [7].

Agent causal

L'agent bactérien retrouvé, au niveau du foyer infectieux causal ou à partir de l'abcès (aspiration), est à cet âge le plus souvent [4, 10, 11, 14, 15] :

– en cas d'abcès par contiguïté (otite, sinusite, mastoïdite) ou d'origine pulmonaire ou inconnue : le streptocoque aérobie et anaérobie (30 à 50 p. 100), les entérobactéries (10 à 15 p. 100), les *Bacteroides* (10 à 15 p. 100), les *Fusobacterium* (5 à 15 p. 100), l'*Haemophilus* (5 p. 100) ;

– en cas de porte d'entrée cutanée, post-traumatique, post-chirurgicale : principalement le *Staphylococcus aureus* (10 à 20 p. 100), à un moindre degré les autres staphylocoques, les entérobactéries.

Dans 5 à 10 p. 100 des cas, il y a plusieurs agents infectieux en cause et dans 20 à 30 p. 100 des cas aucun agent infectieux n'est isolé [4, 10, 11, 14, 15].

SYMPTOMATOLOGIES PARTICULIÈRES

La symptomatologie de l'abcès cérébral varie avec l'état de conscience, l'âge de l'enfant, le terrain et la localisation.

État de conscience

Le niveau de conscience peut modifier très sensiblement la symptomatologie clinique. Très souvent les malades dans le coma ne présentent aucun signe d'hypertension intracrânienne, ni de signes neurologiques en foyer. Ces formes comateuses sont souvent dues à des abcès multiples ou rompus dans les méninges. Le diagnostic est alors souvent difficile avec celui d'une méningoencéphalite d'une méningite bactérienne, et le pronostic très sombre.

Antibiothérapie préalable

L'abcès cérébral peut se présenter comme une tumeur hémisphérique sans syndrome infectieux en raison de l'emploi de plus en plus fréquent d'antibiotiques à titre systématique. Cette situation a été rencontrée dans près de 50 p. 100 des cas dans la série de Beller [3], qui comprend des enfants et des adultes.

Âge

Chez le nourrisson de moins de 1 an et le nouveau-né, les abcès sont rares [6, 19].

Dans la majorité des cas [6, 19] ils compliquent une méningite bactérienne. Il faut les suspecter si apparaissent au cours de l'évolution des signes d'hypertension intracrânienne (tension de la fontanelle, disjonction des sutures, augmentation du périmètre crânien), associés ou non à des signes de localisation, quand il y a une évolution « traînante » sous traitement antibiotique et s'il s'agit de germes particuliers.

Plus rarement les abcès du nouveau-né et du nourrisson sont en apparence primitifs [19] et se manifestent par des symptômes subaigus d'hypertension intracrânienne (macrocéphalie progressive, bombement de la fontanelle, anorexie, vomissements), associés à une altération de l'état général comportant une fièvre traînante souvent peu élevée et à des signes neurologiques (hypotonie, parfois déficits moteurs localisés et crises épileptiques).

Ces abcès sont dus essentiellement à des germes Gram négatif particuliers [6, 11, 19] : *Citrobacter, Proteus mira-*

bilis, Pseudomonas, Serratia. Il s'agit exceptionnellement de germes Gram positif : streptocoque du groupe B ou staphylocoque.

L'échographie et l'examen tomodensitométrique affirment facilement le diagnostic en montrant souvent des abcès volumineux et multiples [6, 19].

L'évolution reste grave [6, 11, 19] : 20 p. 100 de décès et 50 à 60 p. 100 de séquelles graves parmi les survivants, dont hydrocéphalie, déficits moteurs, épilepsie, déficits cognitifs variés plus ou moins sévères.

Aspects cliniques suivant la localisation

Abcès de la fosse postérieure

Abcès du cervelet [18, 22]

Ils sont dix à vingt fois moins fréquents que les abcès sus-tentoriels. Dans un service spécialisé en neurochirurgie infantile, il n'a été observé que deux abcès du cervelet en 16 ans [10]. Ils sont exceptionnels avant 4 ans.

La symptomatologie comprend essentiellement des signes d'hypertension intracrânienne, céphalées intenses, nausées, vomissements, nuque raide et douloureuse, associés à de la fièvre et à une altération de l'état général. Les signes cérébelleux sont plus frustes et souvent difficiles à rechercher dans ce contexte d'hypertension intracrânienne sévère ; un nystagmus est fréquent.

Le diagnostic est rapidement confirmé par l'examen tomodensitométrique et l'IR. La ponction lombaire est formellement contre-indiquée. Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

L'étiologie principale des abcès du cervelet (90 p. 100) est une infection de l'oreille moyenne, otite avec ou sans mastoïdite [18]. Une fistule dermique occipitale est une cause possible à rechercher systématiquement [22].

Abcès du tronc cérébral [9]

Ils représentent moins de 1 p. 100 de tous les abcès intracrâniens et moins de 4 p. 100 des abcès de la fosse postérieure.

Quelques patients ont une symptomatologie assez aiguë comprenant des céphalées, de la fièvre, associées à une atteinte des paires crâniennes en particulier le VI et le X. D'autres présentent une symptomatologie chronique avec une atteinte des paires crâniennes et des voies longues, sans fièvre, posant alors de difficiles problèmes avec le diagnostic de tuberculome et surtout de tumeur du tronc cérébral qui est nettement plus fréquente que l'abcès chez l'enfant. La résonance magnétique a une valeur irremplaçable pour reconnaître les abcès de cette région.

Le foyer infectieux causal est souvent une otite ; parfois il n'est pas retrouvé.

Abcès épiduraux de la moelle [21]

Ils sont également très rares. Le diagnostic est suspecté sur la clinique, en particulier les douleurs rachidiennes très intenses, associées à une raideur rachidienne très importante survenant dans un contexte infectieux avec altération de l'état général. Le diagnostic est confirmé par l'IRM médullaire. L'abcès complique souvent une infection de voisinage, infection cutanée dorsale, ostéomyélite vertébrale. On recherchera toujours une fistule dermique tout le long du rachis.

Abcès cérébraux survenant sur un terrain particulier [2, 4, 14, 16]

Les sujets atteints de déficit immunitaire congénital (anomalies immunitaires cellulaires ou des polynucléaires) ou acquis (VIH) peuvent présenter des abcès du cerveau avec souvent une symptomatologie trompeuse, abcès dus à des agents infectieux particuliers. La symptomatologie est subaiguë avec assez souvent peu ou pas de fièvre. La bactérie la plus fréquente appartient au groupe *Nocardia asteroide*. Ce type d'abcès cérébral est dû à une contamination hématogène à partir d'un foyer pulmonaire. Les abcès sont souvent multiples. Plus rarement, il s'agit d'un abcès à *Listeria* qui peut parfois être localisé au niveau du tronc cérébral ou encore d'abcès dus à des mycobactéries, des entérobactéries et au *Pseudomonas aeruginosa*.

Certaines mycoses ou parasitoses peuvent être responsables d'abcès cérébraux sur de tels terrains, la plus fréquente est le toxoplasme, plus rarement il peut s'agir du *Cryptococcus neoformans*, d'une aspergillose, d'une candidose, voire d'une mucormycose.

Devant une sémiologie d'abcès cérébral chez un enfant venant d'un pays d'endémie, il ne faut pas méconnaître certaines parasitoses du système nerveux central, comme *Entamœba histolytica*, la cysticercose, *Schistosoma japonicum* (*voir* chapitre 16, Parasitoses du système nerveux central).

ÉVOLUTION

Avant l'ère des antibiotiques, la mortalité était comprise entre 75 et 85 p. 100 des cas [3]. Grâce à l'association exérèse-antibiothérapie, elle est ensuite tombée à 30-40 p. 100 des cas [11]. Puis avec l'avènement des moyens de diagnostic performant (CT-scan et IRM), le recours à une antibiothérapie ayant une bonne diffusion dans le parenchyme cérébral et à l'aspiration de l'abcès plutôt que l'exérèse totale, elle est devenue inférieure à 10 p. 100 [4, 10-13].

Les séquelles sont retrouvées dans 20 à 40 p. 100 des cas [4, 10-13, 20], et ne sont graves que dans 20 p. 100 des cas : déficit moteur, épilepsie partielle rebelle, déficience intellectuelle.

Les séquelles épileptiques sont présentes dans 7 à 38 p. 100 des cas suivant les séries sans que l'on ait toujours d'indication sur la gravité de celles-ci [10, 11, 15].

Les facteurs de pronostic actuellement les plus importants sont la rapidité de l'évolution clinique avant le diagnostic, l'état de conscience et la présence ou non de signes d'hypertension intracrânienne menaçante au moment de l'hospitalisation [10, 11, 15, 17].

La présence d'abcès multiples, le type de l'intervention (ponction-aspiration et non exérèse totale), l'utilisation d'une antibiothérapie adaptée sont des facteurs de pronostic importants [17].

Le manque de séries suffisantes d'abcès de la fosse postérieure et d'abcès médullaires épiduraux chez l'en-

fant ne permet pas de tirer des conclusions valables quant au pronostic qui peut être très favorable quand ceux-ci sont traités tôt et de façon adaptée.

TRAITEMENT

Actuellement le traitement le plus utilisé repose sur l'antibiothérapie prolongée par voie intraveineuse spécifique du ou des germes responsables et ayant une bonne diffusion cérébrale, associée à la ponction-aspiration de l'abcès.

En l'absence de signes d'hypertension intracrânienne menaçants et grâce au CT-scan et à l'IRM, qui permettent d'apprécier l'unicité ou la multiplicité des abcès, sa localisation, son retentissement sur le parenchyme cérébral avoisinant (effet de masse), son stade de développement, de suivre son évolution au cours du traitement, un certain nombre d'abcès du cerveau peuvent être traités par antibiothérapie seule aussi bien chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant plus grand [4, 11-13].

Pour l'*antibiothérapie* [4, 11-14], il y a deux situations différentes : soit le ou les germes ont été identifiés et les antibiotiques sont choisis en fonction des données de l'antibiogramme et/ou de l'étude du pouvoir bactéricide, en retenant ceux qui ont une bonne diffusion dans le système nerveux central, soit le germe est inconnu et il convient de retenir une association d'antibiotiques dont le spectre est efficace sur les germes connus pour être prédominants dans les abcès du cerveau, en tenant compte de la porte d'entrée si elle est connue et de l'âge de l'enfant.

S'il s'agit d'un streptocoque aérobie ou anaérobie, de *Bacteroides*, *Fusobacterium*, entérobactéries, *Haemophilus* : association céfotaxime (150 à 200 mg/kg en 4 à 6 injections IV), ou ceftriaxone (2 g/j en 1 injection IV), avec le métronidazole (500 mg × 3/j).

S'il s'agit de *Staphylococcus aureus*, on peut utiliser : oxacilline (100 mg/kg IV en 3 injections) + Amiklin (10 mg/kg IV en 2 injections) + quinolone (ciprofloxacine 20 mg/kg IV en 2 injections). Mais d'autres associations sont possibles.

Dans les abcès du nouveau-né et du nourrisson dus souvent à des Gram négatif, à des entérobactéries, on utilisera souvent : céfotaxime (150 à 200 mg/kg en 4 injections IV) + Amiklin (10 mg/kg IV en 2 injections IV) + quinolone (céprofloxacine 20 mg/kg en 2 injections IV).

Les résultats de l'antibiogramme et au besoin l'étude du pouvoir bactéricide guideront pour d'éventuelles modifications.

Dans tous les cas l'antibiothérapie est instituée pour 6 à 8 semaines par voie intraveineuse.

Dans les *abcès du cervelet* [18, 22], l'indication chirurgicale est souvent urgente en raison des signes d'hypertension intracrânienne et l'excision complète est, dans cette localisation, préférable à la ponction-aspiration, sous couvert d'une dérivation externe préalable en cas d'hypertension intracrânienne menaçante.

Dans les *abcès épiduraux médullaires* [21], sous une surveillance clinique très étroite et régulière à la recherche de signes de compression médullaire menaçants et avec l'aide de l'IRM médullaire, on peut aussi parfois essayer le traitement médical seul. Dans les autres cas, on propose habituellement la ponction-aspiration après laminectomie, associée à l'antibiothérapie.

Le traitement de la porte d'entrée est indispensable.

Le traitement symptomatique est essentiel. Il repose sur la restriction hydrique au début, 40 à 60 ml/kg dans les abcès cérébraux.

Le traitement antiépileptique est systématique dans les abcès du cerveau pour beaucoup d'auteurs [4, 10, 15] : Gardénal® ou Dihydan® en IV au début pour avoir rapidement un « taux cérébral efficace », pendant une durée courte s'il n'y a pas de crise épileptique.

CONCLUSION

Savoir évoquer systématiquement, devant les symptômes décrits plus haut, l'abcès du cerveau malgré sa rareté, confirmer le diagnostic par l'imagerie médicale maintenant très performante, sont les meilleurs moyens de faire un diagnostic rapide qui doit permettre d'améliorer le pronostic de ces collections suppurées du système nerveux central qui restent graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aebi C, Kaufman F, Schaad UB. Brain abscess in childhood. Long-term experience. Eur J Pediatr, 1991, *150* : 282-286.
2. Armstrong D. Central nervous system infections in the immunocompromised host. Infection, 1984, *12 (Suppl. 1)* : 58-63.
3. Beller AJ, Sahar A, Praiss I. Brain abscess. Review of 89 cases over a period of 30 years. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1973, *36* : 757-768.
4. Brook I. Brain abscess in children : microbiology and management. J Child Neurol, 1995, *10* : 283-288.
5. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. Eur J Microbiol Infect Dis, 2007, *26* : 1-11.
6. Curless RG. Neonatal intracranial abscess : two cases caused by citrobacter and a literature review. Ann Neurol, 1980, *8* : 269-272.
7. Ersahin Y, Mutluer S, Cakir Y. Multiple brain abscesses following esophageal dilation. Childs Nerv Syst, 1995, *11* : 351-353.
8. Foerster BR, Thurner MM, Malani PN et al. Intracranial infections : clinical and imaging characteristics. Acta Radiol, 2007, *48* : 875-893.
9. Fuentes S, Bouillot P, Lena G et al. Management of brain stem abscess. Br J Neurosurg, 2001, *15* : 57-62.
10. Hirsch JF, Roux FX, Sainte-Rose C et al. Les abcès cérébraux de l'enfant traités par ponction. Une expérience de 16 années. Arch Fr Pédiatr, 1982, *39* : 815-821.
11. Howard PG, Marvin BH, Scott LP. Intracerebral abscess in children : historical trends at children's Hospital Boston. Pediatrics, 2004, *113* : 1765-1770.
12. Kao KL, Wu KG, Chen CJ et al. Brain abscess in children : analysis of 20 cases presenting at a medical center. J Microbiol Immunol Infect, 2008, *41* : 403-407.
13. Kao PT, Tseng HK, Liu CP et al. Brain abscess : clinical analysis of 53 cases. J Micpobiol Immunol Infect, 2003, *36* : 129-136.
14. Kaplan K. Brain abscess. Med Clin North Am, 1985, *69* : 345-360.
15. Ponsot G, de Crepy A, Arthuis M. Les abcès cérébraux sustentoriels chez l'enfant. À propos d'une série de 22 cas. Arch Fr Pédiatr, 1978, *35* : 253-261.

16. Santosh V, Khanna N, Shankar SK et al. Primary mycotic abscess of the brain caused by Fonsecaea pedrosoi. Case report. J Neurosurg, 1995, *82* : 128-130.
17. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses : factors influencing mortality and sequelae. Clin Infect Dis, 1992, *15* : 394-401.
18. Shaw MDM, Russell JA. Cerebellar abscess. A review of 47 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1975, *38* : 429-435.
19. Sutton DL, Ouvrier RA. Cerebral abscess in the under 6 month age group. Arch Dis Child, 1983, *58* : 901-905.
20. Tekkok IH, Erbengi A. Management of brain abscess in children : review of 130 cases over a period of 21 yeares. Childs Nerv Syst, 1992, *8* : 411-416.
21. Verner EF, Musher DM. Spinal epidural abscess. Med Clin North Am, 1985, *69* : 375-384.
22. Yang B, Jin HM, Sun LP et al. Posterior fossa abscess secondary to dermal sinus associated with dermoid cyst in children. Neuropediatrics, 2008, *39* : 39-42.

MÉNINGITES ASEPTIQUES

G. PONSOT

DÉFINITION. GÉNÉRALITÉS

Les méningites aseptiques regroupent tous les types de méningites avec une absence de germe à l'examen direct et après culture sur milieux usuels [17]. Elles relèvent d'étiologies diverses (Tableau 16-III) [13]. Les méningites d'origine virale représentent la cause principale des méningites aseptiques (environ 40 p. 100 des cas) et parmi celles-ci les méningites à entérovirus sont les plus fréquentes (80 à 90 p. 100 des cas) [16].

L'incidence des méningites aseptiques est comprise entre 10 et 15 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans et par an [18].

Les principaux problèmes diagnostiques sont de ne pas méconnaître une méningite bactérienne et d'identifier certaines étiologies quand les méningites aseptiques ont des caractéristiques particulières. Ces problèmes se posent si la méningite survient chez un enfant jeune (moins de 6 mois), si l'enfant, quel que soit son âge, a reçu un traitement antibiotique au préalable (« méningite bactérienne décapitée »), si elle a une évolution prolongée ou à rechute, si elle survient sur un terrain particulier (enfant immunodéprimé, venant d'un pays tropical) et enfin si le LCR a certaines « spécificités », non pas tant la présence de polynucléaires que l'existence d'une hyperéosinophilie, d'une hypoglycorachie.

DIAGNOSTIC

Aspects cliniques

Le tableau clinique le plus fréquent est celui de la méningite aseptique virale survenant chez les enfants de 3 à 15 ans [17, 18].

Les symptômes cliniques comprennent des céphalées, de la fièvre, une raideur de la nuque, parfois associés à un certain degré de somnolence, une photophobie et des signes digestifs : nausées et vomissements, d'installation aiguë. En règle, il n'y a pas de signe spécifique de tel ou tel virus. L'anamnèse peut orienter vers une méningite ourlienne (parotidite) ; l'âge jeune (< 1 an) est en faveur d'une infection à entérovirus ; un syndrome méningé intense se voit plus fréquemment avec le virus des oreillons.

La ponction lombaire est l'examen clef pour le diagnostic. Il existe une réaction cellulaire comprise entre 100 et 1 000 éléments/mm^3 à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie normale ou modérément augmentée, et une glycorachie toujours supérieure aux deux tiers de la glycémie. Dans 20 à 75 p. 100 des méningites virales il y a une prédominance de polynucléaires, au début pour certains [20], sans corrélation avec la durée des symptômes pour d'autres [27]. La date de normalisation du LCR est mal connue ; une réaction lymphocytaire peut persister plusieurs semaines, en particulier chez l'enfant jeune.

Dans cette situation, le diagnostic est en règle facile et on peut s'aider dans cette tranche d'âge de la règle de Nigrovic modifiée (méningitest) [7, 21].

L'évolution est bénigne même si environ 10 p. 100 des enfants gardent des céphalées pendant plus de deux semaines.

Diagnostic virologique

Le diagnostic de méningite aseptique virale repose sur des méthodes directes et indirectes.

Méthodes directes

La méthode de choix à l'heure actuelle est la détection des acides nucléiques viraux dans le LCR par la technique d'amplification enzymatique ou PCR [14, 22]. Elle est plus sensible que les techniques d'isolement du virus par inoculation ou culture cellulaire. Elle permet le diagnostic des méningites aseptiques dues aux entérovirus, aux virus du groupe herpès (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6). La PCR est surtout positive dans les premiers jours de la méningite et sa sensibilité diminue après 5 jours d'évolution. Cette recherche directe par PCR doit être faite non seulement dans le LCR mais également dans le sang et les selles. Elle est très utile durant les périodes des infections entérovirales de juin à octobre et chez le jeune enfant. Pour de nombreux auteurs sa positivité réduit les durées d'hospitalisation et le nombre de cas mis sous antibiotiques [12]. Avec cette technique, on a pu montrer que 80 à 90 p. 100 des méningites virales étaient dues à des infections entérovirales.

Méthodes indirectes [28]

Elles sont moins utilisées car elles demandent du temps (étude sérologique) ou ne sont pas spécifiques (sécrétion intrathécale d'interféron).

TABLEAU 16-III. – Étiologies des méningites aseptiques.

Méningites lymphocytaires aiguës +++		*Méningites bactériennes*	*Méningites aseptiques infectieuses*				*Méningites aseptiques inflammatoires Connectivites/ vascularites (très souvent chroniques et ou à rechute)*	*Méningites aseptiques diverses*		
Virales +++	*Agents non viraux*		*Virales*	*Bactériennes*	*Parasitaires (éosinophilie LCR)*	*Mycosiques (terrain immuno-déprimé)*		*Oncologiques*	*Médicamenteuses*	*Particulières*
Entérovirus +++ Oreillons Chorio-méningite lymphocytaire Varicelle-zona Herpès type II Virus Epstein-Barr	*Mycoplasma pneumoniæ* Leptospirose aiguë hémorragique	Méningite bactérienne décapitée Méningite tuberculeuse	Entérovirus +++ Herpes Virus Herpes I, II Varicelle/Zona Herpes 6 CMV Virus Epstein-Barr Oreillons Chorioméningite lymphocytaire Virus HIV	Méningite bactérienne décapitée *Mycoplasma pneumoniae* *Brucella* *Borrelia burgdorferi* Méningite tuberculeuse	*Toxocara canis* Neuro-cysticercose *Hypoderma bovis* *Angiostrongilus cantonensis* Trichinose Bilharziose	Cryptoccocose *Candida* Aspergillose	Lupus Mal. de Behçet Mal. de Kawasaki Arthrite rhumatoïde Vascularite cérébrale isolée Mal. de Vogt-Koyanagi Mal. de Mollaret	Leucose aiguë Tum. cérébrale (troisième ventricule) Lymphome non hodgkinien Hystiocytose Carcinose méningée	Immuno-globuline IV Anti-inflammatoire non stéroïdien Métho/ Aracytine (intrathécale)	Migraine Infection urinaire (nourrisson)

Méthodes sérologiques

Les études sérologiques nécessitent plusieurs prélèvements et ne sont possibles que si les anticorps contre le virus suspecté sont détectables par une réaction sérologique de groupe, ou si le nombre de sérotypes est réduit.

Si l'on veut prouver une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques, il est indispensable de prélever simultanément du sang et du LCR au début des signes cliniques et 10 à 15 jours plus tard. On considère qu'un rapport des titres IgG-sérum/LCR inférieur à 50 est significatif d'une synthèse intrathécale.

Sécrétion locale d'interféron

Dans la majorité des méningites virales, il y a de l'interféron alpha dans le LCR dont la synthèse est induite par certains composants viraux et est le témoin d'une réplication virale.

Diagnostic différentiel

Méningites aseptiques chez le nourrisson

Chez le très jeune enfant de quelques mois, les symptômes sont moins évocateurs : il y a absence de signes méningés, remplacés souvent par des signes peu spécifiques (anorexie, diarrhée, rash cutané) ; les risques de méningites bactériennes, même s'ils ont diminué avec les vaccinations antibactériennes (*Haemophilus*), sont plus importants. Le LCR peut être normal dans 10 à 20 p. 100 des cas, aussi bien dans les méningites virales [15] que bactériennes [9]. Dans les premiers mois de vie, les méthodes PCR associées à la culture du LCR pour identifier une infection bactérienne sont indispensables. Les méningites virales les plus fréquentes à cet âge sont celles dues aux entérovirus. Au moindre doute, le traitement antibiotique doit être débuté et pourra être arrêté par la suite au vu des résultats.

Les méningites à entérovirus chez le nouveau-né et le nourrisson de quelques mois peuvent être responsables de séquelles cognitives à type de troubles de développement du langage, surtout si elles ont été sévères, avec en particulier une atteinte cardiaque, et dues à certaines souches entérovirales (entérovirus 71) [5, 25].

Méningites aseptiques après antibiothérapie

Dans ce cas l'enfant, quel que soit son âge, a reçu une antibiothérapie préalable. Il semble cependant qu'un traitement antibiotique préalable ne modifie pas les caractéristiques biochimiques du LCR, ni n'empêche l'isolement de l'agent bactérien dans la plupart des cas, en particulier avec l'*Haemophilus* [3]. L'utilisation des PCR antivirales est ici très utile. Récemment ont été proposées des techniques moléculaires d'identification bactérienne par PCR 16SrRNA [23] ; elles ne sont pas encore disponibles en routine et leur sensibilité/spécificité n'a pas été évaluée. L'antibiothérapie en cas de doute doit être débutée et ne sera arrêtée que si les cultures sont négatives et les symptômes cliniques rassurants.

Méningites aseptiques à évolution prolongée ou à rechute

Il faudra éliminer :

– une *méningite tuberculeuse*, surtout s'il y a une altération de l'état général et une notion de contage, qui réclame un traitement spécifique urgent ;

– une *méningite à Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme), d'autant plus qu'il existe une atteinte des paires crâniennes, des signes cutanés dans les mois précédents et que l'on retrouve une morsure de tique [2] (*voir* chapitre 16, p. 417) ;

– une *neurobrucellose* [27] : la brucellose peut entraîner une atteinte aiguë du système nerveux central (méningite lymphocytaire ou méningoencéphalite), ou une atteinte chronique (méningite lymphocytaire prolongée chronique), isolée ou associée soit à des signes polyradiculaires, soit à des signes médullaires avec paralysies des paires crâniennes, soit à des signes cérébelleux. Dans le LCR, il y a une réaction cellulaire essentiellement lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une glycorachie le plus souvent normale. *Brucella melitensis* peut parfois être isolée du LCR.

Des méningites aseptiques à évolution prolongée peuvent se voir également dans plusieurs vascularites ou connectivites, principalement la maladie de Kawasaki, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Behçet, les vascularites cérébrales isolées (*voir* chapitre 16, p. 479).

Parmi les méningites aseptiques à rechute, citons la classique méningite de Mollaret [19] dont le diagnostic repose sur les critères suivants [4] : épisodes méningés à rechutes avec céphalées et fièvre ; réaction cellulaire dans le LCR avec grandes cellules endothéliales, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes ; patients indemnes de tout symptôme entre les rechutes, rémission spontanée des signes cliniques et des anomalies du LCR ; aucune étiologie retrouvée. Cette méningite est probablement très rare. En effet, des méningites ayant ce type d'anomalies dans le LCR se voient dans des étiologies très diverses qu'il convient de rechercher avec le plus grand soin : vascularite et connectivite dont l'exceptionnelle maladie de Vogt-Koyanagi-Arada [10] qui comporte, associée à la méningite aseptique, une uvéite, des décollements rétiniens, une atteinte de l'audition, une dépigmentation de la peau et des cheveux avec alopécie, certaines infections comme l'herpès virus type 6, la sarcoïdose, la très rare maladie de Whipple ; des pathologies oncologiques comme les glioblastomes cérébraux, des malformations méningées à type de kystes épidermoïdes spinaux ou crâniens [8].

Méningites aseptiques survenant sur des terrains particuliers

Il faudra éliminer :

– les *méningites néoplasiques* : une méningite chronique avec altération de l'état général, ressemblant à la méningite tuberculeuse, peut se voir avec certaines tumeurs cérébrales en particulier celles qui siègent près ou dans le système ventriculaire (tumeurs du III^{e} ventricule, épendymome du V4), certaines tumeurs du système nerveux central comme les tumeurs neuroectodermales primitives (PENTS) qui diffusent souvent dans les enveloppes méningées [29], un lymphome non-hodgkinien. Dans ces méningites néoplasiques une hypoglycorachie est fréquente ;

– les *méningites leucosiques* : elles se voient essentiellement dans les leucoses aiguës lymphoblastiques qu'elles peuvent parfois révéler, mais elles sont surtout la manifestation habituelle d'une récidive de la leucose. Elles sont souvent associées à une atteinte des paires crâniennes, à une prise de poids, parfois à des signes d'hypertension intracrânienne. Le LCR, outre des lymphocytes, contient des cellules blastiques en proportion variable. L'hypoglycorachie est fréquente ;

– les *méningites aseptiques survenant chez des enfants immunodéficients*. Les sujets immunodéficients peuvent présenter des méningites aseptiques chroniques, essentiellement dues à des parasitoses et à des mycoses : cryptococcose surtout, plus rarement toxoplasmose, aspergillose et mucormycose, candidoses (*voir* chapitre 16, p. 486). Les méningites, les méningoencéphalites chroniques à entérovirus sont très spécifiques de l'hypogammaglobulinémie liée au sexe ou maladie de Bruton (*voir* chapitre 16, p. 453).

Étiologies particulières

L'étiologie parasitaire (tripanosomiase, cysticertose, *Angiostrongylus cantonensis*, *Toxocara canis*, *Hypoderma bovis*) doit être suspectée si la méningite aseptique survient chez un enfant ayant séjourné dans des pays d'endémie (*voir* chapitre 16, p. 486).

Les méningites aseptiques médicamenteuses, bien que plus souvent décrites chez l'adulte que chez l'enfant, peuvent se voir avec certains médicaments en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens [24], après perfusion d'immunoglobulines [11], etc. (*voir* Tableau 16-III).

Parmi les nourrissons de moins de 6 mois ayant une infection urinaire [1], une méningite aseptique a été retrouvée chez près de 10 p. 100 de ceux qui ont eu une ponction lombaire pour éliminer une dissémination de l'infection.

Méningites aseptiques à LCR particulier

Plusieurs modifications particulières du LCR posent des problèmes diagnostiques.

Plus que la présence de polynucléaires, qui est très fréquente dans les méningites aiguës virales, l'hypoglycorachie est préoccupante même si elle se voit dans certaines méningites virales ; elle doit faire systématiquement rechercher une méningite bactérienne sans oublier la méningite tuberculeuse.

Les méningites avec hyperéosinophilie dans le LCR se voient dans des affections diverses : rarement dans les méningites aiguës virales (choriomméningite lymphocytaire), dans des maladies graves comme les leucoses aiguës lymphoblastiques, les collagénoses ; plus souvent dans quelques parasitoses du système nerveux central (cysticercose, bilharzioses, méningite du Pacifique à *Angiostrongylus cantonensis*, méningites à *Toxocara canis*) et dans l'hyperdermose neuroméningée (*voir* chapitre 16, p. 486).

TRAITEMENT

Le traitement des méningites aseptiques est essentiellement symptomatique. Certaines étiologies réclament un traitement spécifique : antituberculeux dans la méningite tuberculeuse, Rocéphine® intraveineuse dans le traitement de la maladie de Lyme, tétracycline, rifampicine, pénicilline de troisième génération dans le traitement des neurobrucelloses.

Le Pléconaril® n'a pas d'efficacité prouvée dans les méningites à entérovirus, en particulier lorsqu'elles ont une symptomatologie sévère [6].

CONCLUSION

Dans la majorité des méningites aseptiques de l'enfant, le diagnostic est facile. Dans les méningites aseptiques ayant des caractéristiques particulières, il est essentiel d'avoir une démarche diagnostique précise en commençant d'abord par une anamnèse et un examen neurologique complet pour pouvoir demander des examens complémentaires avec discernement (analyse complète du LCR, recherche d'agents pathogènes particuliers, étude des cellules du LCR sur millipore, bilan biologique d'une vascularite, examen tomodensitométrique et surtout IRM), afin de ne pas imposer à ces enfants trop d'examens inutiles, la plupart de ces méningites chroniques ayant une évolution bénigne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alder-Shohet FC, Cheung MM, Hill M, Lieberman JM. Aseptic meningitis in infants younger than six months of age hosptalized with urinary tract infections. Pediatr Infect Dis J, 2003, *22* : 1039-1042.
2. Avery RA, Frank G, Glutting JJ, Eppes SC. Prediction of Lyme meningitis in children from a Lyme disease-endemic region : a logistic-regressin model using history, physical, and laboratory findings. Pediatrics, 2006, *117* : 1-7.
3. Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis : effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. Am J Clin Pathol, 1983, *80* : 386-387.
4. Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis : differential diagnosis and diagnostic pitfalls. Neurology, 1962, *12* : 745-753.
5. Chang LY, Huang LM, Gau SSF et al. Neuodevelopment and cognitiion in children after enterovirus 71 infection. N Engl J Med, 2007, *356* : 1226-1234.
6. Desmond RA, Accortt NA, Talley L et al. Enteroviral meningitis : natural history and outcome of Pleonaril therapy. Antimicrob Agents Chemother, 2006, *50* : 2409-2414.
7. Dubos F, Moulin F, Raymond J et al. Distinction entre les meningites bactériennes et virales chez l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. Arch Pediatr, 2007, *14* : 434-438.
8. Gao B, Yang J, Zhuang S et al. Mollaret meningitis associated with an intraspinal epidermoid cyst. Pediatrics, 2007, *120* : 220-225.
9. Garges HP, Moody MA, Cotton CM et al. Neonatal meningitis : what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters. Pediatrics, 2006, *117* : 1094-1100.
10. Gruich MJ, Evans OB, Storey JM et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 4-year-old child. Pediatr Neurol, 1995, *13* : 50-51.
11. Katz U, Achiron A, Sherer Y et al. Safety of intravenous immunoglobulin 5 IVIG) therapy. Autoimmun Rev, 2007, *6* : 257-259.
12. King RL, Scott SA, Cohen DM et al. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. Pediatrics, 2007, *120* : 489-496.
13. Kumar R. Aseptic meningitis : diagnosis and management. Indian J Pediatr, 2005, *72* : 57-63.

14. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. Clin Infect Dis, 2005, *40* : 982-987.
15. Landry ML. Frequency of normal cerebrospinal fluid protein level and leukocyte count in enterovirus meningitis. J Clin Virol, 2005, *32* : 73-74.
16. Lee BE, Chawla R, Langley JM et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (ICNIC) study of aseptic meningitis. BMC Infect Dis, 2006, *6* : 68.
17. Lee BE, Dele Davies H. Aseptic meningitis. Curr Opin Infect Dis, 2007, *20* : 272-277.
18. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C et al. Aseptic méningitis in children : analysis of 506 cases. PloS One, 2007, *2* : 1-6.
19. Mollaret MP. La méningite endothélio-leucodystaire multi récurrente bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle ? Rev Neurol, 1944, *76* : 57-76.
20. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. Pediatrics, 2000, *105* : 316-319.
21. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. JAMA, 2007, *297* : 52-60.
22. Petitjean J, Vabret A, Dina J et al. Development and devaluation of a real-time RT-PCR assay on the LightCycler for the rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Virol, 2006, *35* : 278-284.
23. Poppert S, Essig A, Stoehr B et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridizatin. J Clin Microbio, 2005, *43* : 3390-3397.
24. Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen : report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. Medicine (Baltimore), 2006, *85* : 214-220.
25. Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG. Sequelae of central nervous system enterovirus infections. N Engl J Med, 1975, *293* : 1-4.
26. Shah SS, Hodinka RL, Turnquist JL et al. Cerebrospinal fluid mononuclear celle predominance is not related to symptom duration in children with enteroviral meningitis. J Pediatr, 2006, *148* : 118-121.
27. Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF et al. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. Brain, 1987, *110* : 213-223.
28. Tardieu M, Dussaix E, Lebon P et al. Étude prospective de 59 méningites virales. Diagnostic clinique et virologique. Épidémiologie et physiopathologie. Arch Fr Pédiatr, 1986, *43* : 9-14
29. Tomita T, Mc Lone DG, Yascie M. Cerebral primitive neuroectodermal tumors in childhood. J Neurooncol, 1988, *6* : 233-243.

MÉNINGITES TUBERCULEUSES

G. PONSOT

GÉNÉRALITÉS

Le *Mycobacterium tuberculosis* reste un des agents pathogènes causant le plus grand nombre de maladies chroniques et de décès à travers le monde [4].

En 2005 il y a eu 426575 notifications d'infections tuberculeuses dans l'ensemble de l'Europe de l'Ouest et de l'Est, avec des différences sensibles suivant les pays [5]. En France les notifications diminuent entre 1995 (8723 notifications, 15 cas pour 100000 habitants) et 2005 (5374 notifications, 9 cas pour 100000 habitants), alors qu'entre ces deux dates on constate une augmentation des notifications en Russie. Dans notre pays le nombre d'enfants atteints par le VIH, infection rendant plus vulnérable à la tuberculose, a également diminué.

La méningite tuberculeuse, complication la plus sévère de la tuberculose, constamment fatale si elle n'est pas traitée précocement, a une incidence directement liée à la prévalence de l'infection tuberculeuse en général. Entre 1 et 2 p. 100 des enfants qui ont une infection tuberculeuse non traitée développent une méningite tuberculeuse [15]. Cette maladie constitue encore un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement.

La diminution de fréquence de l'infection tuberculeuse dans notre pays, absolument pas synonyme de disparition, fait courir le risque que l'on pense de moins en moins à la méningite tuberculeuse. C'est ce que l'on avait déjà observé dans la série de 32 cas de méningites tuberculeuses à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul [12] où un autre diagnostic avait été envisagé au début dans 23 cas (72 p. 100) avec une issue fatale chez 11 enfants (34 p. 100) à une époque où l'on dispose de médicaments antituberculeux très actifs.

PATHOGÉNIE [3]

La maladie peut apparaître à n'importe quel âge mais elle est rare avant 6 mois, sa plus haute incidence se situant durant les cinq premières années.

Chez les enfants, la méningite tuberculeuse est habituellement une complication de l'infection primaire. La majorité des cas sont dus au *Mycobacterium tuberculosis* humain et très rarement au *Mycobacterium tuberculosis* ovin. Les lésions méningées et parenchymateuses du début sont dues à la diffusion des bacilles tuberculeux par voie hématogène à partir de l'infection primaire. La diffusion de l'atteinte méningée se fait à partir de foyers caséeux méningés qui déchargent des bacilles et des antigènes tuberculeux dans l'espace sous-arachnoïdien.

Les lésions neuropathologiques comportent un exsudat méningé prédominant au niveau des espaces méningés de la base du crâne, qui s'étendent au parenchyme cérébral soit directement, soit par une atteinte vasculaire cérébrale qui est constante dans la méningite tuberculeuse. La localisation et la nature des lésions expliquent que cette pathologie puisse entraîner des signes d'hypertension intracrânienne associés à un déficit moteur local, posant parfois de difficiles problèmes diagnostiques avec un processus expansif.

CLINIQUE

Signes cliniques

Notre série de 32 cas (15 garçons et 17 filles) [12] et plusieurs autres études de la littérature [6, 17] permettent de décrire les principaux symptômes de cette méningite qui sont assez polymorphes.

La moyenne d'âge est comprise entre 3 et 4 ans. Dans près de trois quarts des cas on retrouve un contage massif.

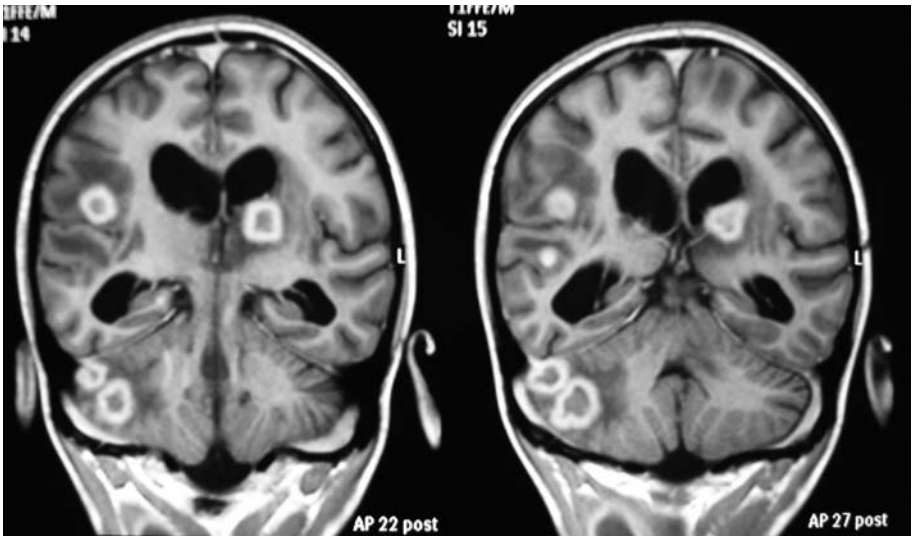


FIGURE 16-6. – Méningite tuberculeuse associée à des tuberculomes : dilatation ventriculaire avec plusieurs tuberculomes sus- et sous-tentoriels.

La vaccination par le BCG a été faite dans environ 15 p. 100 des cas.

Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une méningite aseptique avec hypoglycorachie qui a été précédée par une phase prodromique (fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement) ayant durée en moyenne deux à trois semaines. Mais même devant cette symptomatologie, c'est souvent un autre diagnostic qui est évoqué en premier, comme celui de « méningite bactérienne décapitée ».

Il peut s'agir de troubles importants de la conscience associés à des crises épileptiques qui font souvent d'abord évoquer une méningoencéphalite, ou de signes d'hypertension intracrânienne avec des signes moteurs focaux qui font rechercher un processus expansif infectieux ou tumoral.

Une atteinte médullaire initiale a été rapportée dans quelques cas de méningite tuberculeuse de l'enfant [8].

Dans un des cas de notre série, le diagnostic de méningite tuberculeuse ne fut posé qu'à l'autopsie [12].

Examens complémentaires [6, 17]

La radiographie pulmonaire montre des anomalies dans 60 à 80 p. 100 des cas sous forme d'adénopathie hilaire, d'infiltrats parenchymateux et plus rarement de miliaire (20 p. 100 des cas).

Le fond d'œil montre un œdème papillaire dans 10 à 20 p. 100 des cas, un tubercule de Bouchut dans moins de 10 p. 100 des cas.

La ponction lombaire révèle dans la majorité des cas une hypercellulorachie comprise entre 50 et 3 000 éléments à prédominance lymphocytaire, la présence de polynucléaires qui est fréquente au début, une hyperprotéinorachie supérieure à 0,50 g/l et, dans 60 à 70 p. 100 des cas, une hypoglycorachie inférieure à 0,35 g/l.

Le bacille de Koch (BK) est mis en évidence à l'examen direct dans environ 10 p. 100 des cas et, après culture de Löwenstein, dans près de 40 p. 100 des cas.

Le scanner et surtout l'IRM [11, 16] révèlent dans 40 à 60 p. 100 des cas une dilatation ventriculaire, dans près de 30 p. 100 des lésions ischémiques et dans 15 à 20 p. 100 des cas une méningite basilaire. L'IRM peut montrer un tuberculome associée à la méningite (Figure 16-6) ou isolé sans anomalies du liquide céphalorachidien, avec assez souvent des signes neurologiques modérés, non spécifiques, comme une modification du comportement.

Évolution

Clinique

Le facteur de pronostic le plus important est l'état de conscience au début du traitement : 50 à 70 p. 100 de décès parmi les enfants dans le coma [6, 12, 17] (Tableau 16-IV).

Dans l'ensemble des études sur la méningite tuberculeuse de l'enfant, 20 à 30 p. 100 de décès sont encore dénombrés [6, 12, 17].

Les séquelles sont retrouvées dans 10 à 30 p. 100 des cas [2, 6, 9, 15, 17]. Les plus fréquentes sont les séquelles sensorielles visuelles et auditives. Les déficits moteurs sont retrouvés dans 10 à 25 p. 100 des cas. Un retard mental est présent dans 15 à 30 p. 100 des cas, l'épilepsie est plus rare (8 à 12 p. 100 des cas). D'autres complications sont possibles : endocriniennes [12], calcifications intracrâniennes de la base du crâne [12].

Liquide céphalorachidien

La disparition des polynucléaires et la correction de l'hypoglycorachie surviennent assez rapidement après

TABLEAU 16-IV. – Évolution en fonction de l'état de conscience au moment de l'institution du traitement (32 cas).

État de conscience à l'institution du traitement	*Nombre de cas*	*Guérison*	*Séquelles*			*Décès*
			Mineures	*Moyennes*	*Graves*	
Conscience normale	9	9 (100 %)				
Somnolence	3	3				
Coma	20	4	1	1	4	10 (50 %)

le début du traitement, la réaction lymphocytaire et la protéinorachie sont beaucoup plus lentes à se normaliser (plusieurs semaines) [10].

MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

La mise en évidence du *Mycobacterium tuberculosis* reste difficile, en particulier dans les méningites tuberculeuses.

Les deux méthodes conventionnelles de recherche du bacille tuberculeux sont l'examen microscopique par la coloration de Ziehl ou par immunofluorescence et la culture sur milieu de Löwenstein. Elles seront appliquées dans la méningite tuberculeuse sur le liquide céphalorachidien de trois ponctions lombaires répétées à court intervalle et sur le liquide de tubage gastrique. L'examen microscopique direct du liquide céphalorachidien à la recherche du bacille tuberculeux est rapide, mais rarement positif dans la méningite tuberculeuse : 10 à 30 p. 100 des cas suivant les séries. La culture de Löwenstein à partir de la ponction lombaire et des tubages gastriques est plus sensible et très spécifique, mais elle ne se positive qu'entre 3 et 6 semaines après l'ensemencement [6, 12, 17].

Les techniques de recherche directe du bacille tuberculeux par PCR sont intéressantes mais donnent des résultats hétérogènes et doivent toujours être associées avec les méthodes conventionnelles [2].

L'antibiogramme doit être systématique pour toute souche isolée, surtout à une époque où il y a une augmentation des bacilles résistants [6, 12, 17].

TRAITEMENT [1, 6, 12, 17]

Il doit être commencé au moindre doute le plus tôt possible et surtout ne pas être arrêté devant la négativité de la recherche du BK à l'examen direct.

Le traitement le plus souvent proposé pour la méningite tuberculeuse est une quadrithérapie pendant les deux premiers mois, qui permet de raccourcir la durée totale du traitement et d'éviter certaines résistances. Elle comporte habituellement les quatre médicaments suivants : l'isoniazide (10 à 15 mg/kg), la rifampicine (10 à 20 mg/kg), la pyrazinamide (20 à 40 mg/kg) et l'éthambutol (10 à 20 mg/kg) (Tableau 16-V). Ces quatre médicaments se donnent par voie buccale. Au bout de 2 mois, la pyrazinamide et l'éthambuthol sont arrêtés et on poursuit l'isoniazide et la rifampicine pendant encore 7 à 10 mois. Une durée totale du traitement de 12 mois, voire 9 mois, dans la méningite tuberculeuse est admise par la plupart des auteurs [1, 12, 15, 17].

Tous les auteurs [13] s'accordent pour utiliser les corticoïdes dans les méningites tuberculeuses pendant les 4 à 6 premières semaines de traitement car il est démontré qu'ils réduisent la mortalité et la gravité des séquelles. Le corticoïde le plus habituellement employé est la prednisone à la dose de 1,5 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines. Le traitement par voie intrathécale n'a aucune utilité.

Le traitement chirurgical reposant sur la dérivation [14] s'impose en urgence en cas de dilatation ventriculaire avec des troubles de la conscience qui s'aggravent rapidement malgré le traitement médical.

TABLEAU 16-V. – Principaux médicaments antituberculeux utilisés dans la méningite tuberculeuse de l'enfant.

Noms (spécialités)	*Posologie en mg/kg/j (dose journalière maximale en mg)*	*Effets adverses*
Isoniazide (Rimifon®, et en association dans Ritafer®, Dexambutol-INH®)	10 à 15 (300) 10 en début de traitement	↑ des enzymes hépatiques Hépatite Neuropathie périphérique Rash
Rifampicine (Rifadine® en association dans Ritafer®)	10 à 20 (600) 10 de 0 à 1 mois, 10-20 de 1 mois à 7 ans, 8-12 après 7 ans	Coloration orangée urines et sécrétions Nausées Hépatite
Pyrazinamide (Pirilène®, en association dans Rifater®)	20 à 40 (2 000)	Rares : • Hépatotoxicité • Uricémie • Arthralgies • Rash cutané • Troubles gastro-intestinaux
Éthambutol (Dexambutol®, Myambutol® et en association dans Dexambutol-INH®)	15 à 25 (2 500) Enfant : 25-30 ; nourrisson : calcul en fonction de la surface corporelle	Névrite optique : ↓ de la discrimination rouge/vert, baisse de l'acuité visuelle Rash cutané

Les enfants vaccinés par le BCG peuvent déclarer une méningite tuberculeuse mais les séquelles sont plus rares et moins graves [9].

CONCLUSION

En dehors d'un programme général de lutte contre la tuberculose, traitement des primo infectieuses latentes ou patentes, vaccinations par le BCG, mesures préventives d'autant plus strictes qu'il s'agit de sujets à risque (VIH), le pronostic ne pourra être amélioré que si les médecins se rappellent que la méningite tuberculeuse existe encore et l'évoquent de principe devant toute méningite lymphocytaire, surtout si celle-ci s'accompagne d'une altération de l'état général, recherchent un contage massif sans oublier que la vaccination par le BCG [9] même bien contrôlée n'élimine pas complètement le risque de méningite tuberculeuse, pratiquent une intradermo à 10 unités, des radiographies pulmonaires et surtout débutent immédiatement et au moindre doute le traitement antituberculeux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antituberculeux. *In* : Guide National de Prescription, 7e édition. Paris, OVP-Éditions du Vidal, 1995 : 621-627.
2. Baveja CP, Gumma V, Jain M et al. Newer methods over conventional diagnostic tests for tuberculous meningitis ; do they really help ? Trop Doct, 2009, *39* : 18-20.
3. Be NA, Kim KS, Bishai WR et al. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. Curr Mol Med, 2009, *9* : 94-99.
4. Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. J Pediatr, 1995, *127* : 27-33.
5. Falzon D, Van Cauteren D. Demographic features and trenes in tuberculosis cases in the European region, 1995-2005. Eurosurveillance, 2008, pII : 8075.
6. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H et al. Tuberculosis of the centreal nervous system in children : a 20-year survey. J Infect, 2000, *41* : 61-68.
7. Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. Cochrane Database Syst Rev, 2009, *21* : CDOO6418.
8. John JF, Douglas RD. Tuberculous arachnoiditis. J Pediatr, 1975, *86* : 235-237.
9. Kumar R, Dwivedi A, Kumar P et al. Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, *76* : 1550-1554.
10. Patel VB, Burger I, Connoly C. Temporal evolution of cerebrospinal fluid following initiation of treatment for tuberculous meningitis. S Afr Med J, 2008, *98* : 610-613.
11. Pienaar M, Andronikou S, Van Toorn R. MRI to demonstrate diagnosis features and complications of TBM not seen with CT. Childs Nerv Syst, 2009, *25* : 941-947.
12. Ponsot G, Brette C, Auberge G et al. La méningite tuberculeuse de l'enfant à l'époque de l'Isoniazide. À propos de trente-deux observations. Rev Pédiatr, 1980, *16* : 95-106.
13. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2008 (1) : CDOO2244.
14. Sil K, Chatterjee S. Shunting in tuberculous meningitis : a neurosurgeon's nightmare. Childs Nerv Syst, 2008, *24* : 1029-1032.
15. Starke JR. Tuberculosis of the central nervous system in children. Semin Pediatr Neurol, 1999, *6* : 318-331.
16. Van Rensburg P, Andronikou S, Van Toorn R et al. Magnetic resonance imaging of miliary tuberculosis of the central nervous system in children with tuberculous meningitis. Pediatr Radiol, 2008, *38* : 1306-1313.
17. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M et al. Central nervous system tuberculosis in children a review of 214 cases. Pediatrics, 1998, *102* : E49.

ENCÉPHALITES AIGUËS DÉMYÉLINISANTES

M. TARDIEU

Une encéphalite peut être définie comme une pathologie de début aigu fébrile dont les symptômes évoquent une atteinte du système nerveux central et qui est accompagnée d'une modification du liquide céphalorachidien (méningite et hyperprotéinorachie). Il est traditionnel de distinguer les encéphalites avec réplication virale et les encéphalites dites « inflammatoires » ou « post-infectieuses ». Les encéphalites à entérovirus et herpétiques sont les plus fréquentes des encéphalites avec réplication virale. Leur facteur délétère principal est la multiplication virale dans les cellules du système nerveux central induisant un effet cytopathogène et, dans le cas de l'herpès, une nécrose parenchymateuse ; mais ce n'est pas le seul mécanisme physiopathologique, car ces encéphalites s'accompagnent d'une réaction inflammatoire puis d'une réponse immunitaire spécifique intense qui participent aussi de la pathogénie. Le facteur délétère principal des encéphalites « inflammatoires », sujet de ce chapitre, est la réponse inflammatoire immédiate et la réponse immunitaire spécifique intracérébrale. Le mode de déclenchement de cette inflammation et sa relation avec une infection virale seront discutés ci-dessous.

La dénomination des encéphalites « inflammatoires » a changé au cours du temps à la suite des progrès en neuropathologie, en imagerie cérébrale puis en immunologie : « encéphalite périveineuse », puis « encéphalite post-infectieuse » bientôt divisée en celle qui « prédomine sur la substance blanche » et celle qui « prédomine sur la substance grise », puis plus récemment « encéphalomyélite aiguë disséminée » (souvent désignée sous son abréviation anglaise ADEM pour *Acute Disseminated EncephaloMyelitis*, un terme qui sera utilisé dans le reste de ce chapitre) [12, 20, 26]. Une dénomination par le site anatomique d'atteinte principale est également utilisée : rhombencéphalite pour les atteintes du tronc, cérébellite pour celles du cervelet, myélite pour celles de la moelle. La meilleure classification devrait s'appuyer sur des mécanismes physiopathologiques neuro-immunologiques, mais ceux-ci ne sont pas encore assez bien définis pour être utilisables.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les incidences de ces différentes formes d'encéphalites sont difficiles à établir, d'autant plus qu'il existe des recoupements importants entre les différentes for-

mes. Seules de grandes cohortes suivant au long cours ces différentes encéphalites ou au minimum les atteintes démyélinisantes aiguës d'allure inflammatoire permettent une approche scientifique. Cela, associé à des techniques d'études multivariées et d'analyses de survie, permet seul de décrire ces affections de façon objective, en particulier pour analyser leur risque de récidive et donc de lien avec la sclérose en plaques (SEP). Ces cohortes ont été constituées dans différents pays en particulier la France, le Canada et la Hollande [3]. En France, nous avons relevé systématiquement depuis 1990 tous les cas, vus en neuropédiatrie, ayant une première atteinte démyélinisante d'allure inflammatoire survenant chez un enfant de moins de 16 ans quel que soit l'aspect clinique initial. Un effort très important a été fait pour être certain de l'exhaustivité dans les centres participants et pour limiter le nombre de patients perdus de vue au cours du suivi. Près de 500 patients ont pu être suivis sur une période proche de 10 ans avec moins de 10 p. 100 de perdus de vue. Cela correspond à la survenue de 30 à 40 nouveaux cas chaque année (avec probablement de l'ordre de 80 p. 100 d'inclusion des cas français). L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) est la forme d'encéphalite la plus fréquente avec d'assez importantes variations d'incidence d'une année à l'autre [15-18].

MÉCANISMES NEURO-IMMUNOLOGIQUES

Toutes les affections dont il est question dans ce chapitre ont en commun :

– la présence de lymphocytes et monocytes intraparenchymateux (et donc leur passage à travers la barrière hématoencéphalique) ;

– une réponse immunitaire inflammatoire, dépendant de l'immunité innée ;

– une réponse immunitaire spécifique T ou B, dans certains cas.

Sans entrer dans les détails de la réponse immunitaire intracérébrale, quelques définitions doivent être rappelées.

• *La barrière hémato-encéphalique.* C'est l'interface entre la lumière des capillaires sanguins et le parenchyme cérébral. Cette interface est formée d'un ensemble de cellules et de membranes : cellules endothéliales à jonctions serrées, péricytes et microglies périvasculaires, membrane basale et pied des astrocytes, en allant de la lumière du vaisseau vers le parenchyme. Cette barrière a deux fonctions : barrière pour les facteurs solubles et barrière pour la pénétration des leucocytes. Ainsi, les cellules de la barrière sélectionnent des facteurs solubles comme les immunoglobulines, les cytokines mais également des molécules pharmacologiques, dont le passage est dépendant de leur poids moléculaire, de leur liposolubilité et de l'existence d'une pompe spécifique. Les cellules endothéliales doivent aussi sélectionner puis autoriser le passage de lymphocytes, monocytes et polynucléaires. La sélection se fait par une série de protéines d'adhésion s'exprimant, après activation, sur les cellules endothéliales et les leucocytes et se reconnaissant l'une l'autre. Des chimiokines attirant les leucocytes et des métalloprotéinases facilitant la migration des cellules sur la matrice extracellulaire participent aussi à cette pénétration des leucocytes dans le parenchyme cérébral. Elles sont sécrétées par les cellules endothéliales, les astrocytes, la microglie et par les leucocytes eux-mêmes.

• *Une vascularite* est définie par la présence de lymphocytes et monocytes dans la paroi même des vaisseaux avec retentissement sur la cellule endothéliale, induisant souvent une coagulation en regard de cette dernière et une obstruction du vaisseau. Une périvascularite est la présence de leucocytes autour des vaisseaux, dans le parenchyme cérébral. C'est ce dernier aspect qui est observé dans la plupart des encéphalites.

• *La réponse inflammatoire innée.* Il s'agit de la réponse immunitaire non spécifique, rapide reposant pour l'essentiel sur la production des médiateurs solubles de l'inflammation (cytokines, écosanoïdes, radicaux libres). Ceux-ci sont produits soit par les leucocytes activés ayant traversé la barrière hématoencéphalique et activant à leur tour les astrocytes et microglies du parenchyme cérébral, soit directement par ces dernières cellules reconnaissant par exemple des acides nucléiques viraux ou des lipopolysaccharides bactériens par leurs *Toll-like receptors* (TLR). Il est vraisemblable que lors des encéphalites inflammatoires, la reconnaissance directe des acides nucléiques viraux par les TLR astrocytaires et microgliaux soit un mécanisme important de l'induction de l'inflammation (impliquant donc un passage viral intraparenchymateux sans réplication).

• *Les différents types de réponse lymphocytaire T.* La réponse lymphocytaire peut être de type NK, TCD4 ou TCD8 cytotoxique. Les réponses NK et TCD8 cytotoxiques sont essentielles pour limiter l'infection virale. Lors d'une biopsie cérébrale pour pathologie inflammatoire, il est fréquent d'observer en périvasculaire des monocytes et des lymphocytes TCD8 (ainsi que des lymphocytes B), tandis que les lymphocytes TCD4 sont plus rares. Des expérimentations animales ont fortement suggéré que des cellules dendritiques, les plus efficaces pour la présentation d'antigène et la production d'interféron α, puissent pénétrer dans le cerveau en cas d'inflammation alors qu'elles en sont absentes à l'état normal.

• *La production d'anticorps par les lymphocytes B et les bandes oligoclonales dans le LCR.* Les lymphocytes B peuvent pénétrer dans le cerveau (et même y constituer des follicules lymphoïdes selon des résultats très récents) et se transformer en plasmocytes. Lorsque les immunoglobulines qu'ils sécrètent sont de types proches et donc dirigées contre quelques antigènes prédominants, on observe sur l'électrophorèse des immunoglobulines des bandes plus denses au lieu de la répartition régulière habituelle. Ces bandes denses portent le nom de bandes oligoclonales car elles sont dues à la production d'immunoglobulines par quelques clones de lymphocytes B.

• *Les macrophages du cerveau.* Comme tous les organes, le cerveau comporte des macrophages tissulaires appelés microglie. Ces cellules sont quiescentes à l'état normal et s'activent en cas d'inflammation pour produire de nombreux médiateurs solubles de l'inflammation conjointement aux astrocytes, attirer plus de leucocytes dans le parenchyme en sécrétant des chimiokines, faciliter la reconnaissance d'antigènes et amplifier in fine la réponse immunitaire intracérébrale.

ENCÉPHALOMYÉLITES AIGUËS DISSÉMINÉES (ADEM)

Signes initiaux

La définition de l'ADEM diffère un peu d'une étude à l'autre [1, 4, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 22, 25, 27, 28]. La définition la plus restreinte est : un épisode aigu, survenant chez un enfant jusque là bien portant, associant des troubles de la conscience, différents signes neurologiques déficitaires et des anomalies de la substance blanche visibles en imagerie par résonance magnétique. Il est vraisemblable que cette définition soit trop restrictive et que des formes sans nette atteinte de la conscience soient de mécanisme identique.

L'âge moyen de début des ADEM dans la série française de 132 cas est de 6 ± 3,3 ans, avec 80 p. 100 des patients ayant moins de 10 ans au début des symptômes [17]. Les ADEM sont aussi fréquentes chez les filles et les garçons ; il ne semble pas il y avoir de nette variation régionale. Le début clinique est souvent rapide par une fièvre et des altérations progressives de la conscience. Les signes neurologiques sont liés à une atteinte des voies longues (surtout atteintes pyramidales bilatérales avec tétraparésie, ou unilatérales avec hémiplégie) dans 80 p. 100 des cas (y compris les atteintes médullaires pures ou associées) et à des atteintes évoquant une pathologie du tronc cérébral dans 48 p. 100 des cas. La survenue de crises convulsives (32 p. 100 des cas) et d'une névrite optique rétrobulbaire (10 p. 100) sont deux signes plus rares. L'aggravation clinique est parfois progressive, les signes s'accumulant sur une période d'une dizaine de jours.

L'imagerie par résonance magnétique est l'élément clef du diagnostic [7, 12, 15]. Elle doit comporter des images intracrâniennes et médullaires avec des séquences classiques dont en FLAIR et en diffusion, ainsi qu'une injection de gadolinium. Les images pathologiques les plus fréquentes sont de larges zones dans la substance blanche en hypersignal T2 et en FLAIR, en général multiples et bilatérales, mal limitées, pouvant parfois occuper plus de la moitié de la surface de la substance blanche. Les lésions plus petites juxtacorticales sont fréquentes (72 p. 100 des cas de la série française) de même que les atteintes des noyaux gris (58 p. 100), du tronc cérébral ou du cervelet (63 p. 100). Enfin des lésions médullaires ont été retrouvées dans 12 p. 100 des cas et une prise de gadolinium dans 17 p. 100 des cas (Figure 16-7).

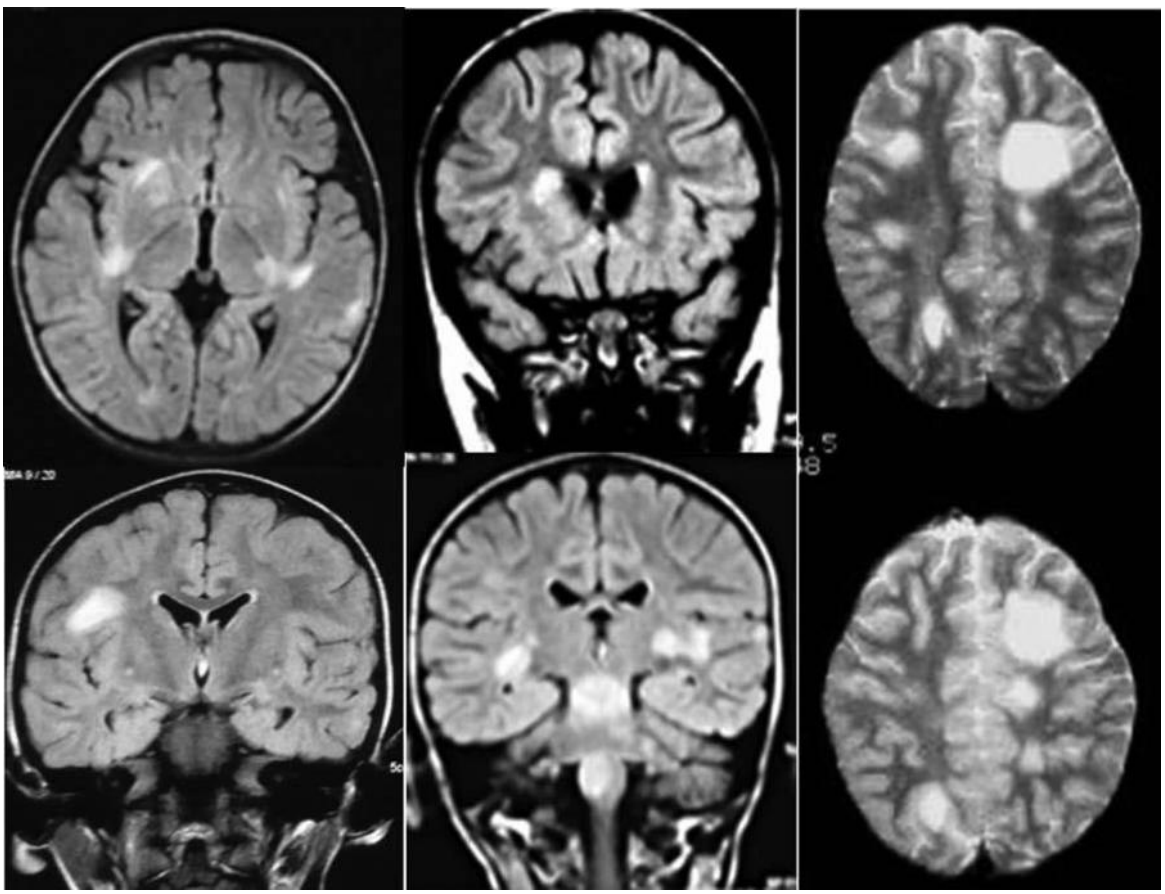


FIGURE 16-7. – Aspects IRM caractéristiques d'ADEM chez différents patients, montrant les larges zones en général bilatérales, de bords mal limités en hypersignal T2 et en FLAIR, accompagnées par des atteintes des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral.

Le LCR est le plus souvent pathologique, associant une méningite (> 10 cellules/l dans 54 p. 100 des cas de notre série) et/ou une hyperprotéinorachie (40 p. 100 des cas). Des bandes oligoclonales peuvent être observées mais cela est rare ; leur détection dépend en partie de la sensibilité de la technique utilisée. Enfin l'EEG met en évidence des ondes lentes dans toutes les dérivations, soit de façon continue soit de façon fractionnée au cours du temps.

Diagnostic différentiel initial

Le diagnostic initial d'ADEM est en général assez facile avec peu de situations confondantes.

Infections directes

Les infections directes, en particulier la maladie de Lyme, posent rarement problème du fait de l'histoire clinique plus progressive. Ce diagnostic est éliminé par la recherche d'anticorps spécifique dans le sang et le LCR, voire par l'amplification génique correspondante.

Syndromes d'activation du macrophage

Ils peuvent avoir un début quasi identique aux ADEM et ne pas s'accompagner d'atteinte extracérébrale [9, 10, 21]. Ils sont décrits en détails plus loin (*voir* p. 457, Atteintes du système nerveux central au cours des déficits immunitaires acquis ou d'origine génétique). Cette situation est cependant rare. Les points principaux permettant d'évoquer le diagnostic sont : le jeune âge de l'enfant, l'existence d'une consanguinité ou de décès dans la fratrie, la couleur des cheveux (cendrée dans le syndrome de Chediak-Higashi, décoloration de certains cheveux et cils dans le syndrome de Griscelli). L'image pathologique de la substance blanche est très proche de celle d'une ADEM initialement mais évolue, en l'absence de traitement, vers une nécrose parenchymateuse. Biologiquement, il existe une hémophagocytose visible dans les cellules du LCR ou sur le myélogramme (plus rarement dans le sang), une élévation de la ferritine plasmatique, une hémodilution et une élévation des transaminases. Le diagnostic est urgent car une mise en rémission utilisant un sérum antilymphocytaire ou de la ciclosporine associée à un traitement intrathécal par méthotrexate et corticoïde est indispensable avant une greffe de moelle osseuse.

Vascularites

Le début de certaines vascularites (syndrome de Behçet et vascularites isolées du système nerveux central principalement) peut être d'aspect clinique proche de celui d'une ADEM avec cependant de petites images de nécrose, en particulier du tronc cérébral, qui ne sont pas présentes dans les ADEM [8]. Les vascularites ont été décrites plus haut (*voir* p. 479).

Maladies métaboliques

Certaines maladies métaboliques peuvent être sources d'erreurs diagnostiques, dans notre expérience, en particulier le syndrome de Leigh (et plus généralement les cytopathies mitochondriales), la thyroïdite d'Hashimoto et certaines tumeurs en particulier des oligodendrogliomes lorsque l'ADEM paraît « persister ».

Autres pathologies

D'autres pathologies aiguës régressives débutent aussi après ou au cours d'une infection virale mais ne s'accompagnent pas d'atteinte de la substance blanche ; certaines n'ont aucun signe inflammatoire détectable.

Les *encéphalites aiguës postinfectieuse prédominant sur la substance grise* ont été parfois individualisées. Il s'agit d'une forme d'atteinte corticale inflammatoire que l'on pourrait nommer ADCE (*acute disseminated cortical encephalitis*), par symétrie de l'abréviation ADEM [26]. Ces encéphalites sont de début brutal, souvent par un état de mal ou par des convulsions répétées avec coma, ondes lentes sur l'électroencéphalogramme (en dehors des périodes de crises), anomalies du LCR associant comme dans les ADEM une méningite modérée et une hyperprotéinorachie. L'image IRM se différencie de celle des ADEM puisque la principale image pathologique est une ou plusieurs zones d'épaississement du cortex en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. Ces formes sont d'évolution souvent simple sans récidive. Il est difficile de savoir si cette forme est une entité distincte de l'ADEM : au cours des ADEM, des images corticales sont observées dans environ 10 p. 100 des cas. La fréquence est inférieure à celle des ADEM. Cette entité n'a pas de reconnaissance internationale consensuelle.

Les *épilepsies catastrophiques* à début brutal chez un enfant antérieurement normal, sans anomalies IRM associées ni anomalies du LCR, sont relativement fréquentes. Elles sont parfois d'évolution prolongée sur plusieurs semaines, voire mois, posant des problèmes thérapeutiques majeurs. Dans certains cas, un rapprochement avec les encéphalites dites limbiques décrites chez l'adulte a été proposé, ainsi qu'un mécanisme lié à des autoanticorps circulants. Bien que des plasmaphérèses aient pu apporter un bénéfice thérapeutique, aucun autoanticorps n'a pu être démontré chez l'enfant.

Les *encéphalopathies prolongées avec mouvement anormaux* et les *encéphalopathies aiguës avec choc hémorragique* sont des pathologies aiguës dont le début est souvent contemporain d'une fièvre élevée mais sans modification du LCR [14, 23].

Un syndrome proche a été décrit sous le nom de « *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection* » avec l'acronyme PANDAS. Le début est rapide ou brutal avec parfois des exacerbations et associe des mouvements choréiques, des tics et des manifestations obsessionnelles compulsives. Il est possible que l'affection soit liée à une infection récente à streptocoque A, bien que cela ne soit pas établi avec certitude [6].

Évolution des ADEM et différence avec la sclérose en plaques

La plupart des ADEM évoluent, sous traitement, vers une amélioration rapide et un retour à un état clinique normal en une dizaine de jours. Leur risque de récidive

et leur différenciation de la SEP ont toujours intrigué [7, 27].

À travers plusieurs cohortes, dont la nôtre, il est connu que 15 à 20 p. 100 des ADEM récidivent et que, chez l'enfant, 20 p. 100 des SEP débutent sous forme d'ADEM [3, 17, 18]. Ainsi, faut-il considérer l'ADEM comme une affection aiguë qui peut avoir plusieurs mécanismes : elle peut être soit une atteinte inflammatoire unique suivant une infection virale, soit le début d'une maladie auto-immune. La véritable question est de pouvoir prédire avec une sensibilité suffisante le risque de rechute ultérieure et donc celui d'entrée dans une SEP. Dans notre série, après un suivi moyen de 5 ans et demi, 24 enfants sur 132 (18 p. 100) ont récidivé leurs symptômes, 5 sous la forme d'une deuxième ADEM et 19 avec des signes plus classiques de SEP ; la plupart des patients ont eu des poussées ultérieures [17]. La récidive d'ADEM sur le même mode est parfois nommée ADEM multiphasique (lorsque les lésions sont au même endroit, ce qui est rarissime, le terme d'ADEM récidivante a été proposé) [7, 13]. Il est vraisemblable que le terme d'ADEM multiphasique soit inutile et que toutes récidives d'atteinte aiguë démyélinisante d'aspect inflammatoire dont les épisodes sont séparés de plus d'un mois doivent être diagnostiquées comme SEP. Une étude multivariée menée sur la cohorte française a permis de déterminer qu'en cas d'ADEM le risque de récidive (et donc de SEP) était associé à quatre caractéristiques : l'existence d'antécédents de SEP dans la famille, une névrite optique associée, des caractéristiques radiologiques compatibles avec les critères de SEP de l'adulte (dits critères de Barkhof ; *voir* p. 472, Sclérose en plaques) et l'absence de séquelles après le premier épisode (un critère mis en évidence par cette étude épidémiologique mais difficile à analyser d'un point de vue physiopathologique) [17].

SYNDROMES CLINIQUEMENT ISOLÉS : NÉVRITE OPTIQUE RÉTROBULBAIRE RHOMBENCÉPHALITE, CÉRÉBELLITE ET MYÉLITE

Il s'agit d'un ensemble d'affections dont les symptômes indiquent une atteinte focale de la substance blanche. Ils peuvent s'accompagner radiologiquement d'atteintes dans d'autres localisations anatomiques mais qui, par définition, restent cliniquement silencieuses. Chacun de ces syndromes cliniques peut récidiver et représenter une première manifestation de SEP mais les risques de récidive sont différents d'un syndrome à l'autre.

Névrite optique rétrobulbaire

Elles sont dues à une atteinte inflammatoire d'un ou des deux nerfs optiques en arrière du bulbe oculaire (et en avant du chiasma) [29]. Une entité très proche est la papillite, inflammation de la papille et donc de la portion intrabulbaire du nerf optique. Dans les deux cas, l'enfant se plaint d'une diminution ou d'une perte de la vision d'un ou des deux yeux avec souvent des douleurs associées. La plainte peut être celle d'une vision floue, comme à travers de la buée. L'examen du fond d'œil est normal en cas de névrite optique rétrobulbaire tandis qu'il existe une inflammation et un œdème de la papille en cas de papillite. Le champ visuel met en évidence un élargissement de la tache aveugle et l'acuité visuelle est diminuée. En IRM, l'anomalie des nerfs optiques peut être vue, associée dans environ 40 p. 100 des cas à des anomalies de la substance blanche. Le LCR est pathologique dans la moitié des cas. Le taux de récupération d'une vision normale est élevé, de l'ordre de 85 p. 100 dans différentes séries. Quinze à 42 p. 100 des névrites optiques récidivent et s'accompagnent par la suite d'autres signes neurologiques avec atteinte de la substance blanche et sont donc des SEP. Par la méthode de Kaplan-Meier, la probabilité de développer une SEP après névrite optique est de 13 p. 100 à 10 ans et de 22 p. 100 à 23 ans. Le risque est augmenté après névrite optique bilatérale ou s'il existe sur l'IRM initiale au moins une lésion de démyélinisation sans lien anatomique avec le nerf optique. Au cours d'une ADEM, il est important de chercher des signes de névrite optique associée dont la présence augmente le risque de SEP ultérieure.

Le diagnostic de névrite optique est assez facile sans grand diagnostic différentiel, en dehors des syndromes de conversion (plainte isolée de vision anormale), mais cela est assez rare, comparé par exemple à un syndrome de conversion avec plainte de baisse de la force musculaire, de trouble de l'équilibre ou de signes sensitifs.

Rhombencéphalite

La rhombencéphalite est une atteinte aiguë inflammatoire du tronc cérébral. La sémiologie associe une atteinte des voies longues à des paralysies des nerfs crâniens, et parfois à des signes d'atteinte cérébelleuse et à des troubles respiratoires ou dysautonomiques. Les problèmes diagnostiques et pronostiques sont assez proches de ceux des ADEM.

Deux diagnostics différentiels peuvent se poser :

– le syndrome de Miller-Fischer est un variant du syndrome de Guillain-Barré caractérisé par la survenue rapide d'une ataxie, de paralysies oculaires en particulier des nerfs moteurs oculaires externes et d'une abolition des réflexes. Une paralysie faciale bilatérale est présente dans la moitié des cas. Le LCR est pathologique avec une hyperprotéinorachie isolée ou associée à une méningite. Le plus souvent, l'étude électrophysiologique montre une atteinte axonale sensitive et parfois un ralentissement des vitesses de conduction. L'évolution est le plus souvent simple ;

– l'encéphalite de Bickerstaff est assez proche, voire forme un continuum avec le syndrome précédent. Elle est définie par l'association d'une ataxie, d'une ophtalmoplégie, d'une baisse de la force musculaire avec abolition des réflexes ostéotendineux et d'une somnolence. Le LCR est le plus souvent normal (ou avec une hyperprotéinorachie modérée). Des anomalies du tronc sont visibles en IRM dans un tiers des cas et des anticorps anti-ganglioside GQ1b sont détectés dans deux tiers des cas (l'encéphalite de Bickerstaff étant parfois définie de

façon plus restrictive par cette positivité). L'évolution est habituellement bonne et monophasique.

Cérébellites

Les cérébellites sont des atteintes aiguës inflammatoires du cervelet. Leur signe principal est une ataxie statique et cinétique souvent très marquée, isolée cliniquement ou associée plus rarement à un nystagmus. Une anomalie associée du LCR est fréquente (méningite et protéinorachie élevée). Les anomalies visibles en IRM (dans la moitié des cas environ) évoquent l'existence de plusieurs formes puisque l'on peut observer soit des épaississements du cortex cérébelleux qui apparaissent en hypersignal en T2, soit des hypersignaux des noyaux dentelés et de la zone qui les entoure, soit encore des atteintes isolées de la substance blanche cérébelleuse. Il est très rare que ces images soient vues conjointement, suggérant plusieurs cibles de la réponse inflammatoire. L'évolution clinique est souvent simple en quelques jours, soit spontanément soit grâce à un traitement par corticoïdes (1 mg/kg de prednisone). Des formes très aiguës avec œdème considérable du cervelet existent et peuvent menacer la vie du fait de l'hyperpression dans la fosse postérieure et sur le tronc cérébral ; elles peuvent aussi être la source de nécrose parenchymateuse, en particulier du cortex cérébelleux, et de séquelles motrices et cognitives très importantes. D'autres formes sont de durée prolongée. Enfin les atteintes isolées de la substance blanche cérébelleuse peuvent être équivalentes à une ADEM mais le risque de récidive ultérieure (et donc de SEP) est probablement faible.

Plusieurs diagnostics différentiels sont importants :

– il est classique d'éliminer une intoxication médicamenteuse ou alcoolique ; une tumeur de la fosse postérieure est souvent crainte mais les symptômes en sont en général plus progressifs et l'imagerie cérébrale rétablit le diagnostic ;

– dans les formes prolongées, chez les enfants de moins de 3 ans en particulier, la possibilité d'un syndrome opsoclonus-myoclonus doit être évaluée. Ce syndrome associe 3 des 4 signes suivants : ataxie, opsoclonus (mouvement très rapide des yeux liés à des myoclonies des muscles oculaires) et myoclonus, troubles du sommeil (et du comportement), neuroblastome. Il s'agit d'un des rares syndromes paranéoplasiques pédiatriques. Un neuroblastome est retrouvé dans 60 à 80 p. 100 des cas mais il est souvent très petit, nécessitant pour le détecter un scanner ou une IRM corps entier avec injection de produit de contraste. L'évolution oncologique est le plus souvent très simple (si la tumeur est enlevée, les marqueurs de gravité en particulier myc ne sont pas détectés) tandis que l'évolution neurologique et cognitive est de haute gravité. Le traitement n'est pas établi avec certitude mais il associe une intervention d'ablation de la tumeur, des injections de hautes doses de corticoïdes et des immunosuppresseurs dont la cyclophosphamide et le rituximab sont les plus utilisés ;

– les ataxies récidivantes peuvent être liées à des atteintes métaboliques (cycle de l'urée ou cytopathie mitochondriale en particulier), mais également à des maladies génétiques altérant différents types de canaux ioniques.

Myélites

Les myélites sont des atteintes aiguës inflammatoires de la moelle épinière, souvent multiples et étagées sur la hauteur de la moelle. Leur description est détaillée plus loin (voir p. 466, Myélopathies aiguës de l'enfant). Elles peuvent être observées à tout âge, y compris chez le nourrisson. Lorsqu'elles sont isolées, les myélites s'expriment par une perte rapide de la force musculaire dans les membres inférieurs, avec souvent une douleur dorsale et une raideur du rachis. Les réflexes ostéotendineux sont fréquemment abolis initialement. Il faut rechercher systématiquement une atteinte des sphincters (globe vésical ou perte d'urine à la pression, absence de jet urinaire, ouverture trop facile du sphincter anal lorsqu'on cherche à le déplisser) et une abolition des réflexes cutanés abdominaux, tandis que l'existence de signes sensitifs déficitaires est difficile à démontrer chez les enfants avant 5-6 ans. Durant les premiers jours de la maladie, une progression des signes cliniques peut exister avec en particulier des signes d'atteintes respiratoires et du tronc cérébral. L'IRM montre des lésions médullaires dans la grande majorité des cas. Il est nécessaire d'avoir des coupes longitudinales et transversales et d'observer attentivement la taille des lésions continues (lésions s'étendant sur la hauteur de plusieurs vertèbres). Le LCR est pathologique avec démonstration d'une méningite (une centaine de cellules/l) associée à une hyperprotéinorachie (entre 0,5 et 1 g/l le plus souvent). L'évolution sans traitement est grave : dans une série de 250 enfants atteints de myélite transverse, 80 p. 100 étaient para- ou tétraplégiques avec signes urinaires importants en début de maladie et 5 p. 100 sont morts ; 70 p. 100 des enfants gardent des séquelles à des degrés divers, en particulier des difficultés urinaires, et 30 p. 100 ne retrouvent pas une déambulation autonome [2]. En revanche une myélite isolée est rarement le début d'une SEP. Cela représente 8 p. 100 de notre série.

TRAITEMENT

Le traitement d'un épisode aigu d'atteinte démyélinisante d'aspect inflammatoire, quel qu'en soit le type, utilise des injections intraveineuses de méthylprednisolone à haute dose. Chez l'adulte et le grand enfant la dose quotidienne est de 1 g/j répétée trois jours de suite. La dose chez l'enfant plus jeune n'a pas été établie avec certitude, mais celle de 30 mg/kg/j, répétée trois jours de suite, est le plus souvent proposée. Des doses inférieures (1 g pour 1,73 m^2 ou 500 mg/m^2) sont parfois utilisées sans qu'une comparaison formelle n'ait pu établir si ces plus faibles doses étaient moins efficaces. Ces trois jours de traitement par méthylprednisolone sont souvent suivis par un traitement per os de corticoïdes à la dose de 1 mg/kg pendant les 11 jours suivants. Dans la majorité des cas l'évolution symptomatique est favorable, avec une régression rapide de la gêne fonctionnelle. Cependant aucune étude n'a démontré l'impression clinique courante d'une récupération clinique plus rapide d'une ADEM sous traite-

ment par méthylprednisolone. Au contraire, plusieurs études concordent pour démontrer un bénéfice en termes de séquelles ultérieures après myélite [24]. Lorsque les signes persistent avec une gravité quasi inchangée après 15 jours, plusieurs traitements ont été décrits, sous forme de cas cliniques, sans qu'une évaluation scientifique soit disponible : répétitions des injections de méthylprednisolone à la même dose (notre pratique habituelle), injection d'immunoglobulines ou plasmaphérèse, voire utilisation de différents immunosuppresseurs.

Dans le cas spécifique des ADEM et des névrites optiques, le traitement par méthylprednisolone ne modifie pas le risque de récidive et de handicap éventuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anlar B, Basaran, C, Kose G et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children : outcome and prognosis. Neuropediatrics, 2003, *34* : 194-199.
2. Banwell BL. The long(-itudinally extensive) and the short of it. Transverse myelitis in children. Neurology, 2007, *68* : 1447-1449.
3. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A et al. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol, 2007, *6* : 887-902.
4. Brass SD, Caramanos Z, Santos C et al. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatric Neurol, 2003, *29* : 227-231.
5. Campistol Plana J Cambra FJ, Guitet JM. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood. Report of 10 cases. Rev Neurol, 2001, *32* : 409-413.
6. Dale RC, Church AJ, Cardoso F et al. Post streptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. Ann Neurol, 2001, *50* : 588-595.
7. Dale RC, de Sousa C, Chong WK et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain, 2000, *123* : 2407-2422.
8. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A et al. Primary angiitis of the central nervous system in children : 5 cases. J Rheumatol, 2001, *28* : 616-623.
9. Haddad E, Sulis ML, Jabado N et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 1997, *89* : 794-800.
10. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathological findings and neurological symptoms in 33 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Paediatr, 1997, *130* : 358-365.
11. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology, 2001, *56* : 1308-1312.
12. Kesselring J, Miller DH, Robb SA et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. Brain, 1990, *113* : 291-302.
13. Krupp LP, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related diseases. Neurology, 2007, *68 (Suppl. 2)* : S7-S12.
14. Levin M, Pincott JR, Hjelm M et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy : clinical, pathologic and biochemical features. J Pediatr, 1989, *114* : 194-203.
15. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. Brain, 2004, *127* : 1942-1947.
16. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. Paediatrics, 2006, *118* : 1133-1139.
17. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study in children : prognostic factors for relapse. Eur J Pediatr Neurol, 2007, *11* : 90-95.
18. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L et al. Prognostic factors after a first episode of acute inflammatory demyelination of the central nervous system in childhood. J Pediatr, 2004, *144* : 246-252.
19. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatrics, 2002, *110* : 21-28.
20. Pasternak JF, De Vivo DC, Prensky AL. Steroid-responsive encephalomyelitis in childhood. Neurology, 1980, *30* : 481-486.
21. Rostasy K, Kolb R, Pohl D et al. CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. Neuropediatrics, 2004, *35* : 45-49.
22. Schwarz S, Mohr A, Knauth M et al. Acute disseminated encephalomyelitis : a follow-up study of 40 adult patients. Neurology, 2001, *56* : 1313-1318.
23. Sébire G, Devictor D, Huault G et al. Coma associated with intense bursts of abnormal movements and long lasting cognitive disturbances : an encephalopathy of obscure origin. J Pediatr, 1992, *121* : 845-851.
24. Sébire G, Hollenberg H, Meyer L et al. High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. Arch Dis Child, 1997, *76* : 167-168.
25. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis : recognition in the hands of general paediatricians. Arch Dis Child, 2003, *88* : 122-124.
26. Tardieu M. Encéphalites virales aiguës : conceptions actuelles et implications thérapeutiques. Arch Fr Pediatr, 1986, *43* : 283-290.
27. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is ADEM ? Eur J Paediatr Neurol, 2004, *8* : 239-242.
28. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis : a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology, 2002, *59* : 1224-1231.
29. Wiletjo M, Shroff M, Buncic JR et al. The clinical features, MRI findings and outcome of optic neuritis in children. Neurology, 2006, *67* : 258-262.

ENCÉPHALITES AIGUËS PRIMITIVES (ENCÉPHALITES AIGUËS VIRALES AVEC RÉPLICATION VIRALE INTRACÉRÉBRALE)

B. HÉRON

Ces encéphalites sont rares et principalement dues en France aux virus herpès et plus rarement à l'entérovirus. Le virus de la rage est encore responsable de nombreux décès dans le monde. Les arbovirus peuvent être en cause selon la zone géographique.

ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

Neuropathologie [18]

L'encéphalite herpétique présente plusieurs particularités neuropathologiques.

• L'œdème est fréquent mais inconstant, généralisé ou localisé à un hémisphère, et se traduit par une augmenta-

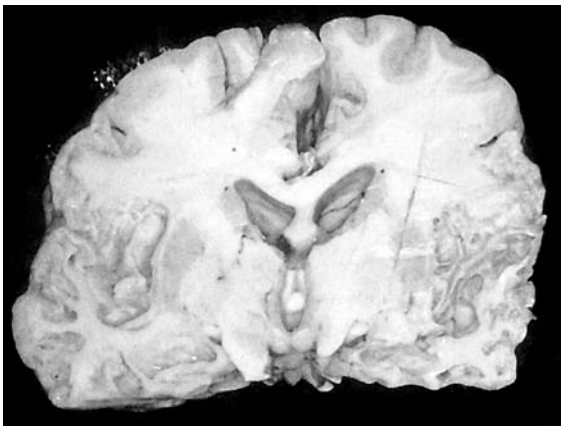


FIGURE 16-8. – Encéphalite herpétique : nécrose étendue du cortex touchant le lobe temporal, la frontale ascendante, le gyrus cingulaire et respectant le lobe pariétal.

tion du poids du cerveau et parfois un engagement temporal et/ou des amygdales cérébelleuses.

• La topographie des lésions est particulière : souvent diffuses et bilatérales, les lésions ont néanmoins très souvent une tendance à être plus marquées sur un hémisphère et tout particulièrement au niveau des lobes temporaux, notamment le cingulus, l'hippocampe, des lobes orbitaires, des régions insulaires (Figure 16-8). De telles particularités topographiques expliquent certains traits cliniques et l'importance de certaines séquelles.

• À l'examen histologique, les faits les plus importants sont les suivants :

– les lésions siègent de façon très prédominante dans la substance grise et tout particulièrement dans le cortex cérébral, et sont habituellement nécrosantes ;

– les phénomènes inflammatoires : nodules, infiltrations gliales et infiltrats lymphocytaires périvasculaires sont identiques à ce que l'on voit dans les autres encéphalites. On rencontre avec une grande fréquence des inclusions éosinophiles dans les noyaux des cellules gliales et des neurones. Ces inclusions, appelées inclusions de type A de Cowdry, consistent en une masse éosinophile centrale, arrondie, entourée d'un halo clair et repoussant le nucléole et la chromatine contre la membrane nucléaire. Ces inclusions ne sont pas spécifiques du virus herpétique et se voient en particulier dans les infections par le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus et dans l'encéphalite subaiguë de la rougeole (PESS).

Dans l'encéphalite herpétique du nouveau-né, les lésions sont beaucoup plus disséminées, encore plus nécrosantes, touchant la substance blanche et le cortex, mais dans certains cas on retrouve aussi les particularités topographiques signalées ci-dessus.

Pathogénie

La preuve de la réplication intracérébrale du virus herpétique est depuis longtemps faite sur des arguments directs : présence de particules virales au niveau des pièces de biopsie ou d'autopsie [50], et indirects : présence d'un taux élevé d'interféron alpha [13], d'interféron gamma et de récepteur interleukine 2 soluble dans le liquide céphalorachidien (LCR) ainsi que d'une sécrétion intrathécale retardée et durable d'anticorps spécifiques anti-herpétiques [22]. Le virus herpétique est présent dans toutes les cellules cérébrales à l'intérieur du noyau. Si la présence du virus à l'intérieur des cellules cérébrales joue un rôle majeur dans l'apparition des lésions, la réaction immunitaire de type cytotoxique peut aussi avoir un rôle aggravant.

Le virus herpétique atteint le parenchyme cérébral par des voies diverses. Chez l'adulte où l'encéphalite herpétique est le plus souvent un accident de résurgence, il est probable que l'atteinte du parenchyme cérébral soit due à la réactivation d'un virus qui était à l'état latent, soit dans le ganglion du trijumeau d'où il gagne le lobe temporal par voie nerveuse, soit dans le cerveau lui-même. Chez l'enfant et surtout le nouveau-né et le nourrisson, l'encéphalite survient le plus souvent lors d'une primo-infection herpétique : la voie hématogène est la principale source de contamination, le virus traverse la barrière hématocérébrale soit directement avec les lymphocytes, soit en infestant les cellules de l'endothélium vasculaire [50].

Il existe deux types principaux de virus herpétique : les virus herpes simplex type 1 (HSV-1) et type 2 (HSV-2) qui ont en commun environ 50 p. 100 de leur ADN. HSV-1 est responsable de 95 p. 100 des encéphalites herpétiques après la période néonatale [50], et HSV-2 de 75 à 80 p. 100 des infections herpétiques néonatales [49].

Les études effectuées en particulier sur des modèles murins et des observations cliniques ont confirmé le rôle essentiel des interférons alpha et gamma dans la défense immunitaire contre les virus herpès, et des voies *Toll-Like receptors* (TLR) pour l'induction de ces interférons par les acides nucléiques viraux [41]. Une susceptibilité génétique à l'encéphalite herpétique a été suspectée du fait de l'existence de formes familiales [19, 23]. Récemment, des facteurs de susceptibilité génétique à l'encéphalite herpétique à HSV-1 ont été identifiés chez des enfants atteints d'encéphalite herpétique et ayant, in vitro, une faible production d'interféron après différentes stimulations : il s'agit de mutation des gènes *UNC-93B* et *TLR3* impliquant la voie TLR3, voie dont dépend sélectivement HSV-1 pour la production des interférons alpha et gamma dans le système nerveux central. Il en résulte un défaut de production d'interféron dans le système nerveux central et une vulnérabilité particulière à l'encéphalite à HSV-1 [5, 51].

Aspects cliniques et paracliniques

L'encéphalite herpétique est la première cause d'encéphalite aiguë primitive dans les pays occidentaux, avec une incidence estimée à 1 à 4 cas par million d'habitants par an [12, 50]. Les encéphalites herpétiques ont trois pics d'incidence : la période néonatale, le nourrisson entre 6 mois et 3 ans, et l'adulte de plus de 50 ans. Entre

4 et 15 ans, les encéphalites herpétiques sont observées mais c'est l'âge de prédilection des encéphalites inflammatoires non primitives.

Encéphalites herpétiques néonatales (0 à 28 jours) [4, 16, 26, 27, 49]

L'incidence des infections herpétiques néonatales est estimée à 1 cas pour 7 à 10 000 naissances. Le nouveau-né est contaminé au moment de l'accouchement par l'infection génitale maternelle à HSV-2, ou rarement en post-partum par le virus HSV-1, transmis lors du maternage. Le risque maximal pour le nouveau-né est lié à une primo-infection maternelle génitale, car en cas de récurrence d'infection génitale, les anticorps transmis au cours de la vie fœtale protègent le nouveau-né contre les formes graves d'infection. Cependant dans deux tiers des cas, l'infection herpétique néonatale révèle l'infection maternelle qui était passée inaperçue.

L'infection herpétique néonatale réalise trois tableaux cliniques : une forme généralisée avec atteinte pluriviscérale et cérébrale massive (50 p. 100 des cas), un tableau d'encéphalite (30 p. 100), une atteinte cutanéo-muqueuse en apparence isolée (20 p. 100) mais qui peut laisser des séquelles neurologiques dans un quart des cas.

Les signes de début apparaissent en moyenne entre le premier jour et le quinzième jour de vie et sont peu spécifiques : somnolence, troubles digestifs, vomissements, anorexie, hypotonie. Puis très rapidement apparaissent des symptômes préoccupants.

Dans les formes disséminées, ils comprennent des troubles hémodynamiques (pâleur, temps de recoloration allongé), des anomalies respiratoires à type d'apnée, une hépatomégalie, des hémorragies le plus souvent digestives, à un moindre degré cutanées, et des signes neurologiques, crises épileptiques, troubles de la conscience. La fièvre est peu élevée, elle peut parfois être absente.

Dans les encéphalites herpétiques isolées, les symptômes sont dominés par les crises motrices partielles à type de clonies touchant l'hémiface et le membre supérieur homolatéral, de courte durée, très fréquentes, voire subintrantes, s'accompagnant souvent d'un déficit moteur du côté des crises d'apparition retardée, et toujours de troubles très sévères de la conscience à type de coma. Les crises peuvent parfois être généralisées. L'anamnèse est loin d'être toujours positive puisqu'on ne retrouve une infection génitale herpétique maternelle que dans 30 p. 100 des cas.

Les lésions cutanéo-muqueuses (d'où le virus peut être isolé), en particulier au niveau du cuir chevelu, de la région occipitale, de la cavité buccale et de l'œsophage, sont présentes dans 30 à 70 p. 100 des cas suivant les séries.

Deux examens permettent de suspecter le diagnostic d'encéphalite herpétique : l'électroencéphalogramme qui montre précocement des complexes lents périodiques survenant le plus souvent en multiples foyers indépendants [16] ; le tracé de fond est toujours anormal, très lent, sans aucun rythme physiologique. L'examen tomodensitométrique montre des lésions hypodenses hétérogènes, de siège varié, souvent fronto-temporal ; mais il peut être normal dans les deux à dix premiers jours après le début des signes neurologiques. La supériorité de l'IRM est possible mais n'a pas été démontrée.

La ponction lombaire montre dans 90 p. 100 des cas une pléiocytose modérée entre 20 et 200 éléments/mm^3 à prédominance lymphocytaire ; la protéinorachie est augmentée, la glycorachie est le plus souvent normale. Il n'est pas rare que le LCR soit normal dans les formes disséminées. Dans tous les cas que nous avons étudiés [4, 17] il y avait un taux d'interféron alpha très élevé dans le LCR (> 64 UI) et une sécrétion intrathécale d'anticorps herpétique retardée et durable [4]. Le virus herpétique est très rarement isolé du LCR (< 10 p. 100). La recherche directe d'ADN viral par PCR (*polymerase chain reaction*) au niveau du LCR est devenue maintenant la méthode diagnostique principale rapide, spécifique et sensible [12, 40].

Malgré les progrès du diagnostic biologique et un traitement antiviral efficace, l'intervalle entre le début des symptômes et la mise en route du traitement spécifique n'a pas significativement diminué au cours des 25 dernières années ; or cet intervalle est l'élément pronostique essentiel des encéphalites herpétiques néonatales [4, 16, 26, 27, 49].

Encéphalites herpétiques du nourrisson et de l'enfant [12, 22, 50]

Une enquête nationale française a rassemblé 85 enfants atteints d'encéphalite herpétique entre 1 mois et 16 ans sur une période de 20 ans (soit une moyenne de 5 cas par an) [Abel L, soumis pour publication].

Les symptômes cliniques de l'encéphalite herpétique sont dominés par la fièvre, l'altération de la conscience, les troubles du comportement et/ou des signes neurologiques focaux à type de crises partielles et de déficit moteur de localisation préférentielle brachiofaciale. Des signes méningés ou d'hypertension intracrânienne sont aussi observés : vomissements, céphalées, photophobie, raideur de nuque [12, 14, 22, 50].

Chez le nourrisson et le petit enfant, les signes de début les plus fréquents sont la fièvre et les troubles digestifs, parfois précédés d'une rhinopharyngite d'allure banale. Les premiers symptômes neurologiques sont classiquement des crises épileptiques focales, touchant la face et le membre supérieur le plus souvent, suivi d'un déficit moteur de même localisation apparaissant un à trois jours après le début des crises. À cet âge, les lésions cutanéo-muqueuses sont rares.

Dans les encéphalites aiguës herpétiques observées après l'âge de 5 ans, les symptômes neurologiques au début, en plus des crises épileptiques localisées, comportent souvent comme dans les encéphalites de l'adulte des modifications des fonctions cérébrales supérieures : état confusionnel avec désorientation temporo-spatiale, troubles du langage [9].

Des présentations atypiques, subaiguës ou atténuées, ont été régulièrement rapportées chez l'enfant [9, 12, 14, 22, 50]. Une fièvre élevée est considérée comme un signe constant à la phase initiale de l'encéphalite, or elle peut être absente pendant les premiers jours [9, 12, 14, 22, 50]. Un syndrome méningé, une léthargie

ou des troubles du comportement peuvent être la seule manifestation initiale, faisant d'abord évoquer d'autres étiologies et retardant le diagnostic. Un syndrome bioperculaire aigu est de plus en plus souvent rapporté comme manifestation initiale de l'encéphalite herpétique de l'enfant : dysarthrie, dysphagie sont dues à l'atteinte sensitivomotrice facio-linguo-glosso-pharyngée liée à des lésions extratemporales, en particulier bi-insulaires [10, 22]. De même, des tableaux cliniques plus rares ont été rapportés avec l'herpès : encéphalite du tronc cérébral, myélite ascendante, méningite aseptique [45, 47]. Ainsi la présentation clinique de l'encéphalite herpétique peut-elle être très inhabituelle ou insidieuse, faisant d'abord évoquer d'autres diagnostics [12, 50] : un traitement par acyclovir doit être débuté pour toute méningoencéphalite aiguë ou subaiguë d'origine inconnue.

L'analyse du LCR montre classiquement une pléiocytose lymphocytaire avec hyperprotéinorachie, et souvent des hématies probablement en raison de la nature nécrotico-hémorragique des lésions cérébrales [9]. Mais le LCR peut être normal durant les premiers jours de la maladie ou contenir une prédominance de polynucléaires [9]. Une élévation précoce du titre d'interféron alpha dans le LCR est très évocatrice et fréquente, mais ni spécifique, ni constante [9, 12, 14, 50]. La méthode par PCR permet de déceler l'ADN viral dans le LCR [12, 14], mais peut être mise en défaut au début de l'encéphalite surtout si le LCR est peu cellulaire [9, 12, 14, 22, 50]. Une sécrétion intrathécale d'anticorps herpétiques apparaît de manière retardée 10 à 15 jours après le début : elle signe l'encéphalite herpétique et persiste durablement [3, 9, 12, 14, 22, 50].

L'électroencéphalogramme est anormal dès le début de l'encéphalite chez 65 à 100 p. 100 des patients et montre des ondes lentes focales ou diffuses, des foyers d'ondes aiguës ou pointes, mais l'aspect pseudopériodique (Figure 16-9), non spécifique, est présent moins d'une fois sur 2 [9, 12, 14, 16, 50]. La tomodensitométrie cérébrale peut être normale les tout premiers jours de la maladie puis montrer l'existence de lésions [9, 14]. La résonance magnétique cérébrale montre des anomalies plus précocement en particulier l'imagerie de diffusion [36], mais peut néanmoins être normale dans de rares cas [4, 21]. Les lésions typiques de l'encéphalite herpétique sont nécrotico-hémorragiques et temporales internes, insulaires ou orbito-frontale (Figure 16-10). Néanmoins, les localisations operculaires ou pariétales ne sont pas inhabituelles, en particulier chez le petit enfant où il y a 40 p. 100 de lésions extratemporales (*voir* Figure 16-10) contre 10-15 p. 100 chez l'adolescent ou l'adulte [9, 11, 14, 38]. Une atteinte thalamique a également été décrite chez l'enfant probablement en lien avec l'abondance des connexions cortico-thalamiques [12, 13, 21, 38].

Évolution

Évolution spontanée

L'évolution naturelle des formes néonatales disséminées encéphalitiques est très sévère : 70 à 80 p. 100 de décès. Des séquelles graves sont retrouvées chez 80 à 90 p. 100 des survivants [49]. L'évolution spontanée des formes en apparence uniquement cutanéo-muqueuses n'est pas toujours favorable puisqu'il y a des séquelles neurologiques dans 25 p. 100 des cas : retard psychomoteur et épilepsie [48, 49].

L'évolution spontanée des encéphalites du nourrisson et de l'enfant est très sévère : 60 à 70 p. 100 de décès et 80 à 90 p. 100 de séquelles parmi les survivants [9, 12, 22, 50].

Évolution avec traitement antiviral

La vidarabine [50] et surtout l'aciclovir [4, 9, 26, 27] ont amélioré de façon sensible l'évolution des encéphalites herpétiques surtout si ces médicaments sont utilisés précocement.

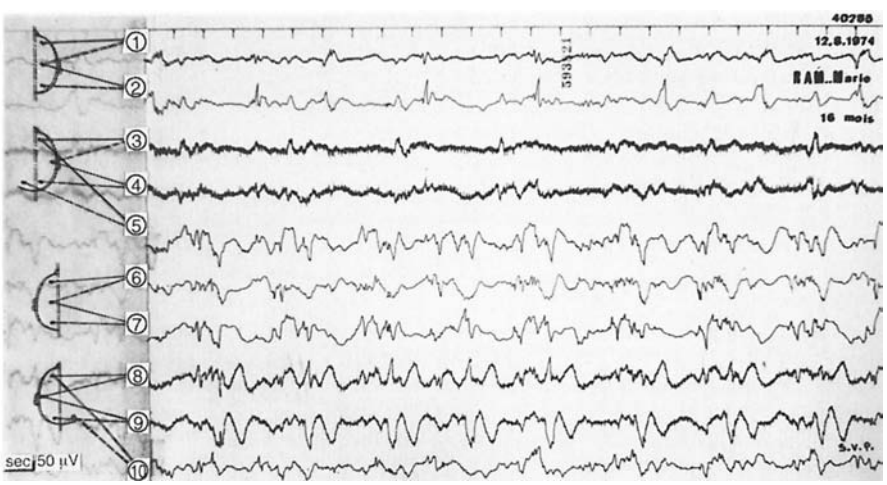


Figure 16-9. – Encéphalite herpétique, 4 jours après le début des signes neurologiques. Tracé très altéré, asymétrique avec complexes périodiques plus marqués à gauche.

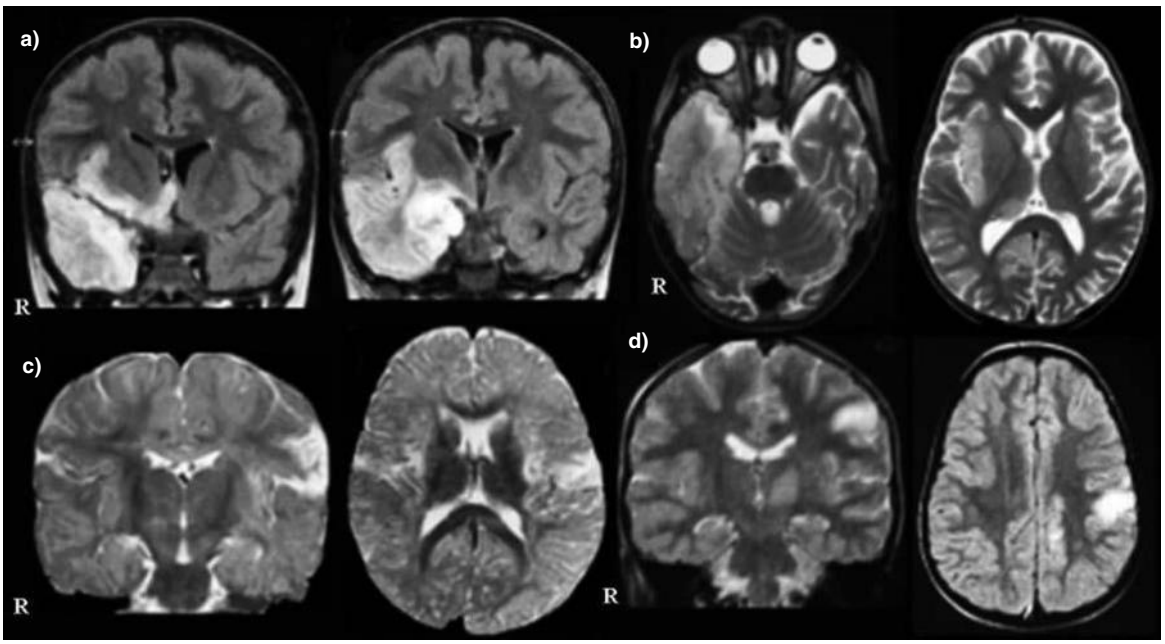


FIGURE 16-10. – Encéphalite herpétique : IRM cérébrale à la phase aiguë. En haut, lésions typiques de l'infection cérébrale par HSV1. **a)** IRM cérébrale à J9 d'une encéphalite herpétique chez un garçon de 3 ans. Séquences FLAIR coronales montrant l'atteinte du cortex temporal interne, insulaire et orbito-frontal droit. **b)** IRM cérébrale à J1 d'une encéphalite herpétique chez une fille de 7 ans. Séquences axiales pondérées en T2 montrant l'atteinte du lobe temporal interne et du cortex insulaire droits. En bas, lésions atypiques de l'infection cérébrale à HSV1 chez l'enfant. **c)** IRM cérébrale à J7 d'une encéphalite herpétique chez un nourrisson de 7 mois. Séquences pondérées en T2 coronale (à gauche) et axiale (à droite) montrant une atteinte bilatérale des régions operculaires. **d)** IRM cérébrale à J6 d'une encéphalite herpétique chez une fille de 5 ans. Séquence coronale pondérée en T2 (à gauche) montrant une atteinte pariétale et thalamique gauche. Séquence FLAIR axiale (à droite) montrant des lésions pariétales gauches (latérale et interne).

Dans les encéphalites herpétiques du nouveau-né traitées par la vidarabine, la mortalité a été réduite de 70 à 40 p. 100 et les guérisons sans séquelle ont augmenté de 10 à 30 p. 100 [49]. L'aciclovir a une efficacité supérieure à la vidarabine aussi bien chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adulte [9, 26, 27, 49, 50]. La mortalité est de 40 p. 100 chez les enfants traités par vidarabine, alors qu'elle n'est que de 0 à 10 p. 100 chez ceux traités par aciclovir [9, 26, 27, 49, 50]. La guérison ou des séquelles modérées sont obtenues dans seulement 20 p. 100 des cas traités par vidarabine et dans la moitié des cas traités par aciclovir. Dans les études publiées incluant plus de 10 enfants traités par aciclovir après un premier épisode d'encéphalite herpétique, les séquelles les plus fréquentes sont une atteinte cognitive spécifique ou un retard global du développement, des troubles du comportement, du langage, un déficit moteur focal et/ou une épilepsie partielle ou généralisée (spasmes tardifs, syndrome de Lennox), qui peuvent apparaître à distance de l'épisode initial [50]. Dans l'enquête nationale française moins d'un tiers des enfants a une scolarité normale [Abel L, soumis pour publication].

RECHUTES D'ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

Des rechutes d'encéphalite herpétique ont été décrites après une première encéphalite herpétique, même correctement traitée, chez 5 à 30 p. 100 des enfants selon les études [11, 46], 17 p. 100 dans l'enquête nationale française [Abel L, soumis pour publication].

L'apparition de nouvelles lésions nécrotico-hémorragiques (Figure 16-11), d'une élévation de l'interféron alpha dans le LCR, une PCR à nouveau positive, une ré-ascension de la sécrétion intrathécale d'anticorps anti-herpès ou l'isolement du virus à partir de biopsies cérébrales sont en faveur d'une reprise de la réplication virale intracérébrale. Ces rechutes surviennent de quelques jours après l'arrêt du traitement par aciclovir (rechutes précoces liées à un traitement antiviral trop court) [11], à des mois ou années plus tard (rechutes tardives qui posent la question d'un traitement antiviral oral prolongé chez certains enfants qui auraient une susceptibilité particulière) [11].

Dans certains cas, une aggravation neurologique brutale, précoce, dominée par des manifestations extrapyramidales balliques ou choréoathétosiques, survient dans le premier mois d'évolution d'une encéphalite herpétique [3, 11, 33]. Une atteinte de la substance blanche volontiers diffuse (Figure 16-12), alors qu'il n'existe pas de nouvelle lésion nécrotico-hémorragique, la négativité habituelle de la PCR HSV-1, un taux normalisé d'interféron dans le LCR, l'absence d'effet de la reprise du traitement antiviral, voire l'absence d'isolement du HSV-1 de la biopsie

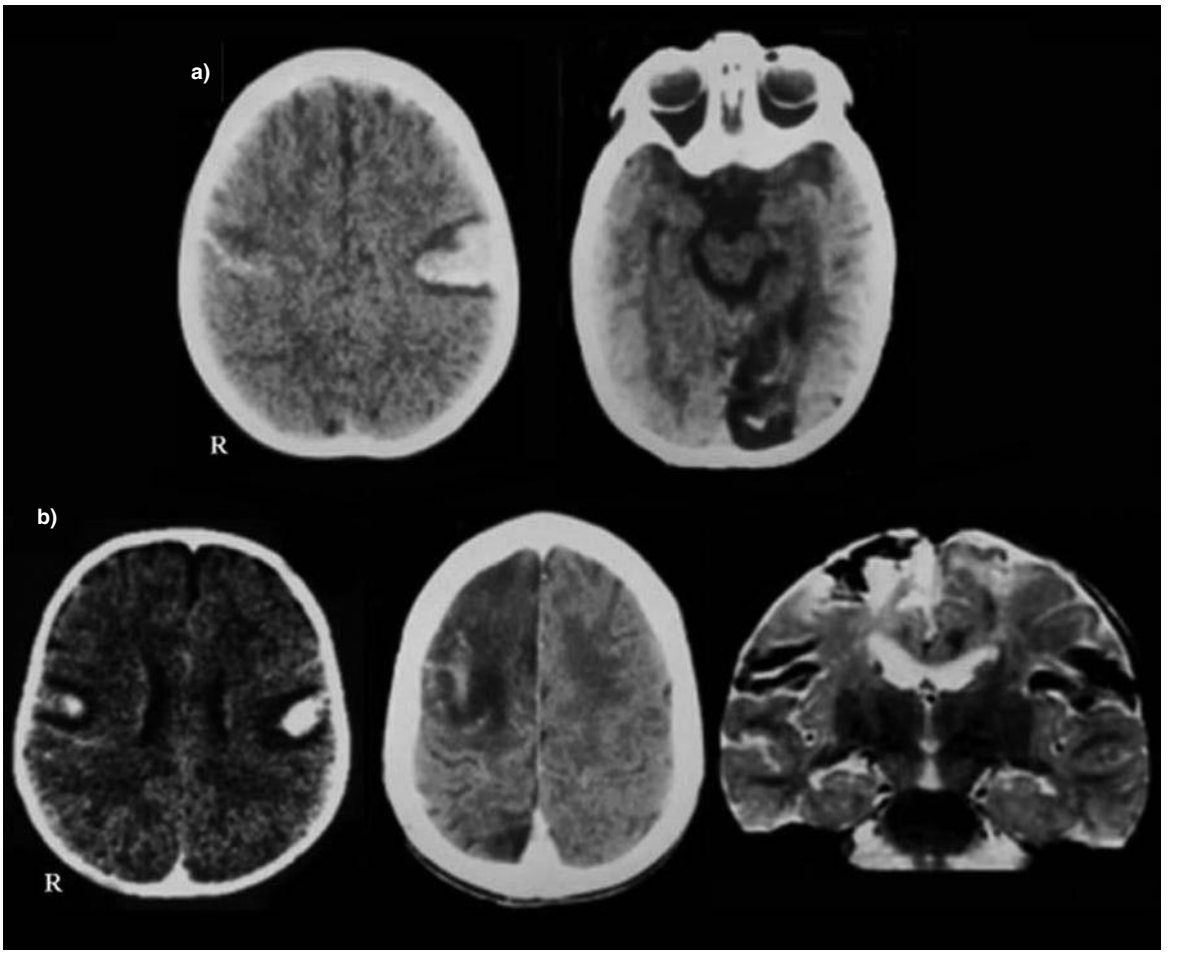


FIGURE 16-11. – Rechute tardive d'encéphalite herpétique : apparition de nouvelles lésions nécrotico-hémorragiques à distance de la lésion initiale. **a)** À gauche, image tomodensitométrique axiale à la phase aiguë du premier épisode (à l'âge de 11,5 mois) montrant une atteinte nécrotico-hémorragique bilatérale des régions centrales. À droite, image tomodensitométrique axiale à la phase aiguë de la rechute tardive (à l'âge de 14,5 mois) montrant l'apparition de nouvelles lésions nécrotico-hémorragiques dans la région temporo-occipitale gauche. **b)** À gauche, image tomodensitométrique axiale à la phase aiguë du premier épisode d'encéphalite herpétique (à l'âge de 8,5 mois) montrant des lésions nécrotico-hémorragiques bilatérales des régions operculaires. Au milieu, image tomodensitométrique axiale à la phase aiguë de la rechute tardive (à l'âge de 11 mois) montrant l'apparition de nouvelles lésions nécrotico-hémorragiques des deux lobes frontaux et du lobe occipital droit. À droite, séquence coronale pondérée en T2 montrant des lésions operculaires bilatérales observées lors du premier épisode d'encéphalite herpétique et l'apparition de nouvelles lésions des deux lobes frontaux lors de la rechute tardive.

cérébrale lorsqu'elle a été pratiquée, font évoquer un processus immuno-inflammatoire secondaire à l'encéphalite herpétique. L'effet des corticoïdes, des immunoglobulines ou des immunosuppresseurs sur les mouvements choréoathétosiques est variable et ces mouvements peuvent persister pendant plusieurs mois ou années [11]. Leur mécanisme est mal compris et l'imagerie cérébrale ne montre que très rarement des lésions thalamiques [11, 28]. Néanmoins des anticorps anti-ganglions de la base ont été détectés dans le plasma et le LCR d'un enfant de 2 ans ayant présenté un tel tableau et dont les mouvements choréiques ont complètement disparu après plasmaphérèses et immunosuppression [33].

D'autres cas de détérioration neurologique aiguë ou chronique, avec anomalies de la substance blanche mais sans mouvements extrapyramidaux, ont été décrits après un premier épisode d'encéphalite herpétique aiguë [8]. Les formes chroniques comportaient une épilepsie réfractaire et/ou des déficits neurologiques progressifs. L'examen anatomopathologique suggère un processus inflammatoire chronique [29].

AUTRES ENCÉPHALITES AIGUËS PRIMITIVES

Chez l'enfant immunocompétent

Virus herpès de type 6 (HHV-6)

HHV-6, virus causal de l'exanthème subit, a récemment été mis en cause dans les encéphalites de l'enfant

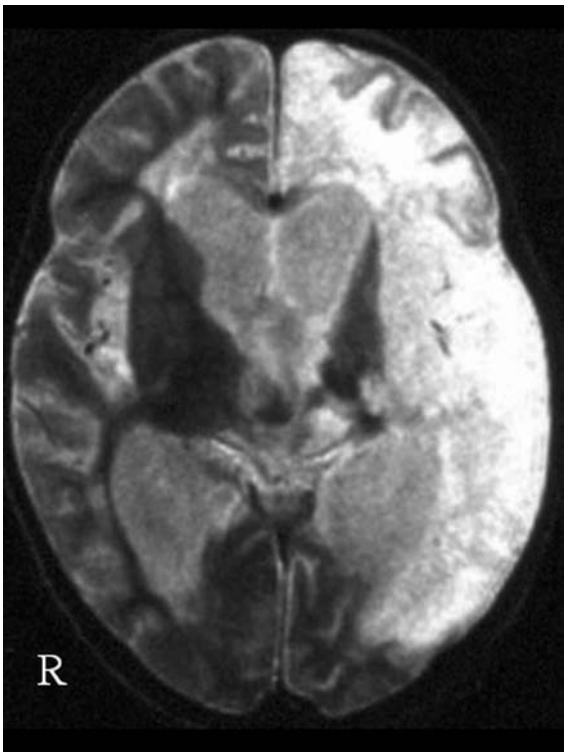


FIGURE 16-12. – IRM cérébrale d'un nourrisson de 20 mois : séquence axiale pondérée en T2 montrant une atteinte diffuse de la substance blanche frontale, temporale et occipitale gauche, 2 mois après une détérioration neurologique de type immuno-inflammatoire avec mouvements extrapyramidaux (détérioration survenue 23 jours après le début de l'encéphalite herpétique).

immunocompétent. Après la primo-infection qui survient dans 90 p. 100 des cas avant l'âge de 2 ans, HHV-6 persiste dans l'organisme toute la vie, latent dans les monocytes et les cellules souches de la moelle osseuse [1].

La primo-infection à HHV-6 est symptomatique dans plus de 90 p. 100 des cas : fièvre, signes digestifs, ORL, respiratoires ou tableau classique de roséole infantile ou exanthème subit où survient une éruption maculeuse après quelques jours d'hyperthermie [1]. La primo-infection à HHV-6 serait responsable de près de 20 p. 100 des crises convulsives en climat fébrile chez l'enfant avant 2 ans : il s'agit souvent de crises prolongées, avec déficit postcritique ou répétées qui surviendraient pendant la phase pré-éruptive [1].

Un tableau plus sévère d'encéphalite aiguë et/ou d'état de mal convulsif est surtout rapporté chez les patients immunodéprimés, plus rarement chez les enfants immunocompétents de moins de 3 ans [1, 7]. L'IRM cérébrale montre souvent des anomalies de la substance blanche hémisphériques mais des anomalies du cortex cérébral, des noyaux gris ou une atteinte cérébelleuse [1, 37] sont également décrites. Les séquences de diffusion permettraient de dépister les anomalies de la substance blanche plus précocement. L'analyse du LCR montre une pléiocytose modérée, avec hyperprotéinorachie et glycorachie normale ; le dosage d'interféron n'est pas contributif. Le diagnostic repose sur la sérologie virale HHV-6 et la détection de l'ADN viral par PCR dans le LCR [6].

La physiopathologie des encéphalites aiguës à HHV-6 est mal connue mais la détection de l'ADN viral dans le LCR plaide en faveur d'un effet direct de HHV-6, qui a un tropisme pour les oligodendrocytes et les astrocytes. L'évolution est variable : guérison, épilepsie séquellaire, retard psychomoteur sévère, décès.

Encéphalites à entérovirus

Elles sont rares et se voient surtout à la période néonatale et chez le nourrisson. La fièvre est souvent élevée et la symptomatologie neurologique nettement moins sévère et focalisée que dans les encéphalites herpétiques [34] : nouveau-né ou nourrisson obnubilé, irritable, présentant des crises épileptiques partielles et parfois généralisées. Il existe une réaction lymphocytaire dans le LCR, un taux nettement élevé d'interféron alpha (> 32 UI/l) dans le LCR, et une sécrétion locale d'anticorps spécifiques retardée. La PCR permet la détection directe du virus dans le LCR [42].

En cas d'infection néonatale à Coxsackie B, une atteinte respiratoire ou cardiaque (myocardite) associée peut être responsable de décès [17]. L'évolution ultérieure est beaucoup moins grave que dans les encéphalites herpétiques. Toutefois, dans une étude portant sur des enfants ayant fait une méningoencéphalite à entérovirus au cours des trois premiers mois de vie, l'évolution a été marquée par une déficience des fonctions intellectuelles supérieures portant sur la compréhension du langage dans 20 p. 100 des cas [44].

Virus des oreillons

Il peut entraîner une encéphalite primitive qui a plutôt une évolution subaiguë. Le LCR est très riche en lymphocytes (1 000/mm^3). Le virus est facilement isolé en culture. Le pronostic est le plus souvent favorable.

Encéphalite aiguë retardée de la rougeole

Elle est très rare et apparaît en moyenne trois mois après l'éruption aussi bien chez les sujets immunodéprimés que normaux [2, 31]. Dans les huit cas d'encéphalites aiguës retardées de la rougeole observées à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, quatre sont survenus chez des sujets sans déficit immunitaire acquis ou congénital.

Le début se situe en moyenne à l'âge de 5 ans et a été marqué soit par des myoclonies localisées, soit par des crises partielles qui aboutissent dans trois cas sur quatre à un tableau d'épilepsie partielle continue, associée dans deux cas à de graves troubles de la conscience et à une hémiparésie dans la totalité des cas.

L'électroencéphalogramme montre un ralentissement du rythme fondamental avec des ondes delta polymorphes plus marquées du côté opposé aux myoclonies et des complexes pseudopériodiques correspondant aux myoclonies, assez semblables à ce que l'on voit dans l'encéphalite herpétique ; dans un de ces cas, c'est d'abord ce diag-

nostic qui a été suspecté [31]. Le CT-scan était anormal dans quatre cas : hypodensité hétérogène de localisation variable avec prise de contraste dans le cortex et dans la substance blanche. La ponction lombaire a montré une réaction cellulaire modérée dans un cas, pas de sécrétion d'interféron alpha (< 4 UI) et la présence d'une sécrétion intrathécale d'anticorps rougeole comme dans la PESS dans sept cas sur huit.

Il y a trois décès et cinq survivants qui ont gardé des séquelles graves : crises épileptiques, hémiparésie, déficience intellectuelle sévère.

Encéphalites à arbovirus

Ces encéphalites posent un problème important dans beaucoup de régions du monde. Il y a actuellement environ 400 arbovirus connus dont 18 peuvent donner des encéphalites, le plus fréquent dans le monde étant le virus japonais B. Ces virus touchent classiquement plus la substance grise que la substance blanche, les lésions prédominent au niveau du diencéphale et du tronc cérébral. Les particules virales sont retrouvées au niveau des neurones.

Le virus Chikungunya est un arbovirus transmis par le moustique du genre *Aedes*. Il est responsable d'une maladie infectieuse le plus souvent bénigne mais des cas d'atteinte neurologique ont été rapportés, avec parfois une issue fatale. En France, lors de l'épidémie massive de Chikungunya survenue lors de l'été austral 2005-2006 sur l'île de La Réunion [15], des manifestations neurologiques ont été observées chez 30 enfants dont l'infection à virus Chikungunya était confirmée par PCR dans le sang ou le LCR [20]. Ces enfants présentaient des convulsions fébriles, un syndrome méningé ou un tableau d'encéphalite aiguë [39]. Le génome du virus Chikungunya été détecté par PCR dans le LCR dans certains cas. Lorsqu'elle était anormale (6 cas sur 14, dont tous les nouveau-nés), la résonance magnétique cérébrale montrait un hypersignal T2 et une diminution du coefficient de diffusion essentiellement au niveau de la substance blanche (centres semi-ovales). Deux enfants sont décédés et cinq autres gardent des séquelles neurologiques.

Aux États-Unis, les encéphalites à arbovirus représentent environ 10 p. 100 de toutes les encéphalites, chiffre qui peut considérablement augmenter en période d'épidémie. Les principales sont l'encéphalite de Saint-Louis, l'encéphalite de Californie, l'encéphalite équine de l'Est et l'encéphalite équine de l'Ouest. La contamination se fait par des piqûres de moustiques. Il n'y a pas de symptôme clinique spécifique en fonction de l'arbovirus. Ces encéphalites peuvent se voir à tous les âges mais surtout chez les enfants et les sujets âgés. L'encéphalite équine de l'Est est la plus grave : 50 p. 100 de décès et des séquelles graves chez les survivants.

Rage [24, 48]

Elle se voit presque partout dans le monde sauf en Australie et dans les pays scandinaves. La maladie est très répandue dans les pays moins développés : Asie, Inde, Amérique latine, Afrique où la contamination se fait uniquement par morsure de chien. La maladie est actuellement en augmentation dans le monde entier. Le principal animal réservoir en Europe de l'Ouest est le renard, alors qu'aux États-Unis la moufette, la chauve-souris et le renard paraissent en cause. Dans les pays où il y a une vaccination régulière des animaux domestiques, la contamination par ces derniers est exceptionnelle (moins de cinq cas par an aux États-Unis).

Le virus de la rage est transmis presque exclusivement par voie transcutanée après morsure par un animal atteint de cette affection. Les morsures de la tête et du cou sont nettement plus graves que celles à travers des vêtements. Le risque après morsure par un animal enragé d'avoir la maladie est estimé à 15 p. 100. Dans 40 p. 100 des cas il s'agit d'enfants, et dans 80 p. 100 de sujets de sexe masculin.

La durée d'incubation varie entre 15 jours et 1 an (moyenne 20 à 60 jours). La maladie passe habituellement par trois stades : le premier est marqué par de la fièvre, des céphalées, un malaise général et très souvent des paresthésies au niveau de la morsure. Puis il y a une modification du comportement marquée par une agitation, une grande anxiété avec des phases de lucidité et de délire. L'enfant peut courir, mordre ou avoir d'autres comportements bizarres ; il présente très souvent des crises épileptiques, des épisodes d'hallucination, d'hyperventilation et les classiques symptômes d'hydro- et aérophobie. Enfin, apparaît le dernier stade marqué par un coma. Le décès survient en moyenne quatre à dix jours après le début de celui-ci. Dans 10 à 15 p. 100 des cas, le tableau est celui d'une myélopathie ascendante, en particulier lors des contaminations interhumaines par greffe de cornée. L'évolution est fatale : il n'y a aucune thérapeutique efficace, d'où l'intérêt des mesures préventives.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, les symptômes cliniques et l'examen clinique et anatomopathologique du chien enragé. Dans le LCR, on constate l'installation d'une sécrétion intrathécale d'anticorps spécifiques prouvant la réplication virale intracérébrale de ce virus. La réplication se fait uniquement dans les neurones. Le virus de la rage est un rhabdovirus à ARN. Les lésions cérébrales sont souvent peu importantes ; l'inflammation peut manquer et les lésions de nécrose ou hémorragiques sont rares. La lésion pathologique caractéristique est le corps de Negri qui est une masse cytoplasmique éosinophile avec un corps dense siégeant dans les dendrites des neurones surtout au niveau de l'hippocampe et dans les cellules de Purkinje. Ces corps de Negri peuvent manquer dans 20 p. 100 des cas et ne sont pas totalement spécifiques. Les anticorps fluorescents permettent de détecter presque toujours l'antigène viral.

Chez l'enfant immunodéprimé (*voir* p. 454)

Les virus HSV-1, HSV-2, HHV-6 et le virus de la rougeole sont aussi responsables d'encéphalite aiguë primitive chez les enfants ayant un traitement immunosuppresseur ou une baisse de l'immunité acquise (lymphome, transplantation médullaire, radiothérapie).

Les entérovirus sont les principaux responsables d'encéphalite aiguë primitive chez les enfants atteints

de déficit complet en gammaglobulines, y compris les souches vaccinales de poliovirus, facilement isolables du LCR.

Dans les déficits immunitaires cellulaires de l'enfant, la primo-infection à cytomégalovirus, virus varicelle-zona, virus Epstein-Barr et rougeole peut entraîner la survenue d'une encéphalite aiguë primitive.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Un tableau d'encéphalopathie aiguë, même sans fièvre, doit faire évoquer la possibilité d'une encéphalite herpétique qui nécessite un traitement spécifique antiviral urgent. De même, tout enfant ayant une méningite lymphocytaire aiguë et des convulsions est suspect d'encéphalite herpétique jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic d'encéphalite inflammatoire aiguë est un diagnostic d'élimination surtout si la symptomatologie est atypique ou rare, notamment s'il existe des signes d'atteinte du tronc cérébral ou des noyaux gris centraux.

Les principaux diagnostics différentiels à rechercher, dont certains peuvent réclamer un traitement spécifique urgent, sont résumés dans le tableau 16-VI.

TABLEAU 16-VI. – Encéphalites aiguës. Diagnostic différentiel.

Symptômes cliniques en faveur d'un « dysfonctionnement de la substance grise »
Méningite bactérienne
Méningite tuberculeuse
Abcès cérébral, empyème sous-dural
Hémorragie cérébro-méningée
Hématome sous-dural
Encéphalite aiguë primitive (Herpès ++)
Encéphalopathie aiguë para-infectieuse
Tumeur cérébrale (tronc cérébral)
Intoxications
Maladies métaboliques :
– Cytopathie mitochondriale
– Anomalies du cycle de l'urée
– Anomalies de la β-oxydation
– Acidurie organique
– Acidurie glutarique type I
Symptômes cliniques témoins d'un « dysfonctionnement de la substance blanche »
Sclérose en plaques, maladie de Schilder
Tumeur cérébrale (gliome infiltrant du tronc)
Histiocytose
Lymphome non hodgkinien
Sarcoïdose du système nerveux central
Leucodystrophie métabolique

Encéphalomyélites post-infectieuses

Elles sont traitées p. 431.

Encéphalopathies aiguës para-infectieuses non inflammatoires

Encéphalopathie aiguë « d'obscure origine »

Lyon et coll. [32] les ont individualisées à propos de seize cas qui, plusieurs jours après une maladie infectieuse respiratoire ou digestive, ont développé une encéphalopathie aiguë parfois très sévère caractérisée par des crises épileptiques, un coma, associés à de la fièvre, avec un LCR normal. Les études neuropathologiques des enfants décédés montraient un cerveau congestif et œdématié, sans signe inflammatoire.

Sébire et coll. [43] ont rapporté une autre encéphalopathie aiguë « d'obscure origine » à propos de six enfants qui ont présenté, plusieurs jours après une maladie virale fébrile, des troubles de la conscience de gravité variable allant jusqu'au coma et des mouvements anormaux : dyskinésie oro-faciale, dystonie des membres, sur un fond permanent de rigidité, et parfois crises épileptiques. L'électroencéphalogramme montrait un rythme très ralenti, le LCR était toujours normal et le scanner était normal ou révélait des signes d'œdème cérébral. L'évolution était lentement favorable avec des séquelles modérées dans deux cas (épilepsie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire).

Syndrome de Reye (*voir* chapitre 18, p. 534)

C'est une encéphalopathie aiguë non inflammatoire avec œdème cérébral et stéatose hépatique. Le diagnostic de syndrome de Reye est un diagnostic d'élimination. Il ne peut être retenu que si l'encéphalopathie n'est pas inflammatoire (ponction lombaire normale), s'associe à une insuffisance hépatique (augmentation des transaminases et de l'ammoniémie) sans aucune autre étiologie : un bilan complet est nécessaire afin d'éliminer une intoxication, une hépatite virale fulminante, une erreur innée du métabolisme (anomalies du cycle de l'urée, de la β-oxydation, aciduries organiques, déficits multiples en carboxylase, déficit en fructose-1-6-diphosphatase, etc.).

Encéphalopathie aiguë avec choc hémorragique [30]

Les premières descriptions de ce syndrome ont été faites en 1975 et 1979 en France et en Angleterre. Ce syndrome peut se voir à tous les âges, mais surtout chez le nourrisson après six semaines et le petit enfant. La pathogénie de ce syndrome est encore inconnue. Certains auteurs ont pensé qu'il pouvait être dû à une hyperthermie maligne. D'autres ont proposé qu'il pourrait être analogue au syndrome toxique rencontré dans les maladies infectieuses, en particulier dû au staphylocoque, mais aucun agent infectieux aussi bien viral que bactérien n'a pu être isolé dans ce syndrome. Les tests hépatiques, en particulier l'ammoniémie le plus souvent normale, ainsi que les anomalies histologiques hépatiques (nécrose sans stéatose) rencontrées dans ce syndrome, permettent de le différencier du syndrome de Reye. Il a été proposé qu'un défaut de synthèse ou de recaptation des inhibiteurs protéasiques (alpha-2-antitrypsine, alpha-macroglobuline) pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de ce syndrome.

Après une phase prodromique avec fièvre parfois très élevée, signes respiratoires et troubles digestifs (vomissements, diarrhée), le début brutal est marqué par des crises épileptiques très fréquentes et l'installation rapide d'un coma, associés à un état de choc, des hémorragies cutanées et digestives, plus rarement une hépatomégalie, mais il n'y a jamais d'atteinte cardiaque.

Les examens biologiques montrent une acidose métabolique, une insuffisance rénale aiguë (hypernatrémie, hyperkaliémie, hyperchlorémie, hypocalcémie, élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques), une coagulation intravasculaire disséminée (anémie, hypoplaquettose, chute des facteurs de la coagulation). Dans 20 à 30 p. 100 des cas les enzymes musculaires sont élevées. Les examens à la recherche d'une étiologie virale ou bactérienne sont toujours négatifs ; le LCR est normal.

Les examens histologiques montrent des hémorragies disséminées au niveau de la peau, de la muqueuse du tractus digestif, des poumons. Il existe dans 80 p. 100 des cas une nécrose hépatique centro-lobulaire, sans stéatose, et parfois des signes inflammatoires au niveau des poumons et de la muqueuse digestive. L'examen neuropathologique du système nerveux central montre un œdème cérébral important sans aucun signe inflammatoire.

Malgré un traitement bien conduit, l'évolution est très sévère avec près de 60 p. 100 de décès et des séquelles neurologiques sévères chez 80 p. 100 des survivants.

CONDUITE À TENIR DEVANT UN TABLEAU D'ENCÉPHALITE AIGUË

Il convient d'abord d'éliminer une autre étiologie qui peut entraîner un tableau clinique semblable, et de rechercher une encéphalite herpétique qui réclame un traitement spécifique urgent. Le tableau 16-VII résume les examens paracliniques à réaliser devant un tableau évoquant une encéphalite aiguë.

Tableau 16-VII. – Examens complémentaires à pratiquer devant un tableau d'encéphalite aiguë.

À l'arrivée
EEG à répéter en fonction de la clinique
Examen tomodensitométrique (diagnostic différentiel)
IRM si possible : encéphalite herpétique leucoencéphalite aiguë
Recherche virus : sang, selles, gorge, urines, LCR
Prélèvement simultané sang et LCR – Cytologie, protéinorachie, glycorachie – Interféron alpha pH2 résistant – PCR vis-à-vis de différents virus : herpès virus ++ entérovirus – Profil protéique : quotient albumine index IgG électrophorèse Agar (gammaglobulines du LCR) – Rapport d'anticorps LCR/sérum vis-à-vis de plusieurs antigènes – LCR 1 ml ; sérum 2 ml ; congelés à – 80°
15 jours à 3 semaines après l'arrivée
Prélèvement simultané sang et LCR
Mêmes examens que ceux indiqués ci-dessus

Le traitement antiviral contre l'herpès est commencé sur des symptômes cliniques évocateurs et éventuellement arrêté si le taux d'interféron alpha est inférieur à 2UI dans le LCR (prélevé moins de huit jours après le début des signes neurologiques) et si la PCR herpès est négative. Toutefois on sera très prudent si la symptomatologie continue à être évocatrice car de véritables encéphalites herpétiques peuvent comporter un taux d'interféron bas dans le LCR et une PCR négative [9].

TRAITEMENT

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est fondamental. Il doit être adapté à l'état de l'enfant et à son évolution : troubles de la conscience (score de Glasgow), crises épileptiques (fréquence, durée), troubles neurovégétatifs (tension artérielle, respiration, fièvre). Il faut rechercher très régulièrement tous les symptômes qui doivent faire craindre une hypertension intracrânienne : aggravation du coma, apparition de troubles neurovégétatifs en particulier respiratoires, tensionnels, de mouvements anormaux à type de crises toniques, ralentissement des tracés électroencéphalographiques qui deviennent aréactifs lors des stimulations. La suspicion d'une hypertension intracrânienne doit faire transférer ces enfants en réanimation.

Tous ces enfants doivent être mis en restriction hydrique au début, sous antiépileptiques systématiques même en l'absence de crises soit par le Gardénal® (15 mg/kg en IV) ou le Dilantin® (15 mg/kg en IV) et recevoir tous les soins habituels à l'état grabataire : prévention d'escarres, surveillance de la diurèse, alimentation adaptée, etc. L'essentiel du traitement vise à corriger l'œdème cérébral : restriction hydrique, diurétiques, osmothérapie, intubation et hyperventilation, sédation, barbituriques (pour diminuer le débit sanguin cérébral et contrôler les crises convulsives), voire hypothermie contrôlée.

Le syndrome de Reye réclame un traitement symptomatique particulier (*voir* p. 534). Le traitement de l'encéphalopathie aiguë avec choc hémorragique repose sur le traitement du choc hypovolémique, de la coagulation intravasculaire et de l'œdème cérébral.

Traitement spécifique

Encéphalite herpétique

Le premier traitement antiviral employé lors d'essais comparatifs a été le 5-iodo-2'déoxyuridine (Idurivan®) qui fut un échec. La vidarabine a été le premier antiviral actif dans les encéphalites herpétiques aussi bien chez le nouveau-né que le nourrisson et l'adulte [49, 50]. Il est utilisé à la dose de 15 mg/kg/j en perfusion de 12 heures pendant 10 jours. Des essais avec des doses plus élevées (30 mg/kg/j) n'ont pas donné de meilleurs résultats et ont par contre entraîné des complications plus nombreuses [50]. Actuellement, l'antiviral le plus utilisé est l'acycloguanosine ou aciclovir qui a besoin,

pour inhiber l'ADN polymérase virale, d'être activé par la thymidine kinase virale. Les études prospectives randomisées contrôlées ont montré que l'aciclovir est supérieur à la vidarabine en termes de morbidité et mortalité [9, 12, 27]. Sa demi-vie plasmatique nécessite de l'utiliser toutes les 8 heures par voie IV, son élimination est essentiellement rénale. Le schéma recommandé de traitement antiviral est 10 mg/kg/8 h d'aciclovir intraveineux pendant 10 jours. Chez l'enfant cela parait insuffisant : en effet deux études ont montré que la durée du traitement et la dose totale d'aciclovir étaient significativement plus basses chez les enfants faisant une rechute précoce que chez ceux sans rechute [11]. C'est pourquoi un traitement minimal de 15 jours à la posologie de 15 mg/kg/8 h est recommandé [11]. Des rechutes ayant été rapportées chez l'enfant après 15 jours de traitement par aciclovir, nous utilisons une posologie de 20 mg/kg/8 h ou 500 mg/m^2/8 h pendant 21 jours [11, 14]. Il est maintenant reconnu que l'infection cérébrale par le virus HSV entraîne la production de cytokines par les cellules gliales, initiant une cascade de réponses immunitaires avec des effets neurotoxiques. Certains auteurs proposent donc d'adjoindre un traitement par corticoïdes pour agir sur la part immunologique de l'atteinte cérébrale : une étude portant sur 45 adultes a montré une meilleure évolution dans le groupe traité par corticoïdes en plus de l'aciclovir [25]. Il n'y a pas d'étude comparable chez l'enfant, mais ont été rapportés des cas isolés d'amélioration franche après ajout de corticoïdes alors que l'évolution de l'encéphalite herpétique semblait désespérée [35]. L'indication d'un traitement oral par aciclovir au long cours est discutée pour prévenir les rechutes.

Il a déjà été mis en évidence une résistance virale à l'aciclovir mais l'intérêt des associations d'antiviraux n'est pas démontré.

Autres encéphalites

Pour les autres encéphalites primitives, il n'y a aucun traitement spécifique curatif efficace.

Traitement préventif

Vaccinations

Il n'existe pas encore actuellement de vaccination antiherpétique.

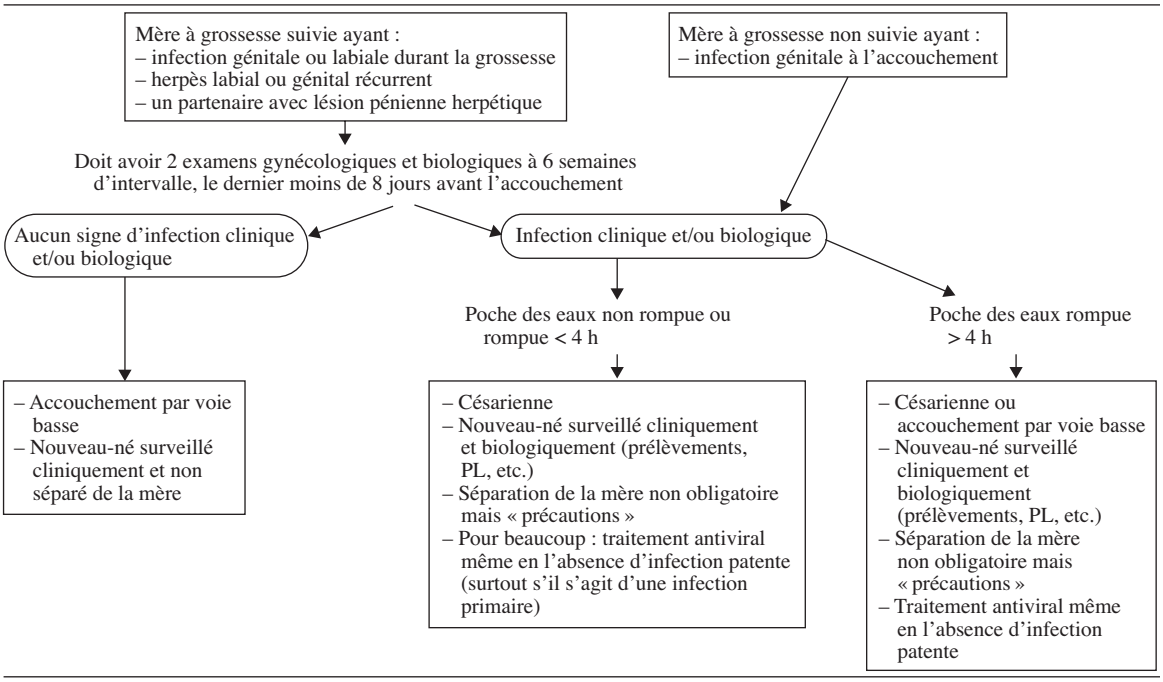
Pour la rage, avec la connaissance de la répartition géographique de la maladie chez l'animal sauvage, la vaccination des animaux domestiques (chien et chat) et la vaccination humaine le plus précocement possible en cas de morsure par un animal enragé ou suspect sont les moyens les plus sûrs pour prévenir la maladie chez l'homme [24].

Prévention de l'infection herpétique néonatale

Elle pose des problèmes difficiles [26].

Il y a un risque élevé de contamination de l'enfant en cas d'infection herpétique génitale primaire durant la grossesse qui est de 40 p. 100 quelle que soit la date de l'infection, et plus élevé si celle-ci a lieu durant le dernier trimestre. Après une infection primaire on peut retrouver du virus au niveau des voies génitales sans aucune lésion cutanée. Le risque est très faible s'il s'agit d'un herpès génital récurrent. Le schéma de prévention est donné dans le tableau 16-VIII.

Tableau 16-VIII. – Traitement préventif de l'infection herpétique néonatale.



BIBLIOGRAPHIE

1. Afenjar A, Rodriguez D, Rozenberg F et al. L'HHV-6, une cause de leucoencéphalite aiguë disséminée du nourrisson : à propos d'une observation. Arch Pediatr, 2007, *14 (5)* : 472-475.
2. Aicardi J, Goutieres F, Arseno-Nunes MM et al. Acute measles encephalitis in children with immunodepression. Pediatrics, 1977, *59* : 232-239.
3. Barthez-Carpentier MA, Rozenberg F, Dussaix E et al. Relapse of herpes simplex encephalitis. J Child Neurol, 1995, *10* : 363-368.
4. Bigotte J, Mselati JC, Routon MC et al. Encéphalite herpétique du nouveau-né. Étude rétrospective de douze observations. Arch Fr Pediatr, 1993, *50* : 209-214.
5. Casrouge AN, Zhang SY, Eidenschenk C et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science, 2006, *314 (5797)* : 308-312.
6. Chiu SS, Cheung CY, Tse CY, Peiris M. Early diagnosis of primary human herpesvirus 6 infection in childhood : serology, polymerase chain reaction, and virus load. J Infect Dis, 1998, *178 (5)* : 1250-1256.
7. Crawford JR, Kadom N, Santi MR et al. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. J Child Neurol, 2007, *22 (11)* : 1260-1268.
8. De Tiege X, De Laet C, Mazoin N et al. Postinfectious immune-mediated encephalitis after paediatric herpes simplex encephalitis. Brain Dev, 2005, *27* : 304-307.
9. De Tiège X, Héron B, Lebon P et al. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children : a retrospective study of 38 cases. Clin Infect Dis, 2003, *36* : 1335-1339.
10. De Tiège X, Rozenberg F, Burlot K et al. Herpes simplex encephalitis : diagnostic problems and late relapse. Dev Med Child Neurol, 2006, *48 (1)* : 60-63.
11. De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V et al. Herpes simplex encephalititis relapses in children : differentiation of two neurological entities. Neurology, 2003, *61* : 241-243.
12. De Tiege X, Rozenberg F, Heron B. The spectrum of Herpes simplex encephalitis in children. Eur J Paediatr Neurol. 2008, *12 (2)* : 72-81.
13. Dussaix E, Lebon P, Ponsot G et al. Intrathecal synthesis of different alpha-interferons in patients with various neurological diseases. Acta Neurol Scand, 1985, *71* : 504-509.
14. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis : is there a broader spectrum of disease ? Pediatrics, 2007, *119* : e399-407.
15. Ernould S, Walters H, Alessandri JL et al. Aspects pédiatriques de l'épidémie de Chikungunya à l'île de La Réunion. Arch Pediatr, 2008, *15 (3)* : 253-262.
16. Estivel E, Monod M, Amiel Tison D. Étude EEG d'un cas d'encéphalite herpétique néonatale. Rev EEG Neurophysiol, 1977, *3* : 280-286.
17. Farmer K, MacArthur BA, Clay MM. A follow-up study of 15 cases of neonatal meningoencephalitis due to coxsackie virus B5. J Pediatr, 1975, *87* : 568-571.
18. Friede RL. Meningoencephalitis process in the peri and postnatal periods, including CNS involvement by some hematologic disease. Dev Neuropathol, 1989, *16* : 180-187.
19. Gazquez I, Jover A, Puig T et al. Familial herpes encephalitis. Lancet, 1996, *347* : 910.
20. Grivard P, Le Roux K, Laurent P et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunhya virus infection. Pathol Biol, 2007, *55 (10)* : 490-494.
21. Gumus H, Kumandas S, Per H et al. Unusual presentation of herpes simplex virus encephalitis : bilateral thalamic involvement and normal imaging of early stage of the disease. Am J Emerg Med, 2007, *25* : 87-89.
22. Hamano K, Ponsot G, Lebon P et al. Encéphalites herpétiques du nourrisson et de l'enfant. Méthodes de diagnostic. Arch Fr Pédiatr, 1983, *40* : 709-714.
23. Jackson AC, Melanson M, Rossiter JP. Familial herpes simplex encephalitis. Ann Neurol, 2002, *51* : 406-407.
24. Johnson KP, Swoveland PT. Rabies. Neurol Clin, 1984, *2* : 255-265.
25. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, *76* : 1544-1549.
26. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al, the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Natural history of neonatal herpes simplex virus encephalitis in the acyclovir era. Pediatrics, 2001, *108* : 223-229.
27. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al, the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics, 2001, *108* : 230-238.
28. Kullnat MW, Morse RP. Choreoathetosis after herpes simplex encephalitis with basal ganglia involvement on MRI. Pediatrics, 2008, *121 (4)* : e1003-1007.
29. Lellouch-Tubiana A, Fohlen M, Robain O, Rozenberg F. Immunocytochemical characterization of long-term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. Neuropathol Appl Neurobiol, 2000, *26* : 285-294.
30. Levin M, Pincott JR, Hjelm M et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy : clinical pathologic and biochemical features. J Pediatr, 1989, *114* : 194-203.
31. Luna D, Williams C, Dulac O et al. L'encéphalite aiguë retardée de la rougeole. Arch Fr Pediatr, 1990, *47* : 339-344.
32. Lyon G, Dodge PR, Adams RD. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. Brain, 1961, *84* : 680-708.
33. Marschitz I, Rodl S, Gruber-Sedlmayr U et al. Severe chorea with positive anti-basal ganglia antibodies after herpes encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, *78* : 105-107.
34. Modlin JF, Dagan R, Berlin L et al. Focal encephalitis with enterovirus infections. Pediatrics, 1991, *88* : 841-845.
35. Musallam B, Matoth I, Wolf DG et al. Steroids for deteriorating herpes simplex virus encephalitis. Pediatr Neurol, 2007, *37 (3)* : 229-232.
36. Obeid M, Franklin J, Shrestha S et al. Diffusion-weighted imaging findings on MRI as the sole radiographic findings in a child with proven herpes simplex encephalitis. Pediatr Radiol, 2007, *37 (11)* : 1159-1162.
37. Oshaka M, Houkin K, Takigami M, Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. Pediatr Neurol, 2006, *34 (2)* : 160-163.
38. Panisset S, Adamsbaum C, Héron B et al. Imagerie des encéphalites à Herpès Simplex Virus type I en Pédiatrie. J Radiol, 1999, *80* : 31-35.
39. Robin S, Ramful D, Le Seach' F et al. Neurologic manifestations of pediatric Chikungunya infection. J Child Neurol, 2008, *23* : 1028-1035.
40. Rozenberg F, Lebon P. Amplification and characterization of herpes virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with acute encephalitis. J Clin Microbiol, 1991, *29* : 2412-2417.
41. Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2007, *7 (6)* : 495-505.
42. Sawyer MH, Holland D, Aintablian N et al. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. Pediatr Infect Dis J, 1994, *13* : 177-182.
43. Sebire G, Devictor D, Huault G et al. Coma associated with intense bursts of abnormal movements and long-lasting cognitive disturbances : an acute encephalopathy of obscure origin. J Pediatr, 1992, *121* : 845-851.
44. Sells CJ, Carpenter RL, Ray CG. Sequelae of central-nervous-system enterovirus infections. N Engl J Med, 1975, *293* : 1-4.
45. Shyu WC, Lin JC, Chang BC et al. Recurrent ascending myelitis : an unusual presentation of herpes simplex virus type 1 infection. Ann Neurol, 1993, *34* : 625-627.
46. Spiegel R, Miron D, Yodko H et al. Late relapse of herpes simplex virus encephalitis in a child due to reactivation of latent virus : clinicopathological report and review. J Child Neurol, 2008, *23 (3)* : 344-348.

47. Tyler KL, Tedder DG, Yamamoto LJ et al. Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid. Neurology, 1995, *45* : 2246-2250.
48. Warrel MJ. Emerging aspects of rabies infection : with a special emphasis on children. Curr Opin Infect Dis, 2008, *21 (3)* : 251-257.
49. Whitley RJ, Corey L, Arvin A et al, and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Changing presentation of neonatal herpes simplex virus infection. J Infect Dis, 1988, *158* : 109-116.
50. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex : encephalitis children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis, 2005, *16* : 17-23.
51. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science, 2007, *317 (5844)* : 1522-1527.

MALADIES SUBAIGUËS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL INFLAMMATOIRES ET TRANSMISSIBLES

G. PONSOT

Ces maladies, caractérisées habituellement par une dégradation intellectuelle et motrice d'évolution subaiguë sans signe infectieux, sont dues à des causes variées : virales [18], rougeole, rubéole, papovavirus, rétrovirus (VIH), parasitaires, toxoplasmose, bactériennes, listériose, nocardiose, mycobactériennes, mycoses, cryptocoque, aspergillose. Il peut s'agir également d'agents transmissibles, de maladies auto-immunes avec atteinte du système nerveux central comme la sclérose en plaques ou l'encéphalite subaiguë de Rasmussen, de vascularites du système nerveux central. Ces affections peuvent être favorisées par certaines spécificités génétiques de l'hôte infesté, en particulier par son état immunitaire.

Au même titre que l'on doit rechercher devant une régression psychomotrice une maladie métabolique et hérédodégénérative, plus rarement une tumeur du système nerveux central, une histiocytose, un lymphome non hodgkinien cérébral, il convient d'éliminer une maladie inflammatoire subaiguë ou transmissible.

MALADIES INFLAMMATOIRES SUBAIGUËS DUES À DES VIRUS CONVENTIONNELS

Panencéphalite sclérosante subaiguë due au virus de la rougeole ou PESS

Elle connaît une régression spectaculaire depuis près de 20 ans dans tous les pays où la vaccination contre la rougeole est pratiquée [6, 31].

Cette maladie très rare (0,06 cas pour un million de rougeoles/an) apparaît en moyenne deux à dix ans après la rougeole (moyenne 9 ans et 6 mois). Elle affecte principalement des enfants et des jeunes adolescents entre 5 et 14 ans. Dans près de la moitié des cas la rougeole est survenue avant l'âge de 2 ans, et dans environ 20 p. 100 des cas on ne retrouve pas la notion de rougeole [16].

Pathogénie

Le développement de cette maladie, après une phase de persistance silencieuse du virus de la rougeole, est dû à de multiples facteurs qui sont actuellement encore mal connus.

La particularité de cette affection est l'absence de contrôle de l'infection virale malgré l'existence d'une réponse hyper-immune très intense vis-à-vis des antigènes du virus comportant en particulier des anticorps neutralisants [22].

Dans la très grande majorité des cas, la panencéphalite subaiguë de la rougeole survient chez des enfants ayant un état immunitaire cellulaire et humoral normal. Quelques travaux font état d'anomalies de l'immunité cellulaire où les sujets atteints ne peuvent pas générer des cellules T cytotoxiques spécifiques du virus de la rougeole [28].

Il est maintenant bien établi que le virus de la rougeole (virus SSPE) présent chez les sujets ayant une panencéphalite sclérosante subaiguë de la rougeole est différent du virus sauvage de la rougeole. Il présente plusieurs mutations du génome viral responsables d'une altération des enveloppes virales, en particulier de la protéine transmembranaire de fusion F [2]. Ces mutations font qu'il y a une expression très faible des protéines virales de ce virus SSPE lui permettant de se maintenir de façon durable dans les neurones du système nerveux.

Le mode de contamination du système nerveux central et le type des cellules atteintes sont variables suivant les virus [18]. Le virus de la rougeole a un tropisme électif pour le lymphocyte à l'intérieur duquel il peut se répliquer et traverser l'endothélium des capillaires cérébraux [13, 15]. On ne sait pas encore comment le virus SSPE pénètre dans les neurones car ces derniers, chez l'homme, ne possèdent pas de récepteur connu pour le virus. Il est possible que les altérations de la protéine F, qui a un rôle clef dans la formation de syncytiums cellulaires, favorisent ainsi la contamination de l'ensemble des cellules nerveuses (panencéphalite) par le virus PESS.

Par analogie avec les encéphalites aiguës retardées de la rougeole survenant chez les immunodéprimés trois à six semaines après l'infection primaire, on peut penser que dans la panencéphalite subaiguë une grande partie des anomalies se développent au moment de la primo-infection par le virus de la rougeole [29]. Un facteur de risque de développer une PESS est l'âge auquel a lieu la primo-infection, il est plus élevé quand la rougeole apparaît dans les deux premières années [38, 39].

Des facteurs génétiques prédisposants sont possibles, comme le montre l'existence de cas familiaux [37]. Dans ces observations familiales la durée moyenne entre la rougeole et les premières manifestations de la PESS est plus courte : 6 ans et 4 mois.

Neuropathologie

Il y a une atteinte diffuse du système nerveux central touchant la substance grise et la substance blanche qui prédomine dans les aires pariétales, occipitales et temporales. Au niveau de la substance grise, le thalamus est

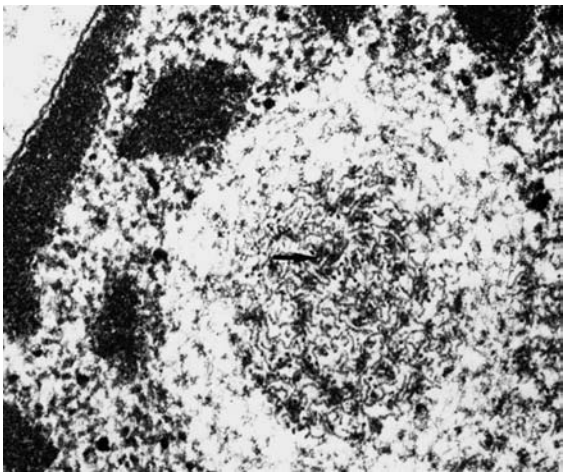


FIGURE 16-13. – Encéphalite subaiguë de la rougeole. Inclusions tubulo-filamentaires dans un oligodendrocyte (flèche). Microscopie électronique, grossissement ×20 000.

plus touché que les noyaux caudés et le globus pallidum. Le tronc cérébral et le cervelet sont peu atteints.

En microscopie optique, on trouve une infiltration périvasculaire de lymphocytes et plasmocytes dans la substance blanche et grise, des foyers de neuronophagie dans la substance blanche, une démyélinisation diffuse associée à une gliose réactionnelle dans la substance blanche et grise, et la présence d'inclusions dans les noyaux des neurones et des oligodendrocytes.

En microscopie électronique, il y a des inclusions intranucléraires à type de microtubules de longueur variée et d'un diamètre interne de 4-6 µ, correspondant aux nucléocapsides du virus de la rougeole (Figure 16-13).

Aspects cliniques

Une série de 51 cas permet de dégager les principaux symptômes cliniques, électrophysiologiques et biologiques de cette affection [4].

Dans douze cas, on ne retrouve pas la notion de la rougeole ; dans 40 p. 100 des cas, la rougeole est survenue avant l'âge de 2 ans. Le début de la maladie se situe entre 4 et 12 ans dans 78 p. 100 des cas, très rarement avant 4 ans (6 p. 100) et un peu plus souvent après 12 ans (16 p. 100). Le délai moyen entre la rougeole et le début des signes neurologiques est de 5 ans 2 mois dans cette série.

Dans 68 p. 100 des cas, le début est marqué par des modifications du comportement, apathie ou agitation, des difficultés scolaires d'installation le plus souvent insidieuse, parfois brutale. Dans 25 p. 100 des cas, le début est marqué par des signes neurologiques : crises convulsives focalisées ou généralisées, manifestations dystoniques ou akinétiques, hypertension intracrânienne aiguë (forme pseudo-tumorale), et dans neuf cas par les myoclonies périodiques typiques de cette maladie ; la dégradation intellectuelle et psychique est apparue par la suite.

Dans six cas, la maladie a débuté par des troubles visuels. Il s'agissait d'un trouble de l'utilisation du regard dans deux cas et d'une cécité corticale dans deux autres, d'une déficience visuelle périphérique unilatérale en rapport avec une lésion maculaire dans les deux derniers cas.

Les myoclonies ont été retrouvées dans la totalité des cas sauf trois et sont apparues dans les 3 premiers mois d'évolution, représentant parfois le symptôme inaugural. Dans plus de la moitié des observations, elles étaient bilatérales, symétriques, et prédominaient à l'extrémité supérieure du corps : tête, tronc et membres supérieurs. Plus rarement elles étaient généralisées et dans douze cas elles étaient unilatérales. L'examen neurologique à ce stade, en dehors des myoclonies et de la dégradation intellectuelle, montre très souvent une hypertonie associée à des signes extrapyramidaux.

Examens

Les deux examens les plus importants pour confirmer le diagnostic ont été l'électroencéphalogramme et l'étude du LCR.

L'électroencéphalogramme (Figure 16-14) a montré des complexes périodiques caractéristiques dans 90 p. 100 des cas, dont il est difficile d'indiquer la date de début car la majorité de ces enfants ont leur premier électroencéphalogramme à un stade tardif, au moment des myoclonies ; toutefois, dans douze cas, ces complexes sont présents avant les myoclonies. L'hyperpnée, la stimulation lumineuse intermittente, le sommeil accentuent les complexes, parfois les font apparaître. Dans deux cas, l'épreuve au Valium® a permis de les révéler.

Les résultats de l'examen du LCR sont les suivants : dans 95 p. 100 des cas, il y a moins de 5 éléments/mm^3, une protéinorachie normale (≈ 0,33 g/l), une sécrétion locale d'anticorps avec un index IgG en moyenne à 2,80 (normal ≤ 0,75) et un aspect oligoclonal dans la zone des gammaglobulines. Le rapport des titres d'anticorps LCR/sérum vis-à-vis de l'antigène rougeole est au moins quatre fois supérieur au même rapport vis-à-vis d'un antigène de référence. Enfin, il n'y a pas de sécrétion d'interféron alpha pH_2 résistant, ni d'interféron gamma.

Dans notre série, les anomalies tomodensitométriques comportent principalement des signes d'atrophie cortico-sous-corticale qui sont présents dans la totalité des trente cas ayant eu un examen tomodensitométrique ; dans un tiers de ces cas, il y a des zones hypodenses paraventriculaires plus ou moins symétriques. L'examen en résonance magnétique confirme l'atteinte de la substance blanche et de la substance grise (panencéphalite) (Figure 16-15).

Évolution

Dix-huit décès (30 p. 100) sont survenus durant la première année après le début des signes neurologiques dans la majorité des cas ; 24 enfants (40 p. 100) sont encore actuellement en vie, grabataires et sans contact. Six autres (10 p. 100) ont eu une évolution très lentement progressive puisque deux d'entre eux font encore quelques pas 8 ans après le début. Dans quatre cas, il y a eu une stabilisation après l'aggravation initiale qui dure depuis plusieurs années.

Cette série confirme les principales données cliniques et biologiques de la littérature [6, 14, 21, 32]. Dans la majorité des cas, le début est insidieux, marqué par des

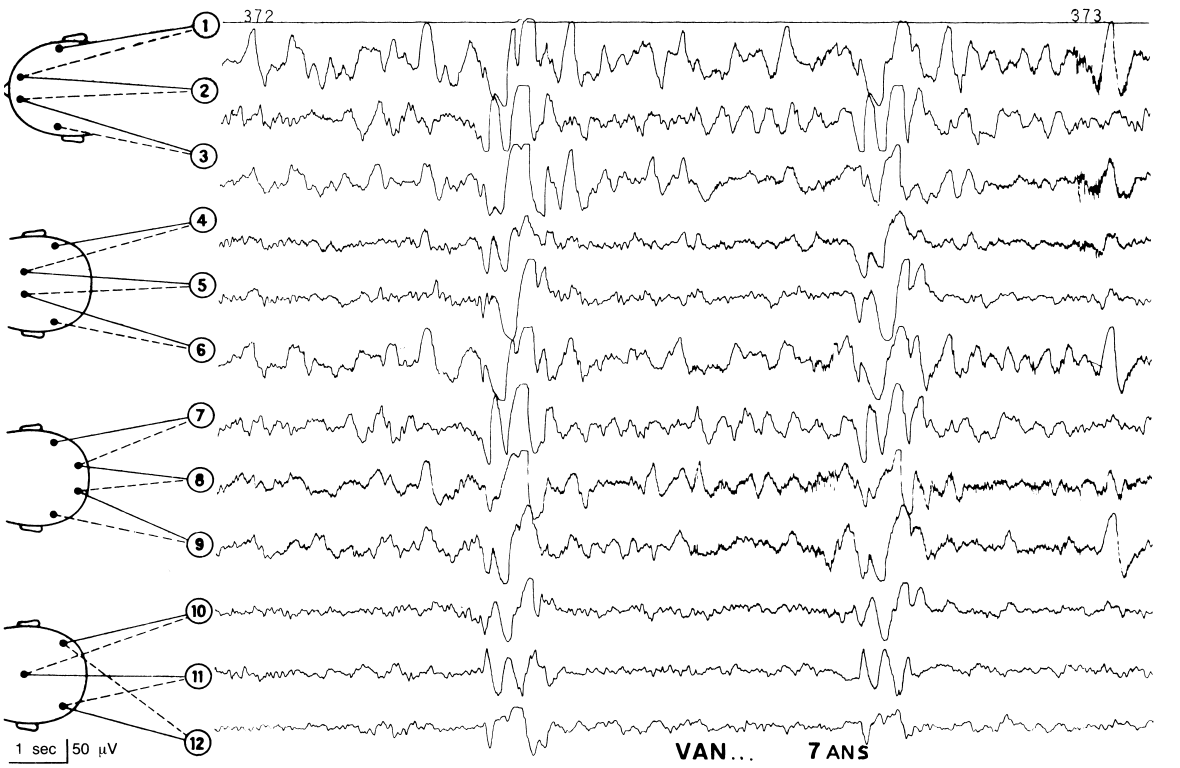


FIGURE 16-14. – Complexes périodiques stéréotypés d'une PESS. Ralentissement déjà prononcé du tracé de fond entre les spasmes.



FIGURE 16-15. – Panencéphalite sclérosante subaiguë de la rougeole. IRM : écho T2. Hypersignal touchant les substances blanche et grise au niveau des régions frontale droite et pariéto-occipitale gauche.

modifications du comportement, une baisse du rendement scolaire avec apathie et lenteur, puis apparaissent des troubles de la marche associés à des mouvements anormaux et les myoclonies périodiques.

Comme dans notre série, d'autres tableaux cliniques ont été rapportés :

– des formes débutant comme des encéphalites aiguës [6, 16] ;

– des tableaux cliniques où dominent les symptômes psychiatriques, des formes pseudo-tumorales [6, 21] ;

– plus fréquentes encore sont les formes à début visuel marquées par une baisse brutale de la vision, voire une cécité en rapport avec des rétinopathies maculaires [3, 8].

Parmi les examens complémentaires toutes les études signalent l'intérêt fondamental de l'électroencéphalogramme et de l'analyse du LCR et insistent également sur l'apport de l'IRM cérébrale [6, 16]. L'IRM confirme l'atteinte globale du parenchyme cérébral, substance blanche et grise, panencéphalite et apporte des données supplémentaires grâce à l'IRM de diffusion avec le calcul du coefficient de diffusion en montrant des modifications particulières au niveau de la région frontale : son volume augmente avec une diminution du coefficient de diffusion quand la maladie s'aggrave alors que l'on constate les modifications inverses dans les cas ou l'évolution s'améliore avec le temps [23].

L'évolution en quatre stades décrits par Freeman [14] ne s'adapte pas toujours aux différents malades alors que

l'évolution spontanée rapportée par Risk [32] à propos de 118 cas paraît plus conforme à la réalité : à 4 ans et plus d'évolution, celle-ci est inconnue dans 3 p. 100 des cas ; il y a 77 p. 100 de décès et 20 p. 100 des sujets sont encore en vie, dont 7 p. 100 sont dégradés mais stables et 13 p. 100 améliorés (4 p. 100 de façon sensible). Cette évolution imprévisible, prolongée dans un certain nombre de cas, est retrouvée dans des travaux plus récents [6, 16, 21, 30].

Traitement

De nombreux traitements ont été essayés dans la panencéphalite sclérosante subaiguë. Aucun d'entre eux n'a fait la preuve de son efficacité, les résultats étant d'autant plus difficiles à juger que la majorité des essais sont faits avec un petit nombre de malades, sans groupe témoin, sans tenir compte de l'évolution spontanée.

Beaucoup d'études signalent une stabilisation fréquente plus ou moins nette et prolongée de l'évolution avec l'isoprénosine (dose moyenne 60 à 80 mg/kg) associée ou non à l'interféron par voie intraventriculaire [6, 17, 21]. Dans d'autres travaux, cette efficacité n'est pas retrouvée [7, 20].

D'autres thérapeutiques ont été essayées :

– la ribavirine associée ou non à l'interféron par voie intraventriculaire, sans efficacité démontrée [12] ;

– le rilumad, anti-CD20, a été essayé pour diminuer la réaction hyper-immune, sans succès [34] ;

– le tégrétol (10 à 20 mg/kg) et la L-Dopa (2 à 4 mg/kg à introduire très progressivement) sont parfois efficaces sur les myoclonies [4, 16, 21].

Prévention

La prévention par la vaccination contre la rougeole est le meilleur moyen de protéger les enfants contre cette affection constamment mortelle [5, 31]. La rougeole a quasiment disparu depuis près de 15 à 20 ans dans les pays qui vaccinent, entraînant dans le même temps une très forte diminution de la prévalence de la PESS. Il est prouvé par ailleurs que cette vaccination n'a jamais entraîné des cas de PESS [5].

Panencéphalite subaiguë de la rubéole

Elle est beaucoup plus rare que la PESS, une quinzaine de cas seulement ont été rapportés [11, 24, 35].

Il existe une prédominance masculine. Le début se situe à la fin de la première décennie. Dans cinq cas, il y avait des stigmates indiscutables de rubéole congénitale. Il est probable que la panencéphalite de la rubéole complique dans la majorité des cas (voire la totalité) une rubéole congénitale dont on sait qu'elle n'est pas toujours facile à retrouver. Les symptômes principaux sont les troubles de la marche dus à un syndrome cérébelleux statique. Les signes pyramidaux sont plus tardifs. La dégradation intellectuelle est rapide. Les crises épileptiques sont fréquentes mais il n'y a jamais de myoclonies semblables à celles de la PESS. L'électroencéphalogramme a un rythme de base qui se ralentit progressivement, associé à des anomalies variées, mais il n'y a pas de complexe périodique.

Dans tous les cas rapportés, il existe une sécrétion intrathécale d'anticorps rubéole. L'existence d'anticorps réagissant vis-à-vis de tous les polypeptides connus du virus de la rubéole indique, à la différence du virus de la rougeole rencontré dans la PESS qui manque d'une protéine M, que tous les composants structuraux du virus de la rubéole sont présents. Au moment de cette encéphalite subaiguë, il n'y a aucune déficience immunitaire chez les sujets atteints. L'antigène de la rubéole n'a pas été détecté au niveau du parenchyme cérébral [36]. Il n'existe aucun traitement efficace.

Panencéphalites subaiguës et virus para-influenza

Des panencéphalites subaiguës, avec un tableau clinique plus ou moins proche de celles de la rougeole, ont été rapportées avec le virus para-influenza [26].

ATTEINTES INFLAMMATOIRES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ DES SUJETS ATTEINTS D'IMMUNODÉPRESSION ACQUISE OU CONGÉNITALE (*voir* p. 454)

Généralités [10]

Les aspects cliniques des atteintes inflammatoires du système nerveux chez les sujets varient avec les agents pathogènes, qui eux-mêmes dépendent de la nature du déficit immunitaire.

Les deux présentations cliniques les plus fréquentes sont les méningites et les tableaux cliniques pseudo-tumoraux. D'autres tableaux cliniques sont possibles mais plus rares : crises épileptiques, accident vasculaire cérébral.

Les agents pathogènes rencontrés chez les patients immunodéprimés sont particuliers. Dans les déficits de l'immunité humorale B, il s'agit habituellement de méningites ayant une évolution parfois subaiguë dues à des agents bactériens encapsulés ou à des entérovirus. Dans les anomalies de l'immunité cellulaire T, ce sont essentiellement des agents mycosiques, *Aspergillus*, cryptocoque, certaines bactéries, *Nocardia*, des virus, herpès virus, papovavirus JC, des parasites, toxoplasmose. Les tableaux cliniques les plus fréquents sont les méningites et les formes pseudo-tumorales. Le diagnostic de ces atteintes inflammatoires du système nerveux chez les enfants immunodéprimés est parfois difficile, en particulier dans les formes pseudo-tumorales. Il convient en particulier d'éliminer certaines étiologies fréquentes sur ce terrain comme les causes oncologiques, le lymphome non hodgkinien, rendant parfois obligatoire le recours à la biopsie cérébrale pour parvenir au diagnostic.

VIH

L'infection la plus importante depuis quelques années est celle due au VIH. Elle est traitée page 455.

Leucoencéphalite multifocale progressive [10]

Elle est due à la réactivation d'un papovavirus acquis entre 1 et 14 mois le plus souvent sans signe clinique, au cours d'une immunodépression. Elle se voit surtout chez l'adulte, mais parfois aussi chez l'enfant de plus de 5 ans

ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis lors de certaines affections malignes, surtout lymphomes et leucémies lymphoïdes traités par des immunosuppresseurs. Elle est devenue plus fréquente avec l'infection par le VIH.

Le début est insidieux, sans fièvre, marqué par l'apparition de signes d'atteinte multifocale, détérioration intellectuelle, paralysies et paresthésies diverses, ataxie, baisse de l'acuité visuelle, atteinte du tronc cérébral. Le LCR est normal.

L'électroencéphalogramme est non spécifique. Le scanner et surtout l'IRM montrent de multiples lésions de la substance blanche.

L'évolution se fait inexorablement vers le décès entre trois et six mois après le début, parfois elle peut être prolongée.

Le diagnostic peut être suspecté sur le terrain, les signes cliniques et l'imagerie médicale, et confirmé par l'examen neuropathologique (biopsie cérébrale ou autopsie) qui montre de nombreuses zones de démyélinisation dans la substance blanche sous-corticale et des inclusions intranucléaires dans les oligodendrocytes. Les techniques d'immunomarquage par des anticorps spécifiques sur des coupes de cerveau donnent le diagnostic de certitude. Il s'agit le plus souvent du papovavirus JC et plus rarement du SV 40.

Encéphalomyélites dans les hypogammaglobulinémies primaires (hypogammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton et autres hypogammaglobulinémies primaires)

Tous ces sujets sont sensibles aux infections bactériennes surtout respiratoires, mais également virales en particulier au groupe des entérovirus, échovirus, cocksackie, poliovirus.

Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits [25, 33].

Dans le tableau de *méningoencéphalite* [25], le début peut être aigu avec troubles de la conscience, crises épileptiques et signes déficitaires, ou subaigu marqué par une détérioration intellectuelle progressive associée à des signes pyramidaux et cérébelleux, et parfois une atteinte visuelle (rétinopathie, atrophie optique) où les crises épileptiques sont rares.

Le LCR est toujours anormal avec réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire et hyperprotéinorachie. L'imagerie médicale (IRM, scanner) peut être normale ou montrer une atrophie cérébrale sévère apparaissant au cours de l'évolution dans plusieurs observations.

L'évolution des observations rapportées par la littérature est le plus souvent rapidement défavorable, avec décès en quelques semaines. Parfois il y a une aggravation progressive évoluant vers le décès ou vers des séquelles neurologiques plus ou moins sévères, comportant toujours une détérioration intellectuelle. Enfin plus rarement on note une amélioration, voire une guérison apparente [33].

Le deuxième tableau est celui d'une *myélopathie progressive* [33] comportant une paraplégie associée à des troubles sensitifs et sphinctériens. Une encéphalopathie d'évolution subaiguë peut compliquer l'atteinte médullaire dans certaines observations.

Bien que ne rentrant pas dans le cadre d'une atteinte du système nerveux central, il a été décrit chez des sujets atteints d'agammaglobulinémie primaire type Bruton, des dermatomyosites [9, 33] qui peuvent rester isolées ou se compliquer d'encéphalomyélite.

Dans de nombreuses observations un virus peut être retrouvé et il s'agit quasi exclusivement d'entérovirus, et dans d'autres aucun virus ne peut être isolé même si l'existence d'inclusions tubulaires dans les cellules endothéliales, les cellules gliales ou de Purkinje est en faveur d'une telle étiologie [25]. Un mécanisme auto-immun est également possible sur ce terrain.

Le traitement repose essentiellement sur les immunoglobulines qui seront spécifiques d'un entérovirus si ce type de virus a été isolé.

À la phase aiguë de la maladie, les immunoglobulines sont parfois données par voie intraventriculaire avec des résultats divers [9, 19]. Le traitement est poursuivi par les immunoglobulines injectées en intraveineux à intervalles réguliers afin de maintenir un taux d'IgG supérieur à 8 g/l [27].

ATTEINTES SUBAIGUËS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL D'ORIGINE AUTO-IMMUNE

Les maladies auto-immunes du système nerveux central relèvent de mécanismes divers souvent encore incomplètement connus comme dans la sclérose en plaques, l'encéphalite subaiguë de Rasmussen, les vascularites cérébrales. Ces affections sont envisagées dans d'autres chapitres de ce livre (*voir* p. 329, 472, 479).

ATTEINTES SUBAIGUËS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DUES À DES AGENTS TRANSMISSIBLES

Elles sont caractérisées par une dégradation intellectuelle et motrice progressive, par l'absence de signes inflammatoires au niveau de la ponction lombaire et du système nerveux central, par une spongiose cérébrale très caractéristique qui fait appeler ces affections « encéphalopathies spongiformes », et par le fait qu'elles sont transmissibles. L'encéphalopathie spongiforme la plus connue est la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces maladies sont décrites plus loin (*voir* p. 483).

BIBLIOGRAPHIE

1. Anlar B, Yalaz K, Imir T et al. The effect of inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis : a clinical and laboratory study. Eur Neurol, 1994, *34* : 44-47.
2. Ayata M, Shingai M, Ning X et al. Effect of the alterations in the fusion protein of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis on syncytium formation. Virus RES, 2007, *130* : 260-268.
3. Babu RB, Biswas J. Bilateral macular retinitis as the presnting feature of subacute sclerosing panencephalitis. J Neuroophtalmol, 2007, *27* : 288-291.
4. Bonifas-Galup P, Hamano K, Sebrosa CJ et al. Différents aspects cliniques et électro-encéphalographiques de la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS). À propos de 51 cas. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1983, *13* : 224-231.

5. Campbel H, Andrews N, Brown KE et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol, 2007, *36* : 1334-1348.
6. Campbell C, Levin S, Humphreys P et al. Subacute sclerosing panencephalitis : results of the Canadian paediatric surveillance program and review of the literature. BMC Pediatrics, 2005, *5* : 47-57.
7. Canchetti C, Fratta AL, Muntoni F et al. Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci, 1994, *15* : 153-155.
8. Chochereau Massin I, Gaudric A, Reinert P et al. Altérations du fond d'œil au cours de la panencéphalite sclérosante subaiguë. À propos de 23 cas. J Fr Ophtalmol, 1992, *15* : 255-261.
9. Crennen JM, Van Scoy RE, McKenna CH et al. Echovirus polymyositis in patients with hyogammaglobulinemia : failure of high-dose intravenous gammaglobulin therapy and review of the literature. Am J Med, 1986, *81* : 35-42.
10. Cunha BA. Central nervous infections in the compromised host : a diagnostic approach. Infect Dis Clin North Am, 2001, *15* : 567-590.
11. Dayras JC, Lyon G, Ponsot G et al. L'encéphalite chronique progressive de la rubéole. À propos d'une observation. Ann Pédiatr, 1980, *27* : 217-222.
12. Del Toro-Riera M, Macaya-Ruiz A, Raspall-Chaure M et al. Subacute sclerosing panencephalitis : combined treatment with interferon alpha and intraventricular ribavirin. Rev Neurol, 2006, *42* : 277-281.
13. Esolen LM, Takahashi K, Johnson RT et al. Brain endothelial cell infection in children with acute fatal measles. J Clin Invest, 1995, *96* : 2478-2481.
14. Freeman JM. The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. With preliminary notes on treatment. J Pediatr, 1969, *75* : 590-603.
15. Fournier JG, Tardieu M, Lebon P et al. Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. N Engl J Med, 1985, *313* : 910-915.
16. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol, 2008, *255* : 1861-1871.
17. Gascon GG. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular Interferon α in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) : international multicenter study. J Child Neurol, 2003, *18* : 819- 832.
18. Gonzalez-Scarano F, Tyler KL. Molecular pathogenesis of neurotropic viral infections. Ann Neurol, 1987, *22* : 565-574.
19. Hadfield MG, Seidlin M, Houff SA et al. Echovirus meningomyeloencephalitis with administration of intrathecal immunoglobulin. J Neuropathol Exp Neurol, 1985, *44* : 520-529.
20. Hattori H, Murata R, Matsuoka O et al. Subacute sclerosing panencephalitis aggravated during the intraventricular interferon administration therapy. Med J, 1995, *41* : 11-18.
21. Honarmand S, Glaser CA, Chow E et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis. Neurology, 2004, *63* : 1489-1493.
22. Johnson RT. Slow infections of the central nervous system caused by conventional viruses. Ann N Y Acad Sci, 1994, *724* : 6-13.
23. Kanemura H, Aihara M. Serial diffusion-weighted imaging in subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr Neurol, 2008, *38* : 430-434.
24. Lebon P, Lyon G. Non congenital rubella encephalitis. Lancet, 1974, *2* : 468.
25. Lyon G, Griscelli C, Fernandez-Alvarez E et al. Chronic progressive encephalitis in children with X-linked hypogammaglobulinemia. Neuropädiatrie, 1980, *11* : 57-71.
26. McCarthy VP, Zimmerman AW, Miller CA. Central nervous system manifestations of parainfluenza virus type 3 infection in childhood. Pediatr Neurol, 1990, *6* : 197-201.
27. Mease PJ, Ochs HD, Wedgwood RJ. Successful treatment of echovirus meningoencephalitis and myositis-fascitis with intravenous immune globulin therapy in a patient with X-linked agammaglobulinemia. N Engl J Med, 1981, *304* : 1278-1281.
28. Metha PD, Thormar H, Kulczycki J et al. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. Ann N Y Acad Sci, 1994, *724* : 378-384.
29. Ponsot G, Lebon P, Lyon G. Encéphalite aiguë retardée de la rougeole. J Neurol Sci, 1978, *39* : 99-109.
30. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V et al. Long term in subacute slerosing panencephalitis : an enigma. Brain Dev, 2006, *28* : 447-452.
31. Rebiere I, Drucker J. La surveillance épidémiologique de la rougeole en France. Santé, 1994, *4* : 189-190.
32. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis : a study of 118 cases from the Middle East. Arch Neurol, 1979, *36* : 610-614.
33. Rudge P, Webster ADB, Revesz T et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. Brain, 1996, *119* : 1-15.
34. Titomanlio L, Soyah N, Guerin V et al. Rituximad in subacute sclerosing panencephalitis. Eur J Pediatr Neurol, 2007, *11* : 43-45.
35. Townsend JJ, Bringer JF, Wolinsky JS. Progressive rubella panencephalitis after congenital rubella. N Engl J Med, 1975, *292* : 990-993.
36. Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR. The neuropathology of progressive rubella panencephalitis. Brain, 1976, *99* : 81-90.
37. Vieker S, Schmitt JJ, Behrens C et al. Subacute sclerosing panencephalitis in two brothers. Neuropediatrics, 2002, *34* : 326-329.
38. Weissbrich B, Schneider-Schaulies J, Ter Meulen V. Measles and its neurological complications. *In* : A Nath, JR Berger. Clinical neurovirology. New York, Marcel Dekker, 2003 : 401-430.
39. Zilber N, Kahana E. Environnemental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Acta Neurol Scand, 1998, *98* : 49-54.

ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL AU COURS DES DÉFICITS IMMUNITAIRES ACQUIS OU D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

M. TARDIEU et H. MAUREY

Les atteintes du système nerveux sont fréquentes au cours des déficits immunitaires, qu'ils soient acquis du fait d'une infection virale ou d'un traitement immunosuppresseur, ou congénitaux d'origine génétique. Seule l'infection par le VIH-1 sera décrite comme déficit immunitaire acquis à l'exclusion donc des déficits liés à une chimiothérapie ou à un traitement immunosuppresseur, qui posent des problèmes diagnostiques différents. De même, seuls les déficits immunitaires d'origine génétique les plus fréquents ou posant le plus de problèmes neurologiques seront analysés. Dans les deux cas, les complications secondaires qu'elles soient infectieuses, vasculaires ou tumorales ne seront pas décrites, car cela dépasserait largement le cadre de ce chapitre bien que, dans le pratique, les problèmes diagnostiques soient fréquemment intriqués.

ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL AU COURS DES INFECTIONS PAR LE VIH-1 CHEZ L'ENFANT

La fréquence de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant a considérablement déclinée en France du fait de l'efficacité des traitements antirétroviraux donnés durant la grossesse pour prévenir la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ce taux de transmission qui était de l'ordre de 20 p. 100 est maintenant inférieur à 1 p. 100. Il n'en est pas de même dans les pays du sud, en particulier en Afrique subsaharienne où le taux de transmission reste très élevé en grande partie du fait de la difficulté de l'accès à ces traitements pour la majorité de la population.

Le passage du virus de la mère à l'enfant a lieu chez 80 p. 100 des enfants durant la période néonatale, tandis que chez les 20 p. 100 restants, ceux dont la virémie maternelle est la plus élevée, le virus est transmis dans les deux mois précédant l'accouchement. Tous les enfants infectés par le VIH-1 n'ont pas la même évolution : au cours de l'histoire naturelle (en l'absence de traitement) en pays développé environ 20 p. 100 des enfants infectés développent une forme précoce et sévère avec un déficit immunitaire profond et des signes graves d'atteinte cérébrale, tandis que 80 p. 100 ont une évolution lentement progressive sans déficit immunitaire important durant les premières années de vie et souvent sans grande conséquence clinique de l'infection [27]. La rapidité d'évolution de la maladie et la précocité du début de l'atteinte neurologique sont étroitement liées à l'importance de la virémie de l'enfant à la naissance, elle-même liée à celle de la virémie maternelle. Il n'est pas certain que l'histoire naturelle soit la même en Afrique. Les évaluations actuelles montrent, en Afrique subsaharienne, un taux de décès des enfants infectés dans les 3 premières années de vie très supérieur à ce qui était observé en Europe ou aux États-Unis. L'évolution clinique des enfants infectés et traités précocement est maintenant assez bien connue mais l'évaluation des éventuels problèmes neurologiques persistants est difficile du fait de la rareté actuelle des cas.

Symptômes neurologiques au cours de la forme précoce et sévère durant l'histoire naturelle de la maladie et sous traitement

Durant l'histoire naturelle, chez les 20 p. 100 d'enfants ayant un déficit immunitaire précoce, les premiers signes neurologiques sont observés avant 1 an dans les deux tiers des cas de notre série souvent entre 4 et 10 mois, mais sont retardés jusqu'entre 2 et 3 ans chez 15 p. 100 des enfants [27].

L'atteinte neurologique, lorsqu'elle débute avant 12 mois, est d'abord motrice avec des signes de diplégie spastique assez proches de ceux de l'infirmité motrice cérébrale. Il s'y associe une dyspraxie bucco-faciale : les enfants restent la bouche ouverte, bavent au-delà de l'âge habituel et ont des difficultés à mâcher des petits morceaux. Après 4 à 6 mois d'évolution, les difficultés cognitives deviennent patentes. L'évolution ultérieure se fait par paliers, des périodes de plateaux succédant à des périodes d'aggravation. La croissance du périmètre crânien se ralentit (celui-ci était déjà en moyenne plus petit à la naissance comparé à celui des enfants qui développeront une forme lentement évolutive). En l'absence de traitement, après 1 an d'évolution, l'enfant est visiblement handicapé et 17 mois en moyenne séparent le début des signes neurologiques du décès. Les premiers signes neurologiques surviennent juste avant le stade de déficit immunitaire profond, qui s'aggrave rapidement dans les mois suivants.

Les traitements actuels ont modifié le cours de la maladie avec parfois de franches améliorations des signes neurologiques lorsqu'ils sont récents lors du début du traitement, ou une stabilisation de l'évolution lorsque le patient est traité plus tard. Plusieurs enfants suivis initialement pour une forme précoce et grave ont finalement, sous traitement, pu conserver un développement cognitif autorisant une scolarisation allant jusqu'au secondaire. La gêne motrice peut rester très intense, nécessitant des soins de rééducation, de traitement et d'installation proches de ceux donnés aux patients atteints d'infirmité motrice cérébrale (y compris des injections de toxine botulinique).

Symptômes neurologiques au cours de la forme lentement évolutive durant l'histoire naturelle de la maladie et sous traitement

La grande majorité des enfants infectés (80 p. 100 environ) n'ont aucun symptôme neurologique durant les premières années de vie et l'évolution du périmètre crânien est normale. Relativement peu d'études ont analysé les capacités cognitives de ces enfants à l'âge scolaire. Celles réalisées avec une méthodologie de qualité suffisante montrent en moyenne une insertion scolaire et un niveau cognitif normaux avec, cependant, un taux d'échec scolaire légèrement supérieur et des difficultés comportementales plus fréquentes que dans la population générale. Ces résultats obtenus au début de l'épidémie doivent être reconsidérés et des études supplémentaires sont indispensables chez des enfants traités au long cours par des antirétroviraux, ainsi que chez des enfants vivant en Afrique ou dans l'Asie du Sud-est.

Au cours de l'évolution naturelle, certains enfants développent un déficit immunitaire sévère. À ce stade, d'autres atteintes neurologiques se manifestent en particulier une détérioration intellectuelle tardive, des signes de psychose aiguë ou plus rarement un syndrome parkinsonien, qui peut être amélioré par la L-Dopa.

L'évolution des enfants traités précocement alors qu'ils avaient une forme lentement évolutive est le plus souvent simple malgré le poids psychologique que représente la prise de nombreux médicaments au long cours. Des problèmes d'intolérance aux médicaments ou de résistance virale sont possibles.

Symptômes neurologiques inhabituels

Les crises convulsives sont très inhabituelles et signent le plus souvent le début d'une complication secondaire. L'atteinte de la moelle épinière est rare tandis que les

atteintes des nerfs périphériques et des muscles sont tout à fait exceptionnelles, contrairement à ce qui est observé chez l'adulte.

Investigations biologiques et radiologiques

Étude du LCR

Le nombre des cellules et le contenu en protéines du LCR sont habituellement normaux mais il existe fréquemment des bandes oligoclonales sur l'électrophorèse des protéines. Le titre d'anticorps anti VIH-1 est élevé chez les patients au cours de la forme lentement évolutive et souvent bas ou nul chez ceux ayant une atteinte précoce et sévère. La quantification virale dans le LCR est en général d'un logarithme inférieur à celui de la quantification virale du sang. Elle peut être basse dans les formes précoces. Sous traitement, la virorachie baisse parallèlement à la virémie. À l'arrêt éventuel du traitement la remontée est rapide, parfois associée à des signes inflammatoires intenses.

Imagerie cérébrale

Des atteintes de la substance blanche, associées à des calcifications des noyaux gris visibles en tomodensitométrie et à un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens sont fréquents dans les formes précoces et sévères, tandis que dans les formes lentement évolutives, l'IRM peut être normale ou ne présenter que des anomalies mineures de la myélinisation (Figure 16-16).

Atteintes neurologiques après traitement antirétroviral durant la grossesse

L'effet bénéfique des traitements antirétroviraux donnés durant la grossesse est un des grand succès de la lutte contre l'infection par le VIH-1, en diminuant le taux de transmission du virus de 20 p. 100 à moins de 1 p. 100. Une première limite – et la principale – est la difficulté d'accès au traitement dans les pays pauvres. Une deuxième limite est l'éventuelle toxicité de ces traitements sur le développement du fœtus. Chez un très petit nombre de patients (de l'ordre de 2 à 5 p. 1 000), des atteintes du système nerveux central ont été constatées dont certaines au moins sont dues à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale induit par les analogues nucléosidiques. Cette situation est exemplaire de la possibilité qu'une atteinte toxique durant la grossesse puisse induire des conséquences tardives après la naissance alors même que le toxique n'est plus présent depuis plusieurs mois.

L'expression clinique la plus fréquente est un retard mental isolé ou intriqué avec des symptômes psychotiques parfois très marqués. Peuvent s'y associer des anomalies de la vision (nystagmus congénital en particulier) ou une épilepsie qui, dans quelques cas, a été dramatique, constituant un tableau proche du syndrome d'Alpers (avec parfois également une atteinte hépatique) [1].

L'imagerie par résonance magnétique met en évidence des anomalies franches de la myéline ainsi que du tronc cérébral dont l'aspect peut être évolutif [25]. Des investigations biochimiques, génétiques, morphologiques poussées, en particulier sur tissu musculaire frais, ont permis de démontrer un dysfonctionnement mitochondrial dans la moitié des cas [1].

L'évolution au long cours de ces patients n'a pas montré d'aggravation progressive, comme on l'attendrait dans une cytopathie mitochondriale génétique, mais le handicap est souvent important.

ATTEINTES NEUROLOGIQUES DANS LES DÉFICITS IMMUNITAIRES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Les déficits immunitaires d'origine génétique sont des maladies rares. Plusieurs d'entre eux comportent une atteinte du système nerveux central, liée aux conséquences de l'anomalie génétique. Point commun important,

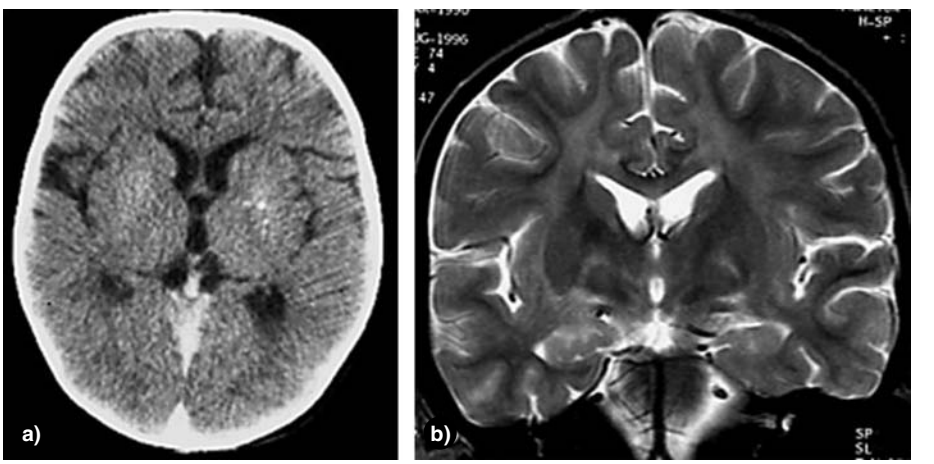


FIGURE 16-16. – Imagerie cérébrale au cours des infections par le VIH-1. **a)** Scanner cérébral au cours d'une forme précoce et sévère montrant des calcifications des noyaux gris et une atrophie cérébrale. **b)** IRM montrant de larges atteintes de la substance blanche.

l'atteinte neurologique peut être initialement isolée, sans conséquence visible du déficit immunitaire sous-jacent pendant plusieurs mois ou années.

Syndromes d'activation du macrophage

Plusieurs maladies dont la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, la maladie de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli, le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (maladie de Duncan ou syndrome de Purtillo), le syndrome de Hermansky-Pudlak de type 2 ont en commun des phases aiguës survenant au cours de leur évolution, dites « syndrome hémophagocytaire » ou « syndrome d'activation du macrophage » [3, 4, 6-8, 10]. Un syndrome d'activation du macrophage est typiquement une maladie multisystémique durant laquelle des signes de méningite et d'encéphalite s'associent à une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies, une fièvre élevée et des signes biologiques graves (pancytopénie, taux de fibrinogène bas, transaminases élevées, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, hyponatrémie). Les signes neurologiques sont associés à l'atteinte multisystémique dans 50 p. 100 des cas mais peuvent être isolés, au moins initialement. Les premiers symptômes apparaissent bénins et consistent en une irritabilité, une somnolence et une méningite. Cependant des symptômes graves, liés à des foyers de nécrose parenchymateuse, peuvent être observés d'emblée et surviennent dans tous les cas lors de récidives si le diagnostic n'a pas été fait (et le traitement adapté non réalisé). Suivant la localisation des foyers de nécrose, leur nombre et leur taille, l'expression clinique combine des crises convulsives, un coma, une ataxie ou des signes d'atteintes du tronc cérébral. Un coma et des crises convulsives sont l'expression la plus fréquente chez les enfants les plus jeunes tandis que chez les enfants les plus âgés il s'agit d'une ataxie.

Le LCR est anormal avec une méningite (20-80 cellules/µl) et une hyperprotéinorachie (0,5-1 g/l). Le taux de glucose est bas et le taux de lactate peut être élevé. Une hémophagocytose est observée dans les cellules du LCR dans 45 p. 100 des cas de notre série.

L'IRM est pathologique avec en particulier des lésions évolutives de la substance blanche supratentorielle, ayant de fortes ressemblances initialement avec les images observées dans les ADEM [15, 19] (Figure 16-17).

Lorsque les signes neurologiques sont isolés, la maladie peut être confondue avec une ADEM mais le contexte aide à différencier les deux affections : les syndromes d'activation du macrophage sont plus fréquents durant les 6 premiers mois de vie (âge médian du premier symptôme dans la série française = 3 mois, mais l'écart est très large : 1 mois à 31 ans !), la consanguinité est fréquente (32 p. 100 des familles de la série française) ou bien il existe un antécédent du même syndrome en particulier une lymphohistiocytose familiale. Outre l'erreur de diagnostic avec une ADEM, des confusions avec une maladie infectieuse, une tumeur, une cytopathie mitochondriale (du fait de l'élévation de la lactatorachie) ou un syndrome des enfants battus (possibilité d'aspects d'ecchymoses et d'hémorragie au fond d'œil) ont été publiées [8, 12, 13, 21, 22]. Le diagnostic nécessite successivement l'étude de l'activation des lymphocytes circulants (dont l'expression à leur surface de l'antigène DR), l'étude de l'expression de la perforine puis de l'activité cytotoxique de lymphocytes TCD8 (avant la recherche directe de la mutation causale, lourde à réaliser).

La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est la plus fréquente de ce groupe de maladies. Elle peut être liée à différentes mutations (trois sont décrites et une localisée à ce jour) qui toutes modifient l'activité cytotoxique granule-dépendante et souvent l'expression de la perforine (la protéine effectrice libérée par les granules des lymphocytes T CD8 cytotoxique) [4]. La maladie de Chediak-Higashi associe un albinisme oculo-cutané partiel, une susceptibilité aux infections et des phases d'activation du macrophage. Elle est liée à une mutation dans le gène *CHS1/LYST* qui est ubiquitaire et contrôle l'exocytose des lysosomes sécrétoires. Il existe du fait de cette pathologie lysosomiale un retentissement neurologique spécifique qui évolue plus lentement. Ainsi, au cours d'un syndrome de Chediak-Higashi non traité, des signes neurologiques peuvent survenir secondairement à une phase aiguë d'activation du macrophage, comme dans toutes les maladies de ce groupe, ou être liés, si la forme est plus bénigne, à la pathologie du lysosome qui ne devient patente qu'à la fin de l'adolescence. Les signes neurologiques associent une atteinte spino-cérébelleuse, un syndrome parkinsonien, un retard mental et une neuropathie périphérique [26]. Le syndrome de Griscelli (lié à plusieurs mutations différentes) est caractérisé aussi par un albinisme oculocutané, d'un aspect cependant un peu différent de celui du syndrome de Chediak-Higashi, reconnaissable à l'examen des cheveux en microscopie optique. Certaine des formes de syndrome de Griscelli comporte un retard mental [14, 23].

Le traitement des syndromes d'activation du macrophage nécessite d'abord une mise en rémission par une chimiothérapie systémique (actuellement une association de sérum antilymphocytaire, de méthylprednisolone et de ciclosporine A), associée à un traitement intrathécal répété toutes les deux à quatre semaines (méthotrexate et méthylprednisolone) [16]. Le traitement définitif consiste en une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cela est très efficace pour prévenir la sensibilité aux infections et la survenue ultérieure de phases aiguës d'activation du macrophage, y compris neurologique [9, 11, 18]. Cependant, au cours du syndrome de Chediak-Higashi, les symptômes neurologiques liés à la pathologie lysosomiale ne sont pas modifiés et continuent d'évoluer [26].

Déficits immunitaires avec microcéphalie et trouble de la réparation de l'ADN

Les affections associées à des troubles de la réparation de l'ADN sont des maladies génétiques rares, autosomiques récessives. Les principales et les plus fréquentes sont l'ataxie-télangiectasie, décrite dans un autre chapitre de ce livre et l'anémie de Fanconi.

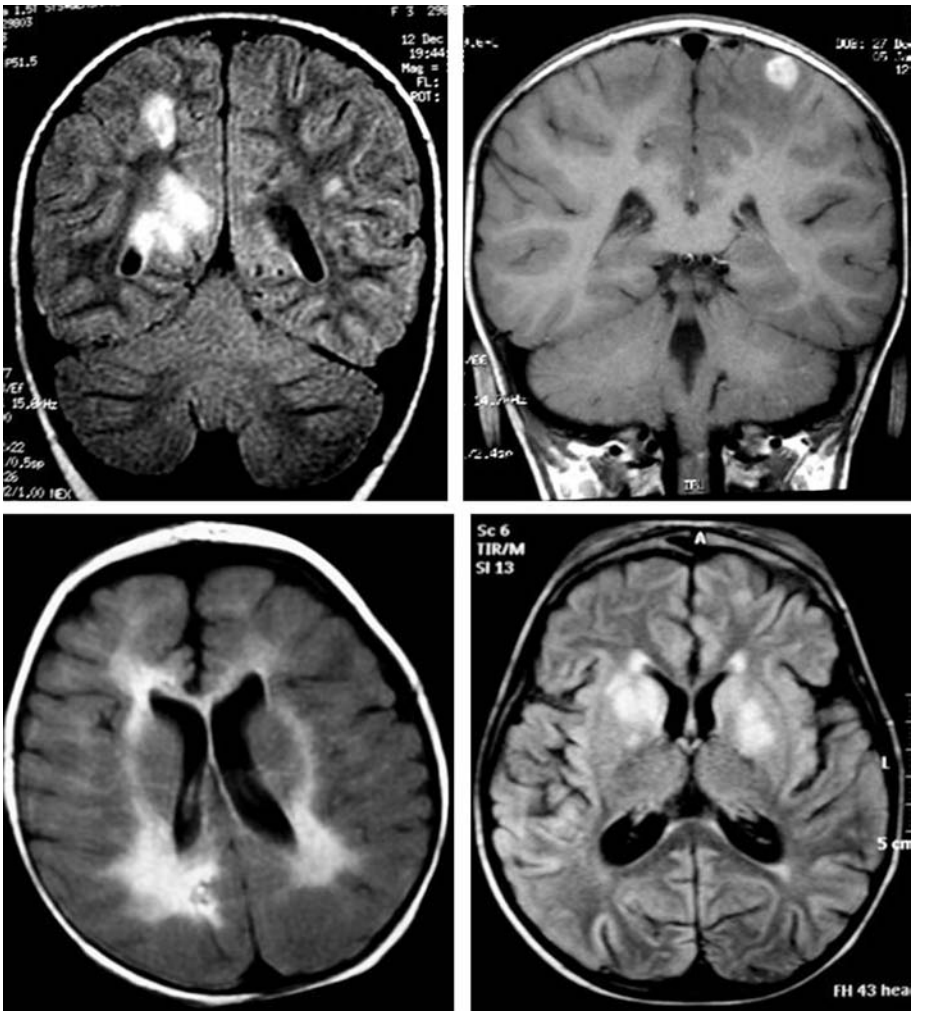


FIGURE 16-17. – Exemples d'images pathologiques en IRM au cours de syndromes d'activation du macrophage (patients différents d'une image à l'autre).

D'autres affections comme le syndrome de Nimègue, de Bloom, de Seckel, le déficit en ligase IV, le déficit en Cernunnos/XLF et le groupe des affections du xeroderma pigmentosum (dont les syndromes de Cockayne et de De Sanctis-Cacchione) sont moins bien connues avec cependant une ou plusieurs mutations décrites pour la plupart [2].

Les points communs à ce deuxième groupe d'affections secondaires à des troubles de la réparation de l'ADN sont la sensibilité aux infections et le déficit immunitaire, une microcéphalie précoce et un déficit cognitif témoignant d'une anomalie du développement cérébral ainsi qu'un déficit du développement staturo-pondéral pouvant débuter dès la vie intra-utérine. De plus, et selon les syndromes, d'autres anomalies dermatologiques, osseuses ou une dysmorphie peuvent s'observer. L'imagerie cérébrale met parfois en évidence des anomalies structurales dont les plus fréquentes sont les agénésies cérébelleuses et l'hypoplasie du corps calleux. Le diagnostic est établi du fait des infections fréquentes et d'un déficit immunitaire (humoral ou cellulaire), dont la sévérité est variable d'un patient à l'autre. Il est nécessaire de rechercher la présence de cassures chromosomiques, témoins du trouble de la réparation de l'ADN. Elles s'observent sur le caryotype lymphocytaire mais ne sont parfois visibles que sur le caryotype fibroblastique après traitement par radiation ou chimiothérapie.

ATTEINTES NEUROLOGIQUES AU COURS DE SYNDROMES GÉNÉTIQUES AVEC DÉFICIT IMMUNITAIRE ET AUTO-IMMUNITÉ

Ces syndromes sont assez nombreux et seuls deux exemples sont donnés, d'autres se trouvant aussi dans la section consacrée aux vascularites cérébrales (*voir* p. 479).

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire congénital de transmission liée à l'X dont l'expression clinique associe un déficit immunitaire, une thrombocytopénie et un eczéma. Les complications auto-immunes sont fréquentes, les principales étant les anémies hémolytiques auto-immunes (36 p. 100 de la série française), des neutropénies, des arthrites, des atteintes cutanées et digestives de vascularites [5, 20]. Les vascularites cérébrales (induisant des nécroses localisées) sont observées dans 7 p. 100 des cas. Les symptômes neurologiques, lorsqu'ils sont observés, peuvent donc être la conséquence d'une vascularite cérébrale, d'un saignement lié à la thrombopénie ou d'une complication secondaire du déficit immunitaire (dont les infections chroniques à entérovirus).

Syndrome CINCA

Le syndrome CINCA (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular syndrome*) est une pathologie inflammatoire chronique qui se manifeste dès la période néonatale ou les premiers mois de vie par des accès de fièvre, une urticaire puis par une macrocéphalie avec méningite chronique à polynucléaires, des atteintes articulaires avec des déformations épiphysaires et une surdité de perception. Il est d'origine génétique, le plus souvent sporadique avec quelques formes familiales et entre dans le groupe des syndromes génétiques avec fièvres récurrentes (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Muckle-Wells, syndrome hyper-IgD, urticaire familiale au froid) [17]. L'atteinte neurologique est la plus marquée dans le syndrome CINCA qui, dans le domaine neurologique, induit à partir de la deuxième enfance outre la macrocéphalie déjà présente, des céphalées fréquentes et invalidantes avec hypertension intracrânienne chronique, une gêne visuelle avec uvéite, papillite et un érythème conjonctival. Le retentissement cognitif est modéré mais certains patients présentent un déficit modéré compatible avec une scolarisation primaire. Chez tous, la gêne fonctionnelle est importante surtout du fait du syndrome douloureux chronique et du retentissement auditif et visuel. Un essai thérapeutique actuel utilise des anticorps monoclonaux anti-IL-1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blanche S, Tardieu M, Benhammou V et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. AIDS, 2006, *118* : 1133-1139.
2. Buck D, Malivert L, de Chasseval R et al. Cernunnos, a novel non homologous end-joining factor, is mutated in human deficiency with microcephaly. Cell, 2006, *126* : 287-299.
3. Enders A, Zieger B, Schwarz K et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. Blood, 2006, *108* : 81-87.
4. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hum Genet, 2001, *68* : 590-597.
5. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome : risk factors, clinical features and outcome in a single center cohort of 55 patients. Pediatrics, 2003, *111* : e622-e627.
6. Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. Curr Opin Immuno, 2007, *119* : 348-353.
7. Feldmann J, Le Deist F, Ouachée-Chardin M et al. Functional consequences of perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haemotol, 2002, *117* : 965-972.
8. Feldman J, Ménasché G, Callebaut I et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. Blood, 2005, *105* : 2658-2663.
9. Haddad E, Sulis ML, Jabado N et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophogocytic lymphohistiocytosis. Blood, 1997, *89* : 794-800.
10. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr, 1997, *130* : 358-365.
11. Horne AC, Janka G, Egeler RM, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol, 2005, *129* : 622-630.
12. Kanegane H, Ito Y, Ohshima K et al. X-linked lymphoproliferative syndrome presenting with systemic lymphocytic vasculitis. Am J Hematol, 2005, *78* : 130-133.
13. Kieslich M, Vecchi M, Dreiver Ph, et al. Acute encephalopathy as a primary manifestation of haemophogocytic lymphohistiocytosis. Dev Med Child Neurol, 2001, *43* : 555-558.
14. Klein C, Philippe N, Le Deist F et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). J Pediatr, 1994, *125* : 886-895.
15. Kollias SS, Ball WS, Tzika AA, Harris RE. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis : neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. Radiology, 1994, *192* : 743-754.
16. Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, De Saint Basile G et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins : a single-center retrospective report of 38 patients. Pediatrics, 2007, *120* : e622-628.
17. Neven B, Callbaut I, Prieur AM et al. Molecular basis of spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. Blood, 2004, *103* : 2809-2815.
18. Ouachée-Chardin M, Elie C, De Saint Basile G et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis : a single-center report of 48 patients. Pediatrics, 2006, *117* : e743-750.
19. Ozgen B, Karli-Oguz K, Sarikaya B et al. Diffusion-weighted cranial MR imaging findings in a patient with hemophagocytic syndrome Am J Neuradiol, 2006, *27* : 1312-1314.
20. Puck JM, Candotti F. Lessons from Wikott-Aldrich syndrome. N Engl J Med, 2006, *355* : 1759-1761.
21. Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse : presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatrics, 2003, *111* : e636-640.
22. Rotasy K, Kolb R, Pohl D et al. CNS Disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. Neuropediatrics, 2004, *35* : 45-49.
23. Sanal O, Ersoy F, Tezcan F et al. Griscelli disease : genotype-phenotype correlation in an array of clinical heterogeneity. J Clin Immunol, 2002, *22* : 237-243.
24. Tardieu M. Conséquences neurologiques de l'infection par le VIH-1. Rev Neurol (Paris), 2006, *162* : 19-21.
25. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C et al. Cerebral magnetic resonance imaging in children born to HIV seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. Amer J Neuroradiol, 2005, *26* : 695-701.
26. Tardieu M, Lacroix C, Neven B et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. Blood, 2005, *106* : 40-42.
27. Tardieu M, Lechenadec J, Persoz A et al. HIV-1 related encephalopathy in infants compared to children and adults. Neurology, 2000, *54* : 1089-1095.

POLYRADICULONÉVRITES ACQUISES

M.-A. BARTHEZ

Le terme de polyradiculonévrite désigne une atteinte inflammatoire du système nerveux périphérique. On distingue des polyradiculonévrites aiguës ou syndrome de Guillain et Barré, et des polyradiculonévrites subaiguës ou chroniques.

Le syndrome de Guillain et Barré (SGB) est actuellement (depuis la disparition de la poliomyélite) la cause la plus fréquente de paralysie progressive avec aréflexie. Le début est brutal et l'évolution habituellement favorable. Son mécanisme est auto-immun, conséquence d'une réponse immunitaire déclenchée par une agression le plus souvent virale.

Les polyradiculonévrites subaiguës ou chroniques sont des maladies rares, à début insidieux, d'évolution chronique souvent faite de poussées, sensibles aux corticoïdes.

POLYRADICULONÉVRITES AIGUËS OU SYNDROME DE GUILLAIN ET BARRÉ

Signes cliniques et paracliniques

Décrite en 1916 par Guillain, Barré et Strohl, il s'agit d'une affection relativement fréquente (1 à 2/100 000 par an [37]), dont la fréquence augmente avec l'âge (24 p. 100 de cas pédiatriques [17]). La maladie se présente de façon sensiblement identique chez l'enfant et chez l'adulte et peut être observée partout dans le monde. Elle est sporadique mais une prépondérance saisonnière est parfois retrouvée, avec davantage de cas en hiver [3, 17, 23, 37].

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques et paracliniques [2]. Les données électrophysiologiques permettent de distinguer deux types principaux de SGB : une atteinte inflammatoire démyélinisante (AIDP) et une atteinte axonale, motrice pure ou beaucoup plus rarement sensitivomotrice (AMAN et AMSAN en littérature anglophone) [2].

Signes cliniques

L'affection touche les enfants de tout âge (5,4 ans en moyenne dans la série de 143 enfants de Barzegar en 2007) [3, 8, 20, 35], même très jeunes (35 p. 100 de moins de 3 ans dans la série pédiatrique de Delanoe), avec une prédominance de garçons (ratio 1,3 pour Barzegar) [3, 12, 17, 29, 35].

Un épisode infectieux est retrouvé dans les semaines précédentes dans deux tiers des cas : infection des voies aériennes supérieures surtout (50-57 p. 100), en particulier en hiver, gastroentérite parfois (14 p. 100) [3, 12, 17, 20, 23, 37]. Cependant cet antécédent peut manquer (30,8 p. 100 [3]) et les enfants sont apyrétiques au début de la maladie neurologique qui s'installe en moyenne 11 jours après l'infection [2, 13].

La maladie neurologique évolue en trois phases : une période d'extension des paralysies qui dure en moyenne 8 jours (de 1 à 30 jours) [17, 20, 23, 37], puis une période de plateau en moyenne de 11 jours où le déficit est stable. Le début de l'amélioration survient en moyenne 13 jours après le début des symptômes dans l'étude prospective de Korinthenberg [23]. La régression des signes se fait ensuite sur quelques semaines ou mois [35].

Le *début* est rapide, souvent marqué d'abord par des douleurs (34 à 55 p. 100) [8, 12, 23, 35] : myalgies, douleurs rachidiennes, paresthésies plus rarement. L'affection est révélée dans 18 à 80 p. 100 des cas par le déficit de la force musculaire entrainant un refus ou une instabilité à la marche [8, 12, 17, 23, 35]. Plus rarement l'atteinte des paires crâniennes (3-6 p. 100 [8, 23]) ou une ataxie (2 à 15 p. 100 [8, 12, 35]) seront révélatrices.

Le diagnostic peut donc être difficile à ce stade, surtout chez les plus jeunes enfants, la douleur représentant la principale plainte et précédant la faiblesse musculaire et l'aréflexie [27, 35].

À l'examen, le déficit musculaire est d'intensité et d'extension variables, l'abolition des réflexes ostéo-tendineux est précoce, surtout dans le territoire concerné mais souvent d'emblée généralisée. Il n'y a ni signe pyramidal, ni amyotrophie à ce stade. Il n'y a pas ou peu de troubles sensitifs objectifs. Il peut y avoir une rétention aiguë d'urines [23, 35].

Une surveillance attentive s'impose toujours pour surveiller l'extension des paralysies et dépister précocement l'atteinte respiratoire, les troubles de déglutition et les signes de dysautonomie qui mettent en jeu le pronostic vital.

La *phase d'état* est dominée par le déficit musculaire d'intensité variable, entrainant une perte de la marche dans 77 à 80 p. 100 des cas [3, 23, 35]. Dans la série prospective de Korinthenberg, 20 p. 100 des enfants conservent une marche autonome, 20 p. 100 marchent avec aide et 24 p. 100 n'ont pas de déficit aux membres supérieurs [23]. Le déficit est habituellement évalué en grades selon l'échelle clinique de Hughes (Tableau 16-IX) [15]. Classiquement le déficit apparaît en distal et s'étend de façon ascendante, mais il peut prédominer en proximal [8, 17]. L'aréflexie tendineuse est constante et souvent généralisée. Un trouble d'équilibre ou une ataxie peuvent être observés (jusque dans 44 p. 100 des cas [35]) consécutifs au déficit moteur proximal ou par atteinte des voies sensitives ou cérébelleuses.

L'atteinte respiratoire (30 p. 100 des cas de Korinthenberg) peut nécessiter une ventilation assistée dans 4 à 17 p. 100 [3, 17, 20, 23, 35] pendant en moyenne 20 à 28 jours [20, 23].

Les troubles de déglutition sont fréquents et nécessitent des mesures de surveillance et de traitement adaptées. L'atteinte des paires crâniennes est observée chez 15 à 55 p. 100 des patients [3, 17, 20, 23, 35] et comporte une atteinte bulbaire surtout (14 à 22 p. 100), une

TABLEAU 16-IX. – Grades de Hughes (1978).

1	Signes ou symptômes mineurs de neuropathie
2	Peut marcher 5 mètres sans assistance
3	Marche 5 mètres avec une aide
4	Pas de marche autonome, fauteuil roulant ou alité
5	Ventilation assistée
6	Décès

paralysie faciale (17 p. 100, la plus fréquente pour Koul : 45,2 p. 100) ou une atteinte d'autres nerfs crâniens (V, III, VI, XII [3, 17, 20]).

Les troubles sensitifs restent très fréquents et dominés par les douleurs (30 à 79 p. 100), paresthésies ou dysesthésies sont plus rares (18 à 23 p. 100) [3 12, 23, 35]. Un syndrome méningé est observé dans 30 p. 100 pour Koul [20].

Les signes de dysautonomie sont relativement fréquents : hypo- ou hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque avec un risque de bradycardie et de collapsus brutal, troubles de la sudation et troubles sphinctériens (7 à 26 p. 100, jusqu'à 51 p. 100 des cas dans la série prospective pédiatrique de Korinthenberg) [3, 12, 20, 23, 35].

Examens complémentaires

L'étude du LCR peut être normale au début. L'hyperprotéinorachie (0,23 à 8 g/l, en moyenne 0,89 g/l [20, 23]) très évocatrice apparaît entre le 2^{e} et le 10^{e} jour de la maladie (23 p. 100 dans la première semaine, 92 p. 100 ensuite [8]). Le profil protéique est normal ou objective un transsudat. Il n'y a en règle pas de réaction cellulaire d'où le terme de dissociation albumino-cytologique, retrouvée chez plus de 90 p. 100 des patients [8, 17, 20, 23]. Une réaction lymphocytaire modérée est parfois présente (< 60 éléments/mm^{3}, en moyenne 6) [20].

L'étude électromyographique (EMG) objective l'atteinte des nerfs périphériques et permet de distinguer les deux types principaux de SGB [2, 14]. En Europe, l'atteinte démyélinisante est de loin la plus fréquente (> 90 p. 100) [2], mais cette fréquence varie selon les pays dans les différentes séries publiées récemment : 26 p. 100 au Mexique [29], 44 p. 100 en Turquie [36], 53,8 p. 100 en Iran [3], 71 p. 100 au Portugal [27], 78 p. 100 à Taïwan [17], 87 p. 100 en Allemagne [23] et 100 p. 100 à Oman [20].

Dans les formes démyélinisantes, on peut observer : une franche diminution des vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrices (50 p. 100 dans la première semaine d'évolution, 84 p. 100 plus tard pour Delanoe), des blocs de conduction et une dispersion temporelle (58 p. 100 dans la première semaine puis 61 p. 100), une augmentation des latences distales (75 puis 92 p. 100), un retard ou une absence de l'onde F, du réflexe H ce qui serait un des signes les plus précoces (100 p. 100), une diminution de l'amplitude des potentiels d'action (chez 83 puis 100 p. 100), des VCN sensitives incalculables (jusqu'à 54 p. 100) avec diminution de l'amplitude des potentiels d'action (chez 61 p. 100), avec un tracé électromyographique pauvre voire avec des signes de dénervation [1, 12, 20].

Une inexcitabilité complète est parfois observée (dans 5 p. 100 des cas environ) ne permettant pas alors de préciser le type de l'atteinte nerveuse [20, 23].

L'examen EMG peut être normal au début de la maladie (5-11,2 p. 100) [3, 23, 27]. Il est cependant le plus souvent anormal même précocement mais l'atteinte étant hétérogène, la probabilité de trouver des anomalies augmente avec le nombre de nerfs et de muscles étudiés [12].

L'évolution des anomalies électrophysiologiques est en retard par rapport à la clinique : les VCN, les latences distales continuent de diminuer jusqu'à la 5^{e} semaine, bien après la stabilisation clinique. Les anomalies sont encore présentes chez plus d'un tiers des patients après 6 mois d'évolution. Chez l'enfant, les anomalies s'aggraveraient plus longtemps et seraient pour une part plus sévères mais s'amélioreraient ensuite plus vite que chez l'adulte [12].

L'étude virologique et bactériologique doit être réalisée par culture des selles et sérologies. Elle était positive dans 33 p. 100 des cas de Van Konigsveld [37], 55 p. 100 des cas de Korinthenberg [23] ; *Campylobacter jejuni*, CMV et mycoplasme sont les plus fréquemment impliqués [9, 23, 37].

Des autoanticorps antigangliosides, anti-GM1, GQ1b, GalNac-GD1a, GD1b, GT1a, etc., sont retrouvés chez 9 à 30 p. 100 des patients [2, 29, 34].

L'IRM médullaire, quand elle est réalisée, montre le plus souvent, après injection de gadolinium, une prise de contraste anormale au niveau du cône terminal de la moelle, de la queue de cheval ou des racines nerveuses lombaires. Cette anomalie peut s'associer à un épaississement local ou être isolée, sans anomalie morphologique et sans anomalie de signal avant injection en T1 et en T2 [6]. Elle n'est pas spécifique et peut être observée dans d'autres pathologies inflammatoires ou infiltrantes. La prise de contraste est parfois plus marquée sur les racines ventrales que dorsales, ce qui serait alors très évocateur du diagnostic de SGB [6]. Elle est rapportée sur des examens faits 8 à 15 jours après le début des symptômes et semble s'atténuer et disparaître dans l'évolution [10].

Diagnostic différentiel

Devant cette paralysie flasque d'installation rapide, il faut éliminer une atteinte médullaire (myélite aiguë transverse, compression médullaire) et l'IRM médullaire s'impose donc au moindre doute, notamment en cas de douleurs rachidiennes prononcées.

L'atteinte inflammatoire peut parfois toucher de façon simultanée les nerfs périphériques et la moelle et un tableau de polyradiculonévrite peut donc être associé à des signes de myélite, avec une rétention d'urine, un signe de Babinski par exemple ce qui peut compliquer le diagnostic et le pronostic [23, 26]. De même des signes d'atteinte centrale cérébrale, clinique ou d'imagerie, ont parfois été rapportés associés à un tableau de Guillain-Barré typique ou de Miller-Fisher (encéphalite de Bickerstaff) [4, 5].

D'autres diagnostics peuvent être discutés : une myosite ou dermatomyosite, une paralysie dyskaliémique, une porphyrie aiguë, une poliomyélite, une neuropathie toxique, la diphtérie, le botulisme, etc.

Enfin, malgré un tableau habituellement très caractéristique – au moins à la phase d'état –, le SGB a parfois une présentation atypique pouvant faire hésiter le diagnostic, surtout au début de l'évolution : 22 diagnostics différents évoqués initialement chez 21 des 50 patients de Cerisola-Cardoso [8].

Formes cliniques et maladies apparentées

Formes ataxiques

Elles sont fréquentes chez l'enfant, rapportées habituellement à une localisation proximale du déficit, parfois associées à un trouble de la sensibilité profonde. Leur évolution est souvent très bénigne.

Formes motrices pures

Caractérisées par l'absence de paresthésie et d'anomalie sensitive électrophysiologique, elles seraient de meilleur pronostic.

Formes sensitives pures

Elles sont rares, marquées par des paresthésies distales, un engourdissement, une aréflexie et peu de déficit de la force musculaire. L'atteinte prédomine sur les grosses fibres myélinisées.

Syndrome de Miller-Fisher

Décrit en 1956 par C. Miller-Fisher, ce syndrome est rare classiquement (5 p. 100) mais peut être plus fréquent en Asie et a été évalué à 25 p. 100 des cas de SGB dans une série japonaise [28]. Il est précédé d'une infection (82 p. 100), le plus souvent respiratoire. Il se caractérise par la triade ophtalmoplégie, ataxie et aréflexie tendineuse. La maladie débute par une diplopie ou par des troubles de la marche et s'étend en 6 jours en moyenne jusqu'à l'ophtalmoplégie externe complète (30 p. 100), une mydriase (42 p. 100), l'atteinte d'autres paires crâniennes (paralysie faciale : 32 p. 100), une ataxie sévère entravant la marche (30 p. 100), des troubles sensitifs : dysesthésies, déficit de la sensibilité proprioceptive surtout (76 p. 100) [28]. Les patients peuvent avoir un déficit moteur progressif associé et l'étude électrophysiologique montre une démyélinisation des nerfs périphériques [2]. L'imagerie peut montrer les mêmes anomalies que dans le SGB classique. Des anomalies centrales ont été également rapportées dans quelques cas (au niveau du tronc) ainsi qu'une atteinte des cordons postérieurs de la moelle [18]. Près de 90 p. 100 des patients ont des anticorps de type IgG antigangliosides anti-GQ1b [2, 13, 28].

L'évolution spontanée est simple dans la grande majorité des cas, avec reprise des activités antérieures 1 à 3 mois après le début de la maladie chez tous les patients de Mori [28].

Forme axonale aiguë motrice ou sensitivomotrice (AMAN, AMSAN)

Rares en Europe (5 p. 100 des cas pour Asbury), elles sont très fréquentes en Chine du Nord (deux tiers des cas) par exemple [2]. Elles représentent 11 p. 100 des cas de Korinthenberg, 35 p. 100 de Barzegar en Iran, 38 p. 100 des enfants mexicains, notamment en été, 56 p. 100 des cas de Tekgul en Turquie [3, 23, 29, 36].

Elles sont définies par des critères électrophysiologiques : diminution de l'amplitude des potentiels d'action sans diminution des vitesses de conduction nerveuse ou des latences distales. Il n'y a pas de bloc de conduction ni de dispersion temporelle. L'étude des nerfs sensitifs est normale pour les AMAN [29]. À l'EMG à l'aiguille, on peut observer des fibrillations et des ondes positives pointues au stade aigu.

Ces formes ont une sémiologie clinique identique aux atteintes démyélinisantes mais elles sont souvent plus graves [29], surtout pour les formes sensitivomotrices (AMSAN) avec des troubles végétatifs sévères (54 versus 10 p. 100 de ventilation assistée dans les AMSAN par rapport aux formes motrices pures), des troubles sensitifs (paresthésies), une atteinte des nerfs crâniens plus fréquente dans l'atteinte axonale par rapport aux formes démyélinisantes [36]. Les atteintes sensitivomotrices sont en fait essentiellement observées chez l'adulte [2]. Elles sont plus souvent précédées d'une diarrhée (32 versus 12 p. 100) et plus souvent associées aux infections à *Campylobacter jejuni* [29].

Des anticorps antigangliosides, surtout GM1 et GD1a, sont retrouvés plus fréquemment [2, 13, 29].

L'évolution est plus lente, avec une durée d'hospitalisation plus longue surtout dans les AMSAN, la récupération est plus lente mais les séquelles seraient identiques à 1 an au moins chez l'enfant. Le pronostic des formes axonales chez l'enfant pourrait ainsi être meilleur que chez l'adulte et non différent des atteintes démyélinisantes [23, 24, 36].

Neuropathologie et mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques seraient différents selon le type de l'atteinte axonale ou démyélinisante.

Atteinte démyélinisante de type AIDP

Elle est très comparable à celle de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), suggérant des mécanismes similaires comportant une activation des cellules T induisant une démyélinisation associée aux macrophages [14, 16]. Le tableau neuropathologique est marqué par une démyélinisation inflammatoire avec une infiltration lymphocytaire et de multiples macrophages. Les deux types de fibres motrices et sensitives sont atteints mais l'affection prédomine sur les racines, surtout motrices, et les plexus proximaux adjacents. Aux stades précoces, on a une atteinte des couches externes de la myéline, précédée d'une activation du complément tout le long des cellules de Schwann. On suppose que les macrophages, activés par les lymphocytes T, relarguent des médiateurs envahissant la membrane basale de la cellule de Schwann. Une autre hypothèse fait intervenir l'activation du complément par liaison anticorps sur les épitopes de la surface membranaire des cellules de Schwann. Cela entraîne ensuite la vacuolisation de la myéline, puis la phagocytose par les macrophages. Les lymphocytes apparaissent un peu plus tard dans l'évolution. L'atteinte axonale secondaire dépend de l'intensité de la réponse inflammatoire [2, 14].

Atteintes axonales

Elles sont caractérisées par des lésions axonales sévères sans atteinte inflammatoire. Les lésions portent d'abord sur les nœuds de Ranvier des axones moteurs. Un rôle majeur serait joué par l'immunité humorale et les autoanticorps (retrouvés avec une grande fréquence). Le mécanisme auto-immun serait déclenché par une parenté antigénique entre un élément extérieur (le *Campylobacter* par exemple) et les gangliosides membranaires. Ceux-ci sont présents dans les tissus nerveux périphériques notamment au niveau des nœuds de Ranvier. La liaison d'anticorps active le complément sur ces épitopes et peut entraîner un trouble de conduction, d'abord réversible

puis éventuellement irréversible, avec l'apparition de lésions ultrastructurales dans les axones. Le recrutement des macrophages accentue ensuite les lésions axonales [2, 13]. La meilleure régénération axonale chez l'enfant expliquerait le meilleur pronostic à cet âge [13].

Atteintes sensitivomotrices

Parmi celles-ci, l'atteinte primitive est plus largement distribuée sur les nœuds de Ranvier moteurs et sensitifs, mais la séquence pathologique est identique [2].

Syndrome de Miller-Fisher

Le mécanisme physiopathologique serait identique à celui des atteintes démyélinisantes [2] mais le nombre de cas étudiés est très faible en raison du bon pronostic habituel [14].

Campylobacter jejuni

Une infection récente à *Campylobacter jejuni* est retrouvée avec une fréquence variable selon les pays : 7,9 p. 100 des cas de la série prospective pédiatrique de Korinthenberg, dans 13 à 39 p. 100 des cas en Europe selon les études [9, 23, 29], jusqu'à 72 p. 100 en Chine chez l'enfant surtout [13]. Elle serait plus fréquente en cas de diarrhée antérieure (66 p. 100 contre 12 sans diarrhée) [9]. Mais dans deux tiers des cas on retrouve uniquement la notion d'une infection rhinopharyngée ou digestive.

L'infection à *Campylobacter jejuni* est associée à tous les types de GB même s'il y a une prédominance relative des atteintes axonales : 5/6 des formes axonales sont liées au *Campylobacter* mais aussi 29/148 atteintes démyélinisantes dans la série de Cornblath, et chez des enfants, 30 p. 100 des atteintes axonales mais aussi 18 p. 100 des atteintes démyélinisantes sont positives au *Campylobacter* [9, 29].

L'atteinte la plus fréquente est purement motrice. L'hyperprotéinorachie serait moins élevée [9]. L'évolution est classiquement plus sévère [2, 9].

L'association à des anticorps antigangliosides est plus fréquente [2, 9, 23], mais sans différence selon le type de GB ou la sévérité [29, 34].

Le *Campylobacter* peut être retrouvé par une culture des selles (25 p. 100) ou par sérologie, témoignant d'une infection récente chez 25 enfants, soit 15 AMAN (44 p. 100) et 10 AIDP (37 p. 100) [29]. Certains sérotypes de *Campylobacter jejuni* seraient particulièrement associés au SGB classique ou au syndrome de Miller-Fisher, alors qu'ils ne sont pas retrouvés dans les gastroentérites. La structure polysaccharidique de ces sérotypes est proche des gangliosides humains, suggérant l'hypothèse de parenté moléculaire favorisant la réactivité anticorps. Le polymorphisme génétique des *Campylobacter* pourrait déterminer ainsi la survenue d'un SGB et de son type [2, 13, 19, 29, 34]. Un autre aspect est celui de la réponse de l'hôte et de son statut génétique immunitaire [2, 7, 14].

Autres agents infectieux

D'autres agents infectieux peuvent être en cause.

De nombreux virus, le CMV en particulier (13 p. 100 dans l'étude pédiatrique de Schessl), mais aussi EBV (2 p. 100 pour Cornblath), VZV, VIH, et plus rarement hépatite, coxsackie, influenzae A et B, rougeole, rubéole, oreillons, des entérovirus, mais aussi des bactéries (*Mycoplasma pneumoniae*) (9,5 p. 100 pour Schessl) ont été mis en cause dans le déclenchement du processus pathologique [9, 17, 34, 35]. Un tableau de SGB peut survenir au cours d'une maladie de Lyme [38].

Des vaccins (8/95 dans la série de Korinthenberg) ont également été incriminés sans qu'une relation causale soit réellement établie le plus souvent [13, 23].

Anticorps antigangliosides

Des anticorps anti-GM1 peuvent être retrouvés dans tous les types de SGB mais beaucoup plus fréquemment dans les formes axonales que démyélinisantes, y compris chez l'enfant. Ils sont aussi beaucoup plus fréquemment observés en association aux infections à *Campylobacter jejuni*.

Certains anticorps antigangliosides sont retrouvés de façon relativement spécifique dans des formes particulières de SGB. Le meilleur exemple est l'association Miller-Fisher et IgG anti-GQ1b, retrouvée chez 90 p. 100 des patients. Ce ganglioside particulier est présent dans les nerfs oculomoteurs, ce qui pourrait expliquer la symptomatologie.

Un autre exemple est celui de l'association des anticorps anti-GD1a avec les AMAN [2]. Une association a également été suggérée entre anti-GalNAc-GD1a et déficit distal.

Ces anticorps, directement ou par l'activation du complément, léseraient des canaux ioniques provoquant la maladie [2, 14, 34].

Évolution

L'évolution est en règle favorable : 90 à 95 p. 100 des enfants récupèrent complètement en 6 à 12 mois [23, 35]. La durée d'hospitalisation est très variable de 5 à 116 jours pour Koul (en moyenne 20,4 jours ; 11,2 jours pour Hung contre 28,6 chez les adultes) [17, 20]. La récupération de la marche est observée en 27 jours en moyenne pour Korinthenberg [23]. La guérison complète est obtenue en 45 à 282 jours (en moyenne 73) pour Koul [20].

La mortalité est faible (< 3 p. 100) grâce à la réanimation, elle est due aux troubles respiratoires ou neurovégétatifs [3, 20, 27].

Les séquelles sont essentiellement motrices : 5 à 10 p. 100 des cas à 2 ans d'évolution [17, 20]. Elles consistent surtout en des troubles moteurs : chute du pied, difficultés de coordination ou fatigabilité (chez 19 p. 100 des enfants de Korinthenberg), mais des troubles sensitifs sont également signalés : douleurs, engourdissements, dysesthésies (dans 8 p. 100 des cas pour Korinthenberg) au terme du suivi [23]. Chez l'adulte, la maladie est généralement plus grave avec un risque plus élevé de décès (5 p. 100), une évolution plus longue, des séquelles plus fréquentes et plus sévères (15-30 p. 100) [2, 9, 13, 17, 37].

Les facteurs de mauvais pronostic les plus fréquemment signalés sont la rapidité de la phase d'extension, l'intensité du déficit maximal (existence d'une quadriplégie au 10e jour de la maladie, nécessité de ventilation, atteinte des nerfs crâniens), l'inexcitabilité nerveuse à l'EMG [1, 2, 16, 22, 30]. La diminution d'amplitude des potentiels d'action, l'atteinte axonale, la notion de

diarrhée, l'infection à *Campylobacter*, critères souvent cités comme de mauvais pronostic chez l'adulte [2], ne le seraient pas chez l'enfant [1, 23, 24, 36].

Risque de rechute : des rechutes précoces sont surtout observées depuis l'utilisation de l'immunothérapie. Elles surviennent dans les 2 à 3 semaines suivant le traitement (6 à 21 jours après le début de l'amélioration, en moyenne 11,8 jours), avec une fréquence moyenne de 4 à 11,9 p. 100 [16, 20], que ce soit après un traitement par plasmaphérèse ou par immunoglobulines [16]. Elles réagissent habituellement bien à la reprise de celui-ci [2, 13, 20]. Elles semblent plus fréquentes dans les « protocoles courts » de traitement par gammaglobulines [22]. Ces rechutes semblent liées au mécanisme d'action et à la demi-vie des veinoglobulines [20].

En cas de rechute au delà de 4 semaines, il peut s'agir d'une forme chronique de SGB.

Récidive : des récidives de SGB peuvent survenir avec une très faible fréquence, après des délais parfois très longs : 2-5 p. 100 des cas après un intervalle de quelques mois à plus de 10 ans [11, 23].

Traitement

Le traitement est avant tout symptomatique [2] : nursing, kinésithérapie, surveillance attentive pour dépister et traiter les complications. L'hospitalisation s'impose tant que la récupération n'est pas amorcée, la surveillance et le traitement de réanimation, avec une ventilation assistée si besoin, sont nécessaires en cas de troubles respiratoires, de la déglutition ou de troubles neurovégétatifs, notamment une instabilité cardiovasculaire, une arythmie et la rétention urinaire [23, 35].

Le traitement des douleurs peut être prioritaire : il fait appel aux antalgiques standard, aux opiacés si besoin, aux antiépileptiques (qui se sont montrés, dans plusieurs études chez l'adulte, aussi efficaces et mieux tolérés que les opiacés) dans les douleurs neuropathiques surtout [25, 35].

L'alimentation doit être contrôlée, surtout en cas d'atteinte bulbaire entraînant fatigabilité et difficultés d'absorption, pour limiter l'amyotrophie et la dénutrition.

Les traitements spécifiques visent à diminuer la réponse immunitaire [16]. Chez l'adulte, l'efficacité des échanges plasmatiques a été démontrée par plusieurs études collaboratives : les plasmaphérèses améliorent l'état fonctionnel à 4 semaines et à 1 an, diminuent la durée d'évolution, d'hospitalisation, les troubles respiratoires et les séquelles. L'efficacité est plus grande quand le traitement est précoce (< 2 semaines après le début des symptômes). D'autres études ont montré l'équivalence ou la supériorité des immunoglobulines par rapport aux plasmaphérèses. L'association des deux traitements n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. À l'inverse, les corticostéroïdes initialement utilisés n'ont pas montré d'efficacité significative (par voie orale ou intraveineuse), voire, pour certaines études, un effet délétère sauf peut-être par voie intraveineuse et avant les immunoglobulines [16]. Chez l'enfant, les différentes séries publiées (portant souvent sur de petits nombres) vont dans le même sens de l'efficacité du traitement, en termes de raccourcissement de la durée d'hospitalisation, de la sévérité et de la durée de la maladie [20, 22, 35].

En pratique, les indications des échanges plasmatiques sont limitées par la lourdeur de cette thérapeutique qui reste cependant habituellement bien tolérée (risque d'effet secondaire grave évalué à 4 p. 100). Les modalités pratiques optimales restent incertaines [16]. Les immunoglobulines sont employées selon différents protocoles (0,4 g/kg/j pendant 5 jours, 1 g/kg/j pendant 2 jours) [20]. Les effets secondaires du traitement par immunoglobulines sont fréquents mais habituellement bénins : réactions allergiques, fièvre, méningite aseptique, céphalées, nausées, leucopénie, protéinurie (18 à 20 p. 100) [22]. Les premiers signes de récupération sont observés 1 à 21 jours (en moyenne 5,8 jours) après le traitement [20].

L'indication du traitement est généralement retenue dans les formes graves (définies par une perte de la marche autonome, une atteinte bulbaire ou respiratoire avec nécessité de ventilation). En revanche, elle reste discutée dans les formes plus légères (avec marche conservée) et surtout en pédiatrie, certains préférant se limiter au traitement symptomatique en raison de l'évolution spontanément favorable dans la grande majorité des cas et du risque accru de rechutes après traitement [16, 20, 22]. Les indications et les modalités du traitement sont identiques dans les atteintes démyélinisantes ou axonales. Il n'existe pas d'étude randomisée pour le traitement des syndromes de Miller-Fisher et ils sont traités comme les autres [31].

POLYRADICULONÉVRITES INFLAMMATOIRES SUBAIGUËS OU CHRONIQUES (CIDP)

Beaucoup plus rares que le SGB, elles s'en distinguent essentiellement par leur mode de début, l'évolution et le pronostic. Leur origine inflammatoire est suggérée par l'existence d'infiltrats inflammatoires à la biopsie.

L'installation de la maladie se fait en moins de 4 semaines dans le SGB, en plus de 2 mois dans les formes chroniques (CIDP). Dans les cas où l'atteinte s'étend en 4 à 8 semaines, on parlera d'atteintes subaiguës [32]. Les caractéristiques de la maladie chez l'enfant sont très comparables à celles de l'adulte [21].

Symptomatologie

La maladie débute à un âge moyen de 10 ans (2 à 14 ans) avec deux pics de fréquence : autour de 3 ans et chez l'adolescent de 13-14 ans [21]. Elle est souvent précédée d'une infection respiratoire ou intestinale (11/21, 23 p. 100) [21, 33].

Elle s'installe sur plusieurs semaines ou mois (4 semaines à 2 ans, en moyenne 2 mois). Elle peut être subaiguë, plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte (7/21 cas, 11/13 cas dans deux études pédiatriques récentes) [21, 33].

Les signes moteurs sont au premier plan : déficit moteur des membres inférieurs ou troubles de la marche (100 p. 100) avec dans l'évolution une perte de la marche chez 12/21 patients [21]. Douleurs ou paresthésies peuvent être associées (54 p. 100). L'atteinte des paires crâniennes est rare : parésie faciale, troubles de la déglutition (3 cas), diplopie (2 cas) [21, 33]. Il n'y a pas de troubles respiratoires (aucune ventilation assistée) et pas de décès.

Le déficit prédomine au niveau des muscles distaux des membres inférieurs, avec une aréflexie [21, 32, 33].

Il existe une dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire, sans synthèse intrathécale d'immunoglobulines ni profil oligoclonal en électrophorèse en particulier chez l'enfant [21].

L'examen électrophysiologique montre un ralentissement des VCN motrices et sensitives, une augmentation des latences distales et des blocs de conduction. Les potentiels d'action sont d'amplitude diminuée, polyphasiques et prolongés.

L'IRM est normale ou montre une prise de contraste de la queue de cheval ou de la moelle.

La biopsie nerveuse montre des aspects de démyélinisation-remyélinisation, habituellement associés à des infiltrats inflammatoires (infiltration de cellules mononucléaires).

La recherche d'autoanticorps, antigangliosides GM1, anti-sulfatides ou autre peut être positive [21, 33].

Évolution

Le profil évolutif est éminemment variable et tous les intermédiaires existent entre des formes monophasiques d'évolution courte évoluant favorablement après quelques semaines, ou au contraire des formes d'évolution beaucoup plus prolongée, soit progressive (12 patients dans la série de Korinthenberg avec éventuellement fluctuation des symptômes liés aux traitements), soit surtout évoluant avec une alternance de rémissions et de rechutes (1 à 10 rechutes) (10/13, 9/21 patients avec pour 6 une évolution secondairement chronique) [21, 32]. Les rechutes surviennent 2 à 36 mois (médiane 17 mois) après les symptômes précédents [21]. Le handicap maximal est atteint à des moments variables de la maladie, que l'évolution soit monophasique ou non. La durée d'évolution est variable, de 6 semaines à 3 ans dans les formes monophasiques, de 1 à 8 ans dans les formes à rechute [21].

L'évolution peut se faire vers une récupération définitive et totale ou vers un déficit chronique. Au terme du suivi dans l'étude de Korinthenberg, un seul patient a un handicap sévère (marche avec aide), deux ont une gêne modérée à la marche, tous les autres sont asymptomatiques ou présentent des séquelles mineures (avec ou sans traitement). De même, 2/13 patients de Rossignol seulement gardent des séquelles modérées. Le pronostic chez l'enfant semble donc différent de ce qui est observé chez l'adulte [21, 33]. Il n'y a pas de facteur pronostique reconnu, ni l'âge, ni la durée d'installation de la maladie notamment, même si certaines études suggèrent un plus mauvais pronostic dans les formes d'installation plus lente et supérieure à 3 mois [21].

Diagnostic différentiel

Devant une polyradiculonévrite d'installation progressive, on discute essentiellement un SGB et une neuropathie héréditaire. Le SGB sera éliminé en raison de l'aspect évolutif. À la recherche d'une neuropathie héréditaire, l'examen clinique et électrophysiologique des parents doit être systématique. La découverte de mutations dans les gènes des protéines de la myéline dans des formes considérées comme inflammatoires doit rendre prudent et peut justifier une étude génétique, y compris en cas de corticosensibilité.

Il faut également éliminer une encéphaloneuropathie métabolique où la neuropathie peut parfois précéder l'atteinte centrale (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, etc.), ce qui justifie parfois la réalisation d'une IRM cérébrale et d'études métaboliques.

Plus rarement des neuropathies acquises seront discutées : neuropathies toxiques aux métaux lourds (plomb, arsenic, thallium), neuropathies iatrogènes (vincristine, isoniazide), neuropathies par carence vitaminique ou liées à une maladie chronique (insuffisance rénale, diabète), exceptionnelles chez l'enfant.

Traitement

Chez l'adulte, les études randomisées ont démontré l'efficacité de trois types de traitement avec une amélioration chez plus de 60 p. 100 des patients : les corticoïdes, les immunoglobulines et les échanges plasmatiques. Chez l'enfant, de telles études sont impossibles en raison du petit nombre de patients, mais les observations rapportées vont dans le même sens.

Les *corticoïdes* sont classiquement utilisés de première intention (chez 11 des 21 patients de Korinthenberg, efficaces chez 8) [21] avec un risque de corticodépendance et le problème des complications iatrogènes. Ils sont donnés à la dose de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone pendant 4 semaines avec une diminution et un arrêt progressif après stabilisation et rémission. Des corticoïdes en bolus intraveineux ont également été proposés [33].

Les *immunoglobulines* sont maintenant souvent préférées en première intention (12/21 cas, efficaces chez 10), à la dose de 2 g/kg en 2 à 5 jours. Un traitement d'entretien peut être nécessaire pour prévenir ou traiter les rechutes avec des injections toutes les 3-6 semaines à des doses souvent plus faibles.

Les *échanges plasmatiques* ont été utilisés, en cas de résistance aux corticoïdes et à l'azathioprine surtout. En cas d'efficacité, ils peuvent être répétés en traitement d'entretien toutes les 2 à 4 semaines.

L'azathioprine est habituellement proposée en seconde intention après échec des corticoïdes ou corticodépendance (6/9 positifs). Cyclophosphamide, ciclosporine A et interféron, mycophénolate mofétil, rituximab, tacrolimus ont également été essayés [33].

En pratique, la corticothérapie est encore souvent utilisée en première intention, en raison de son efficacité, du coût des immunoglobulines et de la lourdeur des échanges plasmatiques. En cas de corticorésistance ou dépendance, les immunoglobulines, les immunosuppresseurs ou les échanges plasmatiques sont proposés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ammache Z, Afifi AK, Brown CK, Kimura J. Childhood Guillain-Barré syndrome : clinical and electrophysiologic features predictive of outcome. J Child Neurol, 2001, *16* : 477- 483.
2. Asbury AK. New concepts of Guillain-Barré syndrome. J Child Neurol, 2000, *15* : 183-191.
3. Barzegar M, Dastgiri S, Karegarmaher MH, Varshochiani A. Epidemiology of childhood Guillain-Barre syndrome in the north west of Iran. BMC Neurol, 2007, *7* : 22.

4. Bernard G, Riou E, Rosenblath B et al. Simultaneous Guillain-Barré syndrome and acute disseminated encephalomyelitis in the pediatric population. J Child Neurol, 2008, *23* : 752-757.
5. Bradshaw DY, Jones HR. Pseudomeningoencephalitic presentation of pediatric Guillain-Barré syndrome. J Child Neurol, 2001, *16* : 505-508.
6. Byun WM, Park WK, Park BH et al. Guillain-Barré syndrome : MR imaging findings of the spine in eight patients. Radiology, 1998, *208* : 137-141.
7. Caporale CM, Papola F, Fioroni MA et al. Susceptibility to Guillain-Barré syndrome is associated to polymorphisms of CD1 genes. J Neuroimmunol, 2006, *177* : 112-118.
8. Cerisola-Cardoso A, Capote-Moreira G, Scavone-Mauro C. Guillain-Barré syndrome in paediatrics. Different forms of presentation and difficulties involved in reaching an early diagnosis. Rev Neurol, 2007, *44* : 725-732.
9. Cornblath DR, Swan AV, Hughes RAC, Toyka KV, and the Plasma exchange/sandoglobulin Guillain-Barré syndrome trial Group. Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome. Neurology, 2001, *56* : 758-765.
10. Coskun A, Kumandas S, Paç A et al. Childhood Guillain-Barré syndrome. MR imaging in diagnosis and follow-up. Acta Radiol, 2003, *44* : 230-235.
11. Das A, Kalita J, Misra UK. Recurrent Guillain-Barré syndrome. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2004, *44* : 95-102.
12. Delanoe C, Sebire G, Landrieu P et al. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children : clinical electrodiagnostic studies. Ann Neurol, 1998, *44* : 350-356.
13. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. Lancet, 1998, *352* : 635-641.
14. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet, 2005, *366* : 1653-1666.
15. Hughes RA, Newsom-David J, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisone in acute polyneuropathy. Lancet, 1978, *2* : 750-753.
16. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome : a systematic review. Brain, 2007, *130* : 2245-2257.
17. Hung PL, Chang WN, Huang LT et al. A clinical and electrophysiologic survey of childhood Guillain-Barré syndrome. Pediatr Neurol, 2004, *30* : 86-91.
18. Inoue N, Ichimura H, Goto S et al. MR imaging findings of spinal posterior column involvement in a case of Miller Fisher syndrome. AJNR, 2004, *25* : 645-648.
19. Koga M, Takahashi M, Masuda M et al. Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. Neurology, 2005, *65* : 1376-1381.
20. Koul R, Chacko A, Ahmed R et al. Ten-year prospective study (clinical spectrum) of childhood Guillain-Barré syndrome in the arabian peninsula : comparison of outcome in patients in the pre- and post-intravenous immunoglobulin eras. J Child Neurol, 2003, *18* : 767-771.
21. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. Neuropediatrics, 1999, *30* : 190-196.
22. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatement of childhood Guillain-Barré syndrome : a randomized trial. Pediatrics, 2005, *116* : 8-14.
23. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome : a prospective multicentre study. Neuropediatrics, 2007, *38* : 10-17.
24. Lee JH, Sung IY, Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome. J Paediatr Child Health, 2008, *44* : 449-454.
25. McDouall SF, Tasker RC. Are anticonvulsants a satisfactory alternative to opiate analgesia in patients experiencing pain with Guillain-Barré syndrome. Arch Dis Child, 2004, *89* : 686-687.
26. Martens-le Bouar H, Korinthenberg R. Polyradiculoneuritis with myelitis : a rare differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Neuropediatrics 2002, *33* : 93-96.
27. Monteiro JP, Fonseca S, Proenca J et al. Pediatric Guillain Barré syndrome. Experience in the neuropediatric Unit of a Portuguese hospital. Rev Neurol, 2006, *42* : 144-149.
28. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology, 2001, *56* : 1104-1106.
29. Nachamkin I, Barbosa PA, Ung H et al. Patterns of Guillain-Barré syndrome in children : results from a Mexican population. Neurology, 2007, *69* : 1665-1671.
30. Ortiz Corredor F. Factors affecting prognosis en childhood Guillain-Barré syndrome. Rev Neurol, 2004, *38* : 518-523.
31. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev, 2007, *1* : CD004761.
32. Rodriguez-Casero MV, Shield LK, Kornberg AJ. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. Neurology, 2005, *64* : 1786-1788.
33. Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N et al. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. Pediatr Neurol, 2007, *36* : 88-94.
34. Schessl J, Koga M, Funakoshi K et al. Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome. Arch Dis Child, 2007, *92* : 48-52.
35. Sladky JT. Guillain-Barré syndrome in children. J Child Neurol, 2004, *19* : 191-200.
36. Tegkul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. Pediatr Neurol, 2003, *28* : 295-299.
37. Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PI et al. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. Neurology, 2000, *54* : 620-625.
38. Wizniewska M, Szmaglinska H, Kozubski W. Guillain-Barré syndrome in a course of early cutaneous type of Lyme borreliosis : diagnostic and therapeutic difficulties. Neurol Neurochir Pol, 2005, *39* : 412-416.

MYÉLOPATHIES AIGUËS DE L'ENFANT

M.-A. BARTHEZ

Les myélopathies aiguës sont des affections rares, on compte 1 400 nouveaux cas par an aux États-Unis dont 20 p. 100 chez des patients de moins de 18 ans [18]. Elles sont caractérisées par une atteinte motrice et sensitive de la moelle épinière. L'atteinte de la moelle survient de façon aiguë, elle est habituellement complète et bilatérale, réalisant une « myélite » ou « myélopathie aiguë transverse », mais peut aussi être incomplète, asymétrique voire unilatérale. Elle évolue habituellement d'un seul tenant.

Sous le terme de myélopathie, on inclut les myélites théoriquement de mécanisme inflammatoire et auto-immun et les myélopathies d'autres origines : vasculaires, toxiques et postradique notamment. Les myélites peuvent être infectieuses, « para- » ou « post- » infectieuses (par mécanisme auto-immun), ou inflammatoires. Elles peuvent être isolées, souvent « idiopathiques » ou survenir dans le cadre d'une affection caractérisée : sclérose en plaques (SEP) et collagénoses notamment.

Le diagnostic suppose l'élimination préalable d'une pathologie compressive (tumorale ou vasculaire).

SÉMIOLOGIE

Les myélopathies aiguës concernent également les garçons et les filles et il n'y a pas d'âge de prédilection malgré une tendance à une répartition bimodale : avant 3 ans et après 5 ans, avec une augmentation de la fréquence avec l'âge [18]. Une prééminence saisonnière est rapportée par quelques auteurs [8, 13]. L'atteinte médullaire est souvent précédée par une infection sans gravité (47 p. 100) : fièvre, syndrome inflammatoire, infection ORL, syndrome grippal, gastroentérite, plus rarement une maladie virale identifiée. Le délai entre les signes infectieux et l'atteinte médullaire est de 11 ± 10 jours. Un antécédent de vaccination ou d'injection pour désensibilisation est retrouvé dans le mois précédent les symptômes dans 28 p. 100 des cas de Pidcock. Un traumatisme mineur est parfois rapporté (13 p. 100), en moyenne 8 jours avant le début des symptômes neurologiques [18].

Le début est souvent brutal marqué par des troubles sensitifs (91 p. 100), un déficit moteur (89 p. 100), des troubles urinaires (85 p. 100), des douleurs (75 à 88 p. 100) [5, 18]. Les douleurs sont lombaires ou localisées aux membres inférieurs.

La phase d'état est atteinte en quelques heures à 3 semaines (48 heures en moyenne) [18, 25], dominée par la paraplégie. Plus rarement une tétraplégie entraine un risque d'atteinte respiratoire pouvant nécessiter une aide ventilatoire [8, 12]. L'atteinte est bilatérale mais peut être asymétrique [8], voire partielle. L'intensité du déficit moteur est variable, de la faiblesse musculaire à l'effort au déficit complet réalisant une paraplégie flasque ; 89 p. 100 des patients de Pidcock avaient perdu la marche ou nécessitaient une ventilation assistée au stade aigu [18]. Il apparaît secondairement un syndrome pyramidal avec une hyperréflexie et un signe de Babinski plus rarement présent d'emblée [11]. L'atteinte des paires crâniennes est possible. Il peut y avoir un syndrome méningé. Les troubles de la sensibilité superficielle sont fréquents, la sensibilité profonde est plus rarement atteinte. Le niveau supérieur de l'atteinte sensitive est habituellement clairement individualisable, et surtout thoracique (53 à 80 p. 100) ou cervical (25 p. 100), plus rarement lombaire (5 p. 100) ou sacré (3 p. 100). Il est parfois difficile à déterminer (14 p. 100) [11, 18]. Il peut être ascendant pendant les premiers jours [11]. Les troubles sensitifs comportent des dysesthésies (23/38) et un engourdissement (27/38) parfois associés, qui peuvent persister dans l'évolution (chez 54 et 75 p. 100 des patients) [18]. Les troubles vésico-sphinctériens sont constants. La rétention aiguë d'urine peut être inaugurale et les troubles sphinctériens peuvent rester isolés (9 p. 100) plusieurs jours (jusqu'à 15 jours) et dominer largement le tableau, entraînant alors un risque de retard diagnostique [9]. Une incontinence est fréquente à la phase d'état, par impériosité mictionnelle, associée à une pollakiurie, ou par rétention chronique et mictions par regorgement avec le risque infectieux inhérent. Une sonde urinaire est nécessaire dans 82 p. 100 des cas au stade aigu [18]. L'insuffisance sphinctérienne est plus rare. Les troubles anorectaux sont peu mentionnés spontanément et doivent être recherchés : incontinence anale, besoin et défécation impérieux, constipation surtout qui peut entretenir et aggraver les troubles urinaires [13]. La durée de cette phase d'état est très variable, de 1 semaine en moyenne jusqu'à 12 semaines [5, 8, 11].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'*IRM médullaire* est systématique et doit être faite en urgence. Elle permet tout d'abord d'éliminer une compression médullaire et une malformation artérioveineuse. Dans les myélites aiguës transverses, l'IRM est anormale dans 50 à 94 p. 100 des cas [5, 11, 18]. On observe typiquement une lésion en hypersignal T2 (89 p. 100), iso- ou hyposignal T1 (38 p. 100), associée à un élargissement de la moelle. L'hypersignal atteint plus des deux tiers de la surface de la moelle. La lésion s'étend sur plusieurs segments (6 en moyenne), dans la région cervicale (50 p. 100) ou thoracique (40 p. 100), atteignant parfois le cône médullaire, avec une prise de contraste (74 p. 100) périphérique ponctuée, irrégulière, moins étendue [1, 18]. Une prise de contraste méningée et radiculaire peut apparaître mais souvent peu marquée. Elle est généralement unifocale (89 p. 100 dans la série de Pidcock, 68 p. 100 des cas adultes) [18, 25]. Les prises de contraste sont multifocales chez un patient et atteignent la totalité de la moelle chez un autre [18]. L'IRM peut être normale (2/38) [18], ou montrer seulement une grosse moelle pouvant poser un problème diagnostique [1, 25]. Un rétrécissement localisé ou étendu du cordon médullaire, parfois avec un hyposignal en T2, peut être observé, habituellement à un stade plus tardif, évoquant un aspect séquellaire d'atrophie médullaire et de leucomalacie, plus fréquent en cas de séquelles [11, 25].

L'*IRM cérébrale* aura un intérêt dans le bilan d'extension des lésions, à visée pronostique et pour rechercher des arguments de SEP.

La *ponction lombaire* est anormale dans 50 à 71 p. 100 des cas [5, 11, 18], avec une hypercellulorachie à prédominance de lymphocytes (50 p. 100, avec en moyenne 136 ± 67 cellules) et/ou hyperprotéinorachie (48 p. 100, en moyenne 1,73 g ± 0,75 dans la série de Pidcok). L'étude du profil protéique du liquide céphalorachidien peut montrer quelquefois une augmentation de l'index IgG et un aspect oligoclonal (< 5 p. 100) [18]. Une ponction lombaire normale, surtout si elle est précoce, n'élimine pas le diagnostic. Il peut être utile dans ce cas de la répéter après quelques jours d'évolution.

La *recherche d'une cause infectieuse*, notamment virale, par examen direct, sérologies ou PCR, est rarement positive surtout dans le LCR [8, 11].

Parmi les *explorations neurophysiologiques*, les potentiels évoqués somesthésiques par stimulation du nerf médian ou tibial sont altérés, les potentiels visuels ont un intérêt dans la recherche de critères de SEP et de neuromyélite optique, les potentiels auditifs sont normaux. Les potentiels moteurs ne sont pas étudiés en routine. L'électromyogramme, l'étude des vitesses de conduction nerveuse ont un intérêt pour différencier l'atteinte centrale d'une atteinte périphérique : vitesses de conduction normales, amplitude des potentiels d'action diminuée évoquant l'atteinte de la corne antérieure, augmentation de la latence ou absence de l'onde F signant l'atteinte radiculaire, potentiels d'action sensitifs absents ou diminués indiquant une

atteinte du nerf périphérique plutôt qu'une atteinte médullaire. À l'inverse, des potentiels d'action nerveux sensitifs normaux contrastant avec des latences augmentées ou une absence de réponse des potentiels évoqués somesthésiques signent une atteinte centrale [11].

Les *explorations uro-sphinctériennes* comprennent l'échographie vésico-rénale au stade aigu pour contrôler la vidange vésicale. Les explorations urodynamiques ont pour intérêt d'analyser et de surveiller le dysfonctionnement vésico-sphinctérien au stade aigu comme à la phase de séquelles. Elles montrent une hyperactivité vésicale et une dyssynergie vésico-sphintérienne plus ou moins associée [9].

La *recherche d'autoanticorps* doit faire partie du bilan systématique : anticorps anti-NMO, antiphospholipides, anticardiolipides, anticorps anti-ADN, antinucléaires, anti-Ro, anti-SSA et facteur rhumatoïde [11].

L'*augmentation des protéines* 14-3-3 et NSE (*neuron-specific-enolase*) dans le LCR refléterait l'étendue de l'atteinte neuronale et axonale et leurs dosages seraient donc des marqueurs pronostiques intéressants dans l'avenir. Des marqueurs inflammatoires tels que l'interleukine 6 pourraient dans l'avenir guider les traitements neuroprotecteurs (élévation de l'IL-6 dans le LCR liée au pronostic) [19].

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET ÉTIOLOGIES

Les mécanismes expliquant l'atteinte médullaire sont principalement inflammatoires ou ischémiques et dépendent de l'agent causal.

Parmi les *myélites* ou *myélopathies d'origine inflammatoire ou infectieuse*, on distingue classiquement les myélites de mécanisme para- et post-infectieux qui sont les plus fréquentes chez l'enfant [11, 19], les myélites par infection directe de la moelle et les myélites survenant dans un contexte de maladie démyélinisante du SNC ou de maladie auto-immune, spécialement les collagénoses.

L'étiologie précise des formes para- ou post-infectieuses n'est retrouvée que dans 10 à 20 p. 100 des cas. Il s'agit de causes virales : virus herpès (HSV-1, HSV-2, HHV-6, VZV), Epstein-Barr, CMV, VIH, coxsackies, entérovirus, échovirus, virus de l'hépatite A et E, rubéole, virus de la chorioméningite lymphocytaire, adénovirus, VRS, grippe, rougeole, oreillons. Les causes bactériennes sont encore plus rares : mycoplasme, *Borrelia* (maladie de Lyme) [4], *Yersinia*, *Chlamydia*, mycobactéries, ou parasitaires : bilharziose, cysticercose, *Toxocara*, toxoplasmoses chez des patients immunodéprimés (VIH). L'atteinte infectieuse directe (virale, bactérienne ou parasitaire), rare, peut être suspectée si la culture virale ou la PCR sont positives dans le LCR, ou s'il existe une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques à un taux croissant [11]. Les myélites compliquant une méningite bactérienne sont rares et le mécanisme en serait une vascularite. Le pronostic est plus sévère. Une myélite peut survenir après une vaccination (polio, ROR, hépatite B, DTC, grippe, varicelle, variole, encéphalite japonaise, *Haemophilus*) ou après un traitement de désensibilisation [11, 18].

Un mécanisme auto-immun comparable à celui des encéphalites post-infectieuses est le plus souvent mis en cause dans ces étiologies. Il n'y a pas d'atteinte directe du neurone mais plutôt une cascade d'événements conduisant à une réaction lymphocytaire dirigée contre les constituants de la myéline des faisceaux médullaires centraux. Cependant, un mécanisme ischémique artériel ou veineux pourrait aussi être en cause par vasculopathie, directement due aux complexes antigène-anticorps responsables de foyer de nécrose, avec une démyélinisation secondaire [11, 25].

Les *atteintes médullaires démyélinisantes inflammatoires* s'intègrent dans différents tableaux : myélite aiguë, encéphalomyélite aiguë disséminée, sclérose en plaques et neuromyélite optique, tableaux dont les limites sont incertaines et qui tous peuvent comporter ou être révélés par une atteinte médullaire mais dont le pronostic et le traitement sont différents.

L'encéphalomyélite aiguë disséminée se caractérise par une atteinte cérébrale multifocale caractéristique en IRM, parfois associée à une atteinte médullaire. Elle atteint plutôt les plus jeunes enfants et évolue théoriquement d'un seul tenant (*voir* chapitre 431).

Dans la sclérose en plaques, l'atteinte médullaire est rarement isolée et révélatrice, elle est alors souvent incomplète ou partielle et s'accompagne d'un aspect oligoclonal du LCR et d'anomalies de signal de la substance blanche à l'étage cérébral. Quand l'IRM médullaire est anormale, l'atteinte est habituellement peu étendue (touchant moins de 2 segments), multifocale, asymétrique et périphérique (atteignant moins de 50 p. 100 du cordon médullaire) avec une prise de contraste au centre de la lésion [25]. En cas de myélite aiguë partielle avec une IRM cérébrale normale, le risque de SEP a été évalué récemment à moins de 10 p. 100 avec 61 mois de suivi [21] ; il serait encore plus faible en cas de myélite étendue. Parmi 168 enfants avec un diagnostic de SEP finalement retenu après un suivi de 2,9 ans, 2 seulement étaient considérés initialement comme ayant une myélite transverse isolée [15].

La neuromyélite optique (NMO) ou syndrome de Devic associe myélite et névrite optique. L'atteinte médullaire et celle des nerfs optiques peuvent être simultanées ou se succéder dans le temps. Le LCR ne montre ni aspect oligoclonal ni synthèse locale d'anticorps. L'IRM médullaire montre des anomalies de signal médullaire (hypointense en T1, hyperintense en T2) classiquement étendues sur plus de trois niveaux consécutifs (contrairement aux SEP) non distinguables des atteintes idiopathiques [29]. À l'inverse, l'IRM cérébrale est habituellement normale.

Des anticorps anti-NMO ont été retrouvés dans le syndrome de Devic chez l'enfant comme chez l'adulte dans une proportion importante de cas : 47 p. 100 des NMO et 78 p. 100 des NMO récidivantes, alors qu'ils sont absents dans les SEP, selon une étude récente chez l'enfant [3]. Ils peuvent également être présents dans les formes récidivantes de myélites étendues ou de névrites optiques, qui constituent peut-être des formes localisées de neuromyélite optique [3, 19]. Lors d'un premier épisode de myélite étendue idiopathique, 38 p. 100 des patients ont des anticorps NMO et 56 p. 100 d'entre eux auront une rechute dans l'année (myélitique ou optique). Aucun des patients séronégatifs n'a eu de rechute malgré une plus grande durée de suivi [29]. Le traitement devrait ici comporter une cortico-

thérapie puis des immunosuppresseurs (azathioprine). Le pronostic serait meilleur que chez l'adulte, avec des récidives plus rares (9 sur 17) et moins de séquelles neurologiques au moins à court terme (3 ans) [3].

Une myélopathie peut être associée à un *lupus systémique* ou à *d'autres affections auto-immunes* comme le syndrome des anticorps antiphospholipides ou anticardiolipides (ACA). L'atteinte médullaire semble corrélée à la présence d'anticorps antiphospholipides mais peut survenir en leur absence [23, 28]. Elle peut survenir précocement dans l'évolution y compris lorsque le patient est par ailleurs asymptomatique, voire rarement révéler l'affection. Elle est encore plus rare chez l'enfant mais des observations sont rapportées à partir de 2 ans. Le tableau clinique est peu différent d'une myélite post-infectieuse, mais la fièvre est plus fréquente. Le LCR est normal ou évoque un phénomène inflammatoire avec pléiocytose, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. L'atteinte médullaire se manifeste en IRM par un élargissement médullaire associé à des anomalies de signal avec ou sans prise de contraste, lésions plus ou moins étendues ou multifocales et pouvant disparaître ou évoluer vers l'apparition de lésions atrophiques ou de zones kystiques nécrotiques. L'apparition d'une atrophie serait liée à une récupération seulement partielle. Le pronostic est réservé et pourrait dépendre de la précocité des mesures thérapeutiques (corticoïdes et cyclophosphamide) [28].

Selon les cas, des lésions de mécanismes différents pourraient être en cause. Des thromboses artérielles et veineuses peuvent être associées aux anticardiolipides, par interaction des ACA avec l'activité des différents composants du système d'hémostase. Les symptômes pourraient résulter d'une vasculopathie thrombotique avec nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux médullaires sans phénomène inflammatoire. Les examens anatomopathologiques montrent les lésions vasculaires prédominantes avec une infiltration lymphocytaire périvasculaire et une myélomalacie. Dans d'autres cas, il y a peu ou pas de lésions vasculaires et une démyélinisation extensive avec perte axonale et gliale [11, 28].

La myélite atopique est rapportée surtout au Japon et chez des jeunes adultes ; un seul cas occidental a été retrouvé, observé chez un enfant de 5 ans [17, 24]. Elle se caractérise par l'association d'une myélite à une dermite atopique. La symptomatologie est surtout sensitive, d'intensité modérée, le LCR est normal, en IRM l'atteinte est cervicale, limitée, plutôt de topographie postérieure, prenant ou non le contraste. Il y a une augmentation des IgE sériques et des anticorps anti-IgE spécifiques des dermatophagoïdes. L'évolution est subaiguë, lente, elle peut être améliorée par les plasmaphérèses qui semblent plus efficaces que la corticothérapie [17].

Les *causes ischémiques* sont surtout décrites chez l'adulte. Embolies, thromboses, rétrécissement artériel, hypotension, stase veineuse chronique avec une ischémie chronique peuvent être mis en causes. Chez l'enfant, outre les ischémies médullaires postinfectieuses, une ischémie médullaire peut être une complication d'un traumatisme obstétrical, d'une intervention chirurgicale (pour coarctation de l'aorte notamment) [27]. On peut en rapprocher une observation récente de myélite transverse après anesthésie épidurale [14]. Un infarctus médullaire peut survenir dans le syndrome des antiphospholipides ou par embolie à partir du nucleus pulposus discal intervertébral à évoquer en cas d'atteinte cervicale, très sévère, aiguë, d'évolution particulièrement défavorable [11, 30]. Une embolie peut être en cause dans certains cas particuliers, par exemple un accident de plongée. L'ischémie aiguë se caractérise par un début très brutal des symptômes (installation < 4 heures). L'atteinte en IRM est plus focale et partielle, correspondant à un territoire vasculaire (artère spinale antérieure).

Les *myélopathies après traitements anticancéreux* chimiothérapiques ou radiothérapiques (myélite radique) ont un pronostic réservé. Les traitements incriminés sont le méthotrexate, la cytarabine, le thiotépa en intraveineux à hautes doses ou en intrathécal et l'irradiation médullaire. Le mécanisme est vasculaire ou par myélopathie nécrosantes avec destruction de la myéline et des axones par atteinte des oligodendrocytes ou progéniteurs gliaux (sans atteinte vasculaire évidente). Il y a une augmentation de la protéine basique de la myéline. L'atteinte est parfois très postérieure à la radiothérapie (1 mois à 13 ans) [2].

En l'absence de cause identifiée, on parlera de *myélite* ou *myélopathie aiguë transverse idiopathique*. Les critères diagnostiques des séries publiées jusque là sont très variables d'une série à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles [8]. Le *Tranverse acute myelitis consortium working group* a proposé en 2002 des critères diagnostiques précis de myélite aiguë transverse idiopathique (Tableau 16-X) [26]. Selon une étude récente

TABLEAU 16-X. – Critères diagnostiques de myélite aiguë transverse idiopathique proposés par le *Tranverse acute myelitis consortium working group* en 2002 [26].

Critères d'inclusion
Déficit sensitif, moteur et troubles sphinctériens attribuables à une atteinte médullaire
Signes et symptômes cliniques bilatéraux, pas nécessairement symétriques
Niveau sensitif clinique clairement défini
Exclusion d'une compression médullaire extra-axiale par imagerie neuroradiologique
En cas d'inflammation médullaire, définie par : – une pléiocytose du LCR *ou* – une augmentation de l'index IgG *ou* – une prise de contraste au gadolinium à l'IRM – si besoin en répétant les examens, 2 à 7 jours après le début des symptômes
Se développant en 4 heures à 21 jours après le début des symptômes
Critères d'exclusion
Antécédent d'irradiation spinale dans les 10 années précédentes
Répartition du déficit en faveur d'une thrombose de l'artère spinale antérieure
Arguments radiologiques en faveur d'une malformation vasculaire
Données cliniques ou biologiques en faveur d'une maladie de système (sarcoïdose, Behçet, Sjögren, lupus…)
Signes cliniques d'atteinte infectieuse du SNC par syphilis, Lyme, VIH, HTLV-1, mycoplasme, autres infections virales (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, entérovirus)
Anomalies de l'IRM cérébrale évoquant une SEP
Antécédent de signe clinique de névrite optique

appliquant ces critères chez des patients adultes, la fréquence des myélites aiguës transverses idiopathiques serait de 15,6 p. 100 de l'ensemble des myélites [7]. Il est vraisemblable que cette fréquence est beaucoup plus élevée chez l'enfant.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL (Figure 16-18)

Une *compression médullaire* peut entraîner un tableau proche de la myélopathie et doit être systématiquement recherchée par l'IRM médullaire en urgence. La compression est souvent d'origine tumorale, par tumeur médullaire ou extramédullaire (gliome, neuroblastome, neurofibrome, tumeur osseuse). Elle peut aussi être due à un hématome ou à une lésion kystique [1, 25]. La symptomatologie est progressive dans les atteintes tumorales, elle peut être aiguë dans les hématomes ou les kystes. La raideur rachidienne et des douleurs rachidiennes sont plus fréquentes. Le contexte infectieux manque. L'IRM fera le diagnostic. Un traitement chirurgical peut être nécessaire en urgence pour lever la compression. Les troubles de l'hémostase sont responsables d'un tableau de myélopathie par le biais d'une compression médullaire.

Parmi les *malformations vasculaires*, les malformations artérioveineuses (MAV) extramédullaires sont les plus fréquentes, responsables de 60 à 80 p. 100 des accidents ischémiques médullaires. Les MAV intramédullaires sont plus rares et sévères en raison des difficultés d'exérèse et

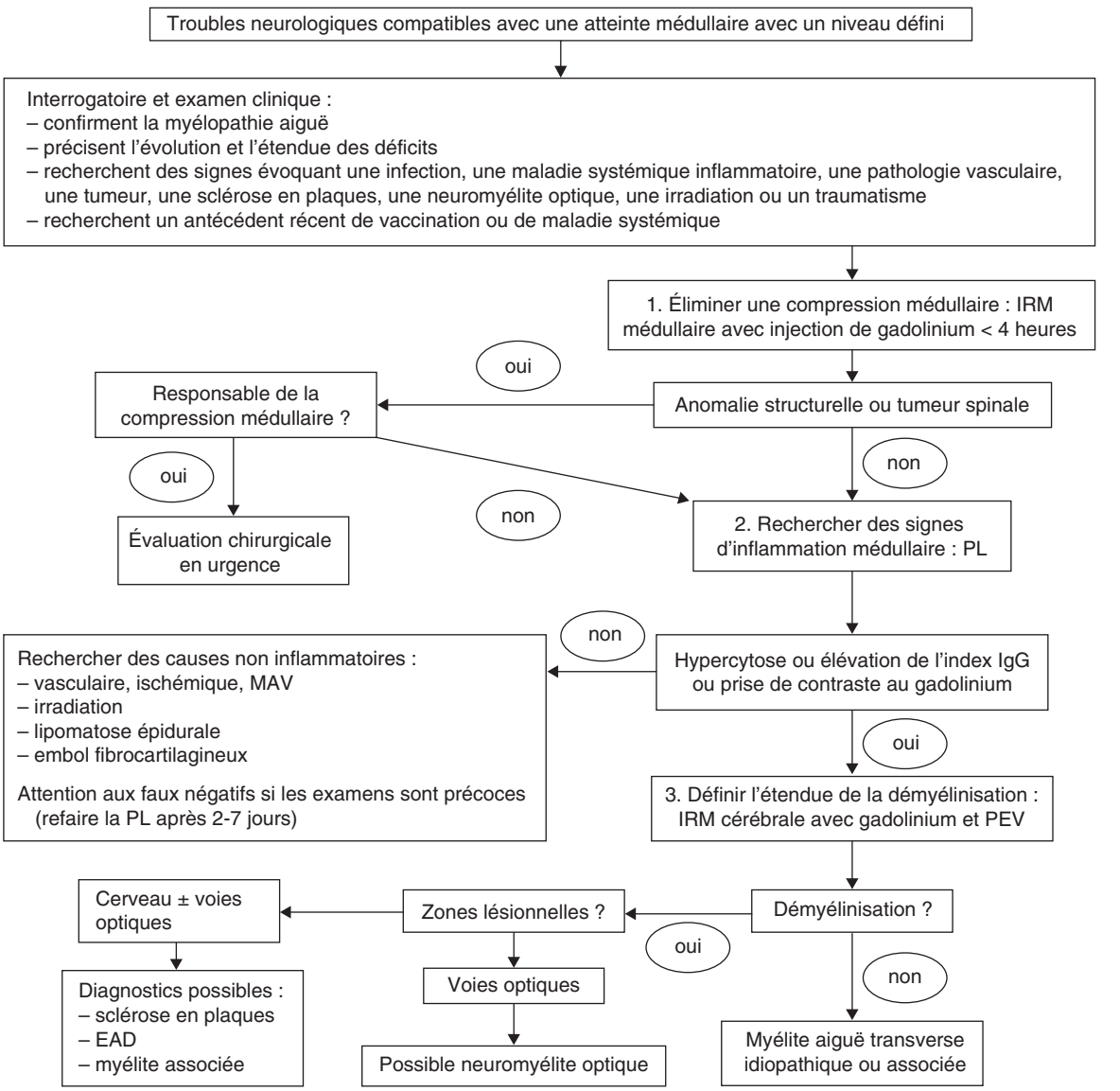


FIGURE 16-18. – Conduite à tenir devant une myélopathie (adapté de [19]). PL : ponction lombaire ; PEV : potentiels évoqués visuels.

du risque d'hématomyélie par rupture. Le début est brutal ou par à-coups, les douleurs rachidiennes fréquentes et les troubles de sensibilité inauguraux. Une hémorragie méningée doit conduire à l'IRM en urgence et aux explorations vasculaires neuroradiologiques (angio-MR, artériographie) avec traitement par embolisation de première intention. Le pronostic est meilleur que précédemment évalué, même après hémorragie [20].

Il peut aussi s'agir de cavernome intramédullaire (5 p. 100 des lésions intraspinales) responsable d'une symptomatologie à début aigu par hémorragie intramédullaire ou lentement progressive par microhémorragies et réactions gliales adjacentes. Le diagnostic est porté sur l'aspect caractéristique en IRM. Le traitement est chirurgical et arrête au moins la progression des troubles [10].

Un *syndrome de Guillain et Barré* peut être suspecté devant une paralysie flasque d'installation progressive mais, dans ce cas, il n'y a habituellement pas de niveau sensitif et pas de troubles sphinctériens. Les explorations neurophysiologiques, l'étude du LCR, l'IRM médullaire peuvent aider à trancher dans les cas difficiles (formes de « transition » avec atteinte myéloradiculaire notamment) [11, 25].

TRAITEMENT

Le traitement est bien sûr symptomatique : ventilation assistée si nécessaire, soins de nursing, traitements des troubles vésico-sphinctériens (anticholinergiques, alpha-bloquants, sondages intermittents) et rééducation kinésithérapique. La précocité de la prise en charge des troubles urinaires influerait sur le pronostic [13].

Les corticoïdes sont le traitement de référence, en bolus (Solumédrol® 400 mg à 1 g/m^2/j pendant 3 à 5 jours), souvent suivis d'une corticothérapie par voie orale transitoire (prednisolone 2-4 mg/kg/j, dexaméthasone 0,3-1 mg/kg/j). Plusieurs études rétrospectives ou par comparaison à des groupes « historiques » vont dans le sens de leur efficacité en termes de raccourcissement de durée de la maladie (récupération d'une marche autonome en 23 jours versus 97) ou de diminution du nombre de séquelles (récupération complète dans 80 versus 10 p. 100 des cas) [6, 12, 22]. D'autres ne démontrent pas de bénéfice, mais il s'agit d'études rétrospectives selon des protocoles différents de traitement [8, 11, 16, 18].

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être proposés dans les myélites idiopathiques en cas de non-réponse aux corticoïdes ou de récidive, notamment chez l'adulte [7]. Ils sont surtout proposés dans les myélites non idiopathiques : azathioprine, rituximab dans les neuromyélites optiques, immunomodulateurs (interféron, acétate de glatiramer) en cas de SEP [19], cyclophosphamide dans les myélites lupiques [28] ; gammaglobulines et plasmaphérèses sont proposées dans les myélites atopiques [17].

ÉVOLUTION

La récupération débute entre 2 et 17 jours après les premiers symptômes, elle se fait principalement pendant les 3 premiers mois mais peut s'étaler sur plusieurs mois voire années [5, 8, 11, 18]. Les séquelles sont constituées de signes moteurs, sensitifs ou vésico-sphinctériens : paraparésie, déficit sensitif, impériosité mictionnelle, pollakiurie dans les formes modérées, paraplégie spastique et incontinence sphinctérienne dans les formes sévères. L'évolution des troubles sphinctériens est habituellement associée à la récupération motrice mais peut être plus lente [5]. Le décès peut survenir (2 cas dans la série de Pidcock) par insuffisance respiratoire par atteinte cervicale haute [18].

De façon schématique, l'évolution est favorable et compatible avec une vie normale dans 44 p. 100 des cas, il persiste des troubles modérés dans 33 p. 100 des cas et des séquelles sévères dans 23 p. 100 [11]. L'évolution peut être meilleure chez l'enfant avec 56 p. 100 de résultats normaux ou bons contre 37 p. 100 chez l'adulte [8]. Dans la série de Defresne, avec un suivi moyen de 7 ans, du point de vue moteur, 50 p. 100 sont normaux, 13 p. 100 ont des séquelles motrices légères, 24 p. 100 modérés, 13 p. 100 sévères. En ce qui concerne les fonctions sphinctériennes 33 p. 100 sont normaux, 66 p. 100 ont des séquelles modérées à sévères. Au total, 31 p. 100 sont normaux, 25 p. 100 ont des troubles minimes, 44 p. 100 des séquelles modérées à sévères [5]. Dans la série de Pidcock qui s'intéresse particulièrement à l'évolution avec l'aide d'une échelle de mesure fonctionnelle des activités de vie quotidienne, avec un suivi moyen de 8 ans, la marche est possible pour 36 p. 100 des patients de façon autonome et pour 21 p. 100 avec aide. L'indépendance fonctionnelle est obtenue dans 46 p. 100 pour les sphincters et 67 p. 100 pour l'autonomie motrice (marche ou déplacement en fauteuil roulant manuel). À l'inverse, 24 p. 100 restent totalement dépendants du point de vue sphinctérien et 3 p. 100 le sont pour les déplacements [18].

Parmi les facteurs de pronostic habituellement considérés comme défavorables, l'intensité du déficit moteur (paraplégie complète, nécessité de ventilation assistée) est le plus souvent mentionnée, à l'inverse la rapidité de récupération apparaît être un facteur de bon pronostic [5, 18]. L'âge plus précoce (< 3 ans), la présence d'un syndrome pyramidal, l'installation rapide des troubles en moins de 24 heures sont également signalés par certains mais non retrouvés par d'autres [5, 8, 16, 18]. Le niveau et l'extension de la lésion en T2 en IRM, la notion d'hypointensité en T1 semblent liés à un mauvais pronostic fonctionnel [18]. Le délai avant le diagnostic et les modalités du traitement pourraient aussi intervenir, mais cela n'est pas retrouvé par tous [5, 16, 18]. Le pronostic des troubles sphinctériens apparaît lié à l'intensité du déficit moteur initial [18], il serait meilleur en cas de récupération motrice précoce [13]. Cependant des troubles sphinctériens urinaires peuvent persister même en cas de récupération motrice complète [9].

Le risque de récidive de myélite est connu de longue date, il est rare, dépendant probablement de l'âge des patients, des critères diagnostiques retenus, de la durée de surveillance : 2/47 patients de la série de Pidcock (42 ayant une évolution monophasique) [18].

BIBLIOGRAPHIE

1. Andronikou S, Albuquerque-Jonathan G, Wilmshurst J, Hewlett R. MRI findings in acute idiopathic transverse myelopathy in children. Pediatr Radiol, 2003, *33* : 624-629.
2. Antunes NL, Wolden S, Souweidane MM et al. Radiation myelitis in a 5-year-old girl. J Child Neurol, 2002, *17* : 217-219.
3. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. Neurology, 2008, *70* : 344-352.
4. Blanc F, Frolelich S, Vuillemet F et al. Myélite aiguë et maladie de Lyme. Rev Neurol (Paris), 2007, *163* : 1039-1047.
5. Defresne P, Meyer L, Tardieu et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psy, 2001, *71* : 272-274.
6. Defresne P, Hollenberg H, Husson B et al. Acute transverse myelitis in children : clinical course and prognostic factors. J Child Neurol, 2003, *18* : 401-406.
7. De Seze J, Lancin C, Lebrun et al. Idiopathic acute transverse myelitis : application of the recent diagnostic criteria. Neurology, 2005, *65* : 1950-1953.
8. Dunne K, Hopkins IJ, Shield LK. Acute transverse myelopathy in childhood. Dev Med Child Neurol, 1986, *28* : 198-204.
9. Ganesan V, Borzyskowski M. Characteristics and course of urinary tract dysfunction after acute transverse myelitis in childhood. Dev Med Child Neurol, 2001, *43* : 473-475.
10. Jallo GI, Freed D, Zareck M et al. Clinical presentation and optimal management for intramedullary cavernous malformations. Neurosurg Focus, 2006, *21* : e10.
11. Knebusch M, Strassburg HM, Reiners K. Acute transverse myelitis in childhood : nine cases and review of the literature. Dev Med Child Neurol, 1998, *40* : 631-639.
12. Lahat E, Pillar G, Ravid S et al. Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. Pediatr Neurol, 1998, *19* : 279-282.
13. Leroy-Malherbe V, Sebire G, Hollenberg H et al. Troubles sphinctériens de la myélopathie aiguë transverse de l'enfant. Aspects diagnostiques, pronostiques, rééducatifs. Arch Pédiatr, 1998, *5* : 497-502.
14. Martinez-Garcia E, Pelaez E, Roman JC, Perez-Gallardo A. Transverse myelitis following general and epidural anaesthesia in a paediatric patient. Anaesthesia, 2005, *60* : 921-923.
15. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood : prognostic factors for multiple sclerosis and disability. J Pediatr, 2004, *144* : 246-252.
16. Miyazawa R, Ikeuchi Y, Tomomasa T et al. Determinants of prognosis of acute transverse myelitis in children. Pediatr Int, 2003, *45* : 512-516.
17. Murai H, Arahata H, Osoegawa M et al. Effect of immunotherapy in myelitis with atopic diathesis. J Neurol Sci, 2004, *227* : 39-47.
18. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford T et al. Acute transverse myelitis in childhood. Center-based analysis of 47 cases. Neurology, 2007, *68* : 1474-1480.
19. Pittock S, Lucchinetti C. Inflammatory transverse myelitis : evolving concepts. Curr Opinion Neurol, 2006, *19* : 362-368.
20. Rodesh G, Lasjaunias P. Spinal cord arteriovenous shunts : from imaging to management. Eur J Radiol, 2003, *46* : 221-232.
21. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging : transition rate to clinically definite multiple sclerosis. Mult Scler, 2005, *11* : 373-377.
22. Sebire G, Hollenberg H, Meyer L et al. High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. Arch Dis Child, 1997, *76* : 167-168.
23. Shaharao V, Bartakke S, Muranjan et al. Recurrent acute transverse myelopathy : association with antiphospholipid antibody syndrome. Indian J Pediatr, 2004, *71* : 559-561.
24. Taddeucci G, Bonuccelli A, Polacco P. Acute myelitis in a child : current hypotheses. Pediatr Neurol, 2006, *35* : 430-432.
25. Tartaglino LM, Croul SE, Flanders AE et al. Idiopathic acute transverse myelitis : MR imaging findings. Radiology, 1996, *201* : 661-669.
26. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology, 2002, *59* : 499-505.
27. Vanhulle C, Durand I, Tron P. Paraplégie par ischémie médullaire après cure chirurgicale d'une coarctation de l'aorte. Arch Pediatr, 1998, *5* : 633-636.
28. Vieira JP, Ortet O, Barata D et al. Lupus myelopathy in a child. Pediatr Neurol, 2002, *27* : 303-306.
29. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol, 2006, *59* : 566-569.
30. Wilmshurst JM, Walker MC, Pohl KRE. Rapid onset transverse mylitis in adolescence : implications for pathogenesis and prognosis. Arch Dis Child, 1999, *80* : 137-142.

SCLÉROSE EN PLAQUES

Y. MIKAELOFF, K. DEIVA et M. TARDIEU

La sclérose en plaques (SEP) de l'enfance est une maladie rare comparée à la SEP de l'adulte. Des questions importantes restaient en suspens jusqu'à récemment. Quelle proportion de patients ayant eu un premier épisode de démyélinisation du système nerveux central (SNC) durant l'enfance récidive-t-elle (selon les critères diagnostiques cliniques objectifs de SEP) ? Quels sont les facteurs de risque de récidive ? Quels sont les facteurs environnementaux pouvant déclencher cette maladie ? Comment évaluer les thérapeutiques disponibles pour ces enfants ? Cette revue a pour but de faire le point sur ces questions dont les réponses ont été en partie données par l'utilisation de méthodes épidémiologiques appliquées au champ de la neuropédiatrie.

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Répartition dans le monde

Des cas de SEP débutant dans l'enfance ont été rapportés dans de nombreux pays [5], avec une différence géographique concernant le niveau de risque de survenue de la SEP [23]. Ainsi, la SEP est plus rare dans les régions tropicales et plus fréquente dans les régions tempérées. Les zones de haute prévalence de la SEP (> 30/100 000 habitants, selon les études réalisées chez l'adulte) regroupent le nord de l'Europe et des États-Unis, le Canada, le sud de l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Les zones de prévalence moyenne (5-30/100 000 habitants) incluent le sud de l'Europe et des États-Unis, le nord de l'Australie. Les zones de prévalence basse (< 5/100 000 habitants) sont représentées par l'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud. Cependant, la prévalence peut être parfois mal estimée dans certai-

nes régions selon les méthodes et les critères de diagnostic utilisés [23].

Les études de migration de patients ayant eu une SEP à l'âge l'adulte ont montré que les sujets ayant migré durant l'enfance acquièrent le risque de survenue de SEP de leur région d'adoption [23]. Les données concernant l'âge de la migration suggèrent que le risque de la maladie est établi durant les deux premières décennies de la vie. Les enfants nés de parents immigrés ont un risque de SEP identique à ceux nés de la population locale. Ce changement rapide du risque au bout de la première génération suggère la participation de facteurs environnementaux dans la genèse de la SEP.

Facteurs de risques environnementaux

Infections

Une séroconversion contre le virus Epstein-Barr (EBV) a été notée chez plus de 85 p. 100 des enfants ayant une SEP. Cette fréquence est significativement élevée par rapport aux 40 à 60 p. 100 de séropositivité observée chez des enfants de même âge et en bonne santé [1, 5, 35]. Des études épidémiologiques (cas-témoins, cohortes) ont aussi montré que le risque de SEP est plus important chez les sujets ayant présenté une mononucléose infectieuse [1, 23]. Par ailleurs, le rôle de l'EBV dans la physiopathologie de la SEP est biologiquement plausible [23].

Les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle ont également été considérés comme des agents possibles de la SEP. Plusieurs études épidémiologiques n'ont pas trouvé d'argument suggérant que la rougeole, la rubéole ou les oreillons aient été plus fréquents parmi les patients atteints de SEP [23]. Les études concernant la varicelle ont montré le plus souvent l'absence de relation entre la fréquence de ces infections et la SEP, avec cependant des problèmes méthodologiques concernant la validation de l'exposition.

Dans des études récentes, l'analyse de la séroconversion contre d'autres agents infectieux fréquents de l'enfance, incluant le parvovirus B19, le virus herpès simplex et le CMV, n'a pas montré de différence entre les enfants ayant une SEP et les enfants témoins de même âge [1]. De même, aucune différence n'a été trouvée entre les enfants ayant une SEP et les enfants témoins en ce qui concerne la réponse sérologique vis-à-vis des agents pathogènes contre lesquels les enfants pourraient être vaccinés (rougeole, oreillons, rubéole et coqueluche) [3]. Il n'existe pas de preuves solides concernant l'association de la SEP avec *Chlamydia pneumoniae* dans les études épidémiologiques réalisées chez l'adulte comme chez l'enfant [23].

Certaines limites dans ces études sont cependant importantes à noter. En effet, les analyses sérologiques d'une exposition ancienne à un agent pathogène ne prennent souvent pas en compte la chronologie des événements (la SEP aurait pu survenir avant l'infection), la gravité de l'infection ou les caractéristiques de la réponse immunitaire. De plus, des résultats contradictoires ont été obtenus en ce qui concerne l'effet de l'âge d'exposition aux maladies infectieuses quant à la survenue de la SEP. Ainsi, une étude cas-témoins réalisée par un groupe d'étude italien a montré que les patients souffrant de SEP ont été plus souvent exposés à au moins une maladie infectieuse de l'enfance après l'âge de 6 ans (par exemple la rougeole, la varicelle, les oreillons, la rubéole) [*odds ratio* (OR) 1,52 ; intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,05-2,20] [23] alors que d'autres études n'ont pas confirmé ce résultat.

Vaccinations

Plusieurs études ont évalué la possibilité d'une association entre l'augmentation du risque de survenue d'une SEP chez l'adulte et l'immunisation par le vaccin recombinant contre l'hépatite B (HB). La plupart n'ont montré aucune augmentation significative de l'incidence de la SEP à court (dans les 2 premiers mois) ou long terme (> 1 an) après la vaccination dans les études de cohortes ou de cas-témoins [27]. Cependant, Hernan et coll. ont rapporté une augmentation significative du risque de SEP (multiplié par 3) dans les 3 ans après la vaccination [19].

Chez les enfants, nous avons réalisé une première étude pour évaluer si la vaccination contre l'hépatite B après un premier épisode de démyélinisation inflammatoire aiguë du SNC augmentait les risques d'évolution vers une SEP [26]. Les informations concernant la vaccination ont été confirmées par les pages de vaccination du carnet de santé. Une analyse de l'exposition au vaccin en fonction du temps chez ces patients a été utilisée pour étudier le risque de survenue d'un deuxième épisode, donc d'une SEP, après vaccination (contre l'hépatite B et le tétanos) en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels. Le risque (*hazard ratio*, HR) de récidive dans les 3 premières années de la vaccination HB était de 0,78 (0,32-1,89) et celui de récidive à n'importe quel moment du suivi de 1,09 (0,53-2,24). Ces résultats suggèrent que la vaccination contre l'hépatite B après un premier épisode de démyélinisation du SNC dans l'enfance n'augmente pas le risque d'évolution vers une SEP [26].

La possibilité de survenue d'une SEP après la vaccination HB a été ensuite étudiée dans une étude cas-témoins en population générale qui a pris en compte des périodes de risque prolongées [27]. Les patients ayant une SEP, survenant avant l'âge de 16 ans en France entre 1994 et 2003 inclus dans la cohorte Kidsep, ont été étudiés. Ils ont été appariés avec des témoins, en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine géographique. Les informations concernant la vaccination ont été confirmées par le carnet de santé. La fréquence de vaccination HB dans les 3 ans avant la date index (date de survenue de la maladie) était de 32 p. 100 à la fois pour les cas et les témoins. Une augmentation de risque d'un premier épisode de SEP associé à une vaccination HB n'a pas été mise en évidence dans les 3 premières années (OR ajusté : 1,03 ; IC 95 % : 0,62-1,69), ni dans les 6 mois ou à n'importe quel moment depuis la naissance, ainsi qu'en prenant en compte le nombre d'injections. D'autres investigations sur le risque de survenue de tous premiers épisodes de démyélinisation aiguë inflammatoire du SNC chez l'enfant, prenant en compte également les marques de vaccins, sont actuellement en cours [28].

Tabagisme passif

La possibilité d'un lien entre le tabagisme actif et la survenue d'une SEP secondaire a été suggérée chez l'adulte [20] et a été très peu étudiée. Pour répondre à la question du rôle du tabagisme passif chez l'enfant, une étude cas-témoins en population général a été conduite [30]. L'information concernant le tabagisme parental des cas et des témoins a été recueillie par un questionnaire standardisé. L'exposition au tabagisme parental a été notée chez 62,0 p. 100 des cas et 45,1 p. 100 des témoins. Le risque (approché par l'OR ajusté) d'une première poussée de SEP associée à une exposition au tabagisme parentale à domicile était de 2,12 (IC 95 % : 1,43-3,15). La stratification sur l'âge a montré que cette augmentation de risque est liée de façon significative (OR ajusté : 2,49, 1,53-4,08) à une plus longue durée d'exposition chez les enfants plus âgés (au-delà de 10 ans d'âge à la date index de début de la maladie) que chez les enfants plus jeunes.

Études génétiques

La SEP est une maladie multifactorielle dans laquelle plusieurs facteurs environnementaux vont probablement interagir chez un sujet génétiquement prédisposé et entraîner la maladie [14]. Des antécédents familiaux de SEP ont été rapportés chez 6 à 8 p. 100 des patients ayant une SEP de l'enfance [5, 25]. Les membres des familles des sujets atteints ont des risques plus importants de développer la maladie que la population générale. Les demi-frères ou sœurs des enfants atteints ont la moitié du risque des vrais frères et sœurs de développer la maladie, alors que les frères et sœurs adoptés ont le même risque que celui de la population générale. Ces résultats suggèrent que les facteurs génétiques interviennent de façon certaine dans le risque individuel de la survenue de la maladie. Le niveau de concordance est supérieur pour les jumeaux monozygotes (~30 p. 100) que pour les jumeaux dizygotes (~5 p. 100), mais reste bien inférieur à 100 p. 100, indiquant que la génétique seule ne peut expliquer la survenue de la maladie [14].

Études immunologiques

La SEP est considérée comme une maladie auto-immune à médiation cellulaire du SNC [10]. Les preuves soutenant l'hypothèse de l'auto-immunité sont : 1) les sujets atteints sont principalement de sexe féminin comme dans la plupart des maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé ; 2) une baisse transitoire de l'activité de la maladie pendant la grossesse qui est un état d'immunosuppression relative [8] ; 3) l'association avec d'autres maladies auto-immunes à la fois chez le sujet atteint et les membres de la famille ; 4) l'association avec l'expression d'un type d'HLA [14] ; 5) les similarités avec l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle expérimental animal de la SEP ; 6) la présence des autoanticorps contre les antigènes de la myéline dans le sérum et le LCR. Malgré toutes ces preuves, les thérapies immunomodulatrices ont eu un impact modeste sur l'évolution de la maladie. Au cours de l'évolution de la maladie, une dégénérescence axonale progressive peut faire suite à la démyélinisation chronique, suggérant que la SEP est aussi une maladie neurodégénérative [14].

CLINIQUE

Présentation clinique

Dans la cohorte Kidsep, 197 enfants ont présenté une SEP de l'enfance. L'âge médian de la survenue de la première poussée (A1) est de 11,9 ans (extrêmes : 2-16 ans ; moyenne ± SD : 11,3 ± 3,8 ans) [25]. La première poussée est survenue avant l'âge de 6 ans chez 27 enfants (14 p. 100) et avant l'âge de 10 ans chez 59 enfants (30 p. 100). Le temps médian entre A1 et la deuxième poussée (A2) est de 7,8 mois (extrême : 1-111 mois ; moyenne ± DS : 15,5 ± 20,5 mois).

Le sex-ratio dépend de l'âge de début. En effet, celui-ci est à 1 si l'âge de survenue est inférieur à 10 ans, et une prédominance féminine a été notée si l'âge est supérieur à 10 ans. Les raisons de l'augmentation de la prépondérance féminine à l'adolescence restent encore incertaines et de nombreuses hypothèses ont été avancées telles que l'effet des hormones sur le risque de survenue de la SEP ou une influence génétique spécifique du sexe sur la réaction immunitaire [5].

Signes cliniques (Tableau 16-XI)

La présentation clinique (première poussée, A1) est polysymptomatique (plus d'un symptôme) chez 46 p. 100 des patients : 65 p. 100 ont une atteinte des voies longues, 37 p. 100 une rhombencéphalite, 34 p. 100 une névrite optique rétrobulbaire (NORB), 15 p. 100 une altération de l'état de conscience et 7 p. 100 une myélite transverse. Le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) a été porté initialement chez 29 p. 100 de ces enfants [32].

Les patients de plus ou de moins de 10 ans lors de la survenue de la SEP ont des caractéristiques significativement différentes. En effet, la survenue d'une infection le mois précédant A1 est plus fréquente chez les enfants de moins de 10 ans que chez ceux qui ont plus de 10 ans (41 versus 20 p. 100). Une altération

TABLEAU 16-XI. – Caractéristiques cliniques selon l'âge de début (à la première poussée) dans la cohorte Kidsep de 197 patients avec une SEP de début pédiatrique (d'après Mikaeloff et al, Pediatrics, 2006).

	10-16 ans (N = 138)	*< 10 ans (N = 59)*
Sexe masculin, N (p. 100)	45 (33)	27 (46)
Symptômes à la première poussée, N (p. 100)		
Plusieurs symptômes	55 (40)	36 (61)
Atteintes de voies longues	84 (61)	44 (75)
Atteinte du tronc cérébral	55 (40)	18 (31)
Myélite transverse	7 (5)	7 (12)
Névrite optique	51 (37)	16 (27)
Troubles de conscience sévères	9 (7)	21 (36)
Plusieurs symptômes à la deuxième poussée, N (p. 100)	41 (30)	23 (39)

sévère de la conscience à A1 est plus souvent retrouvée chez les enfants de moins de 10 ans (36 p. 100 versus 9 p. 100), de même qu'une présentation polysymptomatique (61 versus 40 p. 100). Le temps médian entre A1 et A2 est significativement plus long chez les enfants de moins de 10 ans. Enfin, les enfants plus jeunes présentent un handicap modéré (score EDSS entre 1-3) après A1 (19 versus 6 p. 100).

La SEP peut entraîner un absentéisme important pouvant se répercuter sur le développement cognitif de l'enfant. Un déficit cognitif général, des troubles de la coordination oculomotrice et de la mémoire ont été rapportés chez au moins 30 p. 100 des enfants ayant une SEP dans des séries de cas [4, 22]. La sévérité de l'atteinte cognitive semble augmenter avec la durée de la maladie et est plus importante chez les patients qui sont plus jeunes au début de la maladie [4]. Des études de cohortes avec des évaluations standardisées sont nécessaires pour améliorer notre connaissance sur les conséquences cognitives de la SEP et sur les performances scolaires et l'insertion professionnelle des jeunes adultes.

EXPLORATIONS

Biologie

L'étude du liquide céphalorachidien (LCR) participe au diagnostic de SEP. Une pléiocytose au-delà de 10 cellules/mm^3 est retrouvée chez environ 40 p. 100 des enfants lors de A1 [32] et Pohl et coll. ont même décrit une cellularité supérieur à 60 leucocytes/mm^3 chez environ 8 p. 100 des enfants [37].

Les bandes oligoclonales (BOC) dans le LCR sont présentes chez 50 à 90 p. 100 des enfants souffrant de SEP [17, 25, 37]. Les méthodes d'études doivent être prises en compte pour bien comprendre cette variabilité. En effet, les BOC sont moins fréquemment retrouvées chez les enfants qui ont présenté leur première poussée à un âge de moins de 10 ans que ceux qui l'ont présentée au-delà de 10 ans (27 versus 52 p. 100) [25]. Cela suggère que les BOC se développent probablement au cours de l'évolution de la maladie [37].

IRM

L'IRM joue un rôle important dans l'évaluation de la dissémination des lésions de démyélinisation du SNC et peut être utilisée pour prédire l'évolution de la maladie. Les critères diagnostiques de la SEP de l'adulte incluent des preuves lésionnelles du SNC de dissémination dans le temps et dans l'espace à l'IRM [38]. Ces critères IRM ont une sensibilité de seulement 50 p. 100 quand ils sont appliqués à l'IRM de l'enfant lors de A1 [24]. Cette sensibilité peut monter à 67 p. 100 lors de la seconde poussée [18]. La sensibilité est particulièrement basse (37 p. 100) si ces critères IRM sont appliqués aux images de A1 des enfants ayant moins de 10 ans [24, 33].

Une méthode standardisée a été utilisée pour définir les critères d'IRM prédictifs de l'évolution vers une SEP dans une cohorte de 116 enfants ayant eu une imagerie lors d'un premier épisode d'une pathologie démyélinisante aiguë du SNC (A1) [24]. Après un suivi de 4,9 ans en moyenne, 45 p. 100 des enfants ont présenté une deuxième poussée permettant le diagnostic de SEP. Deux variables ont été identifiées par l'analyse de survie multivariée comme étant prédictives d'une évolution vers une SEP (critères IRM Kidsep) : 1) les lésions perpendiculaires au grand axe du corps calleux ; et 2) la présence seule de lésions bien limitées (Figure 16-19). Cela a été confirmé dans une récente étude hollandaise [33]. La présence de ces deux critères chez un patient a une spécificité de 100 p. 100 pour une évolution vers une SEP. Si l'on considère la présence d'un seul des deux critères (55 p. 100 des patients), la sensibilité est de 79 p. 100, mais la spécificité baisse de 63 p. 100. D'autre part, il a été montré que la présence

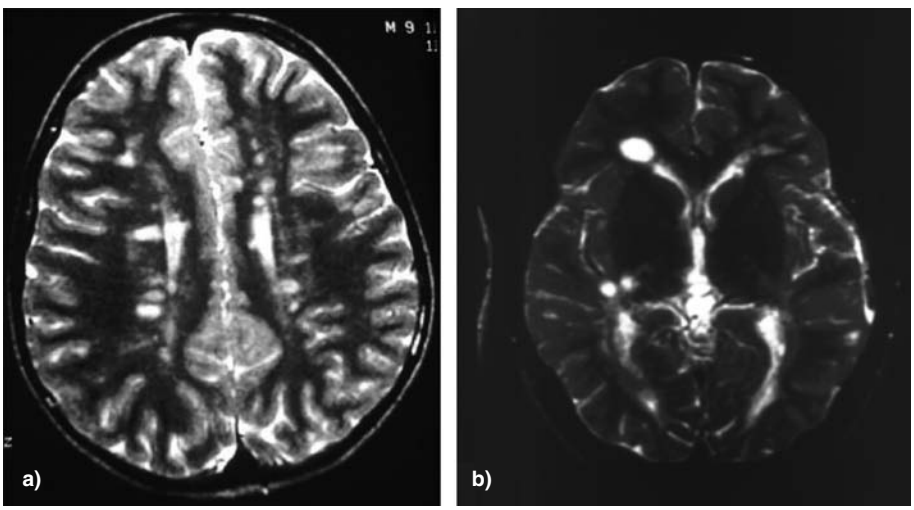


FIGURE 16-19. – Définitions IRM (d'après Mikaeloff et al [24]). **a)** Lésions perpendiculaires au grand axe du corps calleux. **b)** Lésions exclusivement bien limitées.

de ces critères IRM Kidsep lors de la première poussée était prédictive d'une évolution précoce vers une SEP clinique sévère (risque d'une 3e poussée et/ou handicap sévère) [24, 25]. Chez les patients ayant une SEP, sur les images d'IRM réalisées à A1, les critères IRM Kidsep et de Barkhof ont été retrouvés moins fréquemment chez les enfants plus jeunes (âge inférieur à 10 ans lors de la première poussée) que chez les enfants plus âgés (41 versus 62 p. 100 pour les critères IRM Kidsep ; 37 versus 54 p. 100 pour les critères de Barkhof). Grâce à l'évolution des techniques de l'IRM, de nouvelles études pourront être menées [5].

PRISE EN CHARGE

L'annonce du diagnostic d'une maladie chronique récidivante associée à une évolution imprévisible peut avoir des conséquences psychologiques importantes. Une bonne entente entre le personnel médical, l'enfant et les parents est nécessaire pour obtenir une bonne compliance au traitement chez les adolescents. Aucune étude randomisée conséquente n'a été jusqu'à présent réalisée dans la SEP de l'enfant. La plupart des décisions thérapeutiques se font en fonction des résultats obtenus chez l'adulte [5].

Traitements des poussées

Les poussées sont essentiellement traitées par corticoïdes [5]. Aucune étude n'a montré jusqu'à ce jour la dose appropriée ou l'efficacité des corticoïdes. Cependant, la plupart des stratégies thérapeutiques aux cours des poussées sévères sont basées sur des bolus intraveineux de corticoïdes de 10 à 30 mg/kg/dose (jusqu'à 1 000 mg/dose) de méthylprednisolone pendant 3 ou 5 jours. Les décisions de relais par voie orale des corticoïdes (prednisone, 1 à 2 mg/kg/j) et la baisse progressive de ces derniers sont empiriques.

Traitements immunomodulateurs

L'interféron bêta (IFN) est le plus fréquent des traitements modifiant l'évolution de la maladie dans les formes rémittentes de la SEP de l'adulte. Les recommandations actuelles suggèrent un début précoce de ce traitement [2].

Tolérance

Dans les séries pédiatriques, il a été montré que l'IFN est bien toléré à court terme. Un traitement par acétaminophène ou ibuprofène peut être utilisé pour prévenir et traiter les syndromes pseudo-grippaux.

Efficacité

Les travaux concernant l'efficacité de l'IFN mesurée par la réduction du taux de récidive entre les périodes avant et après traitement (début entre 20 et 40 mois après le début de la maladie) ont des limites méthodologiques [6, 15, 31, 34, 36, 41, 42]. Ces études ne prennent pas en compte la réduction spontanée de la fréquence de récidive au cours du temps, ce qui biaise leurs résultats en faveur de l'efficacité de l'IFN [32]. Une seule étude monocentrique, regroupant seulement 16 enfants randomisés pour l'IFN (Avonex®) à une faible dose (15 µg/semaine) ou le placebo, a montré un effet bénéfique du traitement sur le taux de rechute, la progression du handicap et la survenue de lésions [34].

En l'absence d'autres études randomisées dans les SEP de l'enfance, les études de cohorte observationnelles comparatives sans intervention des investigateurs sont utiles pour l'évaluation de l'efficacité du traitement en conditions réelles d'utilisation par les prescripteurs. Nous avons ainsi évalué l'effet de l'IFN dans la prévention de la survenue d'une 3e poussée ou d'un handicap sévère après la confirmation du diagnostic de SEP (2e poussée) dans la cohorte Kidsep [29] : 197 patients ayant une forme rémittente de SEP de 1990-2005 ont été inclus. Ils ont été suivis de la date du diagnostic jusqu'à leur 3e poussée ou la survenue d'un handicap sévère (score DSS ≥ 4) ou leur date de dernières nouvelles. Le temps de suivi et la date précise, ainsi que la durée de prescription, ont été considérés par le modèle d'analyse. Durant le suivi de la cohorte (en moyenne 5,5 ans), 70,5 p. 100 des 197 enfants ont présenté une 3e poussée (80 p. 100 dans les 2 premières années) et 24 ont commencé le traitement par IFN (en moyenne 3,6 mois après le diagnostic de SEP ; durée moyenne du traitement 17,1 mois). L'IFN était associé à une diminution significative de la fréquence de la 3e poussée durant la première année du traitement (HR : 0,31 ; 0,13-0,72) et les deux premières années du traitement (0,40 ; 0,20-0,83). L'effet du traitement était moins significatif pendant la durée totale du suivi (0,57 ; 0,30-1,10). L'IFN tend aussi à diminuer le risque de survenue d'un handicap sévère bien que cet effet ne soit pas significatif statistiquement (0,78 ; 0,25-2,42).

L'utilisation de l'IFN chez l'enfant est aujourd'hui recommandée bien que très peu d'information soit disponible en ce qui concerne les effets à long terme ou l'apparition des réactions immunitaires spécifiques, telle la production d'anticorps anti-IFN neutralisants. Son efficacité sur les risques de récidives et le handicap sévère doit être étudiée sur de plus grands effectifs avec des suivis plus longs.

Autres traitements

Aucune étude n'a été publiée évaluant systématiquement l'efficacité ou la tolérance des drogues chez des enfants présentant une forme rémittente sévère de SEP réfractaire à l'IFN ou au glatiramer acétate (Copaxone®). Des travaux ont rapporté l'utilisation d'azathioprine, de mitoxantrone, de cyclophosphamide ou de méthotrexate. Le natalizumab (Tysabri®), anticorps anti-VLA4, n'est pas encore indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Le VLA4 est un antigène membranaire exprimé sur les cellules endothéliales qui peuvent se lier avec les cellules immunitaires. L'utilisation d'anticorps anti-VLA4 empêcherait la liaison entre les cellules immunitaires et les cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique, entraînant ainsi un contrôle de l'évolutivité de la SEP. L'évaluation de la tolérance et de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs plus puissants chez l'enfant nécessite de larges études collaboratives [5].

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Facteurs de récidives

Dans la cohorte Kidsep, le risque de récidive après un premier épisode de démyélinisation qui pourrait satisfaire le critère de diagnostic formel de SEP est de 57 p. 100 après un suivi moyen de 2,9 ans. Les analyses de survie multivariées ont permis d'identifier des critères prédictifs de rechute dès la première poussée : 1) l'âge supérieur ou égal à 10 ans lors de la première poussée ; 2) l'absence d'altération de la conscience ; 3) l'absence d'une myélite transverse isolée au début ; 4) les critères IRM de Kidsep, détaillés ci-dessus.

Dans une étude prospective chez 36 enfants canadiens souffrant d'une névrite optique, le diagnostic de SEP a été posé chez 36 p. 100 des patients après un suivi de 2,4 ans [43]. Une deuxième poussée, permettant le diagnostic de SEP, peut survenir plusieurs années plus tard comme l'ont montré Lucchinetti et coll. [21]. En effet, dans cette étude longitudinale, ces auteurs ont montré que le diagnostic de SEP a été porté 10 ans après la première poussée chez 13 p. 100 des patients et 23 ans après chez 23 p. 100 des patients.

À l'opposé de ces résultats, la SEP n'est pas fréquemment diagnostiquée après un épisode aigu de myélite transverse isolée chez l'enfant [11]. La première poussée s'est manifestée sous forme d'une myélite transverse isolée chez 13 des 168 enfants (18 p. 100) présentant une SEP dans notre première étude de cohorte [32].

Handicap et facteurs de sévérité

Le temps moyen pour atteindre un score d'EDSS de 4 était 14 ans dans l'étude de Simone et coll. [40]. Les facteurs prédictifs de cette évolution dans les analyses multivariées étaient le dysfonctionnement sphinctérien lors de la première poussée et une forme secondairement progressive. Cette étude a confirmée une corrélation positive entre le nombre de poussées durant les 2 premières années et la survenue d'un handicap sévère (EDSS4). Nous avons confirmé ce résultat en utilisant une méthode d'analyse de survie multivariée (modèle de Cox), toutes les récidives étant entrées sous forme de variable dépendante du temps, pour décrire plus précisément leur effet sur l'évolution [32]. La corrélation entre les récidives et le handicap est un sujet de débat dans la SEP de l'adulte [9].

Dans notre étude de cohorte de 197 enfants ayant une SEP, un EDSS à 4 a été noté chez 15 p. 100 des enfants après un suivi moyen de 7,8 ans [25]. Les facteurs prédictifs (covariables cliniques, IRM, et biologiques au début de la maladie) d'une sévérité clinique précoce (3^{e} poussée ou handicap sévère) ont été étudiés, en utilisant une analyse de survie multivariée. La cohorte a été suivie pendant une période moyenne de 5,5 ± 3,6 ans. Une évolution vers la sévérité a été notée chez 144 patients (73 p. 100). Les facteurs prédictifs de l'évolution vers la sévérité étaient : 1) le sexe féminin ; 2) un délai entre la première et la deuxième poussée de moins d'un an ; 3) la présence des critères d'IRM de Kidsep (décrits plus haut) ; 4) l'absence de l'altération de l'état de conscience au début ; 5) une forme progressive. Un score de sévérité précoce a été construit avec une valeur prédictive positive pour la sévérité supérieure à 35 p. 100 dans les deux premiers quartiles supérieurs. Ce score pourra être utilisé pour définir des groupes de risque pour des essais thérapeutiques.

Formes cliniques d'évolution

Des méthodes d'analyse de survie multivariée sont nécessaires pour des études précises sur le pronostic et l'évolution. Avant notre étude de cohorte, la plupart des résultats disponibles concernaient des cohortes de SEP de l'enfance sélectionnées à partir des cohortes de SEP adulte avec des biais de sélection lors de l'inclusion (peu de formes débutant chez les enfants jeunes). Cependant, les données disponibles montrent bien que la forme la plus fréquente de la SEP de l'enfance est la forme rémittente (> 95 p. 100) [7, 12, 13, 16, 17, 40]. Une revue récente regroupant des séries de cas et de cohortes de SEP de l'enfance survenant avant l'âge de 16 ans a rapporté que 96 p. 100 des 1 540 enfants ont été initialement diagnostiqués comme ayant des formes rémittentes (FR) de SEP avec seulement 3,7 p. 100 (n = 57) d'enfants ayant une forme progressive d'emblée (FP) [5].

Quatre études ont rapporté la fréquence d'une forme secondairement progressive chez des patients ayant une SEP de l'enfance : 60 des 113 (53 p. 100) [7], 21 des 49 (43 p. 100) [12], 12 des 83 (14 p. 100) [40] et 9 des 197 patients (5 p. 100) [25] ont présenté ce type d'évolution après des durées moyennes de 17,7, 12,9, 10 et 4,8 ans, respectivement. La durée moyenne de la maladie associée à 50 p. 100 de risque d'évolution vers une forme secondairement progressive est de 23 ans dans la SEP de l'enfance rémittente et 10 ans chez l'adulte [7]. Mais les patients ayant débuté la SEP durant l'enfance progressent généralement vers un handicap à un plus jeune âge que ceux qui ont eu la maladie à l'âge adulte [7]. Le risque d'évolution vers une forme secondairement progressive était également associé à une fréquence de récidive élevée et des intervalles courts entre les poussées durant les premières années de la maladie [7, 40].

Une étude récente sur le pronostic au long cours a utilisé des données de 13 services de neurologie adulte affiliés à l'*European Database for Multiple Sclerosis* (EDMUS) *Network* pour identifier une cohorte de 394 patients ayant une SEP de l'enfance, c'est-à-dire un âge de début de SEP à 16 ans ou moins, et un groupe comparatif de 1 775 patients qui ont eu une SEP au-delà de l'âge de 16 ans [39]. Chez les patients qui ont présenté une SEP de l'enfance, le temps moyen estimé de l'évolution vers une forme secondairement progressive est de 28 ans et l'âge moyen de conversion vers une forme secondairement progressive est de 41 ans. Le temps moyen de passage depuis le début vers des scores d'EDSS de 4, 6 et 7 est de 20,0, 28,9 et 37,0 ans respectivement, et les âges moyens correspondant sont 34,6, 42,2 et 50,5 ans. Ce travail a conclu que les patients ayant une SEP de l'enfance mettent plus de temps pour atteindre un score de handicap

irréversible (10 ans de plus) mais le font à des âges plus jeunes (10 ans de moins en moyenne) que les patients ayant une SEP de l'adulte.

CONCLUSION

L'utilisation des méthodes épidémiologiques pour étudier la SEP de l'enfance a permis de mieux comprendre ses étiologies et ses facteurs pronostiques. D'autres études, collaboratives au niveau international, sont nécessaires pour étudier les effets des traitements en focalisant sur des groupes de risque spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. JAMA, 2004, *291* : 1875-1879.
2. Ann Marrie R, Rudick RA. Drug Insight : interferon treatment in multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2006, *2* : 34-44.
3. Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K et al. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. Brain, 2004, *127* : 2491-2497.
4. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A et al. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol, 2007, *6* : 887-902.
5. Banwell B, Reder AT, Krupp L et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. Neurology, 2006, *66* : 472-476.
6. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. Neurology, 2005, *64* : 891-894.
7. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D et al. Early onset multiple sclerosis : a longitudinal study. Neurology, 2002, *59* : 1006-1010.
8. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med, 1998, *339* : 285-291.
9. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2000, *343* : 1430-1438.
10. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev, 2003, *2* : 119-125.
11. Defresne P, Hollenberg H, Husson B et al. Acute transverse myelitis in children : clinical course and prognostic factors. J Child Neurol, 2003, *18* : 401-406.
12. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. J Neurol, 2006, *253* : 720-723.
13. Duquette P, Murray TJ, Pleines J et al. Multiple sclerosis in childhood : clinical profile in 125 patients. J Pediatr, 1987, *111* : 359-363.
14. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2004, *3* : 104-110.
15. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis : results of an Italian co-operative study. Mult Scler, 2005, *11* : 420-424.
16. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J et al. Multiple sclerosis in childhood : clinical features of 149 cases. Mult Scler, 1997, *3* : 43-46.
17. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. Mult Scler, 2002, *8* : 115-118.
18. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI et al. MRI criteria for multiple sclerosis : Evaluation in a pediatric cohort. Neurology, 2004, *62* : 806-808.
19. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study. Neurology, 2004, *63* : 838-842.
20. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol, 2001, *154* : 69-74.
21. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. Neurology, 1997, *49* : 1413-1418.
22. MacAllister WS, Boyd JR, Holland NJ et al. The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis. Neurology, 2007, *68* : S66-69.
23. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol, 2004, *3* : 709-718.
24. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. Brain, 2004, *127* : 1942-1947.
25. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. Pediatrics, 2006, *118* : 1133-1139.
26. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. Brain, 2007, *130* : 1105-1110.
27. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, *161* : 1176-1182.
28. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. Neurology, 2009, *72* : 873-880.
29. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M et al. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis : A comparative cohort study. Eur J Paediatr Neurol, 2008, *12* : 205-209.
30. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. Brain, 2007, *130* : 2589-2595.
31. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. J Pediatr, 2001, *139* : 443-446.
32. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood : prognostic factors for multiple sclerosis and disability. J Pediatr, 2004, *144* : 246-252.
33. Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. Neurology, 2008, *71* : 967-973.
34. Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. Neuropediatrics, 2006, *37* : 257-260.
35. Pohl D, Krone B, Rostasy K et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. Neurology, 2006, *67* : 2063-2065.
36. Pohl D, Rostasy K, Gartner J et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. Neurology, 2005, *64* : 888-890.
37. Pohl D, Rostasy K, Reiber H et al. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. Neurology, 2004, *63* : 1966-1967.
38. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». Ann Neurol, 2005, *58* : 840-846.
39. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med, 2007, *356* : 2603-2613.
40. Simone IL, Carrara D, Tortorella C et al. Course and prognosis in early-onset MS : comparison with adult-onset forms. Neurology, 2002, *59* : 1922-1928.
41. Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. Neurology, 2006, *67* : 511-513.
42. Waubant E, Hietpas J, Stewart T et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. Neuropediatrics, 2001, *32* : 211-213.
43. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. Neurology, 2006, *67* : 258-262.

LOCALISATIONS CÉRÉBRALES DES VASCULARITES CHEZ L'ENFANT

G. PONSOT et A. GUËT

GÉNÉRALITÉS

Les vascularites sont définies par une atteinte inflammatoire des parois des vaisseaux sanguins artériels, capillaires, vénulaires ou veineux, avec sur le plan histologique une infiltration par des cellules inflammatoires à type de lymphocytes, associée, à des degrés variables à des nécroses fibrinoïdes et/ou à la présence de granulomes inflammatoires (cellules géantes multinucléées) (Figure 16-20) aboutissant à des sténoses, des occlusions, des micro-anévrysmes, des dissections de ces vaisseaux [10, 14].

La classification de Chapel Hill de 1994 [14] est celle qui permet encore actuellement de mieux identifier la plupart des vascularites. Elle distingue les vascularites primaires en fonction de la taille des vaisseaux atteints et les vascularites secondaires (Tableau 16-XII).

TABLEAU 16-XII. – Vascularites cérébrales isolées. Classification des vascularites de Chapell Hill (1994).

Vascularites cérébrales primitives (petits, moyens et gros vaisseaux)	*Vascularites cérébrales secondaires*
Maladie de Takayasu	Connectivites :
Artérite à cellules géantes	Lupus érythémateux disséminé
Maladie de Kawasaki	Sclérodermie systémique/ localisée
Périartérite noueuse	Arthrite chronique juvénile
Purpura de Schönlein-Henoch	Syndrome de Sjögren
Syndrome de Churg et Strauss	Infectieuses :
Granulomatose de Wegener	Varicelle/zona
Maladie de Behçet	Maladie de Lyme
Syndrome de Cogan	Hépatites B, C
	Paranéoplasique
	Médicaments
	Post-transplantation

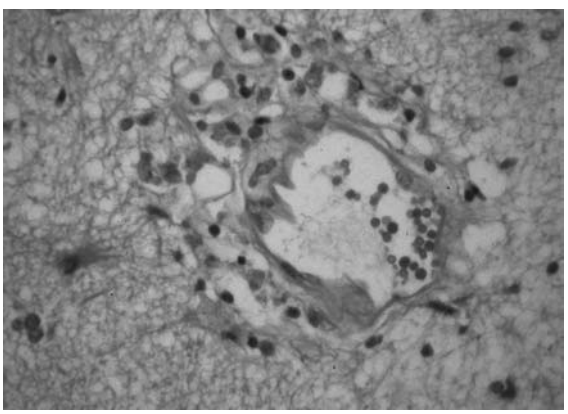


FIGURE 16-20. – Atteinte inflammatoire de la paroi d'un vaisseau : vascularite.

Les vascularites cérébrales isolées ou secondaires à une vascularite systémique sont des affections hétérogènes exceptionnelles chez l'enfant. Elles sont d'autant plus rares qu'elles se voient principalement dans des vascularites très rares dans cette tranche d'âge, le lupus (0,8 cas pour 100 000/an), certaines vascularites primaires, les vascularites cérébrales isolées (0,2 cas pour 100 000/an) et qu'elles sont exceptionnelles dans les vascularites les plus fréquentes chez l'enfant : le purpura rhumatoïde (20 cas pour 100 000/an), les arthrites chroniques juvéniles (10 cas pour 100 000/an), la maladie de Kawasaki (2 cas pour 100 000/an), les dermatomyosites (0,4 cas pour 100 000/an) [9].

DIAGNOSTIC DES VASCULARITES CÉRÉBRALES

Le diagnostic des vascularites cérébrales est difficile car les symptômes neurologiques ne sont pas spécifiques. Les examens biologiques et les explorations neuroradiologiques sont souvent peu discriminants, en particulier dans les vascularites cérébrales isolées. Leur évolution reste grave, variable selon la vascularite en cause, même si les traitements précoces et agressifs (anticoagulant, corticoïdes + immunosuppresseurs) ont amélioré de façon sensible leur pronostic.

Aspects cliniques

Le diagnostic de vascularite cérébrale chez l'enfant est à évoquer devant deux tableaux cliniques principaux [4, 8, 20, 21, 28] :

– le plus fréquent est celui d'un accident vasculaire aigu, transitoire ou prolongé, marqué par un déficit moteur focal, très souvent, précédé par des céphalées et associé à des modifications de la conscience à type d'obnubilation et à des crises épileptiques. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte des artères de gros et moyen calibre et plus rarement d'une thrombose veineuse ;

– plus rare est le tableau d'encéphalopathie diffuse qui comprend des modifications du comportement, une dégradation cognitive, des troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma, associés à des signes neurologiques variés parfois focaux et très souvent à des crises épileptiques.

Ces deux tableaux cliniques se voient principalement dans les vascularites cérébrales isolées [4, 8, 28], dans le lupus [3, 33] en particulier s'il comporte un syndrome antiphospholipide, dans certaines vascularites systémiques [20], maladie de Takayasu [23], syndrome de Wegener [30], syndrome de Churg et Strauss [20], syndrome de Sjogrën [21], maladie de Behçet [15], slérodermie [21], syndrome de Susac [19]. Ils sont exceptionnels mais ont été décrits dans le purpura de Schönlein-Henoch [34], le syndrome de Kawasaki [13, 32], les arthrites chroniques juvéniles [21, 25], les dermatomyosites [26]. Plus récemment on a rapporté des tableaux d'accidents déficitaires aigus survenant plusieurs mois après la varicelle [16, 29].

Les signes neurologiques de ces deux tableaux cliniques ne sont pas spécifiques et seront plus facilement

Tableau 16-XIII. – Diagnostic différentiel.

Céphalées, migraine
Migraine hémiplégique, syndrome de Cadasyl
Épilepsie, crises épileptiques
Pathologies psychiatriques diverses
Accidents vasculaires cérébraux
Syndrome de moya-moya
Méningoencéphalite, méningite chronique
Myélite, myélopathie, myélopathie optique de Devic
Sclérose en plaques
Syndrome d'activation macrophagique
Polyradiculonévrite aiguë/subaiguë
Névrite optique
HIC idiopathique
Lymphome cérébral
Gliome cérébral
Cytopathies mitochondriales

rattachés à une vascularite s'ils surviennent au cours d'une vascularite systémique, s'ils sont associés à des symptômes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement, anorexie) ou à d'autres symptômes extraneurologiques que l'on rencontre fréquemment dans les vascularites tels que signes cutanés, digestifs, pulmonaires, ORL, ostéo-articulaires, cardiaques, rénaux qu'il convient toujours de rechercher avec soin [20, 21].

Ces signes neurologiques doivent faire éliminer un certain nombre d'autres affections neurologiques ayant une symptomatologie semblable et qui peuvent réclamer un traitement spécifique urgent (Tableau 16-XIII). De plus, on doit rechercher s'ils ne sont pas dus :

– à des complications cérébrales en rapport avec des atteintes extraneurologiques de ces maladies (rénales, cardiaques), à des complications iatrogènes liées aux différents traitements employés dans ces affections (corticoïdes, immunosuppresseurs) ;

– à certains syndromes particuliers qui peuvent être dus à d'autres étiologies, en particulier génétiques (syndrome d'activation macrophagique), mais qui peuvent également compliquer certaines vascularites, comme le syndrome des antiphospholipides (tableau clinique d'accident vasculaire cérébral) très fréquents dans le lupus [3, 33] mais aussi dans d'autres vascularites, le syndrome d'activation macrophagique (tableau d'encéphalopathie diffuse) que l'on voit principalement dans les arthrites chroniques juvéniles [24, 25] mais aussi dans le lupus [3, 33] ;

– à certaines étiologies infectieuses des vascularites : bactériennes (pneumocoque, tuberculose [31], maladie de Lyme [12]), virales (virus de l'hépatite, VIH et surtout chez l'enfant varicelle/zona [16, 29]) ;

– à certaines causes particulières : iatrogènes (amphétamines, contraceptifs) [22], oncologiques (les plus fréquentes étant les syndromes lymphoprolifératifs, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien [27]), post-transplantation [18].

Vascularites cérébrales isolées

Les vascularites cérébrales isolées posent des problèmes diagnostiques particulièrement complexes.

Bien qu'il n'y ait pas de « définition pédiatrique », ce diagnostic est habituellement retenu sur les critères proposés par Calabrese en 1992 [5] :

– élimination des vascularites systémiques ;

– pas de symptôme en faveur d'une maladie généralisée ;

– existence d'une pléiocytose modérée avec hyperprotéinorachie et glycorachie normale ;

– artériographie cérébrale montrant des anomalies compatibles avec une vascularite cérébrale ;

– confirmation du diagnostic histologique à la biopsie cérébrale ;

– évolution à rechute ou progressive.

Chez l'adulte, les vascularites cérébrales isolées comprennent essentiellement les deux tableaux cliniques décrits plus haut : encéphalopathie diffuse ou accident vasculaire cérébral. Il a été décrit une forme bénigne de cette maladie chez l'adulte qui comportait le plus souvent des céphalées avec déficit moteur focalisé sans signe neurologique diffus et un liquide céphalorachidien normal [11]. Récemment, Salvrini et coll. [28], en reprenant une série rétrospective de 101 patients adultes ayant les critères de vascularite cérébrale isolée, ont apporté des précisions importantes sur la symptomatologie clinique, l'incidence et l'évolution. La présence d'un déficit focalisé, d'une détérioration mentale, d'un infarctus cérébral et d'une atteinte des vaisseaux de gros calibre à la phase du diagnostic était associée à une évolution plus grave et un risque de mortalité élevé [28].

Chez l'enfant, les observations ont été au début isolées. En 2006, Benseler et coll. [4] à partir d'une série rétrospective de 62 enfants ont distingué deux formes :

– une forme d'évolution progressive clinique et anatomique (aggravation de la sténose) avec des signes neurologiques diffus, troubles de la conscience, détérioration mentale, des lésions parenchymateuses multifocales à l'IRM et des sténoses bilatérales et distales à l'angiographie ;

– une forme monophasique qui se présentait comme un accident déficitaire brutal avec une sténose des vaisseaux de gros calibre à l'angiographie. Cette forme monophasique est à rapprocher des cas décrits par Chabrier et coll. [7] comme artériopathie cérébrale transitoire.

Dans ces deux formes les signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement) sont très rares dans cette série. Le liquide céphalorachidien est anormal dans 40 p. 100 des cas avec une pléiocytose de 40 éléments/ml en moyenne et une hyperprotéinorachie voisine de 0,7 g/l. Il n'y a pas d'aspect oligoclonal. L'évolution finale de ces deux tableaux est assez semblable avec des séquelles dans respectivement 30 et 40 p. 100 des cas, comprenant troubles cognitifs, déficits moteurs, crises épileptiques.

Examens complémentaires

Examens biologiques

Le plus souvent les examens biologiques ne sont pas discriminants dans les vascularites cérébrales, en particulier lorsqu'elles sont isolées au niveau du système

nerveux central. La vitesse de sédimentation est parfois accélérée. La recherche des anticorps anticytoplasmiques neutrophiles (ANCAS) en faveur de certaines vascularites des vaisseaux de petit calibre [10] (granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique, syndrome de Churg et Strauss) est rarement positive. La recherche d'un syndrome antiphospholipide retrouvé dans la moitié des lupus [3, 33] est systématique et au moindre doute on recherchera un syndrome d'activation macrophagique [24].

Neuroradiologie

Les examens neuroradiologiques occupent une place essentielle dans le diagnostic des vascularites cérébrales primitives ou secondaires. La résonance magnétique nucléaire avec certaines séquences [T1, T2, FLAIR, séquence de diffusion avec calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC), après injection de gadolinium] montre des anomalies dans plus de 90 p. 100 des vascularites cérébrales isolées ou secondaires [1, 2].

Dans les cas se présentant sous forme d'un accident vasculaire avec déficit moteur focal, l'IRM montre des lésions de distribution focalisée en hypersignal T2 touchant la substance blanche et grise [1, 2, 8]. L'angio-IRM (Figure 16-21) dans ces cas visualise la sténose plus ou moins étendue des vaisseaux de gros et moyen calibre, qui touche principalement la cérébrale moyenne (60 p. 100 des cas), la carotide interne et la cérébrale antérieure (30 à 40 p. 100 des cas), plus rarement la cérébrale postérieure (20 p. 100) [1, 2, 8]. Il y a une bonne corrélation dans la majorité des cas entre la topographie de la région ischémique (IRM) et la sténose vasculaire (angio-IRM) [1, 2, 8]. Dans cette présentation clinique, l'artériographie conventionnelle n'a pas de véritable indication, elle confirme les lésions vasculaires montrées à l'angio-IRM et montre parfois des lésions vasculaires distales des vaisseaux de petit calibre associées [1, 2, 8]. L'IRM avec angiographie est en règle suffisante pour suivre l'évolution de la maladie dans ces cas.

Dans les tableaux cliniques d'encéphalopathie diffuse, l'IRM révèle des lésions multiples bilatérales ou à prédominance unilatérale, localisées surtout dans la substance blanche mais pouvant toucher la substance grise, parfois rehaussées par l'injection de gadolinium [1, 2, 8]. Ces lésions prédominent à l'étage sus-tentoriel, elles sont parfois associées à des lésions de l'étage sous-tentoriel, par contre les atteintes sous-tentorielles isolées sont exceptionnelles chez l'enfant. L'angio-IRM dans ces cas est négative. L'artériographie conventionnelle est ici indiquée pour visualiser l'atteinte des vaisseaux de petit calibre, mais elle peut être normale [1, 2, 8].

Biopsie cérébrale

L'indication de la biopsie cérébrale (corticoméningée), « théoriquement obligatoire » pour affirmer le diagnostic de vascularite cérébrale isolée [5], est difficile à poser en l'absence d'indications codifiées ; elle est discutée cas par cas. Son indication est habituellement retenue quand il y a un doute diagnostique avec une imagerie neuroradiologique non spécifique et une évolution qui reste préoccupante. La biopsie cérébrale est loin de donner des résultats significatifs dans tous les cas. Chez l'adulte, dans certaines séries, elle n'est positive que dans 30 à 40 p. 100 des cas [28].

Il est indispensable, si elle est décidée, de la réaliser après une préparation minutieuse : endroit à biopsier vu avec le neurochirurgien, milieux de recueil des prélèvements présents à temps dans la salle d'opération, information préalable du laboratoire spécialisé qui va effectuer

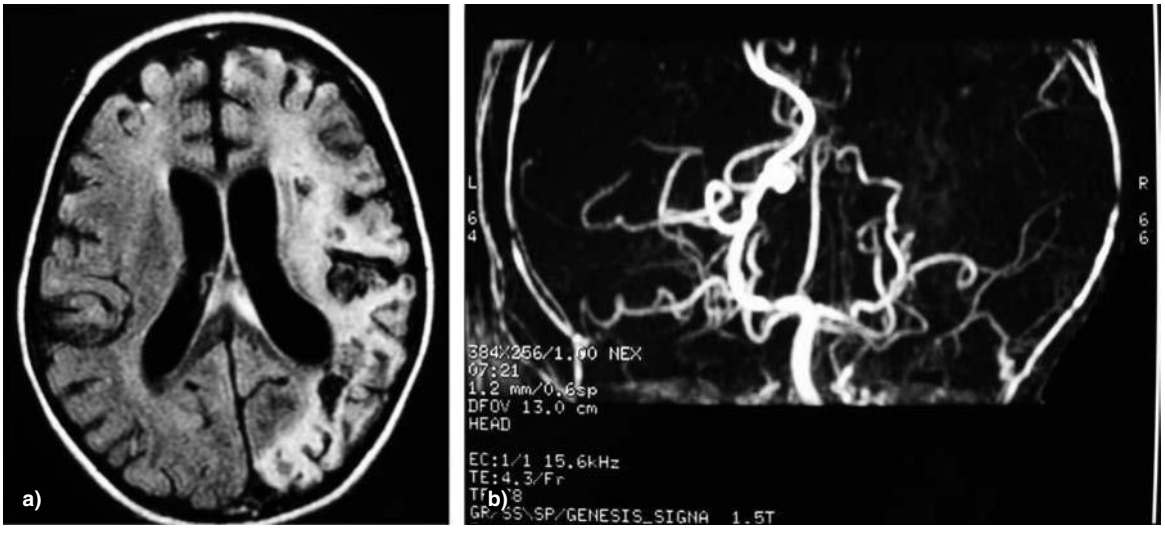


FIGURE 16-21. – Vascularite cérébrale post-méningite à pneumocoque. Hémiplégie aiguë apparue 1 mois après l'arrêt du traitement et 2 mois après le début de la méningite. **a)** IRM FLAIR. : atteinte de l'ensemble de l'hémisphère droit (hypersignal de la substance blanche). **b)** Angio-IRM : disparition de l'artère sylvienne.

l'étude neuropathologique de l'observation clinique et des résultats des examens complémentaires réalisés. Elle montre habituellement chez l'enfant une infiltration segmentaire non granulomateuse de lymphocyte T des parois des artères de petit calibre, des artérioles, veinules ou capillaires [4, 8].

ÉVOLUTION DES VASCULARITES CÉRÉBRALES ISOLÉES ET SECONDAIRES

L'évolution est variable selon la vascularite, elle peut dépendre de la cause de la vascularite quand celle-ci a été retrouvée (bactérienne, oncologique, post-transplantation).

Elle est décrite comme étant le plus souvent favorable dans les vascularites rapportées dans le purpura rhumatoïde [34] et la maladie de Kawasaki [13, 32].

Dans les vascularites de la varicelle, l'évolution est monophasique avec régression constante de la sténose, mais il existe des rechutes dans 20 p. 100 des cas et des séquelles modérées à sévères dans 60 p. 100 des cas (cognitives, motrices, épileptiques) [16].

Dans le lupus, malgré un traitement approprié, il y a des séquelles dans environ 25 p. 100 des cas à type de crises épileptiques, déficit cognitif, troubles du comportement, déficit moteur [3, 33].

Dans les vascularites cérébrales isolées de l'enfant, une régression complète des signes neurologiques est observée chez 45 p. 100 des enfants présentant la forme progressive et chez 31 p. 100 des enfants présentant la forme monophasique [4].

NEUROMYÉLITE OPTIQUE OU SYNDROME DE DEVIC

La neuromyélite optique de Devic fait partie des vascularites du système nerveux central. Elle est caractérisée par une atteinte médullaire et une atteinte des nerfs optiques qui peuvent être simultanées ou se succéder dans le temps. L'IRM médullaire montre des anomalies de signal médullaire sur plus de trois niveaux consécutifs. Dans 70 à 75 p. 100 des cas on retrouve des anticorps anti-NMO (*voir* p. 468).

TRAITEMENT DES VASCULARITES CÉRÉBRALES ISOLÉES ET SECONDAIRES

Le caractère hétérogène des vascularites cérébrales isolées ou secondaires, la méconnaissance du ou des mécanismes en cause, font qu'il n'y a pas actuellement de thérapeutique spécifique. La rareté de ces maladies explique l'absence d'essai thérapeutique contrôlé dans les vascularites cérébrales, qui serait pourtant très souhaitable et possible dans le cadre d'essais multicentriques [6, 8].

L'analyse des observations isolées et des séries rétrospectives a permis toutefois de proposer des modalités thérapeutiques dans ces affections qui comportent deux volets : le traitement anti-inflammatoire et le traitement anticoagulant [3, 4, 8, 28, 33].

Dans les vascularites isolées ou secondaires d'évolution progressive, qu'il s'agisse d'un accident vasculaire avec atteinte des troncs de gros et de moyen calibre, ou d'encéphalopathie diffuse en rapport avec une atteinte des petits vaisseaux, on a recours [4, 8] à une corticothérapie à forte dose (2 mg/kg/j) précédée habituellement de trois bolus de Solu-médrol® (500 mg/m^2) et associée pendant les 6 premiers mois à des bolus de cyclophosphamide (500 à 700 mg/m^2). Après les 6 premiers mois, on adopte le traitement d'entretien habituel suivant : corticothérapie à plus faible dose (0,5 mg/kg) associée à de l'azathioprine per os (2 mg/kg) pendant une durée d'environ 18 mois.

Le traitement anticoagulant est controversé, certains proposent une anticoagulation par l'aspirine seule, parfois précédée à la phase aiguë d'une courte héparinothérapie de bas poids moléculaire.

La place des plasmaphérèses et des immunoglobulines par voie intraveineuse n'est pas clairement établie. Des échanges plasmatiques ont parfois été réalisés au début dans des formes ayant une évolution d'emblée très préoccupante [4, 8, 28].

Dans les formes aiguës monophasiques sous forme d'accident déficitaire, il est parfois réalisé une anticoagulation, héparine de bas poids moléculaire puis relais par l'aspirine, associée à une corticothérapie à forte dose de courte durée [4, 8].

Dans les accidents de thrombose veineuse du lupus, l'indication des anticoagulants (héparinothérapie conventionnelle suivie par aspirine ou anti-vitamine K) est admise par tous [3, 17, 33].

Dans les accidents vasculaires de la varicelle, le traitement anticoagulant repose le plus souvent sur l'aspirine seule et ce n'est que dans les cas de rechute que l'on propose les anti-vitamines K [16]. L'utilité d'un traitement par l'aciclovir n'est absolument pas démontrée.

Dans les vascularites cérébrales exceptionnelles du syndrome de Kawasaki [13, 32], les immunoglobulines (2 g/kg 2 jours de suite), associées ou non à l'aspirine, ont été bénéfiques dans plusieurs observations rapportées.

Dans la vascularite cérébrale du purpura de Schönlein-Henoch, les échanges plasmatiques seuls ont eu un effet spectaculaire dans un cas [34].

Certaines étiologies particulières nécessitent un traitement spécifique : antibiotiques (infections pneumococciques, tuberculeuses, maladie de Lyme), immunosuppresseurs (maladie de Hodgkin et lymphome non hodgkinien), etc.

CONCLUSION

Les vascularites cérébrales sont exceptionnelles chez l'enfant. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Les études multicentriques et transdisciplinaires (neuropédiatrie, rhumatologie, immunologie, médecine interne) sont indispensables pour préciser les symptômes cliniques, les indications des examens complémentaires en particulier neuroradiologiques et la biopsie cérébrale, et pour proposer des modalités thérapeutiques mieux adaptées et plus spécifiques [6].

BIBLIOGRAPHIE

1. Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G et al. Angiography of primary central nervous system angitis of childhood : conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. Am J Neuradiol, 2007, *28* : 9-15.
2. Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. Am J Neuroradiol, 2006, *27* : 192-199.
3. Benseler SM, Silverman ES. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus, 2007, *16* : 584-571.
4. Benseler SM, Silverman E, Richard IA et al. Primary central nervous system vasculitis in children. Arthritis Rheum, 2006, *54* : 1291-1297.
5. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angitis of the central nervous system : diagnostic criteria and clinical approach. Cleve Clin J Med, 1992, *59* : 293-306.
6. Calabrese LH, Moloy ES, Singhal AB. Primary central nervous system vasculitis : progress and questions. Ann Neurol, 2007, *62* : 430-432.
7. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P et al. Transient cerebral arteriopathy : a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. J Child Neurol, 1998, *13* : 27-32.
8. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. Curr Opin Rheumatol, 2008, *20* : 47-54.
9. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. Lancet, 2002, *360* : 1197-1202.
10. Guillevin L, Pagnoux C, Guilmain P. Classification des vascularites systémiques. Presse Méd, 2007, *36* : 845-853.
11. Hamdji-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A et al. Benign angiopathy of the central nervous system : cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. Arthritis Rheum, 2002, *47* : 662-669.
12. Heinrich A, Khaw AV, Ahrens N et al. Cerebral vasculitis as the only manifestation of Borrelia burgdorferi infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. Eur Neurol, 2003, *50* : 109-112.
13. Husain E, Hoque E. Meningoencephalitis as a presentation of Kawasaki disease. J Child Neurol, 2006, *21* : 1080-1081.
14. Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Propsal of an international consensus conference. Arthritis Rheum, 1994, *37* : 187-192.
15. Krespi Y, Akman-Demir G, Poyraz M et al. Cerebral vasculitis and ischaemic stroke in Behcet's disease : report of one case and review of the literature. Eur J Neurol, 2001, *8* : 719-722.
16. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood. Natural history of vascular stenosis. Neurology, 2005, *64* : 660-663.
17. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid. Antibody syndrome. A systematic review. JAMA, 2006, *295* : 1050-1057.
18. Ma M, Barnes G, Pulliam J et al. CNS angitis in graft vs host disease. Neurology, 2002, *59* : 1994-1997.
19. Naacke H, Heron E, Bourcier T et al. Le syndrome de Susac : nouvau cas clinique et revue de la littérature. J Fr Ophtalmol, 2003, *26* : 284-289.
20. Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. Neurol Clin, 2002, *20* : 123-150.
21. Nadeau SE. Neurologic manifestations of connective tissue disease. Neurol Clin, 2002, *20* : 151-178.
22. Neiman J, Haapaniemi HM, Hilmborn M. Neurological complications of drug abuse : pathophysiological mechanisms. Eur J Neurol, 2000, *7* : 595-606.
23. Petit Pierre S, Bart PA, Leimguber A et al. Large vessel vasculitis : giant cell arteritis and Takayasu arteritis. Rev Med Suisse, 2007, *108* : 1056-1060 et 1062-1063.
24. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Preoliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr, 2005, *146* : 598-604.
25. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet, 2007, *369* : 767-778.
26. Regan M, Haque U, Pomper M et al. Central nervous system vasculitis as a complication of refractory dermatomyositis. J Neuropsy Clin Neurosci, 1999, *11* : 241-247.
27. Rosen CL, DePalma L, Morita A. Primary angiitis of the central nervous system as a first presentation in Hodgkin's disease : a case report and review of the literature. Neurosurgery, 2000, *46* : 1504-1510.
28. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT et al. Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. Ann Neurol, 2007, *62* : 442-451.
29. Sebire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood : a case-control study. Ann Neurol, 1999, *45* : 679-680.
30. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. Medecine (Baltimore), 2006, *85* : 54-65.
31. Starke HR. Tuberculosis of the central nervous system in children. Semin Pediatr Neurol, 199, *6* : 318-331.
32. Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H et al. Kawasaki disease with predominant central nervoux system involvement. Pediatr Neurol, 2001, *25* : 239-241.
33. Yu HH, Lee JH, Wang LC et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus : a 20-year study. Lupus, 2006, *15* : 651-657.
34. Wen YK, Tang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura treated with plasmapheresis. Pediatr Nephrol, 2005, *20* : 223-225.

MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB ET MALADIES À PRION

T. BILLETTE DE VILLEMEUR

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est la moins rare des encéphalopathies spongiformes transmissibles, regroupées sous le vocable de maladies à prion [16]. Ce groupe de maladies, connu chez l'animal depuis le XVII^e^ siècle (tremblante du mouton), est rare chez l'homme ; sa fréquence atteint un cas par million d'habitants et par an. Ces maladies sont exceptionnelles chez l'enfant, mais l'intérêt qui y est porté est lié d'une part à l'explosion de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou maladie des vaches folles dans les années 1980 en Grande-Bretagne et à sa transmission à l'homme, sous forme de nouveau variant (vMCJ). D'autre part, l'apparition de cas iatrogènes touchant l'enfant et l'adulte jeune, notamment après traitement par hormone de croissance extractive [11], a d'importants retentissements de santé publique.

La biologie de ces encéphalopathies est complexe. Il s'agit d'une maladie transmissible sur un mode infectieux et l'agent de la maladie a des propriétés inhabituelles qui lui ont valu le nom d'agent transmissible non conventionnel (ATNC). Ces propriétés sont une résistance aux méthodes de désinfection traditionnelles, l'étroite corrélation entre l'accumulation d'une protéine (la protéine prion ou PrP) [15] et le pouvoir pathogène, et l'impossibilité, jusqu'à présent, de mettre en évidence une participation d'un acide nucléique dans le mécanisme de la transmission infectieuse et de l'augmentation du titre infectieux. L'accumulation de PrP intracérébrale est une des caractéristiques biologiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles. La

PrP qui s'accumule est normalement produite par le tissu nerveux du malade ; il semble que cette production ne soit pas modifiée quantitativement du fait de la maladie mais que son catabolisme soit perturbé, entraînant une accumulation progressive de cette protéine devenue résistante. Cette accumulation de PrP est parallèle au titre infectieux du tissu cérébral et il existe une grande corrélation entre l'infectiosité et la quantité de PrP accumulée, quelle que soit l'origine génétique, sporadique ou infectieuse iatrogène de la maladie. L'accumulation anormale de la PrP est mise en évidence sur le tissu cérébral (et dans les amygdales palatines pour la vMCJ) par les études en western-blot et en immunohistochimie, qui montrent la persistance de PrP dans le tissu nerveux après une digestion in vitro par la protéinase K qui, normalement, fait disparaître totalement cette protéine.

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont donc étroitement liées à une modification de la protéine PrP qui devient résistante à la dégradation physiologique, s'accumule dans le tissu cérébral et dont la présence anormale est très étroitement corrélée aux propriétés de transmission expérimentale à l'animal. Cette transmission infectieuse est cependant difficile à obtenir et nécessite une injection de tissu nerveux du patient directement en intracérébral (ou en intrapéritonéal) chez des animaux sensibilisés. Ces données expérimentales et le fait que le pouvoir infectieux persiste après les traitements destinés à détruire les acides nucléiques mais disparaît après les procédés détruisant les protéines, ont fait élaborer à Prusiner en 1982 la théorie du Prion [15], diminutif de *proteinaceus infectious particle*, théorie selon laquelle la protéine aurait par elle-même un pouvoir infectant, voire des possibilités d'autoréplication.

Certaines mutations du gène de la PrP sont responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles héritées sur un mode génétique dominant [13]. Par ailleurs, le polymorphisme du gène de la PrP module l'expression clinique [5] de la maladie, tant chez l'homme que chez l'animal.

PHYSIOPATHOLOGIE – NEUROPATHOLOGIE

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles ont d'abord été définies par leur neuropathologie : il s'agit d'une atteinte prédominante de la substance grise, cortex et noyaux gris centraux, marquée par une spongiose [13]. Cette dernière est constituée de vacuoles intraneuritiques limitées par une membrane contenant quelques débris membranaires visibles en microscopie électronique. Cette spongiose s'accompagne d'une perte neuronale qui peut être majeure et d'une prolifération astrocytaire constituée d'astrocytes réactifs et d'astrocytes à noyau nu. Fait fondamental, il n'existe aucun signe neuropathologique d'inflammation, ni intraparenchymateuse, ni vasculaire, ni méningée. Dans certaines formes de la maladie, existent des plaques amyloïdes qui prennent le PAS, les colorations argentiques, et qui sont constituées en partie par une accumulation de PrP aisément mise en évidence par les techniques d'immunohistochimie. Ces plaques amyloïdes sont différentes de celles de la maladie d'Alzheimer ; il n'y a pas d'immunoréactivité antiprotéine tau ; on ne retrouve pas de dégénérescence neurofibrillaire au contact de ces plaques ni à distance.

TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE

L'agent transmissible de ces maladies demeure mal connu. Le pouvoir infectieux est très étroitement lié à l'accumulation de PrP dans le tissu nerveux et les procédés qui dénaturent les protéines sont capables de diminuer ou de supprimer l'infectiosité. Les purifications de tissu cérébral infectant ont abouti à l'isolement d'un composant essentiellement protéique constitué pour la plus grande part de PrP. Dans ce matériel infectant purifié, il n'a jusqu'à présent jamais pu être mis en évidence aucun acide nucléique et les procédés qui détruisent les acides nucléiques n'ont aucun effet sur l'infectiosité d'un tissu cérébral infectant.

La transmission infectieuse de la maladie est connue chez l'animal (tremblante du mouton, maladie des vaches folles) et la transmission des maladies humaines, qu'elles soient sporadiques, génétiques ou iatrogènes, est possible expérimentalement à l'animal.

GÉNÉTIQUE

Environ 15 p. 100 des maladies de Creutzfeldt-Jakob sont des maladies familiales. Elles sont transmises sur un mode autosomique dominant. On retrouve une corrélation constante entre les encéphalopathies spongiformes familiales, maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale, maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale, et la présence de mutations sur le gène de la PrP [12].

Dans l'espèce humaine, il existe un polymorphisme physiologique du gène de la PrP notamment sur le codon 129 et les variations physiologiques de ce gène ont une influence directe sur l'expression de la maladie, qu'elle soit sporadique, iatrogène ou génétiquement transmise.

CLINIQUE

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie de l'adulte d'âge mûr [1]. C'est une maladie sporadique dans plus de 85 p. 100 des cas. Il s'agit d'une démence présénile, évoluant en quelques semaines, avec apparition de troubles neurologiques associant ataxie, troubles pyramidaux, extrapyramidaux, myoclonies. L'apparition à l'électroencéphalogramme de complexes lents, périodiques, à un cycle par seconde est un élément très évocateur. Dans un tiers des cas, le début clinique est neurologique avec l'apparition d'une ataxie puis de myoclonies avant la détérioration intellectuelle et la démence. La description princeps de Creutzfeldt est celle d'une femme de 22 ans [8]. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles transmises chez l'homme sur un mode infectieux [19] sont exceptionnelles et réparties en trois groupes distincts :

– le *kuru*, décrit par Zigas et Gajduzek en 1953 chez les femmes et les enfants des tribus Fore de Nouvelle-

Guinée, a quasiment totalement disparu depuis l'abandon des pratiques funéraires primitives proches du cannibalisme dans cette population. La démonstration de la transmission infectieuse interhumaine a valu à Gajduzek le prix Nobel de médecine en 1976 ;

– les *maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes* sont connues depuis les années 1970. Ce sont des MCJ survenues après greffe de tissu provenant d'un donneur malade ou en incubation. En 1974, la première MCJ iatrogène est décrite après une greffe de cornée. Quelques cas de contamination par des interventions neurochirurgicales exploratrices ont été rapportés (électrodes de stéréo-EEG en 1977 ou instruments neurochirurgicaux en 1980 ayant été utilisés auparavant chez des patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob). Actuellement, une cinquantaine de cas de greffe de dure-mère sont rapportés. Enfin certains auteurs suspectent les produits sanguins de pouvoir transmettre la maladie lorsque le donneur est décédé d'une forme vMCJ d'origine bovine [10] ;

– la *maladie de Creutzfeldt-Jakob après hormone de croissance extractive* est le mode de transmission iatrogène le plus fréquent [3, 11]. En 2008, on compte 110 patients ayant déclaré une MCJ en France après avoir été traités par de l'hormone de croissance humaine extraite d'hypophyses de cadavre entre novembre 1983 et juillet 1985. L'analyse de 100 dossiers de patients décédés permet de préciser les premiers symptômes survenant entre 4 et 25 ans après la contamination. L'ataxie est présente dans 100 p. 100 des cas, associée à des troubles oculomoteurs dans 54 p. 100, des troubles du comportement dans 30 p. 100 et des signes pyramidaux dans 30 p. 100. Les troubles intellectuels sont longtemps absents ou discrets et ce n'est qu'après quelques mois d'évolution que le tableau clinique se complète, associant à la détérioration neurologique massive, des myoclonies (71 p. 100) conduisant à un état grabataire et une démence dans 100 p. 100 des cas. L'imagerie neuroradiologique permet d'écarter les diagnostics de tumeurs cérébelleuses ou de reprise d'un processus tumoral, l'existence d'une radionécrose évolutive, qui auraient pu expliquer la détérioration neurologique rapide de ces patients. La présence d'un hypersignal sur les séquences de diffusion à l'IRM au niveau des noyaux gris centraux et des thalamus est très évocatrice. L'électroencéphalogramme, normal au début, devient progressivement pauvre sans complexes périodiques. Enfin l'examen du LCR est typiquement normal initialement. Ce n'est qu'après quelques mois d'évolution que l'on peut détecter la présence dans le LCR de la protéine 14.3.3 caractéristique des encéphalopathies à prion [17]. L'évolution se fait vers le décès en quelques mois. Seul l'examen neuropathologique [4] mettant en évidence la spongiose cérébrale, la déperdition neuronale, la réaction astrocytaire et la présence fréquente de plaques amyloïdes prenant l'immunomarquage anti-PrP permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène. L'accumulation de la protéine PrP intracérébrale est mise en évidence par immunohistochimie, par western-blot ou par la transmission expérimentale à l'animal.

Dans ces formes iatrogènes, on ne retrouve pas de mutation du gène de la PrP responsable des formes génétiques de la MCJ. Le polymorphisme naturel du gène au niveau du codon 129 [5] semble influer sur la durée d'incubation qui s'étale sur 4 à plus de 30 ans [9].

La vMCJ touche des sujets jeunes [18]. Elle associe des troubles du comportement, des douleurs neuropathiques, une détérioration neurologique. L'accumulation de PrP pathologique est retrouvée dans les amygdales palatines et à l'examen neuropathologique les plaques amyloïdes sont entourées de spongiose, les plaques florides, caractéristiques. Ces cas sont consécutifs à un passage de la vache folle à l'homme par voie alimentaire. Près de 200 cas sont recensés en Grande-Bretagne et une vingtaine en France. Le risque de transmission iatrogène à partir de don du sang de donneurs en incubation de vMCJ a provoqué la décision en France d'exclure du don du sang les personnes ayant séjourné en Grande-Bretagne de façon prolongée dans les années 1970-1980.

TRAITEMENT

Le traitement des encéphalopathies à prion est uniquement symptomatique actuellement, bien que de nombreux essais soient tentés pour freiner l'évolution de la maladie [14]. Ce traitement est difficile en raison de l'évolution rapide de la maladie, de son caractère iatrogène et de sa composante infectieuse. Il est nécessaire de rappeler aux personnels soignants et à la famille que cette maladie est transmissible par inoculation de tissu contaminé et que les précautions d'hygiène doivent être respectées (port de gants lors des prélèvements sanguins ; limitation des interventions chirurgicales au strict nécessaire).

La preuve du diagnostic n'est apportée que par l'examen neuropathologique du cerveau et par la transmission à l'animal à partir de tissu nerveux. La pratique de l'autopsie doit respecter certaines précautions afin de ne pas contaminer les salles et le matériel d'autopsie.

Le risque de transmission de la maladie a entraîné une série de mesures de précautions [2]. En France, les personnes ayant un antécédent personnel de neurochirurgie, de séjour prolongé en Grande-Bretagne dans les années 1970-1980, de traitement par hormone de croissance, sont exclues du don du sang [6]. Il est indispensable de respecter certaines précautions chez les sujets ayant été traités par hormone de croissance extractive car ils sont, théoriquement, un réservoir potentiel de la maladie [7]. Ils doivent être systématiquement écartés du don du sang et du don d'organes. S'ils doivent subir des interventions chirurgicales, et tout particulièrement neurochirurgicales, des précautions particulières de désinfection du matériel doivent être employées.

En revanche, il n'y a actuellement aucun élément permettant de penser qu'il existe un risque infectieux pour leur entourage et pour leur descendance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Appleby BS, Appleby KK, Rabins PV. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology ? A meta-analysis of the past 10 years. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, *19 (4)* : 428-435.
2. Belay ED, Schonberger LB. The public health impact of prion diseases. Annu Rev Public Health, 2005, *26* : 191-212.

3. Billette de Villemeur T, Deslys JP, Dormont D et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients. Pathological findings. Neuropathol Applied Neurobiol, 1994, *20* : 111-117.
4. Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A et al. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. Neurology, 1996, *47* : 690-695.
5. Brandel JP, Preece M, Brown P et al. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. Lancet, 2003, *362* : 128-130.
6. Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease : reflections on the risk from blood product therapy. Haemophilia, 2007, *13 (Suppl 5)* : 33-40.
7. Brown P, Brandel JP, Preese M, Takeshi S. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. Neurology, 2006, *67* : 389-393.
8. Creutzfeldt HG. Uber eine eigenartige herdförmige Ekrankung des Zentralnerven-systems. Z Ges Neurol Psychiatr, 1920, *57* : 1-18.
9. Croes EA, Roks G, Jansen GH et al. Creutzfeldt-Jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, *72* : 792-793.
10. Editorial team. Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. Euro Surveill, 2007, *12 (3)* : 3117.
11. Hintz R, McGilivray M, Joy A, Tintner R. Fatal degenerative neurologic disease in patients who received pituitary-derived growth hormone. Morbid Mortal Weekly Rep (MMWR), 1985, *34* : 359-360 et 365-366.
12. Hsiao K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. Neurology, 1990, *40* : 1820-1827.
13. Kordek R. The diagnosis of human prion diseases. Folia Neuropathol, 2000, *38 (4)* : 151-60.
14. Ludewigs H, Zuber C, Vana K et al. Therapeutic approaches for prion disorders. Expert Rev Anti Infect Ther, 2007, *5 (4)* : 613-630.
15. Prusiner SB. Novel proteinaceous particules cause scrapie. Science, 1982, *216* : 136-144.
16. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion disease. Ann Neurol, 1994, *35* : 385-395.
17. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurol Neurosurg, 2005, *107 (5)* : 355-360.
18. Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet, 1996, *374* : 921-925.
19. Will RG. Acquired prion disease : iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. Br Med Bull, 2003, *66* : 255-265.

PARASITOSES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

J.-M. PEDESPAN et C. ESPIL-TARIS

Le diagnostic de parasitose du système nerveux central est de plus en plus souvent évoqué en raison des mouvements des populations de migrants, du développement du tourisme dans des régions d'endémie et de l'amélioration des possibilités de diagnostic parasitaire.

ÉTIOLOGIE

Le tropisme neurologique des parasitoses est variable selon les affections ; il est habituel pour les protozooses sanguicoles (paludisme et trypanosomiase), il est plus rare pour les helminthiases (nématodes, cestodes, trématodes).

La complication neurologique peut être la conséquence :

– de la présence du parasite, de ses larves ou de ses œufs au sein du parenchyme cérébral ou d'une de ses enveloppes ;

– des effets immunopathologiques des substances libérées par le parasite ou de la lyse secondaire au traitement ;

– de manifestations psychiques en rapport avec la sensation d'héberger un parasite.

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC [41]

Une atteinte neurologique dans le cadre d'une parasitose est évoquée sur :

– la notion de séjour en région d'endémie ;

– des arguments liés à l'activité de l'entourage : agriculture, élevage, zone rurale…

– l'existence d'une hyperéosinophilie ;

– la présence d'un ou plusieurs kystes en imagerie ;

– l'aspect du liquide céphalorachidien (LCR) : méningite à éosinophiles, mise en évidence de parasites ;

– les arguments parasitologiques orientés par les manifestations cliniques et le contexte anamnestique géographique.

CESTODOSES LARVAIRES

Neurocysticercose

Il s'agit de la parasitose du système nerveux central la plus fréquente dans le monde selon l'OMS (2002). Elle s'étend aujourd'hui aux pays industrialisés en raison des flux migratoires de populations et du développement du tourisme.

La cysticercose est une infection due à la larve du ver *Taenia solium*. Cette invasion larvaire correspond à une impasse parasitaire où l'homme remplace accidentellement le porc en ingérant des œufs de *Taenia solium*.

La neurocysticercose peut être contractée à tous les âges mais elle atteint essentiellement l'enfant d'âge scolaire. Les nourrissons ne sont que très rarement concernés par cette pathologie.

L'incubation est longue et très variable, de quelques mois à 30 ans (en moyenne 5 ans).

La pathogénie dépend du stade évolutif du parasite, de sa localisation, de sa taille, de son nombre et de l'importance de la réponse immunitaire de l'hôte [5, 11, 40, 45].

Les manifestations cliniques [40] les plus fréquentes sont les convulsions. Il s'agit le plus souvent de crises partielles. Les autres signes observés sont l'hypertension intracrânienne et les déficits neurologiques focaux.

L'enfant présente dans plus de 80 p. 100 des cas un kyste parasitaire unique, intraparenchymateux, situé au niveau de la jonction cortico-sous-corticale, en région pariétale ou frontale (Figure 16-22).

Parfois, l'enfant peut développer une encéphalite ou méningoencéphalite à cysticerques avec des troubles psychologiques.

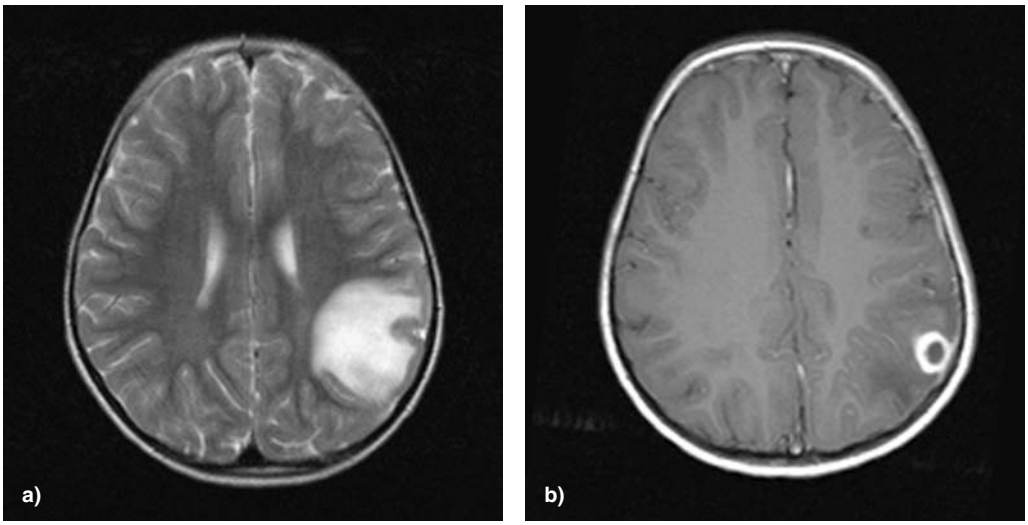


FIGURE 16-22. – IRM cérébrale d'une neurocysticercose. **a)** IRM séquence T2. Stade précoce : lésion de la substance blanche en hypersignal de la région occipitale gauche. **b)** IRM cérébrale séquence T. Stade plus tardif : image en cocarde de la région occipitale gauche.

Singhi a proposé en 2004 des critères pédiatriques présomptifs de neurocysticercose reposant sur les imageries et les sérologies [45] :

– si l'imagerie montre une image typique avec un scolex, le diagnostic est confirmé ;

– si l'imagerie met en évidence une image très suggestive mais sans le scolex, une sérologie spécifique est réalisée. Positive, elle est hautement significative. Négative, elle peut être suivie d'un test thérapeutique. Une nouvelle imagerie est réalisée 3 mois plus tard : si la lésion a disparu ou s'est calcifiée, le diagnostic est très probable ; si elle ne s'est pas modifiée ou a augmenté de volume, une biopsie est nécessaire ;

– si l'imagerie montre de multiples petites lésions kystiques évoluant à différents stades, le diagnostic est évoqué.

En dehors des manifestations épileptiques et déficitaires, d'autres signes sont plus rares en rapport avec des localisations arachnoïdiennes et ventriculaires : méningite, hypertension intracrânienne. Des infestations massives peuvent entraîner des encéphalites chez le jeune enfant.

Les examens biologiques confirment le diagnostic [5], reposant sur :

– une hyperéosinophilie sanguine inconstante ;

– la présence éventuelle de parasites dans les selles ;

– les sérologies, en sachant qu'elles peuvent rester négatives ;

– l'analyse du LCR qui montre de façon inconstante une pléiocytose faite de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles.

Le traitement [19, 21] repose sur l'albendazole (15 mg/kg/j) ou le praziquantel (50 mg/kg/j) pendant 1 à 4 semaines. Une lyse parasitaire est susceptible d'aggraver le tableau ; un traitement par corticoïdes est généralement utilisé pendant 1 à 5 jours, en début de traitement. Le traitement antiépileptique est adapté au syndrome présenté, à l'âge de l'enfant, aux conditions socio-économiques.

Sparganose [49]

La sparganose [49] est une zoonose liée aux différentes espèces de *Spirometra*. Elle survient occasionnellement dans l'espèce humaine en Asie. L'atteinte oculaire est caractéristique associant inflammation douloureuse, œdème périorbitaire et exophtalmie. Les atteintes neurologiques se manifestent par des céphalées chroniques, des déficits de constitution progressive pouvant orienter vers des pathologies tumorales ou métastatiques. La thérapeutique fait appel à la chirurgie et à l'albendazole.

L'examen TDM et l'IRM mettent en évidence des images enkystées de nodules groupés en une masse irrégulière. Le traitement est le praziquantel.

PROTOZOOSES

Elles sont représentées par :

– le neuropaludisme ;

– la toxoplasmose ;

– la trypanosomiase : humaine africaine ; américaine (maladie de Chagas) ;

– l'amibiase encéphalique primitive ;

– la leishmaniose.

Neuropaludisme

La France est le pays européen le plus concerné par le paludisme d'importation qui est en constante augmentation. L'espèce en cause la plus fréquemment rencontrée est *Plasmodium falciparum*, transmise comme les autres espèces par les moustiques anophèles femelles [12].

Épidémiologie et pathogénie [28]

En Afrique subsaharienne, les enfants sont communément infestés (40 p. 100 des admissions pédiatriques, 10 p. 100 avec une atteinte cérébrale) avec une mortalité

élevée. La gravité de l'atteinte est liée à l'âge de l'hôte, à la quantité de l'inoculum lors de l'infestation, à des facteurs immunitaires liés à l'individu. Une perturbation de la microcirculation cérébrale et l'intervention de cytokines sont à l'origine des formes de neuropaludisme (adhésion des érythrocytes infectés à la surface des endothéliums vasculaires, libération d'une charge antigénique par les globules rouges infectés).

Signes cliniques

Le neuropaludisme se définit par l'existence de signes neurologiques : troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma), convulsions répétées, signes déficitaires moteurs. Les signes d'atteinte du tronc cérébral sont de mauvais pronostic. Des anomalies rétiniennes sont fréquemment décrites.

Diagnostic

Il se fait en urgence par la lecture d'un frottis sanguin puis d'une goutte épaisse. La technique de PCR est rarement utilisée dans le cadre de l'urgence du paludisme grave ou neuropaludisme.

Traitement

Le protocole de traitement d'un accès grave de neuropaludisme repose sur la quinine intraveineuse à la dose de 8 mg/kg de quinine-base toutes les 8 heures, en perfusion de 4 heures dans du sérum glucosé à 5 p. 100, jusqu'à ce qu'une amélioration suffisante permette un relais per os. La surveillance de la glycémie et l'électrocardiogramme sont essentiels pendant toute la durée du traitement.

Évolution et pronostic [18, 28]

Le taux de mortalité chez l'enfant est de l'ordre de 20 p. 100. La plupart des décès surviennent dans les 24 premières heures qui suivent l'admission. L'œdème cérébral et l'atteinte du tronc cérébral sont à l'origine de la plupart des décès. L'hypoglycémie, les états de mal convulsifs, l'acidose, le coma constituent des facteurs aggravants. Les séquelles motrices, épileptiques, cognitives sont fréquentes chez les survivants.

Toxoplamose

La toxoplasmose est responsable dans la majorité des cas d'une atteinte pauci- ou asymptomatique (80 p. 100), mais elle peut également entraîner une atteinte grave du système nerveux central.

Elle est liée à une infestation par *Toxoplasma gondii*, parasite ubiquitaire, dont il existe deux modes de contamination possibles : soit par des aliments (légumes) souillés par les déjections de chats contenant des oocystes, soit par ingestion de kystes (forme de résistance chez l'homme) contenus dans la viande. L'enkystement du parasite permet sa pérennisation dans les tissus de l'homme que sont le cerveau et les muscles. Les médicaments antitoxoplasmiques sont tous inefficaces sur la forme kystique du parasite et ne permettent donc pas d'éliminer *T. gondii* de l'organisme.

Il existe plusieurs modes de manifestations neurologiques au décours d'une toxoplasmose :

– au décours d'une toxoplasmose acquise chez un enfant immunocompétent ;

– réactivation parasitaire au décours d'une immunodéficience ;

– contamination trans-placentaire du fœtus au décours d'une toxoplasmose congénitale.

Manifestations neurologiques d'une toxoplasmose acquise

Il s'agit d'enfants sans antécédents particuliers présentant des signes neurologiques évolutifs non spécifiques.

Le tableau est celui d'une encéphalite comportant des troubles de la vigilance, un état confusionnel ou des crises convulsives dans les formes ganglionnaires. Il peut être précédé pendant quelques semaines à plusieurs mois de céphalées. Parfois il s'agit d'un tableau d'hypertension intracrânienne. Ce tableau peut être accompagné ou non de signes méningés [16, 22]. Cliniquement on peut observer un syndrome pyramidal ou cérébelleux, et une paralysie oculomotrice. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques semaines mais elle peut laisser des séquelles cognitives ou épileptiques [17].

Des présentations neurologiques atypiques ont été décrites : tableau aigu et sévère de dystonie de l'hémicorps au cours de la deuxième décennie [38], une atteinte isolée de la corne antérieure [23] chez un adulte jeune présentant un tableau de déficit moteur de la ceinture scapulaire et des membres supérieurs ainsi qu'une atteinte secondaire de la ceinture pelvienne. L'évolution de ces deux tableaux est restée favorable après traitement, avec une récupération clinique complète.

Enfin, plusieurs cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés lors d'une primo-infection toxoplasmique : à noter que deux cas sont survenus chez des patients originaires de Guyane française, dont un cas chez un enfant âgé de 9 ans où l'évolution s'est faite vers une décompensation respiratoire [6, 33, 46]. Il est important de souligner qu'aucune de ces formes de polyradiculonévrites n'a répondu aux immunoglobulines mais qu'elles ont eu une évolution favorable sous traitement associant pyriméthamine et sulfadiazine.

Les éléments cliniques non neurologiques sont importants à recueillir dans l'évocation du diagnostic : adénopathies périphériques, exanthème du visage dans un contexte fébrile, syndrome mononucléosique, hyperéosinophilie sanguine.

La ponction lombaire montre une réaction cellulaire inconstante dépassant rarement plus de 100 éléments, à prédominance lymphocytaire, associée à une hyperprotéinorachie. La sérologie toxoplasmose peut se révéler positive dans le LCR ; *Toxoplasma* peut aussi y être mis en évidence par PCR.

L'EEG montre un tracé ralenti de souffrance cérébrale diffuse, parfois des signes de focalisation dans les méningo-encéphalites.

La recherche d'une atteinte oculaire avec choriorétinite est indispensable.

Toxoplasmose congénitale

La forme la plus grave est l'encéphalomyélite congénitale. Son tableau associe une somnolence, des crises

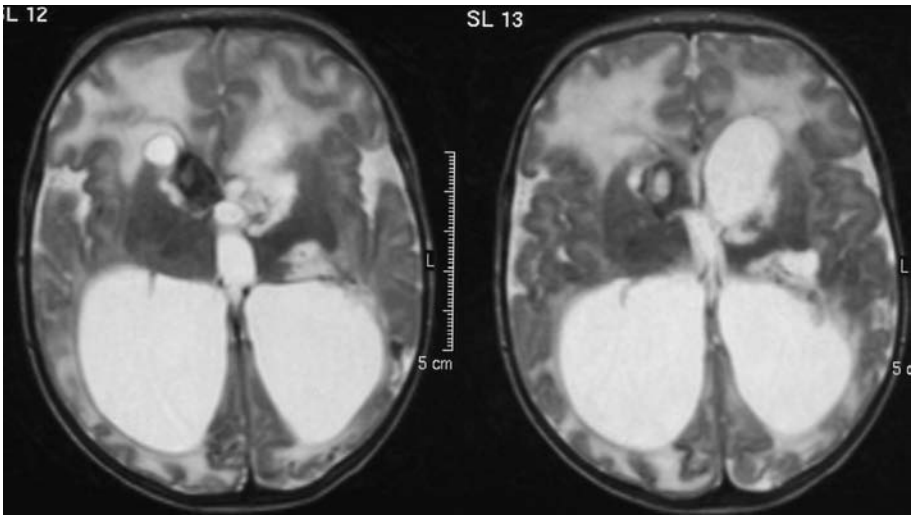


FIGURE 16-23. – IRM cérébrale (séquence T2) d'une toxoplasmose congénitale. Lésion hétérogène périépendymaire droite (trou de Monro) responsable d'une importante hydrocéphalie.

convulsives, une hydrocéphalie souvent présente dans les deux premiers mois de vie par sténose de l'aqueduc de Sylvius, plus rarement une hydranencéphalie (Figure 16-23). Il existe des calcifications intracrâniennes et la ponction lombaire montre une hyperprotéinorachie supérieure à 2 g/l associée à une lymphocytose modérée. L'évolution peut être létale dès les premiers jours ou être celle d'une encéphalopathie sévère.

Il existe des formes moins symptomatiques d'hydrocéphalie isolée.

Ces tableaux se rencontrent lors d'une primo-infection maternelle du premier trimestre ou, de façon exceptionnelle, lors de la réactivation parasitaire au cours d'une grossesse d'une mère déjà immunisée [16].

Toxoplasmose cérébrale chez un enfant immunodéprimé

Elle s'observe plus particulièrement dans les déficits immunitaires cellulaires (Hodgkin, SIDA) et dans tous les cas de traitements immunosuppresseurs. Elle se caractérise par un tableau souvent encéphalitique mais plus insidieux ou pseudo-tumoral, avec hypertension intracrânienne. L'imagerie peut mettre en évidence des abcès cérébraux (*voir* Figure 16-23). Le diagnostic sérologique est rendu difficile chez l'immunodéprimé par une ascension inconstante des anticorps ; en cas de négativité sérologique, la biopsie cérébrale permet d'apporter un diagnostic de certitude [3].

Diagnostic sérologique

Le sérodiagnostic repose sur la détection des IgG et IgM spécifiques. Les IgM apparaissent 8 à 10 jours après la contamination et augmentent pendant un mois, suivies rapidement des IgA. Les IgG apparaissent une semaine après les IgM, atteignent leur maximum au deuxième mois et perdurent à un taux faible mais significatif. Les IgM peuvent persister jusqu'à 1 an après la contamination et la variabilité interindividuelle dans la durée et l'intensité de leur expression rend parfois difficile leur utilisation pour une datation de l'infection. La mesure de l'avidité des IgG est une méthode complémentaire permettant de dater l'infection [4].

Les critères sérologiques sont souvent difficiles d'interprétation. Il existe des observations avec des élévations franches d'anticorps ; parfois on observe un titre élevé qui ne permet pas de conclure, du fait de la survenue tardive des manifestations neurologiques (jusqu'à 4 mois).

Traitement

Le traitement repose sur l'association sulfadiazine 100 mg/kg/j + pyriméthamine 1 mg/kg/j pour une durée de 3 mois à 1 an. La prévention de complications hématologiques doit être réalisée par une prise d'acide folique [7, 30].

Trypanosomiase humaine

Trypanosomiase humaine africaine

La trypanosomiase humaine africaine, ou maladie du sommeil, est liée à un protozoaire, le trypanosome, inoculé par une glossine, la mouche tsé-tsé. Elle est due à *Trypanosoma brucri* (*gambiense* ou *rhodesiense*). La maladie évolue après une phase cutanée (chancre, furoncle, adénopathie) puis une phase générale (fièvre, malaise, hépatosplénomégalie, signes cutanés) et enfin par l'atteinte neurologique. La symptomatologie neurologique est très polymorphe avec altération fluctuante de la vigilance, apathie, convulsions. L'évolution est mortelle sans traitement.

Le diagnostic [13, 29] repose sur la mise en évidence de trypanosomes dans le sang, le LCR, la moelle osseuse. Sur un frottis sanguin, peuvent être mises en évidence des cellules de Mott ; un taux élevé d'IgM dans le sang et le LCR est fréquent.

Le traitement repose sur les dérivés arsenicaux (mélarsoprol, Arsobal®) avec un risque secondaire d'encéphalopathie mortelle dans 10 p. 100 des cas. L'Éflornithine®, efficace en cas de résistance à l'Arsobal®, est de plus en plus utilisée en première intention. Le suramin est indiqué dans les premières phases de la maladie.

Maladie de Chagas [2]

Due à *Trypanosoma cruzi*, elle se rencontre dans les zones rurales d'Amérique latine. Elle est transmise par la triatomine, par transfusion sanguine ou voie transplacentaire, rarement par ingestion d'aliments ou boissons contaminés. Les formes neurologiques sont représentées par les méningoencéphalites et concernent plus particulièrement les enfants.

La maladie peut évoluer vers une forme chronique après une apparente guérison spontanée et se manifester par un tableau de neuropathie périphérique ou de polymyosite.

Chez les nouveau-nés, le tableau d'embryofœtopathie se manifeste par une hépatosplénomégalie, un ictère, des signes cardiovasculaires. L'atteinte très précoce du système nerveux est très péjorative, constituée par une encéphalopathie convulsivante.

À la phase aiguë, la goutte épaisse est positive ; chez le nouveau-né, la mise en évidence d'IgM anti-*Trypanosoma cruzi* par immunofluorescence ou par agglutination au sang du cordon confirme l'infection congénitale.

À la phase chronique le parasite est intracellulaire, rendant les traitements moins efficaces. Le benzonidazole (mieux toléré) et le nifurtinose sont les seuls médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Amibiase encéphalique primitive

Naegleria fowleri, *Acanthamoeba* et *Balamutia* sont les amibes susceptibles d'entraîner la survenue d'une méningoencéphalite. L'infection survient après baignade.

Deux principaux types de méningoencéphalites amibiennes sont décrits [47] :

– la méningoencéphalite amibienne primitive (MEAP) liée à *N. fowleri*, rapidement fatale ;

– l'encéphalite granulomateuse liée à *Acanthamoeba*, *Balamutia*, évoluant sur un mode chronique, survient surtout chez les sujets immunodéprimés.

Le diagnostic de MEAP est difficile. Les constantes du LCR sont – avec une hypercytose importante, une protéinorachie élevée, une hypoglycorachie – celles d'une méningite bactérienne. La détermination de la présence d'amibes dans le LCR à l'examen direct est possible mais pas toujours aisée. Elle est essentielle au diagnostic. Le pronostic est sévère. Le traitement fait appel à l'amphotéricine B, au miconazole (par voies parentérale et intrathécale) associés à la rifampicine, à la dexaméthasone [42, 43].

L'efficacité de la thérapeutique est le plus souvent limitée, dépendante de la précocité de sa mise en œuvre.

Leishmaniose

Les leishmanioses sont liées à des protozoaires de type *Leishmania* qui sont transmis par la piqûre du phlébotome au crépuscule. On distingue des formes cutanées, cutanéo-muqueuses et viscérales qui s'accompagnent d'atteintes neurologiques. Elles surviennent après une phase d'incubation de 3 à 6 mois et débutent par une fièvre avec pâleur, hépatomégalie, polyadénopathies, troubles digestifs [48].

Les signes neurologiques sont constitués par des neuropathies périphériques, des radiculites. La biologie oriente le diagnostic avec pancytopénie, hypergammaglobulinémie polyclonale avec syndrome inflammatoire. La mise en évidence du parasite se fait sur le myélogramme ou le tissu ganglionnaire. Le traitement repose sur le Glucantime®.

ENCÉPHALOPATHIES AIGUËS LIÉES À DES NÉMATODOSES

Quatre maladies parasitaires peuvent s'accompagner d'un tableau de méningo-encéphalite associée à une hyperéosinophilie sanguine :

– la trichinose ;
– la filariose à loa-loa (loase) ;
– l'angiostrongyloïdose ;
– l'anguillulose.

Trichinose [20, 25]

Il s'agit d'une infection liée à *Trichinella spiralis*, contractée lors de l'ingestion de viande contenant des larves infestantes. Cette pathologie connaît une recrudescence en Europe du fait de la survenue d'épidémies impliquant un vecteur inhabituel : le cheval. La trichinose reste une parasitose accidentelle de l'homme. Les manifestations cliniques évoluent en trois phases : invasion avec fièvre, dominée par les symptômes digestifs, puis migration larvaire qui débute entre la deuxième et la quatrième semaine après l'ingestion de viande contaminée, myalgies et œdème pré-orbitaire, enfin survient l'enkystement en deux à quatre semaines. Les manifestations neurologiques et cardiaques font la gravité de cette affection. La neurotrichinose peut se manifester par une encéphalite ou une méningoencéphalite, un déficit focal, des formes pseudo-myasthéniques. Le diagnostic est posé grâce à l'hyperéosinophilie, l'élévation fréquente des enzymes musculaires, confirmée par le sérodiagnostic ou l'immunofluorescence indirecte (à partir du 15e jour). L'examen TDM peut être normal ou mettre en évidence des lésions nodulaires hypodenses, multifocales, bilatérales de topographie cortico-sous-corticale ou au sein de la substance blanche. Après injection de contraste, on peut observer un rehaussement giriforme des lésions corticales.

En IRM, ces lésions sont retrouvées en iso- ou hyposignal T1, mais surtout en hypersignal T2, se rehaussant après injection de gadolinium. Le traitement fait appel à l'albendazole à la dose de 15 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours ou au thiabendazole associés ou non aux corticoïdes.

Filariose à loa-loa (loase)

La filariose est une infection exclusivement africaine, transmise par les taons, à manifestations oculaire et cutanée. L'expression neurologique de la maladie est rare et

sévère : méningoencéphalite à loa-loa avec présence de microfilaires dans le LCR. L'ivermectine est le traitement de référence ; de rares cas d'encéphalopathie à loa-loa ont été rapportés dans les suites de traitements d'onchocercose par ivermectine [9].

Angiostrongyloïdose [32, 35]

Il s'agit de la complication de l'infection par *Angiostrongylus cantonensis* (ver du poumon de rat). Elle se manifeste par une méningite à éosinophile. Cette parasitose se rencontre en Asie du Sud-est, dans l'Océan indien et le Bassin pacifique. Chez l'homme, la contamination se fait par ingestion de crudités, eaux de boisson souillées, mollusques infectés. Le syndrome méningé est marqué par des céphalées intenses, qui s'accompagnent de paresthésies des extrémités. Une atteinte oculaire est fréquente (décollement rétinien, hémorragies vitréennes). Le LCR contient un nombre élevé de cellules avec une part importante d'éosinophiles (> 10 p. 100 et jusqu'à 50 p. 100). La sérologie est spécifique, permettant d'éliminer une autre helminthiase. Aucun traitement antiparasitaire n'a fait la preuve de son efficacité (thiabendazole, albendazole, ivermectine). Les corticoïdes sont proposés dans les formes œdémateuses associées aux soustractions itératives de LCR quand les céphalées sont intenses. Une amélioration favorable est décrite entre 3 et 6 semaines dans la majorité des cas.

Anguillulose

La strongyloïdose (anguillulose) est due à un parasite (*Strongyloïdes stercoralis*) du tube digestif très répandu. Sa transmission, liée au péril fécal, se fait par voie transcutanée. Cette infection est fréquente chez l'immunodéprimé [44]. L'atteinte neurologique se manifeste par une encéphalite, des abcès, une méningite. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans les selles. La sérologie peut rester négative ou croisée avec les autres helminthiases. Le traitement repose sur l'ivermectine ou le thiabendazole.

TRÉMATODOSES

La distomatose (paragonimiose) est liée à *Paragonimus westermani* ou *maxicanus* [36]. Elle est très répandue en Asie du Sud-est.

Après l'ingestion de crustacés parasités, le tableau clinique initial est celui d'une tuberculose pulmonaire. Les manifestations neurologiques sont beaucoup plus tardives, constituées par l'enkystement des parasites dans l'encéphale réalisant un tableau de méningoencéphalite, d'hypertension intracrânienne ou d'atteinte médullaire par épidurite.

SYNDROME DE LARVA MIGRANS VISCÉRALE

Toxocarose [24, 27, 37]

C'est une infection liée à *Toxocara canis* ou *Toxocara catis*. Les nématodes sont des parasites intestinaux des chiens et des chats. L'infestation se produit par ingestion d'œufs mêlés aux déjections des animaux. Les larves ne maturent pas chez leur hôte et migrent dans différents organes pour réaliser un « syndrome de larva migrans ».

L'expression la plus habituelle est pulmonaire alors que les manifestations neurologiques sont rares. Le polymorphisme d'expression est grand : atteinte oculaire avec baisse de l'acuité visuelle, strabisme, névrite optique. Une forme proche de l'encéphalomyélite aiguë disséminée est décrite [37] ; d'autres formes exceptionnelles sont rapportées : encéphalites, épidurites, vascularites cérébrales, troubles du comportement [24, 27], abcès médullaires multiples (Figure 16-24) [39]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperéosinophilie avec taux élevé d'anticorps dans le sang et le LCR. Il n'existe pas de traitement spécifique. Les thérapeutiques les plus communément utilisées sont l'albendazole et le lévamisole associés ou non aux corticoïdes.

Gnathostomiase [34]

Rencontrée en Asie, elle est liée à une infestation par *Gnathostoma spinigerum*, parasite digestif des canidés et félidés. L'homme se contamine en ingérant des grenouilles, poissons crus, mollusques. Les larves se déplacent sous la peau réalisant un syndrome de larva migrans, puis au niveau des voies respiratoires et des yeux (névrite optique, atteinte vitréenne) [15]. Elles progressent de façon ascendante, le long des racines nerveuses, de la moelle puis de l'encéphale en entraînant des lésions de vascularite. Elles réalisent le plus souvent une radiculite, une myéloradiculite. Plus rarement, une encéphalite avec troubles de la vigilance et convulsions peut être observée. Les hémorragies méningées sont exceptionnelles. Le LCR objective une hypercytose à éosinophiles, une hyperprotéinorachie. L'imagerie peut mettre en évidence des lésions hémorragiques. L'albendazole et l'ivermectine sont les médicaments les plus utilisés dans le traitement de cette parasitose.

KYSTES HYDATIQUES CÉRÉBRAUX

L'hydatidose cérébrale est une infection liée à *Echinococcus granulosus*. Rare dans les pays développés, elle sévit à l'état endémique dans de nombreux pays d'élevage traditionnel du bétail (Maghreb), constituant 0,05 p. 100 des processus expansifs intracrâniens [8]. Dans la plupart des cas, il s'agit de lésions uniques. Le diagnostic repose sur l'aspect de l'imagerie [8]. La forme adulte d'*Echinococcus granulosus* vit au niveau de l'intestin grêle du chien, hôte définitif. L'hôte intermédiaire est habituellement le mouton. L'homme prend la place de l'hôte intermédiaire de façon accidentelle. Le siège cérébral est hémisphérique, sous-tentoriel, dans le territoire sylvien [10, 26, 31, 50]. De rares cas de localisation intraventriculaire, de l'aqueduc de Sylvius, vertébro-médullaire [1, 10, 14, 26] ont été rapportés. Le tableau clinique habituel est celui d'une hypertension intracrânienne progressive. L'aspect TDM ou IRM est celui d'une formation unique, sphérique, de grande taille, à paroi mince, ayant la densité ou l'intensité du LCR, située en plein parenchyme, sans prise de contraste (Figure 16-25). La sérologie de l'hydatidose est souvent négative quand la lésion cérébrale est isolée. Elle est fortement positive quand

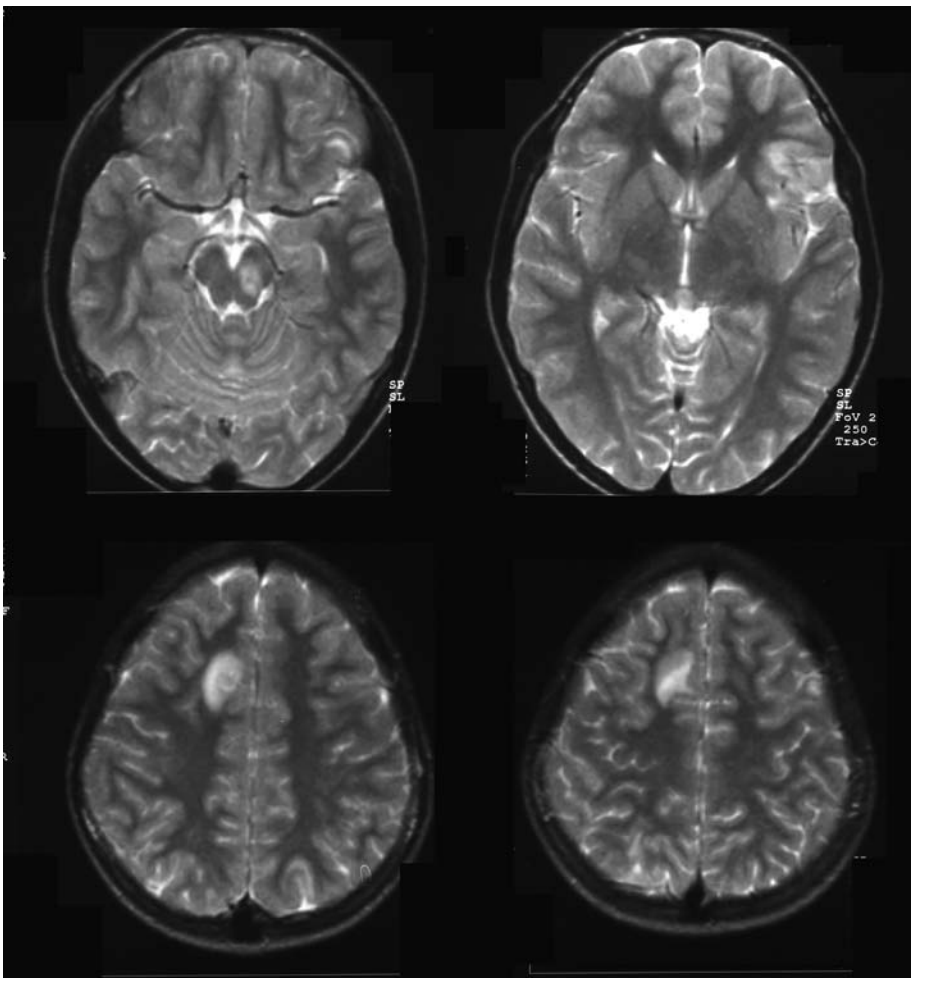


FIGURE 16-24. – IRM cérébrale (séquence T2). Toxocarose (*Toxocara canis*) cérébrale avec deux lésions en hypersignal, la première située au niveau du pédoncule cérébelleux gauche, la seconde dans la substance blanche frontale droite.

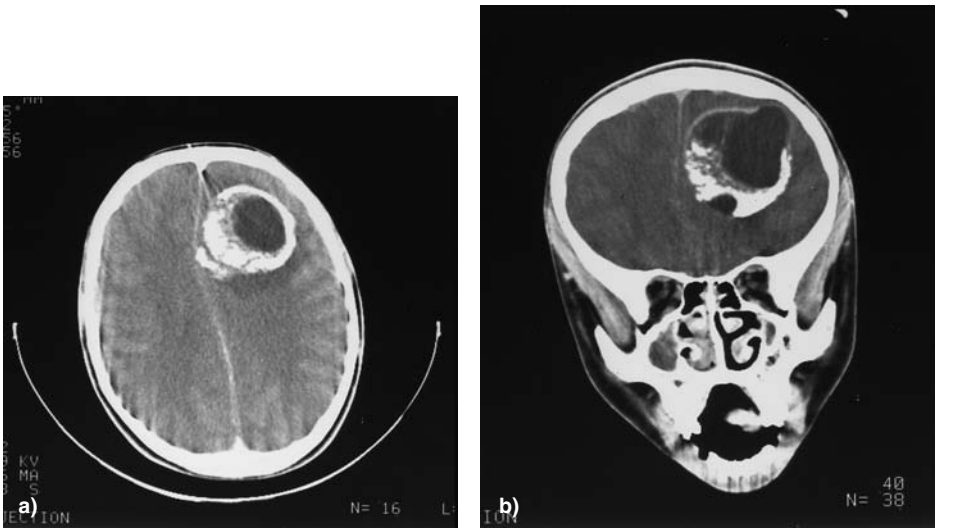


FIGURE 16-25. – Scanner. Hydatidose (*Echinoccoccus granulosus*) cérébrale. Forme pseudo-tumorale d'une localisation intracérébrale frontale droite d'un kyste hydatique ayant un effet de masse. **a)** Coupe horizontale. **b)** Coupe coronale.

il existe une localisation extracérébrale. Le traitement du kyste hydatique est chirurgical. L'intervention doit respecter l'intégrité du kyste afin d'éviter la dissémination des scolex. L'albendazole a été proposé dans les cas de dissémination kystique ou de rupture opératoire, en cas d'hydatidose avec localisations multiples, récidivantes ou lorsque le kyste a été jugé inopérable.

INFECTIONS PARASITAIRES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ [48]

L'immunodépression survenant au cours de l'infection VIH, après greffe d'organe ou transplantation augmente la susceptibilité du SNC aux infections parasitaires.

Les tableaux les plus fréquemment rencontrés sont ceux de méningite chronique ou d'abcès cérébral. La toxoplasmose peut survenir lors d'une réactivation de toxoplasmose ancienne chez une mère atteinte de SIDA. Des amides telluriques entraînent sur ce terrain des méningoencéphalites fatales. Chez les sujets transplantés, les leishmanioses, le paludisme, la trypanosomiase sont rarement rencontrés. Les manifestations cliniques des parasitoses survenant sur des terrains immunodéprimés sont identiques à celles évoluant chez des hôtes immunocompétents. L'atteinte parasitaire du SNC chez un sujet immunodéprimé est de mauvais pronostic, mais les nouvelles perspectives thérapeutiques de l'infection VIH autorisent de légitimes espoirs.

Remerciements au Dr Jean-François Peronneau pour sa lecture attentive et ses conseils en parasitologie ainsi qu'au Pr Jean-François Chateil.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ben Becher S, Cheour M, Ben Hassine L et al. Les kystes hydatiques cérébraux chez l'enfant. Arch Pediatr, 1997, *4* : 1107-1110.
2. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States : a systematic review. JAMA, 2007, *298* : 2171-2180.
3. Bertrand Y, Feugueux N, Rodiere M et al. Toxoplasmose cérébrale fatale chez un enfant leucémique en rémission. Arch Fr Pédiatr, 1988, *45* : 347-348.
4. Bessières MH, Chemla C, Cimon B et al. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. Revue Francophone des Laboratoires, 2006, *383* : 43-49.
5. Bobes RJ, Hernandez M, Marquez C et al. Subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis : application of an antigen detection assay for the diagnosis and follow up. Tropical Med Int Health, 2006, *11* : 943-950.
6. Bossi P, Caumes E, Paris L et al. *Toxoplasma gondii*-associated Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient. J Clin Microbiol, Dec 1998, 3724-3725.
7. Bouchaud O. Parasitose grave du système nerveux central. Réanimation, 2004, *13* : 216-225.
8. Bourree P, Bisard F. Hydatidose : aspects épidémiologique et diagnostique. Antibiotiques, 2007, *9* : 237-245.
9. Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel et al. Three probable cases of loa loa encephalopathy following ivermectin treatment for onchocerciasis. Am J Trop Med Hyg, 1998, *58* : 461-469.
10. Braham, Bellil S, Bellil K et al. Kyste hydatique de la fosse postérieure. Med Mal Inf, 2007, *37* : 281-283.
11. Carpio A. Neurocysticercosis : an update. Lancet Infect Dis, 2002, *2* : 751-762.
12. Castela F, Legros F, Lagardere G. Paludisme d'importation de l'enfant en France. Arch Pediatr, 2003, *10* : 758-765.
13. Chappuis F, Loutan L, Simarro P et al. Options fort the field diagnosis of human African trypanosomiasis. Clin Microbiol Rev, 2005, *18* : 133-146.
14. Charrada-Ben-Fahrat L, Said W, Bouslama K et al. Hydatidose vertébromédullaire : intérêt de l'imagerie. Med Mal Inf, 2006, *36* : 58-61.
15. Chuenkongkaew W, Chirapapaisan N, Hongyok T, Yoolek A. Isolated optic neuritis from an identified *gnathostoma spinigerum*. Eur J Ophtalmol, 2007, *17* : 130-132.
16. Couvreur J, Desmonts G. Acquired and congenital toxoplasmosis. *In* : AA Harris. Handbook of clinical child neurology. Vol. 8 (52) : Microbial disease. Amsterdam, Elsevier, 1988 : 351-363.
17. Couvreur J, Labrune B. Manifestations neuroméningées contemporaines de la toxoplasmose acquise. Journée Parisienne de Pédiatrie 1969. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1969 : 209-224.
18. Crawley J, Smith S, Muthin JP et al. Electroencephalographic and clinical features of cerebral maladia. Arch Dis Child, 2001, *84* : 247-253.
19. Das K, Mondal GP, Banerjee M et al. Role of antiparasitic therapy for seizures and resolution of lesions in neurocysticercosis patients : an 8 year randomised study. J Clin Neurosci, 2007, *14* : 1172-1177.
20. De Graef M, Smadja P, Benis J et al. Neurotrichinose : à propos d'une observation documentée par IRM. J Radiol, 2000, *81* : 817-819.
21. Des Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, Garcia HH. Meta-analysis : cysticidal drugs for neurocysticercosis : albendazole and praziquantel. Ann Intern Med, 2006, *145* : 43-61.
22. Desguerre I, Pedespan JM, Buissonière R et al. Toxoplasmose cérébrale acquise chez un enfant non immunodéprimé. Arch Fr Pédiatr, 1993, *50* : 339-342.
23. Dubois F, Petit H, Godefroy O et al. Amyotrophie spinale aiguë au décours d'une toxoplasmose. Rev Neurol (Paris), 1989, 145, *12* : 857-859.
24. Eberhardt O, Bialek R, Nagele T, Dichgans J. Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis : case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg, 2005, *107* : 432-438.
25. Ellrodt A, Halfan P, Le Bras P et al. Multifocal central nervous system lesions in three patients with trichinosis. Arch Neurol, 1987, *44* : 432-434.
26. Ghannane H, Aniba K, Haddi M et al. Kyste hydatique cérébral chez l'enfant. Arch Pediatr, 2006, *14* : 196-197.
27. Helbok R, Brenneis C, Engelhardt K et al. A rare case of toxocara canis cerebral vasculitis. Europ J Neurol, 2007, *14* : 249.
28. Idro R, Jenakins NE, Newton RJC. Pathogenesis, clinical features, and neurologic outcome of crebral maladria. Lancet Neurol, 2005, *4* : 827-840.
29. Kennedy GE. Hiuman afridan trypanosomiasis of the nervous system : current issues and future challenges. J Clin Invest, 2004, *113* : 496-504.
30. Kieffer F, Thulliez P, Brezin A et al. Traitement de la toxoplasmose cérébrale congénitale non sévère par sulfadiazine et pyriméthamine en continu pendant un an : à propos de six cas. Arch Fr Pédiatr, 2002, *9* : 7-13.
31. Kovoor JME, Thomas RD, Chandrashekhar HS et al. Neurohydatidosis. Australasian Radiol, 2007, *51* : 406-411.
32. Lai CH, Yen CM, Chin C et al. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* after ingestion of raw frogs. Am J Med Hyg, 2007, *76* : 399-402.
33. Lavaud J, Cochois B, De Leersnyder H et al. Le toxoplasme, nouvel agent possible de la polyradiculonévrite de Guillain-Barré. Nouv Press Méd, 1979, *8* : 131.
34. Ligon L. Gnathostomiasis : a review of a previously localized zoonesis now crossing numerous geograpmhical boundaries. Semin Pediatr Infect Dis, 2005, *16* : 137-143.
35. Lo Re V, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in a returned tracler : case report and review of the literature. Clin Inf Dis, 2001, *33* : 112-115.

36. Madrigal RB, Rodriguez-Ortiz B, Vargas Solano G et al. Cerebral hemorrhagic lesions produced by *Paragonimus mexicanus*. Am J Trop Med Hyg, 1982, *31* : 522-526.
37. Marx C, Lin J, Masruha MR et al. Toxocariasis of the CNS simulating acute disseminated encephalomyelitis. Neurology, 2007, *69* : 806-807.
38. Micheli R, Perini A, Duse M. Hemidystonia secondary to acquired toxoplasmosis in a non-immunodeficient patient. Eur J Pediatr, 1994, *153* : 731-733.
39. Moiyadi A, Mahadevan A, Anandh B et al. Visceral larva migrans presenting as multiple intracranial and intraspinal abcesses. Neuropathology, 2007, *27* : 371-374.
40. Morales M, Agapejev S, Morales RR et al. Clinical aspects of neurocysticercosis in children. Pediatr Neurol, 2000, *22* : 287-291.
41. Moutard ML. Les parasitoses du système nerveux central et périphérique. *In* : M Arthuis et al. Neurologie pédiatrique, 2e Éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 603-611.
42. Pisani F, Costa C, Oteri G, Loli A. Identification of ameoba in the CSF in a patient with meningoencephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, *74* : 1445-1446.
43. Royal W. Amebic meningoencephalitis. Curr Treat Op Neurology, 2006, *8* : 202-208.
44. Schaffel R, Nucci M, Portugal R et al. Thiabendazole for the treatment of strongylodiasis in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis, 2000, *31* : 821-822.
45. Singhi P, Singhi S. Neurocyticercosis in children. J Child Neurol, 2004, *19* : 482-492.
46. Siversten B, Andersen JA. A case of acute polyneuritis and acquired toxoplasmosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984, *47* : 219.
47. Sugita Y, Fujii T, Hayashi I et al. Primary amebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri* : an autopsy case in Japan. Pathol Intern, 1999, *49* : 468-470.
48. Walker M, Kublin JG, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts : malaria, microsporidiosis, leishmaniosis and african trypanosomiasis. Clin Infect Dis, 2006, *42* : 115-125.
49. Wiawanitkit V. A review of human sparganosis in Thailand. Int J Infect Dis, 2005, *9* : 312-316.
50. Yurt A, Avci M, Selcuki M et al. Multiple cerebral hydatid cysts, report of a case with 24 pieces. Clin Neurol Neurosurg, 2007, *109* : 821-826.

17

RETARD MENTAL

RETARD MENTAL SYNDROMIQUE ET ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

A. MONCLA, J. MANCINI, M.-O. LIVET et N. PHILIP

L'approche étiologique des déficiences mentales est en continuelle évolution du fait du développement des connaissances en imagerie et génétique médicale. Dans ce dernier domaine, les progrès constants des techniques cytogénétiques et moléculaires sont à l'origine d'une évolution permanente des stratégies diagnostiques au sein desquelles l'examen clinique garde une place essentielle. Avant les années 1990, on distinguait les anomalies chromosomiques reconnaissables sur le caryotype et les syndromes « géniques » dont le diagnostic était souvent uniquement clinique. Depuis le début des années 1990, les bases moléculaires et/ou biochimiques d'un grand nombre de syndromes ont été identifiées, permettant la validation biologique du diagnostic clinique de ces syndromes. De plus, la description des syndromes microdélétionnels a redonné une importance au diagnostic clinique dans la mesure où la mise en évidence de ces remaniements « inframicroscopiques » nécessitait la mise en œuvre de techniques spécifiques (hybridation in situ) sur la base d'une orientation clinique préalable. L'apparition des techniques de criblage des régions télomériques et plus récemment du génome entier par la technique d'hybridation génomique comparative sur puces à ADN permet d'identifier de façon exponentielle de nouvelles anomalies chromosomiques. Dans un certain nombre de cas, ces tableaux cliniques nouvellement authentifiés ont pu être rattachés chez quelques patients à des mutations ponctuelles dans des gènes situés dans des régions d'intérêt. Il est vraisemblable que dans les prochaines années, on assistera à une meilleure accessibilité de ces méthodes globales de détection des microremaniements chromosomiques, voire à la mise au point de puces de re-séquençage des gènes impliqués dans les retards mentaux. Cependant l'expérience de la période récente montre que ces nouveaux outils ne dispenseront pas de l'approche clinique et seront d'autant plus performants qu'ils seront utilisés en concertation entre les cliniciens et les biologistes.

EXAMEN DYSMORPHOLOGIQUE

Le terme de dysmorphologie a été introduit en 1966 par David Smith [50] pour décrire l'étude des malformations congénitales. La dysmorphologie clinique est l'étude des syndromes rares s'accompagnant de malformations ou d'anomalies morphologiques. Environ 2 500 syndromes dysmorphiques ou malformatifs sont identifiés. Un grand nombre d'entre eux sont associés à un retard mental et souvent, seules de minimes variations de l'apparence faciale sont observées sans association à des malformations.

L'étude dysmorphologique d'un enfant est donc un examen clinique spécialisé dans l'étude de ces variations morphologiques. Il n'a de sens que si elle est intégrée à l'ensemble des autres informations acquises lors de l'enquête familiale, de l'interrogatoire, de l'examen clinique (croissance) et des résultats des examens paracliniques. C'est un examen clinique un peu particulier auquel il faut préparer les familles déjà inquiétées par l'annonce d'un bilan à visée génétique. La prise de photographie, indispensable, doit être précédée d'une explication claire. Une grande prudence verbale est conseillée. Il n'est absolument pas indispensable de décrire avec précision les éléments dysmorphiques du visage d'un enfant devant ses parents. La mise en évidence d'une ressemblance familiale doit être prise en compte et interprétée car elle

peut soit signifier que la dysmorphie est indépendante du contexte de déficience mentale, soit témoigner d'une affection génétique de transmission dominante.

La plupart des variations morphologiques dont l'association fait parler de dysmorphie peuvent exister chez l'individu normal. Le concept du « *gestalt* » ou identification subjective d'un visage est valable dans le cas des dysmorphies fréquentes et connues (trisomie 21) ou pour les dysmorphologistes expérimentés. Dans tous les autres cas, l'examen dysmorphologique repose sur une analyse méthodologique rigoureuse. La description d'une dysmorphie obéit à des termes précis qu'il faut employer de manière appropriée. Si le terme précis n'est pas connu, une description détaillée, accompagnée si besoin d'un dessin, est suffisante. Il faut éviter au maximum les comparaisons imagées. L'examen dysmorphologique n'a d'intérêt que s'il est complet. Tous les éléments doivent être décrits même s'ils sont considérés comme normaux. Un signe négatif (absence d'anomalies des extrémités par exemple) peut permettre d'éliminer une hypothèse diagnostique.

La description de la face se fait « étage par étage », sans oublier la forme générale du crâne, les oreilles et le cou. Pour les yeux, par exemple, il faut décrire l'écartement (normal, hypo- ou hypertélorisme) qui doit être mesuré, l'orientation des fentes palpébrales (en haut ou en bas et en dehors), la présence éventuelle d'un épicanthus, d'un ptosis, d'anomalies des sourcils (synophrys). Les anomalies du nez peuvent concerner la racine, hypoplasique ou au contraire saillante, les narines, les ailes du nez ou la columelle. Le philtrum, portion située entre la columelle et la lèvre supérieure, peut être remarquable s'il est court et retroussé ou au contraire long et effacé. L'implantation des oreilles, trop souvent qualifiée à tort de basse, se détermine sur une vue de profil sur laquelle le bord supérieur de l'hélix doit couper une ligne horizontale passant par le canthus externe.

Les extrémités constituent, après la face, le second pôle de l'examen dysmorphologique. L'existence d'anomalies mineures des mains et des pieds peut être un argument en faveur d'une anomalie du développement anténatal. Les anomalies de nombre des doigts, qu'elles soient par excès (polydactylie) ou par défaut (oligodactylie), doivent être décrites avec précision : post-axiale lorsque l'anomalie porte sur le rayon cubital, pré-axiale s'il s'agit du rayon radial. La clinodactylie (recourbement du doigt en crochet dans le plan de la main) est liée à un défaut de développement de la phalange médiane qui peut être absente avec disparition d'un pli de flexion. La clinodactylie du cinquième doigt est peu spécifique, contrairement à celle touchant les autres doigts. La camptodactylie, liée au blocage d'une articulation en flexion, est moins une malformation que le témoin d'une atteinte neuromusculaire. La syndactylie, définie comme la fusion d'un ou plusieurs doigts, n'est jamais banale aux mains. Certaines syndactylies sont presque spécifiques d'une pathologie donnée (syndactylie 3-4 dans la triploïdie en mosaïque). Au niveau des pieds, la syndactylie cutanée entre le deuxième et le troisième orteil (2-3) est relativement banale mais peut être un critère diagnostique dans un contexte syndromique (syndrome de Smith-Lemli-Opitz).

Le cou, le thorax et les organes génitaux doivent aussi être examinés avec attention.

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les techniques de cytogénétique ont mis en évidence le rôle essentiel des anomalies chromosomiques constitutionnelles à l'origine des handicaps mentaux dont elles sont la première cause génétique.

On distingue les anomalies de nombre et de structure.

Anomalies chromosomiques de nombre

Anomalies autosomiques

Les anomalies de nombre observées chez l'homme sont les trisomies 21, 13 et 18. Les autres trisomies autosomiques ne sont pas compatibles avec la survie du zygote à l'exception de quelques rares cas de mosaïques.

Trisomie 21

La trisomie 21 est la première anomalie chromosomique reconnue chez l'homme en 1959. Elle reste la plus fréquente (1/700 nouveau-nés) malgré sa prévention par les techniques de diagnostic prénatal. Dans la majorité des cas, le diagnostic est évident dès la naissance devant l'association de deux signes majeurs : l'hypotonie néonatale et le syndrome dysmorphique, de la face en particulier. Il devra dans tous les cas être confirmé par un caryotype qui précisera le type d'anomalie en cause.

• **Circonstances de diagnostic.** Il est en général suspecté dès la naissance sur les signes dysmorphiques. La dysmorphie craniofaciale associe un crâne petit et rond, un cou court avec un excès de peau, reliquat d'un hygroma kystique, un faciès lunaire, des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, une racine du nez aplati avec un hypertélorisme et un épicanthus bilatéral, une bouche de petite taille avec une protrusion de la langue, des oreilles petites et mal ourlées avec un repli sur le bord supérieur de l'hélix. Les mains sont courtes et carrées avec une brachymésophalangie plus marquée au niveau du 5^{e} doigt et un pli palmaire unique bilatéral fréquent. Les pieds sont petits avec un sillon plantaire marqué entre le premier et le deuxième orteil. Des malformations viscérales, surtout cardiaques (canal atrioventriculaire) sont retrouvées chez 40 p. 100 des enfants trisomiques 21. La trisomie 21 se caractérise par un terrain dysimmunitaire avec un risque accru de leucémies.

• **Diagnostic : aspects génétiques.** Le phénotype clinique de la trisomie 21 est associé à différentes anomalies chromosomiques. La trisomie 21 libre et régulière, de loin la plus fréquente, représente 95 p. 100 des cas. Cette anomalie de nombre est liée à des accidents de non-disjonction méiotique influencés de façon significative par un âge maternel élevé. La trisomie 21 en mosaïque, plus rare, donne un phénotype plus atténué si le pourcentage de cellules trisomiques est faible. La trisomie 21 par translocation, anomalie chromosomique de structure, représente 4 à 5 p. 100 des trisomies.

• **Évolution et pronostic.** L'hypotonie va retarder les acquisitions psychomotrices : la station assise est obtenue vers 1 an, la marche vers 2 ans. Le déficit intellectuel est constant mais peut être perçu plus tardivement. Marqué initialement par un retard de langage, il s'aggrave avec l'âge et est chiffré par un QI moyen à 60 vers 5 ans. Les apprentissages sont lents mais progressifs avec un maxi-

mum de performances jusqu'à 7 ans. Il est important de souligner la fréquence de troubles sensoriels : troubles de la vision ou déficits auditifs de transmission qui doivent être recherchés de façon systématique. Les enfants trisomiques 21 sont sociables, affectueux, mais peuvent présenter des difficultés relationnelles qui doivent être prises en charge précocement.

Diverses manifestations neurologiques peuvent compliquer l'évolution [8]. L'épilepsie a une prévalence plus élevée chez les patients trisomiques 21 que dans la population générale, avec deux pics de fréquence : chez le jeune enfant et plus encore chez le trisomique âgé (après 35 ans), de l'ordre de 20 p. 100. Certaines formes d'épilepsies sont représentées de manière particulièrement fréquente chez les trisomiques : ainsi chez le nourrisson, le syndrome de West avec un pronostic qui ne paraît pas constamment péjoratif. Les épilepsies débutant dans l'enfance sont souvent caractérisées par des crises à déclenchement réflexe, qu'il s'agisse d'épilepsies généralisées d'allure idiopathique ou symptomatique, ou d'épilepsies partielles. Chez le trisomique âgé, des crises épileptiques volontiers myocloniques s'associent au début de la détérioration de type Alzheimer de certains patients. L'atteinte vasculaire cérébrale est plus fréquente chez les enfants trisomiques 21. Elle répond à différents mécanismes : elle peut être secondaire aux malformations cardiaques (canal auriculo-ventriculaire, shunt droite-gauche ou valvulopathie), ou aux infections (méningites, endocardites) sous forme d'infarctus cérébraux [32]. Beaucoup plus rarement, c'est une instabilité atloïdo-axoïdienne qui peut provoquer un accident ischémique par lésion des artères vertébrales. Enfin, elle peut s'observer dans le cadre d'une maladie de Moya-Moya [10, 35].

Les études neuropathologiques ont mis en évidence une diminution du poids du cerveau et une raréfaction des arborisations dendritiques. Par ailleurs, on constate précocement, dès l'âge de 30 ans voire plus tôt, des stigmates histologiques similaires à ceux de la maladie d'Alzheimer : surcharge en corps amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire. Ces constatations ont permis de localiser sur le chromosome 21 le gène *APP* (gène codant le précurseur du peptide β-amyloïde) dont les mutations sont responsables de certaines formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer [22].

• **Prise en charge.** L'annonce du diagnostic, repérable dès la naissance de l'enfant, est un moment essentiel pour l'avenir de l'enfant au sein de sa famille. La prise en charge des enfants trisomiques 21 doit être précoce, globale, prenant en compte les aspects éducatifs et relationnels, adaptée à chaque cas. L'intégration à l'école maternelle est possible en général de 4 ans à 7 ans. Certains enfants pourront faire l'acquisition de la lecture avec un soutien orthophonique et pédagogique important. Une orientation vers un institut médico-pédagogique reste le plus souvent nécessaire, puis à l'âge adulte, vers un centre d'aide par le travail.

• **Prévention.** La prévention de la trisomie 21 est apparue dans les années 1970 avec la mise au point des techniques de diagnostic prénatal permettant d'établir le caryotype fœtal. Puis l'évaluation du taux de marqueurs sériques (hormone gonadotrophine chorionique, alphafœtoprotéine, œstradiol), triple test du 2e trimestre, a permis de déterminer les grossesses à risque accru. Actuellement le triple test est devenu quadruple (inhibine dimérique A, B, HCG totale, alphafœtoprotéine, uE3) permettant un dépistage intégré lorsqu'il est associé au dépistage combiné du 1er trimestre qui associe mesure de la clarté nucale et dosage de PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein A*). Ces avancées donnent lieu à des stratégies de dépistage multiples qui visent à mieux cerner le risque mais aboutissent parfois à l'opposé du but initial qui était de diminuer le nombre d'amniocentèses [42].

Trisomie 13 et trisomie 18

Elles sont associées à un tableau polymalformatif majeur très souvent dépisté in utero et qui entraîne, en

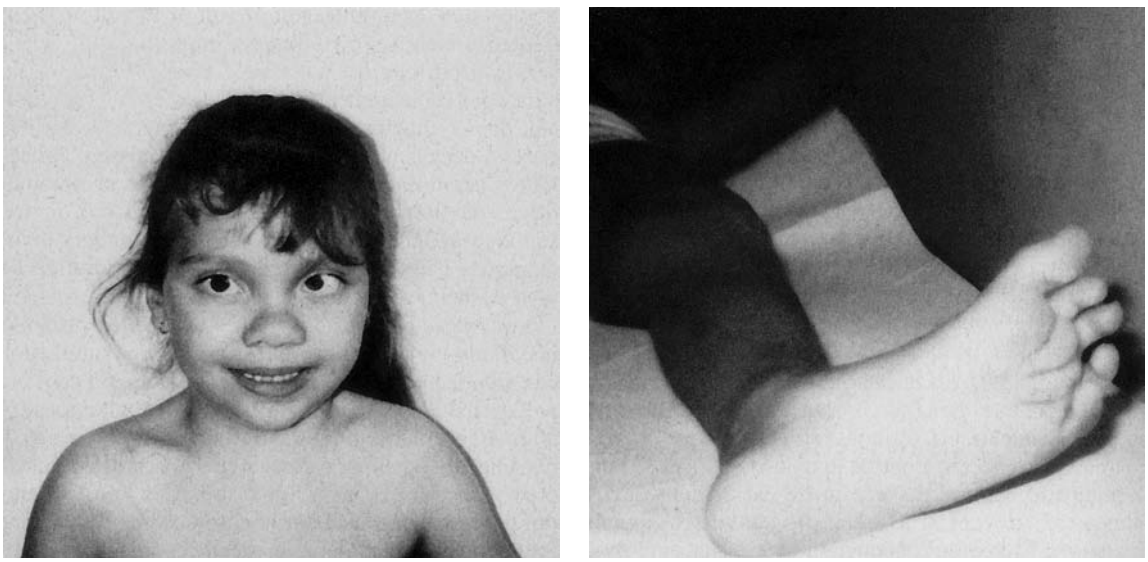


Figure 17-1. – Trisomie 8 en mosaïque, dysmorphie faciale : nez épaté, lèvres épaisses, cou court. Plis plantaires profonds.

règle générale, un décès dans les premières semaines de vie. En cas de survie prolongée, il existe une encéphalopathie très sévère.

Trisomie 8 en mosaïque (Figure 17-1)

Elle est caractérisée par un retard mental modéré associé à une dysmorphie faciale évocatrice et à des anomalies des plis de flexion. Le visage est allongé, le front haut et proéminent, les traits grossiers avec un nez large et épaté, des lèvres épaisses, une lèvre inférieure éversée, un menton petit. Des anomalies oculaires, strabisme accentué par un hypertélorisme et ptosis, sont fréquents. Le cou est court, les épaules étroites. Une scoliose est fréquente. Les anomalies des extrémités associent une brachydactylie ou une arachnodactylie avec camptodactylie. Un signe très évocateur est la présence de plis de flexion palmaires et surtout plantaires profonds donnant un aspect de plis « capitonnés », déjà présent chez le nourrisson.

Le retard mental est variable, en règle générale modéré. Ces patients ne présentent pas de troubles du comportement. Ils ont une personnalité douce et tranquille.

La trisomie se caractérise par une variabilité très importante de la mosaïque cellulaire. Elle doit être recherchée dans les lymphocytes sur un nombre de cellules suffisant mais peut n'être retrouvée que sur un caryotype réalisé sur les fibroblastes.

Tétrasomie 12p ou syndrome de Pallister-Killian

La tétrasomie 12p se définit par la présence d'un petit chromosome surnuméraire constitué par les deux bras courts d'un chromosome 12 (isochromosome 12p) qui n'est retrouvé que sur une culture de fibroblastes. Le caryotype sanguin est toujours normal.

Le phénotype associé est assez caractéristique pour permettre un diagnostic clinique. Les signes majeurs, présents dès la naissance, sont une hypotonie sévère et un faciès aux traits grossiers avec cheveux clairsemés chez un enfant eutrophique. Le front est haut et proéminent avec une rétraction bitemporale. Les cheveux ont une implantation très haute sur le front avec un aspect épars. Les fentes palpébrales sont orientées en haut et en dehors, la base du nez est large et aplatie, les ailes du nez sont hypoplasiques. Les joues sont proéminentes, la bouche large, le palais ogival. Cette dysmorphie faciale s'accentue avec l'âge. La plupart des patients présentent des anomalies de la pigmentation cutanée évoquant une incontinentia pigmenti. Des seins surnuméraires sont fréquents.

L'évolution neurologique est en règle générale très sévère avec absence de langage ; une épilepsie n'est pas rare.

Anomalies gonosomiques

Le syndrome de Turner et le syndrome de Klinefelter représentent les anomalies gonosomiques les plus fréquentes. La déficience mentale n'est pas un des signes essentiels associés à ces anomalies, contrairement aux données des premières séries publiées.

Syndrome de Turner

Sous le terme syndrome de Turner sont regroupées les anomalies de nombre et de structure intéressant le chromosome X mais aussi parfois le chromosome Y. Dans 60 p. 100 des cas, il est lié à une monosomie 45,X par perte d'un chromosome X ou Y. Il existe un pourcentage très élevé de mosaïque cellulaire dans cette population de fillettes : 45,X/46,XX ; 45,X/46,XY.

De fréquence relativement élevée, 1/2 000 à 1/2 500 naissances, le syndrome de Turner est dominé par deux signes cliniques : le retard de taille et l'hypogonadisme. Dans la forme complète et classiquement décrite, ces deux signes sont associés à un syndrome dysmorphique avec fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, ptosis, cou court avec pterygium colli d'importance variable, et à des malformations (coarctation de l'aorte, rein en fer à cheval). Le diagnostic est parfois possible dès la naissance devant une petite taille associée à un pterygium colli, des œdèmes lymphatiques des extrémités (syndrome de Bonnevie-Ullrich). Chez la petite fille, le tableau clinique est extrêmement variable et peut être réduit à un retard de taille isolé. Plus tard, apparaît un tableau d'insuffisance gonadique. Le tableau clinique peut associer diverses formes de cardiopathie congénitale et souvent une hypertension de survenue plus tardive [13].

Un retard mental peut être associé mais il est beaucoup plus rare qu'on ne le pensait et se retrouve surtout chez les patientes présentant un anneau de l'X. En effet, les aptitudes intellectuelles de ces patientes sont globalement normales. De nombreuses études neuropsychologiques montrent une dissociation entre le QI verbal, relativement bien conservé, et le QI de performance, nettement abaissé : les capacités visuo-perceptives et visuo-spatiales sont perturbées de façon spécifique, avec pour conséquence des difficultés en mathématiques. Un dysfonctionnement de l'hémisphère droit a été évoqué.

Il est bénéfique de substituer les filles porteuses d'un syndrome de Turner sur le plan hormonal : en effet, outre ses effets directs de féminisation, le traitement par œstrogènes permet d'enrayer certains déficits neuropsychologiques ; il améliore ainsi la mémoire, le temps de réaction, la vitesse d'exécution [41].

Syndrome de Klinefelter

Ce syndrome est caractérisé essentiellement par un hypogonadisme qui devient évident lors de la puberté ainsi que la gynécomastie. Il est classique de décrire une grande taille avec une diminution du segment supérieur sur le segment inférieur à l'âge adulte et un poids inférieur à la normale. Mais il n'est pas rare de faire ce diagnostic chez l'adulte à l'occasion du bilan d'une stérilité isolée. Certains patients présentent des troubles du comportement avec une personnalité *borderline*. Une étude suédoise récente dans une population d'enfants scolarisés a permis de montrer que le niveau intellectuel est dans les limites de la normale (QI moyen : 95,6) ou légèrement abaissé avec une dissociation entre le QI verbal inférieur au QI de performance. Les performances scolaires sont peu satisfaisantes par rapport au niveau intellectuel, en raison de difficultés d'adaptation liées au profil neuropsychologique de ces enfants : difficultés de concentration, manque de confiance, timidité, immaturité.

L'anomalie la plus fréquente est 47,XXY, favorisée par un âge maternel élevé. Des anomalies en mosaïque 46,XY/47,XXY ne sont pas rares.

Anomalies de structure

Évolution des concepts

Les premières anomalies de structure ont été décrites grâce aux techniques de cytogénétique standard, avec un seuil de résolution de 400 bandes par génome haploïde, et qui détecte les réarrangements chromosomiques d'une taille au minimum de 10 mégabases. Elles sont répertoriées dans l'Atlas des maladies chromosomiques [54]. Dans les années 1980, les techniques de haute résolution chromosomique ont permis d'augmenter la sensibilité et d'individualiser des anomalies de petite taille allant jusqu'à 5 mégabases [61].

Dans les années 1990, les techniques de biologie moléculaire ont été appliquées avec succès à la cytogénétique et ont conduit à des progrès décisifs pour la compréhension de nombreux syndromes. Elles ont permis de montrer que les tableaux cliniques comme celui de la délétion 4p peuvent être associés à des anomalies de taille mineure et non décelables par le caryotype standard. Elles ont aussi permis la mise en évidence de microremaniements dans des entités cliniques bien définies et regroupées sous le terme de microcytogénétique ou syndromes microdélétionnels par Jean de Grouchy. En 1986, Schmickel avait introduit la notion de « syndromes des gènes contigus » qui permettait de regrouper ces syndromes dans un ensemble cohérent [44]. D'après ce concept théorique, le large spectre clinique qui caractérise ces syndromes est le reflet de la perte de gènes agencés de façon contiguë sur une région chromosomique donnée : la délétion d'un gène est responsable d'un trait phénotypique. Les travaux de cartographie physique ont permis de définir les régions minimales critiques impliquées dans l'apparition du phénotype, de cloner les gènes qu'elles contiennent. Ainsi, si la notion théorique de syndrome des gènes contigus s'est révélée fausse pour certains syndromes qui se sont avérés être monogéniques (comme par exemple le syndrome d'Angelman ou de Smith-Magenis), d'autres syndromes sont réellement ou restent potentiellement multigéniques [45]. Le concept de Schmickel est apparu également trop réducteur car il ne prenait en compte comme mécanisme d'apparition d'un signe clinique que le simple effet de dose. Il existe en réalité des phénomènes plus complexes comme la nécessité d'un événement secondaire sur l'allèle homologue pour les gènes suppresseurs de tumeur (par exemple *WT1* dans la région 11p13) ou la nécessité de la perte de la copie fonctionnelle pour les gènes soumis à empreinte génomique (région 15q11-q12, par exemple).

Ces études ont également permis de caractériser la fréquence, l'origine parentale, la taille et le mécanisme d'apparition de chaque microdélétion [51]. Ainsi, les syndromes microdélétionnels peuvent être classés en deux grands groupes :

– les microdélétions interstitielles, parmi lesquelles les microdélétions péricentromériques occupent une place tout à fait essentielle ;

– les microdélétions subtélomériques.

Microdélétions interstitielles

Microdélétions péricentromériques

De façon remarquable, il est apparu que les microdélétions localisées dans les régions proches des centromères étaient d'une taille équivalente chez la grande majorité des patients. L'identification d'une organisation particulière du génome au niveau des points de cassure a permis d'envisager un mécanisme commun de survenue [51]. Ces régions sont constituées de séquences répétées de structure particulière dénommées *low copy repeat* (LCR), ou duplicon. Elles contiennent des gènes fonctionnels et/ou des pseudogènes souvent présents en multiples copies. Ainsi, l'existence sur le même chromosome de plusieurs régions avec fort pourcentage d'identité de séquence favorise les recombinaisons entre ces régions par recombinaison homologue non allélique avec des échanges inégaux et explique le caractère accidentel et récurrent des aneusomies segmentaires de taille équivalente dans la population. Si le caractère accidentel correspond à la plus grande majorité des cas, il faut retenir que des remaniements chromosomiques parentaux apparemment équilibrés ont été rapportés dans un certain nombre de syndromes microdélétionnels (délétions 15q11-q12 et 17p11.2). Une donnée très récente, dans le syndrome de Williams, montre que certains parents présentent une inversion de la région 7q11.23, facteur favorisant l'apparition de la délétion [34]. Il a également été rapporté des cas de mosaïque germinale, deux dans le syndrome de DiGeorge et un dans le syndrome de Williams.

Ces données imposent sur un plan pratique de réaliser des analyses chromosomiques des parents en vérifiant avec la technique la plus adaptée la structure de la paire chromosomique impliquée. Il est également nécessaire de prendre en compte dans l'évaluation du risque de récurrence, les cas de mosaïques germinales.

L'expression phénotypique de ces syndromes a été étudiée sur de larges populations de patients durant ces dernières années, permettant de définir des critères de diagnostic clinique pour la plupart d'entre eux. Les particularités comportementales présentes dans chacun de ces syndromes ont permis de définir un profil comportemental caractéristique qui est un signe clinique essentiel au même titre que les signes dysmorphiques ou malformatifs et apporte une aide précieuse pour le diagnostic [26].

• **La microdélétion 22q11.2.** Décrite initialement chez des patients atteints de deux syndromes rares, le syndrome de DiGeorge et le syndrome vélo-cardio-facial, la microdélétion 22q11 est le microremaniement chromosomique le plus fréquent qui concerne 1 naissance sur 5 000. Il est difficile de brosser un tableau clinique de la microdélétion 22q11, qui est caractérisée par une très grande variabilité phénotypique [21, 25, 43].

Les circonstances du diagnostic varient en fonction de l'âge. Chez le nouveau-né et le nourrisson le diagnostic est souvent évoqué chez un enfant présentant un des signes cardinaux du syndrome de DiGeorge :

– la cardiopathie congénitale de type conotroncal est particulièrement évocatrice. L'interruption de l'arc aortique et le tronc artériel commun sont les malformations les plus sévères. Les anomalies vasculaires à type d'ar-

tère sous-clavière aberrante ou d'arc aortique droit qui en représentent l'expression mineure peuvent être isolées et ont alors une grande valeur diagnostique et doivent être recherchées systématiquement par échographie chez les patients asymptomatiques ;

– l'hypocalcémie néonatale est fréquente, classiquement régressive. Les hypoparathyroïdies sévères et prolongées nécessitant un traitement au long cours sont rares ;

– les désordres immunitaires graves de révélation précoce, qui faisaient toute la gravité du syndrome de DiGeorge dans sa description initiale, sont exceptionnels. Les troubles alimentaires très fréquents peuvent évoquer le diagnostic, surtout lorsqu'il y a une notion de rejets par le nez.

À cet âge la dysmorphie faciale, bien que déjà caractéristique, est discrète.

Chez l'enfant plus grand, la dysmorphie faciale est probablement le signe le plus constant. Cependant, elle est discrète et peut passer inaperçue aux yeux d'un examinateur non averti. Elle prend toute sa valeur diagnostique lorsque le tableau clinique se résume à des troubles des apprentissages qui constituent à l'heure actuelle le motif de référence d'environ la moitié des enfants diagnostiqués, en dehors de tout contexte malformatif évocateur.

L'insuffisance vélaire, à laquelle participent à la fois la fente, l'hypotonie pharyngée et le petit volume des végétations adénoïdiennes, est quasi-constante. Elle est à l'origine de troubles alimentaires et d'un nasonnement. Elle peut faire évoquer le diagnostic.

Des hypoparathyroïdies symptomatiques plus tardives, se révélant à l'adolescence ou à l'âge adulte, parfois révélatrices du diagnostic ont été rapportées.

Diagnostic. La microdélétion 22q11.2 n'est pas visible sur un caryotype standard, même de bonne qualité. Le diagnostic est fait par une technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH) sur des métaphases. La négativité du résultat permet de récuser le diagnostic de microdélétion 22q11.2. Il faut cependant savoir que des cas exceptionnels de plus petites délétions de cette région chromosomique non détectés par les sondes utilisées en routine ont été décrits. Quelques laboratoires utilisent d'autres techniques d'étude quantitative à partir de l'ADN (MLPA, qPCR).

Pronostic. Le pronostic vital est rarement menacé, en dehors des cardiopathies congénitales graves.

Le pronostic mental reste la question essentielle des familles. À ce niveau, il existe aussi une très grande variabilité, puisque 10 à 15 p. 100 des individus ont un QI normal (90-110), alors que 30 à 50 p. 100 ont un retard mental (QI < 70), le plus souvent léger, parfois modéré. Le retard des acquisitions et les difficultés d'apprentissage sont pratiquement constants. L'acquisition de la marche est en générale retardée de quelques mois. Le retard de parole est très fréquent et participe de plusieurs causes. L'insuffisance vélaire se traduit souvent par un nasonnement gênant pour le patient et son entourage, et les problèmes articulatoires qui en résultent (articulation compensatoire) peuvent rendre le discours inintelligible, en particulier chez les jeunes enfants. Mais il existe aussi souvent un retard d'apprentissage des mots et plus généralement de compréhension du langage. Contrastant avec le retard de langage précoce, les enfants d'âge scolaire ont souvent des aptitudes verbales normales, avec une bonne compréhension des mots et une bonne mémoire. En revanche, ils ont des difficultés dans le domaine de l'abstraction, les mathématiques, la perception visuo-spatiale.

Il est actuellement établi que le risque de troubles psychotiques (schizophrénie) est plus élevé chez les individus présentant une microdélétion 22q11 comparativement à celui de la population générale. Il n'existe cependant aucune donnée chiffrée précise, et surtout aucun indicateur permettant de prédire chez un enfant la survenue de ces troubles à l'âge adulte.

Prise en charge. Il est indispensable d'avoir une évaluation précise du degré d'insuffisance vélo-pharyngée par un orthophoniste spécialisé. Les formes sévères justifient un traitement chirurgical de type pharyngoplastie. Il faut recommander dans tous les cas le traitement symptomatique des infections ORL chroniques, pose de drains trans-tympaniques, etc. L'ablation des végétations adénoïdiennes est déconseillée, car elle peut aggraver le nasonnement.

Une surveillance régulière de la calcémie, en particulier en situation de stress et à l'adolescence, est préconisée. Le dosage du calcium est aussi indispensable en cas de convulsions, qui sont rares dans ce syndrome.

Sur le plan immunitaire, il est indispensable de faire un contrôle au moment du diagnostic. Le plus souvent, il existe un déficit de l'immunité cellulaire T, léger à modéré, qui ne justifie aucune précaution particulière. Le calendrier vaccinal peut être suivi à l'exception du BCG. Les rares patients présentant un déficit plus sévère doivent être orientés vers un immunologiste.

Quelques cas de micropolygyrie ont été décrits chez des patients ayant une microdélétion 22q11.2. Cela justifie la réalisation d'une IRM cérébrale chez les enfants présentant un retard mental sévère et une épilepsie.

Conseil génétique. Dans environ 95 p. 100 des cas, cette microdélétion survient de novo, de façon sporadique. Dans 5 p. 100 des cas, l'un des deux parents est porteur de la microdélétion. La plupart de ces adultes dépistés par l'intermédiaire des enquêtes familiales sont peu, voire asymptomatiques. Le risque de transmission est alors de 50 p. 100 à chaque grossesse. Le conseil génétique est difficile.

• **Syndrome de Prader-Willi.** Depuis sa description initiale, ce syndrome a été étudié sur de larges populations d'enfants et d'adultes et des critères cliniques ont été établis, apportant une aide précieuse et simple au diagnostic [19]. Son incidence est de 1 pour 10 000. Il est caractérisé par une évolution remarquable des symptômes. Deux stades cliniques peuvent être distingués.

Chez le nouveau-né et le nourrisson. La période néonatale est dominée par une hypotonie extrêmement sévère, déjà présente in utero, expliquant la diminution des mouvements fœtaux et les difficultés de l'accouchement. Cette hypotonie d'origine centrale régresse spontanément au cours des deux premières années. On observe une progression d'abord lente de la courbe de poids (–1 DS à –2 DS) et un retard modéré de l'acquisition de la station assise et de la marche. L'hypotonie est associée de façon constante à :

– une dysmorphie faciale discrète mais caractéristique associant un front étroit avec une rétraction temporale, des yeux en amandes, un nez fin, une petite bouche en chapeau de gendarme avec une lèvre supérieure fine (Figure 17-2a) ;

– un hypogénitalisme : chez le garçon, micropénis et cryptorchidie avec hypoplasie scrotale ; chez la fille, hypoplasie des petites lèvres et du clitoris, de diagnostic difficile (Figure 17-2b).

L'association de ces trois signes cliniques est caractéristique du syndrome de Prader-Willi. Le diagnostic différentiel se pose avec les hypotonies néonatales sévères comme dans la maladie de Steinert.

De l'enfance à l'âge adulte. Les signes majeurs sont l'obésité et la déficience mentale. Cette période va être marquée par l'apparition d'une modification du comportement alimentaire de l'enfant vers l'âge de 2 ans en moyenne (de 1 an à 6 ans). L'enfant présente une hyperphagie permanente, avec pour conséquence une prise de poids rapide et le développement d'une obésité extrêmement importante en l'absence d'une prise en charge précoce.

Le retard mental est modéré dans la majorité des cas, mais le profil comportemental est particulier. Ces enfants ont un caractère coléreux, entêté, obsessionnel avec des persévérations verbales qu'ils manifestent essentiellement autour de l'alimentation ou de sujets favoris. Ils sont dominés par une quête permanente de nourriture conduisant les parents à un contrôle incessant.

L'évolution concerne aussi :

– la dysmorphie faciale qui garde les mêmes caractéristiques mais qui devient plus significative ;

– l'hypogénitalisme qui s'associe à un retard pubertaire dans la majorité des cas ;

– la vitesse de croissance qui montre un ralentissement progressif, constant, avec pour conséquence, à l'âge adulte, une petite taille et une acromicrie. Le bénéfice du traitement par hormone de croissance est maintenant reconnu et des déficits vrais ont été décrits.

Ces enfants présentent fréquemment des anomalies ophtalmologiques (ésotropie, strabisme, myopie), une scoliose débutant à l'adolescence, des épisodes d'apnées nocturnes et une hypopigmentation.

• Le syndrome d'Angelman. Ce syndrome a été décrit en 1965 par un pédiatre anglais, Harry Angelman, qui avait remarqué une grande ressemblance clinique chez 3 enfants atteints de déficience mentale. En 1987 on découvre son association avec la microdélétion de la région q11-q12 du chromosome 15, déjà rapportée dans le syndrome de Prader-Willi. Puis on démontre que cette délétion se trouve sur des chromosomes d'origine parentale

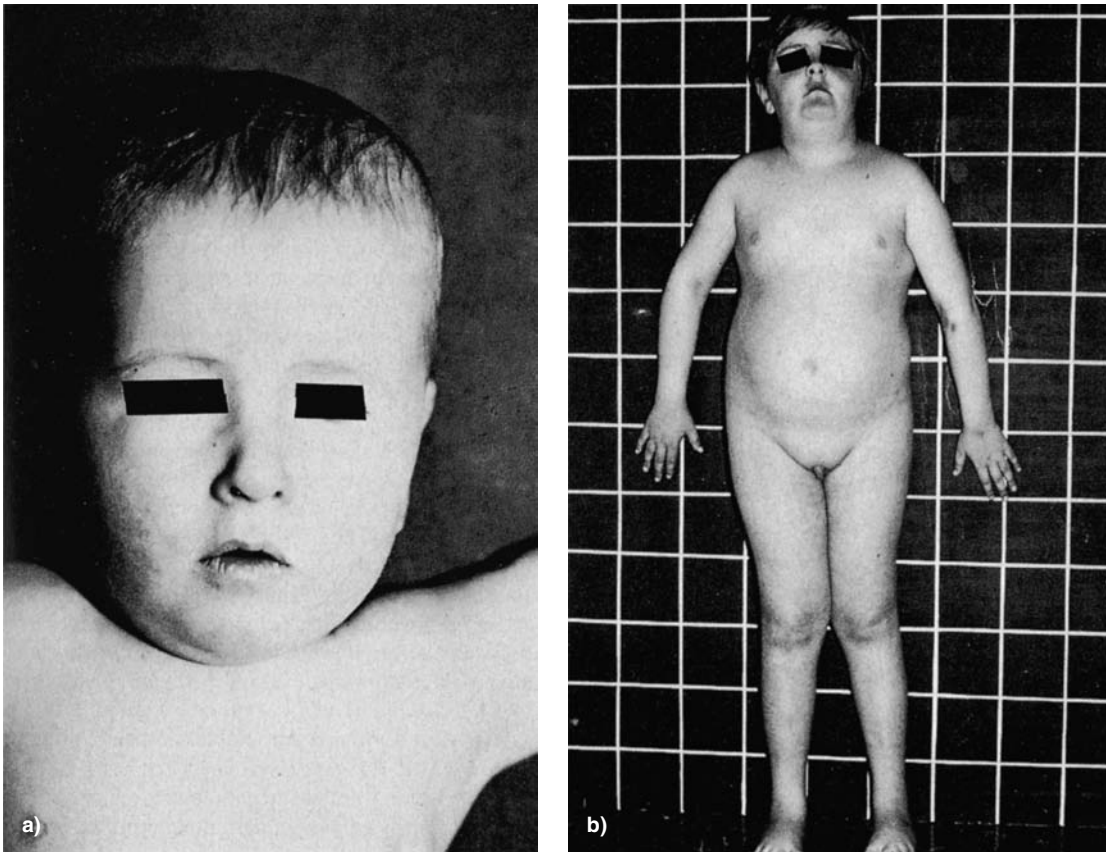


FIGURE 17-2. – Syndrome de Prader-Willi. **a)** Chez le nourrisson : yeux en amande, lèvre supérieure mince aux coins tombants, nez fin. **b)** Chez un grand enfant : obésité, petites extrémités, hypogonadisme.

différente dans ces deux syndromes : paternelle pour le syndrome de Prader-Willi, maternelle pour le syndrome d'Angelman, mettant ainsi en évidence l'existence d'une empreinte génomique parentale. Par la suite, d'autres mécanismes moléculaires vont être décrits, mais ils ont pour conséquence commune l'absence de contribution de la région 15q11-q12 d'origine maternelle.

Sa fréquence est la même que celle du syndrome de Prader-Willi, estimée de 1/12 000 à 1/20 000.

Les circonstances du diagnostic varient en fonction de l'âge. Ce syndrome est bien défini cliniquement : ses caractères constants et moins fréquents ont été définis en consensus [59]. Les quelques variations de sévérité qui peuvent s'observer sont en fait corrélées aux différents types d'anomalies génétiques. Le diagnostic est avant tout clinique, permettant de demander les examens génétiques spécifiques.

De la naissance à 1 an : ces enfants paraissent normaux à la naissance, avec un périmètre crânien normal. Des difficultés d'alimentation sont très fréquentes au cours de la première année et affectent 70 p. 100 des nourrissons : difficultés de succion avec des mouvements bucco-linguaux mal coordonnés, et régurgitations avec des pleurs fréquents. Un retard de développement psychomoteur s'affirme dès 6-9 mois. L'apparence joyeuse des enfants peut le masquer un temps mais on remarque vite que leur sourire habituel et très facile ne correspond pas toujours à une réponse sociale adaptée. La préhension des objets débute vers 6-7 mois, mais de façon très saccadée. La station assise est acquise vers 1 an. Fait notable, la courbe du périmètre crânien s'infléchit, pour approcher – 2DS vers 1 an.

Entre 1 et 3 ans : tous les signes caractéristiques et constants apparaissent, permettant le diagnostic à cet âge [9, 30, 59].

Le retard des acquisitions est manifeste, ainsi que la déficience intellectuelle.

Une ataxie devient évidente, la marche est retardée vers 3-4 ans en moyenne, et reste longtemps très instable. La motricité est toujours très saccadée avec parfois un tremblement grossier qui correspond en fait à des myoclonies.

Le langage ne se développe pas. L'expression reste en règle limitée à quelques syllabes ou mots mal articulés, alors que la compréhension est meilleure. Une apraxie oromotrice sévère est évidente. Mais ces enfants sont le plus souvent sociables et cherchent à communiquer par gestes et mimiques.

Le phénotype comportemental caractéristique (*behavioral uniqueness*) fait partie des critères constants. Il est considéré comme étant sans doute le meilleur indicateur diagnostique [59] : rire fréquent et provoqué par la moindre stimulation, hyperexcitabilité et agitation motrice souvent majeures avec des battements de bras levés (syndrome du « pantin hilare »).

Des troubles du sommeil importants sont quasi constants les premières années.

La dysmorphie craniofaciale évolue avec l'âge, elle est encore très discrète les deux premières années. On peut noter une brachycéphalie, une bouche large, des yeux enfoncés, et plus tard une mâchoire inférieure proéminente et pointue (Figure 17-3).

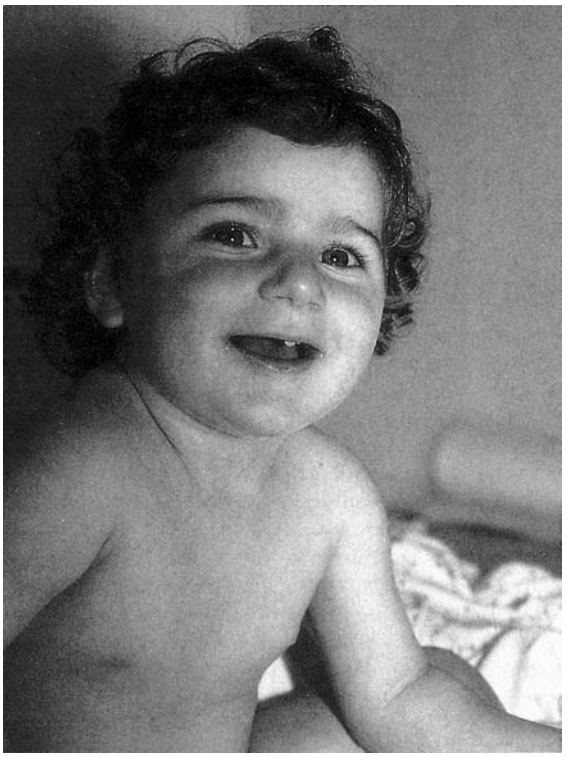


FIGURE 17-3. – Syndrome d'Angelman : discrète dysmorphie faciale et sourire facile.

Des crises épileptiques surviennent dans 90 p. 100 des cas avec un début habituel entre 1 et 2 ans (le plus souvent absences atypiques et myocloniques, parfois crises atoniques ou crises cloniques généralisées). L'EEG montre des aspects très évocateurs du syndrome, quoique non spécifiques [23, 55]. Ils peuvent s'observer en l'absence de crises. On décrit plusieurs patterns : une activité thêta continue très ample à 4 à 6 Hz qui disparaît vers 12 ans ; une activité d'ondes lentes triphasiques à 2-3 Hz très ample, à prédominance bi-frontale, qui disparaît à l'âge adulte ; des bouffées de pointes-ondes lentes à prédominance occipitale, apparaissant à la fermeture des yeux ; des pointes peuvent être associées, réalisant des complexes de pointes-ondes lentes diffuses mal définies.

Les myoclonies erratiques et variables, souvent observées chez ces enfants, sont sans correspondance avec les décharges de l'EEG standard. Mais des techniques EEG particulières (moyennage rétrograde) ont permis de mettre en évidence l'origine corticale de ce myoclonus [18]. Des états de mal myocloniques avec état d'absence, manifestés par la disparition du sourire habituel, peuvent s'observer. Les myoclonies s'accentuent et deviennent plus rythmiques. Elles sont alors en relation avec des décharges continues de pointes-ondes lentes diffuses.

Dans l'enfance et l'adolescence : la déficience mentale reste sévère. Quelques complications sont signalées et leur apparition doit être surveillée : hyperphagie avec risque d'obésité, scoliose, hypothyroïdie, problèmes ophtalmologiques, etc.

L'épilepsie s'améliore souvent. Cependant dans quelques cas des crises en particulier myocloniques vont persister même chez l'adulte.

Des variations d'intensité de différents signes cliniques sont retrouvées en fonction des types génétiques [27]. Les délétions correspondent aux cas les plus sévères. Les patients présentant une disomie ou un défaut d'empreinte ont une atteinte en général plus modérée, avec en particulier un langage plus élaboré. Les mutations du gène *UBE3A* donnent une expression clinique intermédiaire.

Prise en charge [29]. Les enfants ne peuvent suivre une scolarité normale. Ils doivent, comme les patients adultes qui ne sont pas autonomes, bénéficier de structures adaptées. Pour traiter l'épilepsie, les molécules le plus souvent efficaces sont le valproate, les benzodiazépines ; la carmabamazépine est contre-indiquée. Le piracétam à fortes doses peut permettre d'enrayer les myoclonies.

Les familles peuvent trouver aide et soutien auprès de l'association française du syndrome d'Angelman, l'AFSA.

• Anomalies moléculaires des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman. Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman correspondent à différentes anomalies moléculaires de la région 15q11-q12 (Tableaux 17-I et 17-II). Leur recherche repose sur l'association des méthodes de cytogénétique et de biologie moléculaire [2]. Une des stratégies est fondée sur l'étude de l'état de méthylation du locus *SNRPN* localisé dans la région 15q11-q12. La mise en évidence d'une anomalie du profil de méthylation de ce locus peut être le reflet de l'existence d'une délétion, d'une disomie maternelle ou d'un défaut d'empreinte. Si cette anomalie confirme le diagnostic, il est nécessaire de caractériser l'anomalie moléculaire sous-jacente dont la connaissance est indispensable pour le conseil génétique.

Tableau 17-I. – Les anomalies moléculaires dans le syndrome de Prader-Willi.

Anomalie	*Fréquence*	*Risque de récurrence*
Délétion 15q11-q12	60 à 65 p. 100	De novo : risque < 1 p. 100 Héritée : risque élevé
Disomie maternelle	25 à 30 p. 100	Risque : < 1 p. 100
Défaut d'empreinte	5 p. 100	De novo : < 1 p. 100 Héritée : risque élevé

Tableau 17-II. – Les anomalies moléculaires dans le syndrome d'Angelman.

Anomalie	*Fréquence*	*Risque de récurrence*
Délétion 15q11-q12	60 à 65 p. 100	De novo : risque < 1 p. 100 Héritée : risque élevé
Disomie paternelle	5 p. 100	Accidentel : risque < 1 p. 100
Défaut d'empreinte	5 p. 100	De novo : risque < 1 p. 100 Héritée : risque élevé
Mutation du gène *UBE3A*	10 à 20 p. 100 ?	De novo : risque faible, mais attention aux mosaïques germinales Héritée : risque élevé (50 p. 100)
Absence d'anomalie moléculaire	10 à 20 p. 100 ?	Considéré comme à risque élevé

Nous attirons tout particulièrement l'attention sur les cas de syndrome d'Angelman sans anomalie du profil de méthylation de la région 15q11-q12. Le diagnostic repose alors sur l'évaluation clinique. Entrent dans ce cadre 25 p. 100 des patients Angelman ; un certain nombre de patients présentent une mutation dans le gène *UBE3A* qui est héritée dans la majorité des cas (75 p. 100). Ces mutations se transmettent sur un mode dominant mais le syndrome n'apparaît qu'après transmission par une femme : mode de transmission dominant soumis à empreinte.

• Le syndrome de Williams (SW). Décrit en 1961 par Williams et Beuren, ce syndrome se caractérise par l'association d'un faciès particulier (visage évocateur d'un elfe), d'une cardiopathie (sténose aortique supravalvulaire) et d'une hypercalcémie néonatale [60]. La prévalence de la maladie est d'environ 1 cas/10 000 ; elle est présente dans les deux sexes et dans le monde entier.

Circonstances de diagnostic. La maladie peut être évoquée dès la naissance lorsqu'il existe une cardiopathie. La dysmorphie faciale est alors très peu évidente. C'est cependant sur celle-ci associée au retard mental que le diagnostic est posé à l'âge préscolaire. Plus tardivement encore, le profil neuropsychologique particulier de ces enfants peut attirer l'attention à l'âge de la scolarité primaire : celle-ci s'avère le plus souvent impossible malgré un bon langage.

Confirmation diagnostique, aspects génétiques [38]. Le diagnostic est affirmé, grâce à la technique d'hybridation in situ, par la mise en évidence d'une délétion sur le chromosome 7 emportant le gène de l'élastine (région 7q11-23) [14]. D'autres gènes contigus sont habituellement concernés par la délétion tels que celui de la LIM kinase 1 (*LIMK1*), celui de la syntaxine 1A et le gène *GTF21*. La microdélétion est d'environ 1,5 Mb. L'anomalie survient avec une fréquence égale sur le chromosome d'origine maternelle ou paternelle. Il n'y a pas d'effet de l'âge parental. Cette atteinte du gène de l'élastine rend compte des anomalies vasculaires rencontrées dans le SW mais n'explique pas les autres atteintes ni le profil cognitif. Le gène *LIMK1*, identifié dans les formes typiques du SW [53], code une protéine avec fonction de tyrosine kinase. Celle-ci joue un rôle dans le turnover des filaments d'actine au travers de l'inactivation de la cofiline [3]. Une perturbation à ce niveau pourrait retentir sur la guidance axonale et ainsi sur le développement du système nerveux central. De nombreux autres gènes ont été identifiés au sein de la délétion mais leur rôle reste mal précisé.

Signes cliniques et évolution. Le poids de naissance est généralement faible. Lors de la première année de vie les enfants ont des difficultés de croissance ; ils vomissent souvent et souffrent de constipation. L'hypercalcémie est inconstante, le plus souvent transitoire. Les nourrissons SW sont très irritables. Leur comportement est perturbé par une hypersensibilité aux bruits.

La dysmorphie, peu visible à la naissance, devient plus évidente vers 18 mois. Elle se caractérise par un faciès un

peu plat avec hypoplasie malaire. Le front est grand, les joues pleines, la bouche est caractéristique, grande avec une lèvre inférieure un peu tombante. La pointe du nez est arrondie, bulbeuse. Il existe par ailleurs un gonflement périorbitaire, souvent un épicanthus. Au sein de l'iris, on peut retrouver un aspect stellaire. Les dents sont petites et très écartées (Figure 17-4). Plus tard l'infiltration des tissus diminue donnant un aspect de vieillissement prématuré, d'autant que la canitie est souvent précoce. La silhouette est particulière avec épaules tombantes, hyperlordose, flexum des hanches et des genoux. La puberté survient habituellement tôt, contribuant à la petite taille de l'âge adulte.

La cardiopathie est présente dans 70 p. 100 des cas sous forme soit de sténose aortique supravalvulaire (SASV), soit de sténose des artères pulmonaires, mais elle peut se limiter à un prolapsus de la valve mitrale. Les atteintes vasculaires périphériques peuvent favoriser des accidents vasculaires : l'atteinte des coronaires est possible avec risque d'infarctus du myocarde. Une hypertension artérielle apparaît souvent au cours de l'évolution. Elle est quant à elle le plus souvent secondaire à une sténose de l'artère rénale et se manifeste assez fréquemment chez l'adolescent et l'adulte [40].

D'autres signes ont été rapportés : atteinte oculaire avec strabisme dans 50 p. 100 des cas et anomalies de réfraction, atteinte rénale dans 18 p. 100 des cas sous forme d'agénésie, de duplication, de reflux vésico-urétéral ou de néphrocalcinose, problèmes orthopédiques avec cyphose, lordose, scoliose, contractures. Les troubles gastro-intestinaux, dominés par la constipation, peuvent se traduire par un prolapsus rectal chez le jeune enfant. Plus tard, des problèmes d'ulcère peptique et de diverticulite peuvent s'observer.

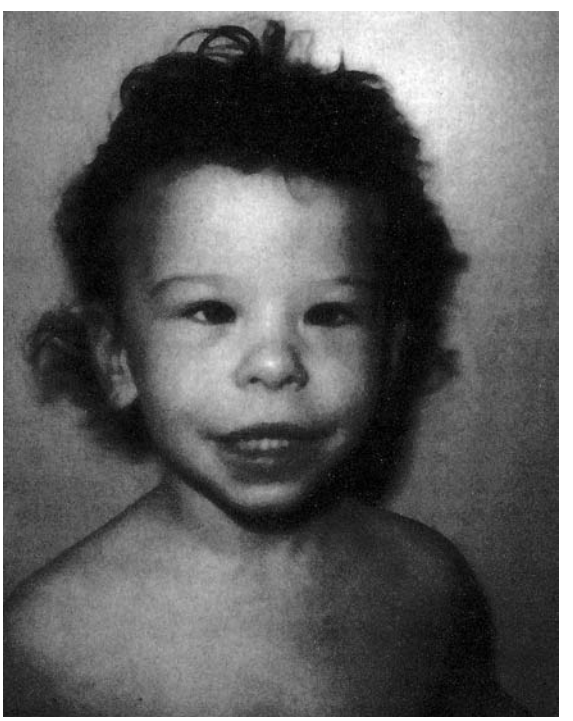


FIGURE 17-4. – Syndrome de Williams : visage « d'elfe », nez retroussé, grande bouche et lèvre inférieure éversée, comblement périorbitaire, joues pleines.

Les enfants SW ont une personnalité particulière : ils sont très familiers avec les étrangers. Ils sont capables d'empathie vis-à-vis des émotions d'autrui mais ils n'en comprennent pas toujours les intentions [52]. Des circonstances inattendues peuvent les déstabiliser et les rendre très anxieux.

Ces enfants ont un profil cognitif spécifique : en effet le SW se caractérise par une grande hétérogénéité des fonctions cognitives, certaines étant préservées comme le langage, la musique et la reconnaissance des visages, alors que d'autres sont très déficitaires comme les fonctions visuo-spatiales. Le langage, quoique d'apparition un peu retardé, apparaît comme le point fort des enfants SW avec souvent un vocabulaire très riche. Cependant différentes atypies ont été relevées : ces enfants dénomment avant de pointer, ils compensent d'éventuels problèmes par une très bonne mémoire verbale. De même la reconnaissance des visages était considérée initialement comme un module préservé chez les enfants SW. Certes, ils sont meilleurs dans ce domaine que dans les autres taches visuo-spatiales, mais leur fonctionnement par rapport aux autres enfants est atypique. Ils ne s'appuient pas, comme la plupart des sujets, sur l'aspect global, configural du visage mais utilisent une analyse locale, trait par trait [12, 28].

Prise en charge. La prise en charge des enfants SW doit être multidisciplinaire. La plupart des enfants nécessitent une éducation adaptée. En général, les patients adultes ne parviennent pas à une autonomie suffisante. Sur le plan cardiovasculaire, certains patients nécessitent une intervention dans le cadre de la SASV, surtout si le gradient initial de pression est supérieur à 20 mm, sous forme d'une aortoplastie. Des dilatations artérielles par ballonnets sont parfois nécessaires. Enfin, il faut lutter contre l'hypertension artérielle, sa résistance au traitement devant faire rechercher une sténose rénale. De nouvelles molécules interagissant avec l'élastine ou luttant contre la prolifération intravasculaire sont à l'étude, de même que d'autres qui pourraient compenser le déficit en élastine. Les modèles animaux pourraient favoriser ces recherches [40]. L'hypercalcémie ne nécessite souvent qu'une surveillance ou des mesures simples : baisse des apports calciques, hydratation par voie veineuse et furosémide ; certains auteurs ont toutefois rapporté l'intérêt d'un traitement par pamidronate dans les formes sévères [6].

• **Le syndrome de Smith-Magenis.** Ce syndrome plus rare a été décrit initialement grâce à l'identification de la microdélétion du chromosome 17p11-2 qui rend compte de la majorité des patients [49]. Par la suite il a été démontré que ce syndrome est lié à l'haplo-insuffisance ou à des mutations du gène *RAI1* (*retinoic acid induced 1*) contenu dans cet intervalle [46]. Son incidence est estimée à 1 sur 25 000 naissances.

Les signes d'appel sont un retard moteur modéré, une marche vers 18 mois-2 ans, et un retard de langage et

cognitif plus important avec des troubles du comportement et du sommeil très caractéristiques.

Les troubles du comportement sont constants et peuvent être au premier plan avec une hyperactivité, une intolérance importante aux frustrations et aux changements. Ces enfants font des crises de colère parfois violentes, ils peuvent avoir des manifestations d'auto-agressivité (ongles et vêtements rongés). Des comportements assez particuliers d'auto-serrements de la partie supérieure du corps avec les bras et d'auto-pincement peuvent être remarqués [15].

Les troubles du sommeil sont constants et très spécifiques : endormissement tôt le soir, réveils nocturnes fréquents et réveil matinal très précoce, dans la journée plusieurs siestes et des « attaques de sommeil » en fin de journée. Une inversion de la sécrétion de mélatonine a été mise en évidence [11].

L'examen retrouve une hypotonie dans les premières années et, chez 75 p. 100 des enfants, des signes évoquant une neuropathie périphérique : réflexes faibles ou abolis, amyotrophie des mollets, pieds creux. Les VCN, si elles étaient pratiquées, seraient normales.

La dysmorphie est caractéristique mais encore peu évidente chez le jeune enfant. Elle s'accentue avec l'âge. Elle associe : brachycéphalie avec hypoplasie de l'étage moyen du visage, racine du nez large et plate, bouche en chapeau de gendarme et oreilles mal ourlées (Figure 17-5). Un prognathisme apparaît plus tard.

Les mains et les pieds sont courts, avec une brachydactylie constante et confirmée radiologiquement.

Signes associés :

– ORL : la voix est rauque et profonde, en raison d'anomalies des cordes vocales. Ces enfants font souvent des bruits de gorge. Les infections ORL et otites sont très fréquentes, avec souvent une surdité de transmission ; une surdité de perception est également possible ;

– ophtalmologiques : des anomalies oculaires diverses s'observent dans plus de 80 p. 100 des cas, avec des déficits visuels. Myopie sévère et strabisme sont les plus fréquents ;

– des malformations diverses peuvent s'observer : cardiaques, urinaires, fentes palatines ;

– une petite taille s'observe dans 80 p. 100 des cas. Il existe un risque de scoliose à l'adolescence et d'obésité.

Évolution et prise en charge. La déficience mentale est constante et le langage reste déficitaire. Le QI moyen se situe vers 50 avec cependant des variations individuelles. Un diagnostic précoce permet une prise en charge adaptée et une prévention des troubles du comportement sévères.

Les troubles du sommeil avec inversion du cycle de la mélatonine répondent à un traitement spécifique associant mélatonine retard le soir et bêtabloquants le matin (pour bloquer la sécrétion diurne de mélatonine). Des soutiens psychoéducatifs associés restent indispensables.

Il existe une association pouvant apporter une aide aux familles : Smith-Magenis France (ASM).

Syndromes connus et microdélétions interstitielles

• **Syndrome de WAGR et délétion 11p13.** L'acronyme WAGR définit un ensemble de signes cliniques décrit par Miller et coll. en 1964 et associant tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies Génitales, ou gonadoblastome, et Retard mental. En 1978, Riccardi et coll. ont démontré que cette association malformative peu fréquente s'accompagnait d'une délétion du bras court du chromosome 11 dans la région 11p13 [5]. Ce syndrome des gènes contigus a constitué un modèle d'étude des tumeurs embryonnaires. Plusieurs gènes physiquement contigus dans cette région génomique sont aujourd'hui

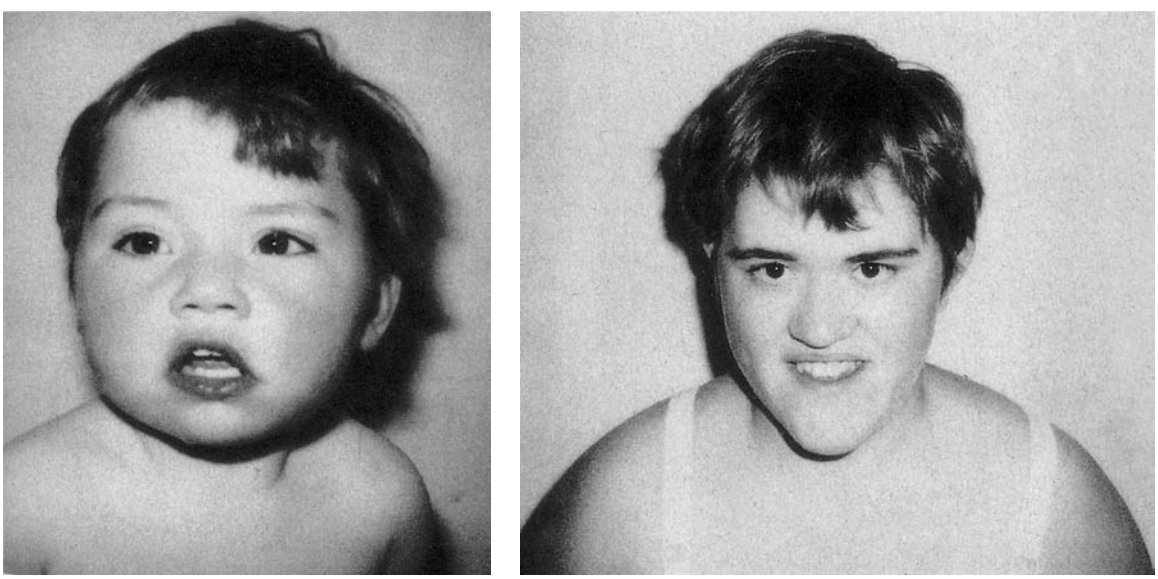


Figure 17-5. – Syndrome de Smith-Magenis, évolution de la dysmorphie faciale avec l'âge. Très discrète à 2 ans : bouche en chapeau de gendarme, nez ensellé. Plus marquée à 15 ans avec un prognathisme.

connus [17]. L'haplo-insuffisance du gène *PAX6* est responsable de l'aniridie. Le gène *WT1* (*Wilms tumor 1*), facteur de transcription, a un effet pléiotropique : son hémizygotie rend probablement compte des anomalies génito-urinaires mais ne suffit pas à expliquer le développement de la tumeur de Wilms, puisque celle-ci n'apparaît que lorsqu'une mutation altère le gène porté par l'autosome homologue. La variabilité de taille de la délétion 11p13 explique en partie les phénotypes partiels qui ont été rapportés. Cette délétion apparaît de novo dans la majorité des cas mais peut résulter de la transmission déséquilibrée d'une translocation parentale.

• **Syndrome de Rubinstein-Taybi et délétion 16p13.3.** Ce syndrome, dont l'incidence est probablement encore sous-évaluée (3/100 000), associe un retard mental sévère et un phénotype très caractéristique. La microcéphalie, la dysmorphie faciale associant des sourcils épais, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, des cils longs, un ptosis, un palais ogival, un nez crochu, des oreilles mal implantées et mal ourlées et les anomalies des extrémités avec des pouces et des orteils larges, parfois une duplication de la dernière phalange, sont les signes majeurs [5].

De cause inconnue jusqu'en 1993, l'évolution des connaissances sur ce syndrome a ensuite été extrêmement rapide. En 1993, six remaniements chromosomiques apparemment équilibrés, intéressant un chromosome 16, ont été rapportés avec un point de cassure commun : la région chromosomique 16p13.3. Par la suite, des délétions inframicroscopiques de cette région ont été mises en évidence dans seulement 20 p. 100 des cas. Finalement, en 1995, les méthodes de génétique inverse ont permis à Petrij et coll. de cloner un gène dans le point de cassure commun aux remaniements décrits : le gène *CBP*, codant une protéine nucléaire coactivatrice de facteurs de transcription de l'ADN, régulant l'AMP cyclique, à effet pléiotropique [36]. La mise en évidence de mutations ponctuelles chez certains patients a apporté la preuve définitive de sa responsabilité. Ce syndrome monogénique constitue donc une exception au modèle de Schmickel.

• **Délétion 8p23.1.** Cette anomalie chromosomique, identifiée récemment, est encore peu rapportée et sa fréquence est probablement sous-estimée [20]. Elle apparaît dans la majorité des cas de novo. Dans sa forme complète, le tableau clinique associe un retard mental modéré, une microcéphalie associée à une dysmorphie faciale discrète et une cardiopathie, le plus fréquemment un défaut septal. La cardiopathie doit faire penser à la recherche de cette anomalie. Cependant, elle n'est pas toujours présente ; dans ce cas, l'association du retard mental avec microcéphalie et des troubles du comportement particuliers peut faire évoquer ce diagnostic. Ces enfants ont une agitation incessante, une attention très réduite, un caractère sociable et affectueux, une intolérance aux frustrations avec des crises de colère. Une hypoplasie du corps calleux a été signalée. La dysmorphie faciale associe une face ronde, des joues pleines, des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, des sourcils très marqués et un nez petit. Les mains et les pieds sont petits.

• **Délétion 2q22-q23 et syndrome de Mowat et Wilson.** Cette délétion a initialement été rapportée en 1994 [31]. Depuis, une dizaine de cas ont été décrits. Le tableau clinique est caractérisé par l'association d'un retard mental sévère, une microcéphalie inférieure au troisième percentile, une dysmorphie faciale avec un front large, une énophtalmie, des sourcils épais, une columelle saillante, des oreilles larges et mal ourlées. L'association fréquente d'une maladie d'Hirschsprung a soulevé un intérêt particulier pour cette région chromosomique. Finalement, une patiente présentant ce tableau clinique associé à une translocation dont un des points de cassure était localisé en 2q22 a conduit à l'identification du gène *Smad interacting protein 1* (*SMADIP1*) [56]. Les délétions ou mutations de ce gène rendent compte de l'ensemble des signes cliniques de cette entité syndromique et de sa variabilité. En l'absence de maladie d'Hischsprung, le diagnostic est plus difficile et un syndrome d'Angelman est souvent évoqué compte tenu d'une certaine similitude de la dysmorphie faciale et du retard mental.

Microdélétions des régions subtélomériques

Certaines délétions survenant dans les régions subtélomériques sont connues depuis les débuts de la cytogénétique comme la délétion 4p16.3 [1]. Cette anomalie chromosomique est associée à un phénotype particulier appelé le syndrome de Wolf-Hirschhorn (Figure 17-6). Grâce à des diagnostics suspectés cliniquement, l'existence de cette délétion a été démontrée à l'échelle de la haute résolution chromosomique voire, pour certains patients, à l'échelle moléculaire. Il en est de même pour la microdélétion 17p13.3 et le syndrome de Miller et Dieker. La structure particulière des régions télomériques et leur richesse en séquences répétées permettent de penser qu'elles sont des sites préférentiels de survenue de remaniements chromosomiques. La première étude de l'ensemble des régions subtélomériques sur une population de patients atteints d'un retard mental idiopathique a permis de révéler une fréquence élevée de délétions subtélomériques (6 p. 100). Une telle démarche permet, après analyse clinique rétrospective

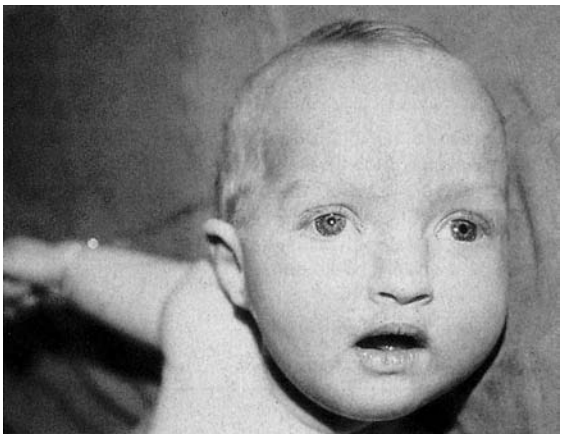


FIGURE 17-6. – Délétion 4p : dysmorphie faciale, front haut, hypertélorisme, aspect de nez « en casque grec ».

des patients, de décrire des tableaux cliniques associés aux délétions, suffisamment caractéristiques pour être repérables cliniquement [16].

Les microdélétions survenant dans les régions subtélomériques présentent un certain nombre de caractéristiques communes. Elles ont en effet une grande variabilité de taille et de distribution des points de cassure. Elles résultent très fréquemment de la malségrégation d'une translocation cryptique et ont, de ce fait, une récurrence non négligeable. Les translocations parentales cryptiques peuvent « mimer » une hérédité autosomique récessive comme cela avait été initialement suggéré dans le syndrome de Miller et Dieker [24]. L'analyse rétrospective des cas avec récurrence familiale dans ce syndrome, en hybridation in situ, a révélé pour la première fois l'existence de ces remaniements équilibrés. Ces caractéristiques reflètent, d'une part, la grande variété de séquences répétées concentrées dans les régions télomériques, d'autre part, le rôle particulier joué par les régions télomériques au cours de la méiose.

Nous avons choisi de rapporter ici les anomalies télomériques les plus fréquentes, à l'exception de la délétion 4p et 5p et/ou des mieux étudiées.

Délétion 17p13.3 et syndrome de Miller et Dieker

Le syndrome de Miller et Dieker, longtemps considéré comme récessif, a finalement été rattaché à une délétion de la région subtélomérique du bras court du chromosome 17. La dissection moléculaire de cette région a permis de définir une région minimale critique (MDS-MCR) de 400 kb. Dans cet intervalle, un gène *LIS1* ou *PAFAH1B1* (*Platelet Activating Factor Acetylhydrolase Plasma isoform 1b*) a été isolé et code une protéine G impliquée dans le processus de migration neuronale [7]. La délétion et les mutations de ce gène sont responsables d'une malformation cérébrale majeure, la lissencéphalie de type 1 qui, lorsqu'elle est isolée, est appelée « séquence de lissencéphalie isolée ». Cette malformation cérébrale est un signe constant du syndrome de Miller et Dieker. Les autres signes cliniques majeurs de ce syndrome, en particulier le retard mental sévère et la dysmorphie faciale, seraient liés à la délétion de gènes physiquement contigus et localisés en position télomérique par rapport au locus *LIS1* [7].

Le tableau clinique de ce syndrome est remarquable par la constance des signes cliniques. Au cours des premiers jours ou des premières semaines de vie apparaissent des crises épileptiques qui évoluent fréquemment vers des spasmes infantiles. L'EEG montre des rythmes rapides, diffus, avec une amplitude élevée, très évocateurs d'une lissencéphalie et/ou une hypsarythmie atypique. L'IRM en séquences pondérées T1 est l'examen le plus performant pour faire le diagnostic de lissencéphalie de type 1. La dysmorphie faciale est constante associant une rétraction temporale, des narines antéversées, une micrognathie, une lèvre supérieure longue et fine, des oreilles mal ourlées et d'implantation basse. L'évolution se fait vers un polyhandicap majeur avec l'apparition d'une microcéphalie modérée et d'une tétraplégie spastique. Les malformations associées (cardiaques, génitales) sont retrouvées dans les cas présentant une délétion par translocation déséquilibrée.

Délétion 16p13.3 et syndrome de retard mental avec α-thalassémie

En 1981, Weatherall et coll. rapportent trois patients de familles différentes présentant l'association d'un retard mental et d'une α-thalassémie [57]. L'étude du locus des gènes de l'α-globine montre qu'un seul des parents est porteur d'une mutation à l'état hétérozygote. Les auteurs démontrent que l'α-thalassémie présente chez les sujets retardés mentaux résulte d'un double événement : la transmission de cette mutation et une délétion d'environ 2 Mb, survenue de novo, sur le chromosome 16 homologue [58]. Ce syndrome délétionnel a été appelé retard mental avec α-thalassémie (*ATR-16 mental retardation*). Une dizaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Il est facilement repérable grâce à l'anomalie biologique qui le caractérise. Cependant, en l'absence de ce signe, le diagnostic clinique est difficile et la fréquence de ce syndrome est probablement sous-estimée. Le retard mental est variable mais en règle générale modéré. Une microcéphalie est signalée mais non constante. La dysmorphie faciale, très discrète, associe un front haut et large, un hypertélorisme avec des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, un nez large, une bouche avec une lèvre supérieure fine, des incisives larges. Des anomalies des extrémités avec des pieds varus équin sont fréquentes de même que les anomalies génitales chez le garçon.

Délétion 2q37.3 et ostéodystrophie héréditaire d'Albright

L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright, décrite en 1942, était considérée comme de transmission autosomique dominante, avec de nombreux cas sporadiques. En 1994, Phelan rapporte deux patients présentant un tableau clinique typique du syndrome, associé à une microdélétion du télomère du bras long d'un chromosome 2 (del2q37.3) identifiée par marquage en haute résolution chromosomique [37]. À la même période, ont été mises en évidence des mutations du gène *GNAS1* (*Guanine Nucleotide-binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide 1*), codant la sous-unité α de la protéine G, dont le taux est diminué chez certains patients. La localisation en 20q13 du gène *GNAS1* confirmait cependant l'hétérogénéité génétique du syndrome, notée de longue date. L'association de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright à une microdélétion 2q37.3 a été confirmée par un nombre croissant d'observations rapportées dans la littérature. L'expression clinique de cette microdélétion associe une petite taille, une obésité, un faciès arrondi et une brachymétacarpie-métatarsie très évocatrice (avec raccourcissement des troisièmes, quatrièmes et cinquièmes métacarpiens et métatarsiens). Le retard mental semble très fréquent. Sur le plan endocrinologique, les patients présentent soit une pseudo-hypoparathyroïdie (PHP : hypocalcémie, hyperphosphorémie avec résistance à la PTH et diminution de l'excrétion urinaire d'AMPc), soit une pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie (PPHP : calcémie et phosphorémie normales, réponse à la PTH normale). Il

n'apparaît pas de différence significative dans l'expression clinique des deux anomalies génétiques, à l'exception de la présence des calcifications sous-cutanées et de la diminution de l'activité de la sous-unité α de la protéine G qui oriente vers la recherche de mutation du gène *GNAS1*.

Délétion 1p36

La délétion de l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 1 (bande 1p36), rapportée pour la première fois dans les années 1980, est reconnue aujourd'hui avec une fréquence croissante [48]. Le phénotype clinique associé est suffisamment caractéristique pour permettre d'évoquer l'anomalie en cause. Les signes majeurs sont une hypotonie, un retard mental sévère avec un langage peu développé, une épilepsie, des anomalies du comportement de type automutilation, une dysmorphie faciale caractéristique associant une fontanelle antérieure large, un front proéminent, une énophtalmie, des fentes palpébrales étroites, une arête nasale aplatie, une hypoplasie malaire, des oreilles en rotation postérieure et asymétriques, un menton proéminent. Un retard de croissance postnatal est très fréquemment rapporté, de même que des anomalies de la puberté suggérant une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une atteinte neurosensorielle est fréquente, surdité et/ou anomalies ophtalmologiques. Des malformations plus rares sont parfois associées, comme une fente labiopalatine ou une cardiomyopathie.

Délétion 22q13.3

Plus d'une vingtaine d'observations de délétion de la région subtélomérique du chromosome 22 ont été rapportées [33]. Il est intéressant de noter que le phénotype associé à la délétion 22q13.3 est très similaire à celui qui caractérise les anneaux du chromosome 22, conséquence probable du fait que le bras court du chromosome 22 est hétérochromatique. Le retard mental est sévère avec des troubles du comportement de type autistique et une absence de développement du langage. Un retard des acquisitions psychomotrices est présent avec une marche qui reste instable. Il existe souvent une macrocéphalie relative, associée à une dysmorphie très discrète avec une dolichocéphalie, un épicanthus bilatéral et des oreilles mal ourlées. La croissance est normale.

CONCLUSION

L'apparition des techniques de haute résolution et le développement de la microcytogénétique ont permis de combler en partie le fossé qui séparait, il y a quelques années, la pathologie génique et la pathologie chromosomique. De nombreux syndromes décrits cliniquement ont été rattachés à des microremaniements, alors qu'à l'inverse la description de nouvelles microdélétions a permis d'identifier de nouveaux tableaux cliniques.

La découverte des mécanismes d'apparition des microdélétions laisse supposer qu'il existe autant de microduplications de ces régions pourtant peu rapportées ces dernières années.

Jusqu'à très récemment, en dehors des régions télomériques qui pouvaient bénéficier d'un criblage global, la recherche de ces microdélétions nécessitait le recours à des marqueurs spécifiques de chaque région avec une technique adaptée. Il était donc indispensable d'avoir une orientation clinique préalable, facilitée par l'amélioration des connaissances de l'expression phénotypique de ces syndromes, étudiés sur de larges cohortes de patients et à différents âges de vie.

Le développement récent de l'hydridation génomique comparative sur puce à ADN ou *microarrays* CGH permet d'envisager une approche « génome entier » pour la recherche des remaniements chromosomiques. Cette technique permet théoriquement la détection de déséquilibres génomiques de séquences spécifiques au seuil d'une copie, donc la détection avec la même sensibilité d'une délétion ou d'une duplication [39].

Cette analyse est d'ores et déjà disponible en situation diagnostique.

Les données de la littérature montrent selon les études que 15 à 25 p. 100 d'aneusomies segmentaires dont la majorité intercalaires sont identifiées comme étant à l'origine de retards mentaux jusqu'alors inexpliqués [4]. Ces données confirment la nécessité d'un criblage génomique large et non limité aux seules extrémités télomériques.

De très nombreux nouveaux syndromes ont été identifiés grâce à cette nouvelle analyse. Il est remarquable de noter que des microduplications ont pu être mises en évidence dans les régions péricentromériques. Leur fréquence reste cependant moindre que les délétions des mêmes régions.

Ces microduplications intéressent les régions 22q11.2, 7q1.23, 15q11-q12, 17p11.2. Le phénotype clinique de chacune d'entre elles, plus subtiles que la délétion, demande une expérience clinique importante pour être reconnu.

De nouvelles entités récurrentes ont vu le jour, la délétion 17q21.31 avec un phénotype clinique reconnaissable, la délétion 16p11.2 avec son spectre clinique autistique [47]. Certaines montrent un très large spectre phénotypique comme la délétion 15q13.3, identifiée chez des enfants autistes avec ou sans retard mental, des schizophrènes voire des individus normaux démontrant une probable pénétrance incomplète.

De nouveaux mécanismes à l'origine des retards mentaux syndromiques sont en train d'émerger comme l'association d'une variation génomique et d'une mutation dans un gène sur l'autre allèle mimant une hérédité de type autosomique récessif.

Cette nouvelle analyse pangénomique est d'ores et déjà prescrite dans le même temps que le caryotype conventionnel par certaines équipes [4]. Il est tout de même nécessaire d'insister sur la nécessite d'associer un caryotype, qui est le seul examen à permettre une analyse morphologique des chromosomes et donc d'individualiser les remaniements à haut risque de récurrence.

Les difficultés de cette nouvelle analyse sont liées à la présence dans notre génome de variations du nombre de copies ou *copy number variations* (CNV). L'interprétation des résultats sera délicate dans un pourcentage non négligeable de patients et demandera une collaboration et un échange constructif entre le médecin clinicien et le biologiste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altherr MR, Bengstonn U, Elder FFB et al. Molecular confirmation of Wolf-Hirschhorn syndrome with a subtle translocation of chromosome 4. Am J Hum Genet, 1991, *49* : 1235-1242.
2. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes. Am J Hum Genet, 1996, *58* : 1085-1088.
3. Arber S, Barbayannis FA, Hanser H et al. Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase. Nature, 1998, *393* : 805-809.
4. Bejjani BA, Shaffer LG. Clinical utility of contemporary molecular cytogenetics. Annuv Rev Genomics Hum Genet, 2008, *9* : 71-86.
5. Buyse ML. Birth defects Encyclopedia. Dover. Center for birth defects informations services, Inc. Blakwell Scientific Publications, Cambridge, 1990.
6. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA et al. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. Pediatrics, 2004, *114* : 1091-1095.
7. Cardoso C, Leventer RJ, Dowling JJ et al. Clinical and molecular basis of Classical lissencephaly : Mutations in the LIS1 Gene (PAFAH1B1). Hum Mut, 2002, *19* : 4-15.
8. Chaanine A, Hugonenq C, Lena G, Mancini J. Les complications neurologiques liées à la trisomie 21. Arch Pediatr, 2008, *15* : 388-396.
9. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome : a review of the clinical and genetic aspects. J Med Genet 2003, *40* : 87-95.
10. De Borchgrave V, Saussu F, Depre A, De Barsy T. Moyamoya disease and Down syndrome : case report and review of the literature. Acta Neurol. Belg, 2002, *102* : 63-66.
11. De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome : from symptoms to treatment. Trends Endocrinol Metab, 2006, *17* : 291-298.
12. Deruelle C, Rondan C, Mancini J, Livet MO. Do children with Williams syndrome fail to process visual configural information ? Res Dev Disabil, 2006, *27* : 243-253.
13. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S et al. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome : what prevention ? Arch Cardiovasc Dis, 2008, *101* : 485-490.
14. Ewart AK, Morris CA, Atkinson DL et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental discorder, Williams syndrome. Nat Genet., 1993, *5* : 11-16.
15. Finucane BM, Konar D, Haas-Gilver B et al. The smasmodic upper-body squeeze : a characteristic behavior in Smith-Magenis Syndrome. Dev Med Child Neurol, 1994, *36* : 70-78.
16. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. Nat Genet, 1995, *9* : 132-140.
17. Gawin B, Klamt B, König A et al. An integrated YAC clone contig for the WAGR region on human chromosome 11p13-p14.1. Genomics, 1995, *30* : 37-45.
18. Guerrini R, de Loray T, Bonanni P et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. Ann Neurol, 1996, *40* : 39-48.
19. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S et al. The changing purpose of Prader Willi Ssyndrome clinical diagnostic criteria and proposed of revised criteria. Pediatrics, 2001, *108* : 1-5.
20. Hutchinson R, Wilson M, Voullaire L. Distal 8p deletion (8p23.1-8pter) : a common deletion ? J Med Genet, 1992, *29* : 407-411.
21. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome : the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet, 2007, *370* : 1443-1452.
22. Korenberg JR, Pulst SM, Neve RL, West R. The Alzheimer amyloid precursor protein maps to human chromosome 21 bands q21.105-q21.05. Genomics, 1989, *5* : 124-127.
23. Laan L, Vein A. Angelman syndrome : is there a characteristic EEG ? Brain Dev, 2005, *27* : 80-87.
24. Ledbetter DH. Minireview : Cryptic translocations and telomere integrity. Am J Hum Genet, 1992, *51* : 451-452.
25. Levy-Mozziconacci A, Lacombe D, Leheup B et al. La microdélétion du chromosome 22q11 chez l'enfant : à propos d'une série de 49 patients. Arch Pediatr, 1996, *3* : 761-768.
26. Livet MO, Moncla A, Cournelle MA et al. Notion de phénotype comportemental : Apport au diagnostic et à la prise en charge des syndromes génétiques. Ann Pédiatr, 1997, *44* : 48-53.
27. Lossie A, Whitney M, Amidon D et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman Syndrome. J Med Genet, 2001, *38* : 834-845.
28. Mancini J, Rondan C, Livet MO et al. Reconnaissance des visages chez les enfants porteurs du syndrome de Williams. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, 2006, *54* : 159-164.
29. Moncla A. Syndrome d'Angelman. *In* : Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie. Paris, Doin, 2006 : 20-29.
30. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA. Phenotype genotype correllation in 20 deletion and 20 non deletion Angelman syndrome patients. Eur J Hum Genet, 1999, *7* : 131-139.
31. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features : delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-2q23. J Med Genet, 1998, *35* : 617-623.
32. Nagasaka T, Shiozawa Z, Kobayashi M et al. Autopsy findings in Down's syndrome with cerebrovascular disorder. Clin Neuropathol, 1996, *15* : 145-149.
33. Nesslinger NJ, Gorski JL, Kurczynski TW et al. Clinical, cytogenetic and molecular characterization of severe patients with deletions of chromosome 22q13.3. Am J Hum Genet, 1994, *54* : 464-472.
34. Osborne LR, Li M, Pober B et al. A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. Nat Genet, 2002, *29* : 321-325.
35. Pearson E, Lenn NJ, Cail WS. Moyamoya and other causes of stroke in patients with Down syndrome. Pediatr Neurol, 1985, *1* : 174-179.
36. Petrij F, Dauwerse GH, Saris JJ. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. Nature, 1995, *376* : 348-351.
37. Phelan MC, Curtis Rogers R, Clarkson KB et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. Am J Med Genet, 1995, *58* : 1-7.
38. Philip N. Génétique moléculaire du syndrome de Williams. Arch Pediatr, 2001, *8 (S2)* : 353s-354s.
39. Pinkel D, Segraves R, Sudar D et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet, 1998, *20* : 207-211.
40. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. J Clin Invest, 2008, *118* : 1606-1615.
41. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P et al. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome : effects on memory. Neurology, 2000, *54* : 164-170.
42. Rozenberg P, Bussières L, Senat MV. Down syndrome screening in France : the worst consensus. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2007, *36* : 95-103.
43. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions : a European collaborative study. J Med Genet, 1997, *34* : 798-804.
44. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes : a component of recognizable syndromes. J Pediatr, 1986, *109* : 231-241.
45. Shapira SK. An update on chromosome deletion and microdeletion syndromes. Curr Opin Pediatr, 1998, *10* : 622-627.
46. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN et al. Mutation in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. Nat Genet, 2003, *33* : 466-468.
47. Slavotinek AM. Novel microdeletions syndromes detected by chromosome microarrays. Hum Genet, 2008, *124* : 1-17.
48. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36 : review. J Med Genet, 1999, *36* : 657-663.

49. Smith ACM, McGavran L, Robinson J et al. Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. Am J Med Genet, 1986, *24* : 393-414.
50. Smith DW. Dysmorphology (teratology). J Pediatr, 1966, *69* : 1150-1169.
51. Stankiewicz P, Lupski JR. Molecular evolutionary mechanisms for genomic disorders. Curr Opin Genet, 2002, *12* : 312-319.
52. Tager-Flusberg H, Boshart J, Baron-Cohen S. Reading the windows to the soul : evidence of domain-specific sparing in Williams syndrome. J Cogn Neurosci, 1998, *10* : 631-639.
53. Tassabehji M, Metcalfe K, Fergusson WD et al. LIM-kinase deleted in Williams syndrome. Nat Genet, 1996, *13* : 272-273.
54. Turleau C, De Grouchy J. Microcytogénétique, 1988. Entités morbides mendéliennes liées à des microdélétions, duplications, translocations. Ann Pédiatr, 1988, *35* : 711-718.
55. Viani F, Romeo A, Viri M et al. Seizure and EEG Patterns in Angelman's syndrome J Child Neurol, 1995, *10* : 467-471.
56. Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. Nat Genet, 2001, *27* : 369-370.
57. Weatherall DJ, Pressley L, Wood WG et al. Molecular basis for mild forms of homozygous beta-thalassaemia. Lancet, 1981, *8219* : 527-529.
58. Wilkie AO, Buckle VJ, Harris PC et al. Clinical features and molecular analysis of the α thalassemia/mental retardation syndromes : Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. Am J Hum Genet, 1990, *46* : 1112-1126.
59. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J et al. Conference report. Angelman syndrome 2005, updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet, 2006, *140A* : 413-418.
60. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation, 1961, *24* : 1311-1318.
61. Yunis JJ. High resolution of human chromosome. Science, 1976, *191* : 1268-1270.

DÉFICIENCES INTELLECTUELLES LIÉES AU CHROMOSOME X

V. DES PORTES

RETARDS MENTAUX LIÉS AU CHROMOSOME X : HISTORIQUE ET NOSOLOGIE

Dix pour cent des retards mentaux chez les garçons seraient liés à des gènes localisés sur le chromosome X [50]. Ces retards mentaux liés au chromosome X (RMLX) forment un groupe hétérogène de plusieurs dizaines de syndromes. Utilisant des extrapolations basées sur le déséquilibre des fréquences des retards mentaux entre les garçons et les filles, Herbst et Miller [38] ont estimé la fréquence des RMLX à environ 1,8 pour 1 000 garçons. Cette étude basée sur le sex-ratio des retards mentaux prend en compte les cas d'*hérédité récessive liée à l'X*, où les garçons sont atteints et les filles asymptomatiques. Mais deux autres types de RMLX peuvent affecter les filles : premièrement, les *maladies dominantes liées à l'X* où schématiquement seules les filles sont atteintes, comme le syndrome de Rett (1/10 000 à 15 000 filles), habituellement sporadique, le plus souvent létal chez le garçon ; deuxièmement, les nombreux *retards mentaux « semi-dominants » liés à l'X*, où les garçons sont atteints, mais les filles conductrices peuvent aussi être symptomatiques, avec une expressivité qui dépend du taux d'inactivation du chromosome X portant la mutation. Le chef de file de ces RMLX « semi-dominants » est le syndrome de l'X fragile, qui affecte approximativement 1/5 000 garçons [21]. La prévalence des RMLX proposée par Herbst et Miller [38] est donc probablement sous-estimée et selon Opitz, elle serait de l'ordre de 1/296, soit 3,3/1 000 naissances.

Grâce à des études de liaisons génétiques réalisées dans de grandes familles et à la caractérisation moléculaire de microdélétions ou de translocations X/autosome, des dizaines de gènes impliqués dans ces retards mentaux liés à l'X ont pu être localisés puis identifiés [3, 17, 62]. Dans une compilation récente des RMLX [18], 215 syndromes sont répertoriés et 82 gènes identifiés. Sachant le caractère très évolutif des données génétiques et cliniques dans le champ des RMLX, une mise à jour régulière est accessible sur deux sites internationaux : *XLMR Genes Update Web Site* (http://xlmr.interfree.it/home.htm) et *Greenwood Genetic Center Web site* (http://www.ggc.org/xlmr.htm). La plupart des RMLX sont rares, voire exceptionnels, n'affectant parfois que quelques familles dans le monde, mais sont probablement sous-diagnostiqués.

On distingue classiquement parmi les RMLX deux grands groupes de patients : 1) les RMLX dits « *syndromiques* », reconnaissables par des signes cliniques communs tels qu'une dysmorphie, une malformation cérébrale ou des anomalies extraneurologiques, dont les signes cliniques spécifiques orientent le diagnostic moléculaire, actuellement disponible en routine pour une trentaine d'entre eux ; 2) les RMLX dits « *non spécifiques* », les plus fréquents, ne sont pas reconnaissables sur des critères cliniques bien identifiés. Plus d'une trentaine de gènes sont actuellement incriminés dans ces formes dites « non spécifiques ». Cependant, des syndromes bien caractérisés sont progressivement décrits grâce à l'étude clinique systématique de nombreuses familles. C'est ainsi que les gènes *OPHN-1* ou *ARX*, initialement impliqués dans des retards mentaux « non spécifiques », sont en fait responsables de syndromes précis. D'autre part, certains gènes connus comme responsables d'un retard syndromique (Aarskog, Coffin-Lowry, ATR-X, etc.) sont aussi incriminés dans des formes non spécifiques de déficience mentale, démontrant l'existence d'un continuum entre ces deux groupes.

En plus de l'X fragile et du syndrome de Rett, certains phénotypes cliniques reconnaissables de RMLX, orientés par une sémiologie neurologique particulière, sont présentés dans ce chapitre. De nombreuses autres encéphalopathies liées au chromosome X sont associées à un retard mental. Ces pathologies sont abordées dans d'autres chapi-

tres selon le cadre nosologique auquel elles appartiennent : malformation cérébrale (DCX, ARX), leucodystrophie (ALD, Pelizaeus), maladie métabolique (Hunter, Lesch-Nyhan, déficit en OTC et en PDH, Menkes, etc.), pathologie neuromusculaire (myopathie de Duchenne).

SYNDROME DE L'X FRAGILE

Le syndrome de l'X fragile représente la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21 (1/4 000 à 1/9 000 garçons et 1/7 000 à 1/15 000 filles) [21]. C'est en 1943 que Martin et Bell décrivent une famille atteinte de déficience intellectuelle liée au chromosome X, associée à une dysmorphie caractéristique [51]. Le terme d'« X fragile » est lié à une cassure chromosomique de la région Xq27.3, découverte par Lubs en 1969. À la fin des années 1970, Sutherland et coll. [67] proposent comme test diagnostique relativement sensible un caryotype effectué dans un milieu pauvre en folate, réalisé jusqu'en 1991, quand l'équipe de Mandel découvre le mécanisme moléculaire de l'X fragile [55]. Il s'agit d'une mutation dynamique par amplification de triplet CGG qui survient en deux étapes au cours des générations : en amont de la région promotrice du gène *FMR1* existe une région de séquences répétées (triplets CGG) comportant dans la population générale moins de 55 répétitions. Dans les familles affectées par l'X fragile, un grand-père ou une grand-mère est porteur d'une prémutation, c'est-à-dire entre 55 et 200 CGG, donnant un caractère instable à cette structure. La prévalence de cette prémutation dans la population générale est de 1/260. Cette mutation instable va avoir tendance à s'amplifier lors de son passage de génération en génération quand elle est transmise par une femme. Si elle est portée par un homme, il la transmet sans amplification, à toutes ses filles qui transmettent à leur tour à 50 p. 100 de leurs enfants une mutation qui peut rester à l'état de prémutation ou être amplifiée en mutation complète (> 200 CGG). Le risque d'amplification en mutation complète lors d'une méiose féminine dépend de la taille de la prémutation chez la mère. La mutation complète provoque une méthylation du gène *FMR1* qui bloque son expression ; c'est l'absence de synthèse de la protéine, FMRP, qui est responsable des symptômes de l'X fragile. Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de CGG (entre 200 et 1 000) et la gravité du retard mental. A contrario, certains patients porteurs d'une mosaïque (prémutation + mutation) ou d'une mutation complète avec méthylation partielle expriment partiellement la protéine FMRP et peuvent présenter un phénotype atténué.

L'étude de l'amplification CGG en biologie moléculaire permet actuellement de poser le diagnostic d'X fragile. Diverses techniques sont utilisées comme la PCR mais, en cas de doute, c'est le Southern-blot qui reste la méthode de référence et qui permet en outre d'étudier la méthylation du gène *FMR1* [7]. Quand le diagnostic est posé, une enquête familiale élargie doit être menée lors d'une consultation de génétique, pour donner un conseil génétique aux parents et les inciter à contacter les personnes à risque de leur famille. Un diagnostic prénatal fiable est possible. Cependant, chez la fille porteuse d'une mutation complète, il ne permet pas de prédire le degré d'atteinte cognitive, qui est extrêmement variable. Enfin, de rares cas de mutations ponctuelles ou délétions de la séquence codante du gène *FMR1* ont été décrits, non recherchés en routine mais à évoquer en cas de phénotype clinique évocateur sans amplification du nombre de CGG.

Clinique

Si l'âge moyen au diagnostic des garçons X fragile est passé de 9,2 ans à 5,8 ans entre 1994 et 2001 [7], des diagnostics tardifs sont encore réalisés et le syndrome est encore trop méconnu chez les filles, dont les symptômes sont moins spécifiques.

Chez le garçon, le nouveau-né est eutrophique, parfois discrètement macrocéphale. Le nourrisson X fragile est parfois hypotonique, mais les acquisitions posturales sont peu ou pas décalées. Le jeune enfant présente un retard de langage et une agitation psychomotrice importante, qui amènent les parents à consulter. Une hyperlaxité ligamentaire avec pieds valgus et subluxation des pouces est retrouvée précocement. On peut noter chez le jeune enfant un visage « fatigué » avec les yeux cernés et des espaces périorbitaires bouffis, un palais ogival, mais les traits morphologiques caractéristiques n'apparaissent souvent que chez le grand enfant (Figure 17-7) : front large et haut, visage allongé, longue mandibule, yeux cernés, grandes oreilles, macroorchidie. La macrocéphalie, fréquente, peut être associée à une avance staturale et évoquer un syndrome de Sotos. Plus rarement, une polyphagie avec obésité et acromicrie peuvent évoquer à tort un syndrome de Prader-Willi, mais sans l'hypotonie franche ni les troubles de succion précoces. Une fente palatine est retrouvée dans 8 p. 100 des cas et quelques cas de Pierre-Robin ont été décrits.

La déficience intellectuelle qui se révèle progressivement est quasi constante, souvent de moyennement sévère (QI entre 35 et 50) à sévère (QI < 35) ; le langage est d'abord très écholalique, puis comporte des persévérations, un rythme rapide et saccadé, parfois un bégaiement. Les troubles phonologiques et syntaxiques sont souvent associés à des troubles de la pragmatique du langage. L'accès à la lecture et l'écriture est possible pour une minorité. Les capacités de raisonnement visuo-spatial, les capacités attentionnelles, la mémoire à court terme et les processus séquentiels sont particulièrement altérés. Sur le plan comportemental, au premier contact le garçon X fragile semble particulièrement embarrassé dans les interactions sociales directes et envahi par ses émotions, avec un regard fuyant caractéristique, parfois associé à un retrait social ou au contraire une excitation motrice avec des stéréotypies manuelles et des cris. L'anxiété envahissante resurgit en cas d'événement imprévu ou de contrariété, sous forme d'accès de colère, de mâchouillement des vêtements, de morsures des mains, ou de séances de soliloquie à haute voix. Tous ces symptômes peuvent être pris à tort pour des signes autistiques mais, dans un environnement sécurisant, la relation duelle est habituellement de grande qualité avec un réel intérêt social et affectif. Malgré tout, 8 à 15 p. 100 des enfants X fragile répondent aux critères de l'autisme. Les garçons

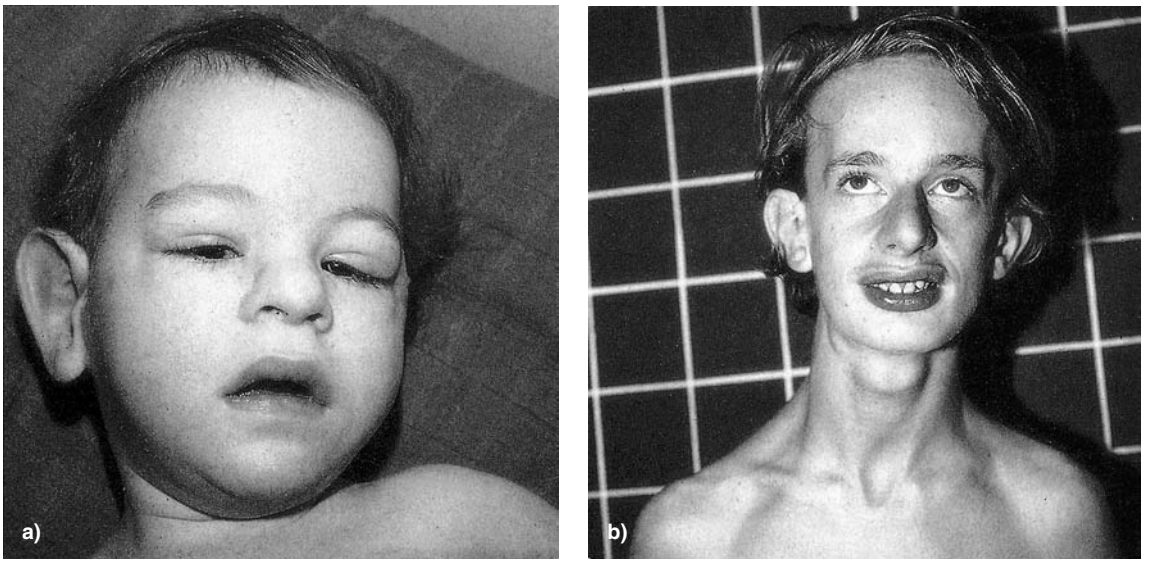


FIGURE 17-7. – Syndrome de l'X fragile, évolution de la dysmorphie faciale avec l'âge. **a)** À 2 ans, macrocrânie et grandes oreilles. **b)** À 18 ans, dysmorphie évidente, visage allongé, front haut, lèvres épaisses avec lèvre inférieure éversée et grandes oreilles.

ayant une mosaïque (prémutation + mutation complète) ou un gène *FMR1* non totalement méthylé, donc partiellement actif, peuvent avoir des capacités de raisonnement préservées mais présentent les autres caractéristiques cognitives : déficit attentionnel, trouble dysexécutif et de traitement visuo-spatial.

Chez les filles, l'expression clinique de la mutation complète est extrêmement variable, selon le profil d'inactivation des chromosomes X. En effet, dans chaque cellule, un seul des deux chromosomes X est actif. Si l'X porteur de la mutation est majoritairement actif, les troubles peuvent être aussi sévères que chez le garçon. Inversement, si l'X majoritairement actif porte l'allèle non muté, la fille peut être totalement asymptomatique. Entre ces deux extrêmes, les troubles cognitifs chez les filles sont habituellement nettement plus atténués que chez le garçon. Si un tiers des filles présente une déficience intellectuelle, la plupart ont des troubles spécifiques d'apprentissage, un déficit attentionnel, une faible mémoire de travail, des difficultés de planification et de raisonnement visuo-spatial, retentissant particulièrement en arithmétique et contrastant avec un niveau de langage écrit correct. De plus, des troubles psychopathologiques parfois sévères (anxiété majeure, retrait social, troubles obsessionnels compulsifs, dépression) peuvent perturber fortement la scolarité et l'insertion sociale. Outre son importance pour le conseil génétique, poser le diagnostic d'X fragile chez ces filles permet de prendre en compte une part de vulnérabilité biologique dans la genèse de leurs troubles d'apprentissage et d'adaptation sociale, ce qui a souvent un effet positif et déculpabilisant.

Les sujets porteurs de la prémutation n'ont pas de déficience intellectuelle ; cependant, des troubles anxieux, dépressifs ou obsessionnels compulsifs ont été observés et 20 p. 100 des femmes ont une ménopause précoce. Les hommes ont un risque de développer après 50 ans un syndrome neurodégénératif appelé FXTAS (*fragile X tremor ataxia syndrome*) comportant une ataxie et un tremblement cérébelleux, des signes parkinsoniens et dysautonomiques, une neuropathie périphérique, puis une démence plus tardive. Sur l'IRM cérébrale, on observe précocement des hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens et des noyaux dentelés, puis une atrophie cortico-sous-corticale [39].

Suivi médical et traitement

Comme dans tout syndrome génétique responsable de handicap mental, un suivi médical régulier doit être assuré pour dépister et traiter les complications, évitant ainsi la survenue de surhandicaps. Les troubles de la vision sont fréquents (trouble de réfraction 17 p. 100, strabisme 8 à 36 p. 100 selon les séries) et doivent être dépistés précocement, avant l'âge de 4 ans, pour éviter la survenue d'une amblyopie fonctionnelle [36]. Sur le plan ORL, la dysplasie des tissus conjonctifs et l'hypotonie provoquent un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, favorisant les otites moyennes aiguës (répétées dans 63 p. 100 des cas) et les otites séromuqueuses, associées à une surdité de transmission qui peut majorer les difficultés de discrimination phonologique et l'hyperactivité [36]. Le dépistage systématique d'une hypoacousie peut être difficile par audiométrie et nécessiter des potentiels évoqués auditifs sous sédation. Des apnées obstructives du sommeil surviennent dans 10 p. 100 des cas et peuvent nécessiter une amygdalectomie. La pose d'aérateurs trans-tympaniques avec adénoïdectomie est requise une fois sur deux. Sur le plan orthopédique, les pieds plats valgus existent chez 50 p. 100 des garçons, nécessitant le port de semelles avec contrefort interne. Certains enfants ont des luxations récidivantes de la rotule par hyperlaxité articulaire. Les cyphoscolioses sont rares mais doivent être particulièrement surveillées à l'adolescence. Il peut exister un discret syndrome pyra-

midal le plus souvent sans spasticité et sans conséquence fonctionnelle. Sur le plan cardiaque, un prolapsus de la valve mitrale, habituellement sans fuite mitrale, est observé chez 20 à 50 p. 100 des adultes et doit être recherché par une auscultation attentive chez l'adolescent, avec confirmation échographique au moindre doute et discussion d'une prévention antibiotique de maladie d'Osler en cas de soins dentaires ou chirurgicaux. Les convulsions fébriles sont plus fréquentes que dans la population générale et une épilepsie peut survenir chez 15 à 25 p. 100 des patients. Cette épilepsie débute dans l'enfance ou l'adolescence, en moyenne vers 5 ans, avec des crises partielles motrices ou généralisées [54]. L'électroencéphalogramme montre chez 25 à 50 p. 100 des enfants des pointes biphasiques centro-temporales, parfois plus diffuses et activées dans le sommeil, comme dans l'épilepsie à paroxysme rolandique. L'épilepsie est habituellement peu active, maîtrisée par une monothérapie de valproate ou carbamazépine. Dans 75 p. 100 des cas, ces crises s'arrêtent à l'adolescence.

Certains troubles comportementaux envahissants tels que l'hyperactivité et l'agressivité peuvent nécessiter un recours transitoire à des médicaments psychotropes, en complément d'un suivi psychologique régulier en partenariat avec la famille et l'équipe éducative. Les neuroleptiques (rispéridone à faible dose, 0,2 à 1 mg/j) ou les psychostimulants (méthylphénidate, 0,5 à 0,8 mg/kg/j) sont les plus utilisés. La physiopathologie des troubles cognitifs et comportementaux de l'X fragile commence à être élucidée grâce aux études sur les modèles murins d'invalidation du gène *fmr1*. La théorie dominante actuelle met en cause une hyperexcitation du système glutamatergique, normalement modulé par la protéine FMRP. Des essais thérapeutiques d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques métabotropiques (GluRm5) sont actuellement en cours chez l'adulte.

ENCÉPHALOPATHIES DOMINANTES LIÉES À L'X AFFECTANT LES FILLES

Le syndrome de Rett est le mieux connu et le plus fréquent. Les autres syndromes dominants liés au chromosome X sont traités dans d'autres chapitres. L'incontinentia pigmenti est décrite parmi les neuroectodermoses. Le syndrome d'Aicardi qui comporte une agénésie calleuse est décrit dans ce cadre diagnostique.

SYNDROME DE RETT

J. MANCINI

Le syndrome de Rett a été décrit en 1966 par Andreas Rett [61] puis mieux reconnu sur le plan clinique dans les années 1980 [35]. De manière plus récente, il s'est révélé en rapport avec une mutation du gène *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*) situé sur le bras long du chromosome X, dans la région Xq28 [1]. Une décélération de la croissance du périmètre crânien est observée après la première année de vie : elle correspond à une atrophie cérébrale diffuse, importante, affectant surtout la substance grise. Le syndrome de Rett existe dans les différentes parties du monde. La prévalence varie de 0,5 à 1 pour 10 000 ; elle est en France de 0,6 pour 10 000 chez les filles de moins de 15 ans [9]. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices.

Aspects génétiques

Le gène *MECP2* code une protéine qui est capable de reconnaître les cytosines méthylées de l'ADN grâce à son domaine de liaison (MBD, *methyl-CpG-binding domain*). Via cette reconnaissance au niveau du domaine de répression transcriptionnel (TRD, *transcription repression domain*) la protéine interagit avec d'autres protéines spécifiques et ensemble elles vont modifier la structure de l'ADN et rendre certains gènes inactifs. Le gène *MECP2* a ainsi une fonction de répresseur.

On connaît encore mal les gènes que *MECP2* réprime ; on peut penser que leur expression, alors qu'ils sont habituellement réprimés, est délétère pour le fonctionnement cérébral. Les mutations observées dans les formes typiques du syndrome de Rett concernent les régions MBD, TRD et la région C terminale. Il existe aussi de grandes délétions du gène. Ces mutations se produisent le plus souvent dans la lignée germinale masculine affectant le chromosome X paternel et surviennent de novo, de manière accidentelle. Leur identification permet un conseil génétique rassurant et éventuellement un diagnostic prénatal. En effet, malgré le caractère accidentel de la mutation, l'existence exceptionnelle de mosaïques germinales peut justifier la recherche de mutation fœtale.

Les corrélations phénotype-génotype ne sont pas très claires. L'inactivation du chromosome X pourrait expliquer en partie l'absence de corrélation franche [8].

La mutation est parfois retrouvée chez des garçons : il s'agit le plus souvent de tableaux cliniques hétérogènes dominés par une encéphalopathie profonde [74].

Données neurobiologiques

Sur le plan neuropathologique, ont été remarqués très tôt un ralentissement de la croissance cérébrale et une baisse du taux de mélanine dans la substance noire. Il existe une diminution de la taille des neurones avec raréfaction des dendrites dans certaines couches corticales suggérant un défaut de développement synaptique de début précoce.

Les données neurométaboliques sont nombreuses et montrent une diminution généralisée des différents neurotransmetteurs : dopamine, sérotonine, noradrénaline, choline acétyltransférase, mais aussi facteur de croissance nerveuse, endorphines, glutamate, etc. [40].

Aspects cliniques

Phases évolutives du syndrome de Rett

L'évolution est caractéristique dans les formes typiques.

Avant le début de la maladie, les fillettes ont un développement psychomoteur pratiquement normal avec

acquisition de la marche et de la préhension volontaire fine. La mesure du périmètre crânien est normale à la naissance.

Survient ensuite la *phase de régression rapide* (de 1 à 4 ans), où les petites filles évitent le contact, d'où parfois le diagnostic d'autisme, perdent l'utilisation volontaire des mains et présentent des stéréotypies manuelles variées. On observe une absence de développement du langage, des troubles du sommeil, des crises épileptiques, des modifications du rythme respiratoire paroxystiques, etc. Cette phase dure de quelques semaines à quelques mois.

Entre l'âge de 2 et 10 ans, *la maladie semble se stabiliser*. Le tableau clinique est dominé par une déficience intellectuelle, les stéréotypies manuelles caractéristiques, des troubles moteurs avec apraxie de la marche (quand elle a été acquise), des crises épileptiques et un dysfonctionnement respiratoire. En revanche, pendant cette période, les troubles autistiques ont tendance à régresser et le contact s'améliore. Le regard est plus intense, la mimique plus expressive, permettant d'établir des modes de communication avec l'entourage. On note une diminution du périmètre crânien traduisant un ralentissement de la croissance cérébrale. Cette phase dure de quelques mois à quelques années.

Enfin, la dernière phase est celle de l'*évolution tardive*, après l'âge de 10-15 ans. Dans cette période le handicap moteur s'accroît du fait d'une atteinte combinant spasticité puis hypertonie de type extrapyramidal et l'on peut observer une perte de la marche. Une scoliose importante est fréquente lors de la puberté. L'espérance de vie est difficile à déterminer : on sait parmi les premiers cas diagnostiqués que de nombreuses femmes ont dépassé la quarantaine.

Critères de diagnostic

Il est possible de confirmer le diagnostic de syndrome de Rett par analyse du gène *MECP2*. Si l'on peut mettre en évidence une mutation dans ce gène, le diagnostic peut être affirmé. En revanche si le résultat est négatif, le diagnostic ne peut pas être définitivement exclu car, dans un certain pourcentage de cas typiques de syndrome de Rett (moins de 10 p. 100), on ne trouve pas d'anomalies dans le gène *MECP2*. Certaines mutations échappent en effet à la stratégie d'identification par PCR et nécessitent une analyse quantitative du gène [60].

Cependant le diagnostic de syndrome de Rett doit être évoqué sur des signes cliniques [35]. Avant l'apport de la génétique, des critères cliniques très stricts ont été définis. On porte ce diagnostic sur l'association de critères dits primaires, de critères secondaires « de soutien » et d'un profil évolutif caractéristique comme celui décrit précédemment. Certains critères d'exclusion permettent d'éliminer le diagnostic (Tableau 17-III) [69].

Tableau 17-III. – Critères diagnostiques du syndrome de Rett.

Critères primaires
1. Développement de l'enfant apparemment normal durant la grossesse et pendant la période périnatale jusqu'à l'âge de 6-15 mois
2. Périmètre crânien normal à la naissance, ralentissement postnatal de la croissance du crâne dans la plupart des cas
3. Perte de l'utilisation volontaire des mains entre 6 mois et 30 mois
4. Troubles de la communication et retrait social dans la petite enfance
5. Altération sévère du langage (expression, compréhension)
6. Régression plus ou moins prolongée conduisant à un retard psychomoteur important
7. Stéréotypies des mains telles que mouvements de torsion, pression, battements, tapotements, automatismes de mains à la bouche, de lavage et frottements
8. Altération de la marche entre 1 et 4 ans

Critères secondaires ou de soutien
1. Troubles respiratoires à l'état d'éveil avec apnées, hyperventilation, blocage de la respiration, expulsion forcée d'air ou de salive et déglutition d'air (aérophagie)
2. Épilepsie avec crises d'épilepsie
   et/ou Anomalies de l'électroencéphalogramme
   Tracé de base de veille ralenti et ralentissement intermittent à 3-5 Hz
   Décharges épileptiques avec ou sans crise clinique
3. Spasticité des membres associée à une dystonie
4. Mobilité décroissante avec l'âge
5. Troubles vasomoteurs périphériques (pieds et mains froids, bleus)
6. Déviation de la colonne vertébrale (scoliose/cyphose)
7. Retard de croissance
8. Petits pieds hypotrophiques et raccourcissement fréquent du quatrième métacarpien et/ou métatarsien

Critères d'exclusion
1. Retard de croissance intra-utérin
2. Signes de maladies de surcharge
3. Rétinopathie ou atrophie optique
4. Signes de lésion cérébrale périnatale
5. Troubles neurologiques acquis résultant d'infections ou de traumatisme crânien sévères
6. Microcéphalie congénitale

Formes atypiques

À côté de cette forme habituelle, il existe des formes plus sévères ou au contraire moins sévères, des formes présentes dès la naissance (formes congénitales) ou d'apparition tardive, des formes avec épilepsie précoce, dès la première année de vie et des formes avec conservation (relative) du langage. Des critères de diagnostic clinique ont été définis pour ces formes, regroupant au moins 3 des 6 critères principaux et 5 des critères accessoires (Tableau 17-IV) [34]. Le diagnostic de ces formes atypiques peut, pour certaines d'entre elles, être dorénavant affirmé par la mise en évidence d'une anomalie dans le gène *MECP2*.

De surcroît, les avancées récentes de la génétique moléculaire permettent d'associer certaines de ces formes, les plus précoces et les plus sévères, à des mutations différentes du chromosome X.

Les mutations du gène *CDKL5* (*X linked cyclin dependant kinase like 5*) peuvent ainsi être retrouvées dans les formes avec épilepsie précoce et très souvent le syndrome de West. Les formes décrites comme congénitales seraient en rapport avec une mutation dans le gène *FOXG1* (*forkhead box G1B*) [2].

Signes cliniques associés

Épilepsie

L'épilepsie complique l'évolution chez 60 à 90 p. 100 des filles Rett. Elle débute généralement vers l'âge de 4 ans après la phase de régression rapide et se manifeste

Tableau 17-IV. – Critères de diagnostic des formes atypiques.

Critères principaux
1. Perte de l'utilisation des mains
2. Réduction ou Perte du babillage
3. Stéréotypies manuelles
4. Réduction ou Perte des capacités de communication
5. Décélération de la croissance du périmètre crânien à partir de l'âge de 1 an
6. Profil évolutif évocateur du syndrome de Rett

Critères accessoires
1. Irrégularités respiratoires
2. Déglutition excessive d'air/éructations
3. Bruxisme
4. Locomotion anormale
5. Scoliose/cyphose progressive
6. Amyotrophie prédominant aux membres inférieurs
7. Troubles vasomoteurs et trophiques des extrémités
8. Troubles du sommeil avec réveils nocturnes
9. Épisodes paroxystiques de cris ou d'éclats de rire
10. Insensibilité ou indifférence à la douleur
11. Contact oculaire intense/regard perçant

par des crises très variables dans leur expression : les crises partielles ou généralisées s'intriquent souvent. On relève des crises toniques, tonicocloniques, myocloniques, des crises partielles simples et complexes, etc. Tous les types de crises peuvent se rencontrer à l'exception des absences typiques et des crises cloniques généralisées. De plus les crises peuvent s'intriquer avec d'autres phénomènes paroxystiques [30].

Comme dans d'autres formes compliquant l'évolution d'une encéphalopathie, la sévérité de l'épilepsie s'atténue après 20 ans. La proportion de crises partielles augmente aux dépens des crises généralisées. Par ailleurs la sévérité de l'épilepsie n'est pas constante mais on relève une pharmacorésistance chez environ 50 p. 100 des enfants. Celle-ci est corrélée à un début précoce des crises, à la présence d'états de mal au cours de l'évolution.

L'électroencéphalogramme des filles Rett est désorganisé : l'activité de fond est ralentie pendant la veille et les figures physiologiques observées dans le sommeil (spindles, pointes vertex) sont régulièrement absentes. Se superposent des figures paroxystiques à type de pointes-ondes, pointes et polypointes prédominant dans les régions centrales et temporales. Elles sont focales ou généralisées. Les activités paroxystiques précèdent souvent la survenue des crises ; elles peuvent exister en l'absence d'épilepsie.

Troubles respiratoires

Ils ont été remarqués dès la première description du syndrome. Lors de la phase de régression apparaissent les premières modifications du rythme respiratoire. Une analyse précise de ces anomalies a été rapportée initialement chez 56 patientes [41]. Certains rythmes sont générateurs d'apnées et sont plus fréquents chez les jeunes fillettes de moins de 5 ans. D'autres troubles sont générateurs de ventilation excessive : les hyperventilations contribuent directement à la survenue d'apnées d'origine centrale. Ce type d'anomalies est maximal chez les moins de 5 ans. Il est moins représenté chez les sujets adultes. La manœuvre de Valsalva s'observe lors du blocage inspiratoire qui a pour conséquence de gêner le retour veineux vers le cœur et d'engendrer des modifications de la tension artérielle et une bradycardie. Ce type d'anomalies est surtout observé chez les adolescentes et chez les sujets adultes. Lors du sommeil la respiration tend à se normaliser. Chez certaines patientes des épisodes de perturbations extrêmes du rythme respiratoire ont été repérés risquant de compromettre le pronostic vital [41].

Désordres orthopédiques : la scoliose

Comme chez de nombreux enfants polyhandicapés, vont s'observer diverses rétractions musculotendineuses en fonction des désordres musculaires liés à la spasticité et aux troubles extrapyramidaux. Ceux-ci seront d'autant plus importants que la marche n'a pas été acquise.

La scoliose revêt cependant une place particulière parmi ces troubles : quasi constante, elle débute par l'apparition d'une courbure qui se traduit par une incurvation du tronc. Celle-ci peut rester modérée ou au contraire s'aggraver, en particulier au moment de la puberté. L'âge moyen de la poussée évolutive se situe entre 13 et 14 ans. Les corsets se révèlent peu efficaces pour lutter contre l'évolutivité mais permettent néanmoins un meilleur maintien. La scoliose risque de s'enraidir rapidement, d'où l'intérêt de confier les enfants au chirurgien pour une éventuelle intervention précoce [68].

Ostéoporose et risque de fractures

Les fractures sont fréquentes (40 p. 100 chez les plus de 15 ans) et prédominent au niveau du fémur [47]. Elles sont liées à la diminution de la masse osseuse, à la mobilité réduite, aux facteurs métaboliques (quantités de calcium et de vitamine D absorbées), hormonaux et probablement à des facteurs génétiques [13]. L'ostéoporose est fréquente et s'accentue au fil des années. La déminéralisation osseuse peut être accentuée par les médicaments antiépileptiques. Elle se traduit sur les radiographies standard par une transparence osseuse augmentée et peut être mesurée plus précisément par l'absorptiométrie biphotonique, mais sa réalisation est difficile chez les filles Rett. L'apport des biphosphonates est en cours d'évaluation dans la population Rett.

Aspects thérapeutiques

Il n'existe pas actuellement de traitement étiologique du syndrome de Rett mais il est important de proposer des thérapeutiques symptomatiques visant à lutter contre les différentes conséquences cliniques de la maladie et de proposer une prise en charge éducative. L'Association française du Syndrome de Rett peut apporter une aide précieuse aux familles.

Par ailleurs, quelques essais médicamenteux ont été rapportés : une étude randomisée croisée en double aveugle a été conduite chez 35 patientes pour tester les effets de la carnitine mais n'a pas permis de conclusions très fermes [27]. Un essai randomisé contre placebo en cross over a été publié portant sur l'administration de naltrexone chez 25 patients. Une légère amélioration des paramètres respiratoires s'est accompagnée d'une détérioration de la fonction motrice et cognitive [58]. D'autres essais portent sur des cas isolés.

L'existence récente de modèles animaux reproduisant la maladie est une ouverture pour tester des médicaments en se basant sur des hypothèses physiopathologiques.

Une molécule candidate, la désipramine, visant à combler le déficit noradrénergique repéré préalablement au niveau du bulbe [73], a été administrée chez les souris MecP2 déficientes : la diminution très importante du nombre d'apnées et un allongement de la durée de vie ont été observés, poussant à proposer un essai de cette molécule chez les filles Rett [63]. Enfin la possibilité de rétablir un phénotype normal chez des souris mutés ouvre des perspectives fascinantes [33]. Cela laisse entendre que les déficits neurologiques observés lors du déficit en *MECP2* ne sont pas permanents. Il apparaît nécessaire dorénavant, pour explorer la possibilité de restaurer les fonctions neurologiques, de bien identifier les cibles de *MECP2* qui peuvent être modifiées par la thérapeutique [15].

SYNDROMES RMLX AFFECTANT PRINCIPALEMENT LES GARÇONS

La liste des syndromes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. Ont été choisis quelques syndromes du fait de leur fréquence, de leur sémiologie neurologique ou neuroradiologique reconnaissable. Ces syndromes affectent dans leur grande majorité des garçons, mais des formes cliniques atténuées ont été décrites chez les filles pour la plupart des gènes mutés.

ARX et *MECP2*, deux gènes RMLX associés à des tableaux cliniques variés, selon les mutations en cause

Syndromes liés au gène MECP2 chez les garçons

Le gène *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*) est, on le sait, muté dans 80 p. 100 des syndromes de Rett, observé presque exclusivement chez les filles. Chez les garçons, ce gène a été incriminé dans différents tableaux cliniques de sévérité très variable.

Certaines *mutations ponctuelles* responsables de syndrome de Rett chez la fille sont viables chez le garçon, mais révélées par une encéphalopathie très sévère, à début néonatal, avec microcéphalie secondaire rapidement progressive et décès dans les premières années [28]. D'autres garçons présentent un authentique syndrome de Rett lié à des mutations moins sévères ou à une mosaïque somatique. Des tableaux cliniques plus proches du syndrome d'Angelman ont aussi été décrits [74].

Plus récemment, grâce à de nouvelles techniques de génétique moléculaires en CGH-array (puces à ADN pour hybridation génomique comparative), des *duplications* récurrentes du gène *MECP2* ont été retrouvées chez des garçons présentant une encéphalopathie sévère marquée par un retard postural variable, parfois compatible avec la marche, un syndrome pyramidal, une épilepsie souvent active qui retentit sur le degré de déficience intellectuelle et motrice. Des infections pulmonaires répétées ont été observées, dont la pathogénie reste controversée [71]. Les mères conductrices de la duplication présentent un biais complet d'inactivation des chromosomes X.

Des *mutations faux sens*, sans conséquence chez les filles, ont été retrouvées chez des garçons atteints de déficience mentale légère à modérée [20]. De nombreux « polymorphismes » ont aussi été mis en évidence dans le gène *MECP2*, appelant à une grande prudence avant d'affirmer qu'une mutation identifiée chez un garçon est responsable du retard mental qu'il présente [45, 53]. Malgré tout, certaines mutations pathogènes « propres au garçon » sont récurrentes : c'est le cas de la plus fréquente (A140V), qui est associée à des tableaux cliniques dont la nature varie : retard mental isolé [20, 31] ou bien associé à une diplégie spastique [25] ou des troubles psychiatriques de type schizophrénie atypique [19, 43].

Syndromes liés au gène ARX

Selon les mutations identifiées, le gène *ARX* (*aristaless-related homeobox protein*) est associé à quatre présentations cliniques de sévérité extrêmement variable.

Le syndrome XLAG (lissencéphalie, agénésie calleuse, hypogénitalisme) et le syndrome de Proud (agénésie calleuse avec hypogénitalisme) résultent de mutations non-sens du gène *ARX*, qui provoquent une absence complète de neurones GABAergiques responsable d'une encéphalopathie épileptique gravissime, avec un état de mal néonatal rapidement létal [42]. Cette affection est décrite dans le chapitre des malformations cérébrales. Chez les filles, ces mutations peuvent être associées à une agénésie calleuse isolée ou associée à une épilepsie et un retard de développement.

Une forme grave révélée dans les premiers mois de vie est liée à une expansion de la première séquence répétée PolyA du gène *ARX* par insertion de 7 triplets GCG [32]. Elle se manifeste par des spasmes infantiles dès 3 mois, inconstamment sensibles aux corticoïdes, suivis après l'âge de 6 mois de crises partielles et d'accès dystoniques pouvant parfois prendre la forme d'états de mal en opisthotonos de plusieurs jours, peu pharmacosensibles. Le développement postural est très limité, avec un syndrome dyskinétique des quatre membres et une moindre spasticité, et associé à un retard mental. Sur l'IRM, il n'y a pas de malformation corticale ni d'agénésie calleuse. Des lésions multiples microcavitaires des putamens ont été observées sur des IRM réalisées après l'âge de 5 ans.

Le syndrome de Partington résulte principalement d'une duplication de 24 pb de la première séquence répétée PolyA (exon 2) du gène *ARX*, responsable d'une insertion de 8 résidus d'alanine sur la protéine [66]. Ce syndrome est marqué par une dystonie très particulière, affectant principalement les mouvements des mains et des avant-bras, et préservant le tronc et les membres inférieurs. Elle s'associe à une dyspraxie bucco-linguale sévère qui peut provoquer au maximum une anarthrie avec incontinence salivaire permanente.

Un retard mental apparemment isolé peut aussi révéler une mutation dans le gène *ARX* [10], qui pourrait être impliquée dans 0,2 p. 100 des retards mentaux sporadiques [22]. Cette même duplication de 24 pb de l'exon 2 est retrouvée dans 80 p. 100 des cas. Les autres mutations sont rares. Cliniquement, la période néonatale est normale. Le retard psychomoteur se révèle par un retard postural modéré (âge moyen de la marche à 20 mois), un retard de langage avec troubles des praxies bucco-faciales et maladresse gestuelle caractérisée par une pince pou-

ce-index atypique avec préhension latérale du pouce. Ces troubles précoces de la programmation motrice (langage et geste) sont quasi constants mais de sévérité variable selon les patients, le syndrome de Partington réalisant la forme la plus sévère. La déficience intellectuelle est moyenne (QI moyen 45 à 50). Une épilepsie précoce (syndrome de West, épilepsie myoclonique, crises toni-cocloniques généralisées) survient dans 10 p. 100 des cas. L'IRM cérébrale est normale. Sur le plan morphologique, on retrouve souvent une implantation haute des cheveux voire une calvitie frontale, un visage allongé et un discret rétrognatisme. Des pieds plat valgus sont fréquents chez le petit enfant ; l'adolescent et l'adulte présentent une déformation de la statique rachidienne avec hyperlordose marquée [données personnelles, Aurore Curie].

RMLX sévères révélés dès la période néonatale, responsables de polyhandicap

En plus des deux gènes *ARX* et *MECP2* qui peuvent être incriminés dans des formes graves d'encéphalopathie précoce, plusieurs formes de RMLX sont révélées par une encéphalopathie sévère à début néonatal.

Syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe (OCRL)

Les symptômes débutent dès la naissance par des mouvements oculaires lents de malvoyant révélant une cataracte congénitale nucléaire postérieure avec mégacornée, buphtalmie et glaucome quasi constant [49]. Les opacités cornéennes apparaissent plus tardivement. Le retard psychomoteur devient évident avant 6 mois, avec grande hypotonie généralisée et réflexes absents ou difficiles à trouver. Il n'y a pas de spasticité. Les crises épileptiques sont rares [15, 49]. Le retard de croissance est constant avant 1 an, associé à une dysmorphie faciale : front proéminent, grandes oreilles décollées, rétrognathisme, pâleur. Le périmètre crânien est normal. La néphropathie devient évidente vers 3-4 ans sous forme d'une tubulo-glomérulopathie avec acidose hyperchlorémique, protéinurie, aminoacidurie, phosphaturie et hypophosphatémie associée à une déminéralisation osseuse diffuse et des déformations typiques de rachitisme. L'insuffisance rénale est constante au cours de la deuxième décennie [16].

L'électromyogramme peut être normal ou montrer des signes de dénervation, avec vitesses de conduction normales. Les mères conductrices ont habituellement des opacités cornéennes caractéristiques. Le gène *OCRL-1* code une protéine impliquée dans le métabolisme de l'inositol. Il n'y a pas de traitement spécifique.

Syndrome ATR-X (Alpha Thalassemia/mental Retardation X-linked syndrome)

Ce syndrome, lié au gène *XNP*, associe un trait alpha-thalassémique inconstant, un retard mental grave, un hypogénitalisme (du simple hypospade à l'ambiguïté sexuelle), une dysmorphie faciale caractéristique [29]. Une hypotonie est présente dès la naissance, associée à des difficultés alimentaires. L'acquisition de la marche est inconstante, après l'âge de 3 ans. La déficience intellectuelle est grave, avec un contact oculaire fugace, des stéréotypies manuelles, pas de langage expressif, parfois une surdité qu'il faut dépister. Les troubles du sommeil sont fréquents, ainsi que les accès de rire et pleurs inexpliqués, les épisodes d'apnées, les infections pulmonaires. La microcéphalie postnatale peut devenir rapidement très marquée. La dysmorphie faciale est présente dès la première année de vie, avec hypoplasie malaire, épicanthus bilatéral, petit nez avec racine aplatie, columelle courte et narines antéversées, bouche tombante et incisives supérieures écartées. Une épilepsie de gravité variable est souvent présente. Sur le plan hématologique, la microcytose avec ou sans anémie est fréquente mais inconstante. Des corps de Heinz sur frottis sanguin peuvent être recherchés. Si la mutation est héritée, la mère présente dans tous les cas un biais complet d'inactivation des chromosomes X qui peut être une aide au diagnostic. Des formes atténuées existent, puisqu'une mutation non-sens du gène *XNP* a été décrite dans une famille atteinte de retard intellectuel isolé, léger à modéré [75].

Syndrome Allan-Herndon-Dudley/ mutation du gène MCT8

Le gène monocarboxylate transporteur 8 (*MCT8* ou *SLC16A2*) code une protéine intégrée dans la membrane des cellules qui joue le rôle de transporteur spécifique de l'hormone thyroïdienne (HT) T3, permettant le passage de cette hormone du milieu extracellulaire vers le cytosol. Des mutations de ce gène ont été initialement retrouvées chez des garçons présentant une encéphalopathie très sévère avec hypotonie néonatale, nystagmus (inconstant), spasticité, dystonie généralisée et retard mental profond sans aucune acquisition posturale [26]. La tenue de tête n'est pas acquise, avec un déficit des trapèzes aussi marqué que celui des sternocléidomastoïdiens. Des complications neurovégétatives peuvent survenir (apnées, achalasie, occlusion intestinale, fausses routes alimentaires). Chez ces patients, l'IRM cérébrale met en évidence un retard massif de maturation de la substance blanche qui se normalise après quelques années, contrairement à la maladie de Pelizaeus-Merzbacher liée au gène *PLP*, qui représente un diagnostic différentiel [72]. D'autres mutations ont été identifiées chez des patients présentant le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley qui se caractérise par un retard mental modéré associé à une dysarthrie marquée, une ataxie et une spasticité compatibles avec une marche autonome. La tête est penchée en avant par hypoplasie des trapèzes.

Le diagnostic est orienté sur le plan biologique par un profil particulier des hormones thyroïdiennes avec une T3 discrètement supérieure aux valeurs usuelles, une T4 légèrement basse, et une TSH normale ou à peine élevée. L'étude du gène *MCT8* permet de confirmer le diagnostic. Les femmes conductrices sont le plus souvent asymptomatiques, mais des retards mentaux légers ont été décrits.

RMLX associés à une imagerie cérébrale particulière

Gène oligophrénine-1 (OPHN-1)

Après l'identification des gènes responsables du syndrome de l'X fragile (*FMR1* et *FMR2*), *OPHN-1* a été le

premier des gènes *MRX* à avoir été identifié [11], impliqué initialement dans un retard mental « non spécifique ». En fait, un phénotype clinique particulier est maintenant reconnaissable, sur des critères cliniques et radiologiques (Figure 17-8) [6, 23, 59]. Cliniquement sont notés une hypotonie modérée dans les premiers mois, suivie d'un retard postural sans ataxie franche à l'âge adulte, un retard mental modéré à sévère, un strabisme bilatéral souvent marqué, des crises épileptiques partielles complexes débutant avant 1 an et cédant avant 6 ans [23] ou plus rarement une épilepsie de type myoclono-astatique [6]. Une dysmorphie faciale avec creusement des orbites et faciès émacié s'accentuant avec l'âge a été décrite [59]. Les femmes conductrices peuvent rarement être atteintes de manière plus modérée. Sur l'IRM cérébrale est observée une dysplasie vermienne (agénésie partielle des lobules VI et VII), parfois associée à un kyste rétrocérébelleux ou une méga-grande citerne [59]. On note aussi une dilatation ventriculaire de degré variable associée à une atrophie des noyaux caudés et du cortex fronto-temporal.

Transporteur de la créatine

Le gène codant le transporteur de la créatine (*SCL6A8/CT1*) illustre la difficulté à définir un phénotype clinique reconnaissable. Les signes cliniques d'appel sont en effet peu spécifiques : retard postural, retard mental sévère prédominant sur le langage, qui est parfois limité à quelques mots ou à des phrases simples. D'autres symptômes sont inconstamment retrouvés : une épilepsie peu sévère, des traits autistiques et une dystonie [14, 37, 48]. Il n'y a pas de dysmorphie caractéristique. Chez un nombre croissant de patients, un déficit musculaire des ceintures a été observé. Le diagnostic peut être suspecté de deux manières : soit par une spectroscopie IRM qui met en évidence une absence de pic de créatine dans le cerveau [64], soit par l'étude de la créatine urinaire, qui est élevée. Le diagnostic est confirmé par l'étude du gène du transporteur de la créatine. La prévalence de cette forme de RMLX semble relativement élevée [48]. Contrairement aux déficits de synthèse de la créatine, ce déficit de transport n'est pas amélioré par l'apport de créatine, même à forte dose.

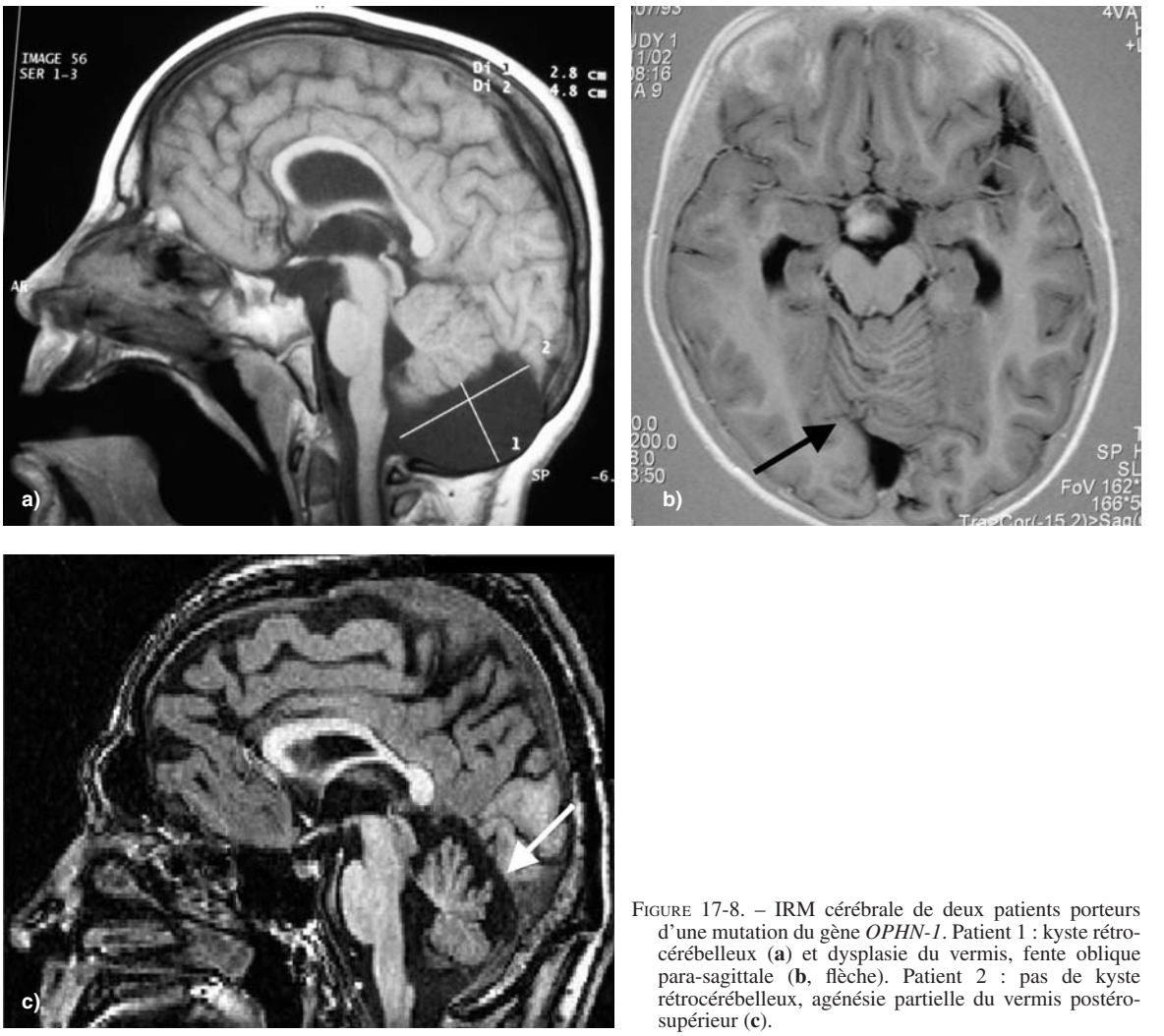


FIGURE 17-8. – IRM cérébrale de deux patients porteurs d'une mutation du gène *OPHN-1*. Patient 1 : kyste rétrocérébelleux (**a**) et dysplasie du vermis, fente oblique para-sagittale (**b**, flèche). Patient 2 : pas de kyste rétrocérébelleux, agénésie partielle du vermis postéro-supérieur (**c**).

Syndrome de Renpenning (gène PQBP1)

Une déficience intellectuelle modérée à sévère associée à une microcéphalie et une petite taille sont les principaux signes du syndrome de Renpenning [44, 65]. Diverses mutations du gène *PQBP1* (*polyglutamine tract binding protein 1*) ont été identifiées, la plus fréquente étant une délétion de 4 pb dans l'exon 4. D'autres syndromes proches (Sutherland-Hann, Hamel, Golabi-Ito-Hall) sont liés à des mutations du même gène. Le retard statural, présent chez deux tiers des patients, débute parfois dès la période prénatale, par un RCIU. La croissance pondérale est médiocre avec un morphotype gracile, une amyotrophie apparente des muscles paravertébraux et de la ceinture scapulaire, sans déficit musculaire. Le retard mental est modéré à sévère, avec parfois une hyperactivité marquée ou des troubles autistiques dans la petite enfance. Il peut exister une spasticité modérée, rarement une épilepsie (10 p. 100). La microcéphalie, quasi constante, peut atteindre – 3 à – 4 DS. Malgré cette microcéphalie sévère, l'IRM cérébrale est étonnamment normale, avec une gyration non simplifiée et une substance blanche de volume normal, contrairement aux autres causes de microcéphalie sévère, acquises ou génétiques. Les particularités morphologiques sont variables : visage allongé, hypoplasie malaire, arrête nasale large, épicanthus, oreilles décollées. L'amplitude de l'articulation métacarpophalangienne du pouce est très souvent limitée. Diverses malformations sont rarement retrouvées : ophtalmologiques (microphtalmie, colobome), cardiaques (CIA, Fallot), digestives (imperforation anale), rénales et génitales (hypoplasie rénale, hypospade, atrophie testiculaire). Une fente palatine a été décrite dans quelques cas.

De nombreux autres syndromes RMLX sont caractérisés par des signes dysmorphiques ou des malformations extracérébrales. Leur diagnostic nécessite une expertise de génétique clinique spécialisée et l'utilisation de bases de données d'aide au diagnostic, qui dépassent le cadre de ce chapitre.

Citons le syndrome de Coffin-Lowry, lié à des mutations dans le gène *RSK2*, caractérisé par une dysmorphie cranio-faciale et des déformations squelettiques spécifiques [70]. Une mutation faux sens a été retrouvée dans une famille de RMLX non spécifique [52].

Le syndrome d'Aarskog, lié à des mutations dans le gène *FGD1*, comporte une petite taille, de petits pieds et des anomalies cranio-faciales, squelettiques et génitales (scrotum en châle) caractéristiques [57]. Le déficit cognitif est habituellement léger, un grand nombre d'enfants n'ayant pas de déficience intellectuelle. Cependant, des formes plus sévères ont été décrites [46].

De nombreux autres gènes restent impliqués dans des déficiences mentales apparemment isolées : *Rab-GDI*, *PAK3*, *AGTR2*, *TM4SF2*, *IL1RAPL*, *FRAXE* (*FMR2*), *ARHGEF6/αPIX*, et le gène codant la *fatty acid ligase* (*FACL4*). La question de savoir si ces retards mentaux sont réellement isolés ou dits « non spécifiques » reste ouverte, dans l'attente d'études cliniques bien conduites permettant de découvrir des signes cliniques subtils mais caractéristiques. Pour l'instant, une recherche systématique et à grande échelle de mutations dans ces différents gènes *MRX* pose des problèmes de coût de santé publique, sachant que chaque gène n'est actuellement impliqué que dans quelques familles dans le monde [17]. La même question s'est posée pour le site X fragile FRAXE, très rare, dont la recherche systématique a été abandonnée [12].

QUELLE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE PROPOSER ? [24]

Malgré le caractère peu spécifique de certaines formes de RMLX et la variété des présentations cliniques associées à certains gènes, un arbre diagnostique décisionnel basé sur des signes cliniques d'orientation se dessine progressivement. À titre d'exemple, certains signes cliniques observés de manière constante ou fréquente chez des patients porteurs d'une mutation dans l'un ou l'autre des gènes RMLX sont présentés dans les tableaux 17-V et

TABLEAU 17-V. – Signes cliniques morphologiques retrouvés dans certaines formes de RMLX (les gènes et signes cliniques cités ne sont pas exhaustifs).

Signes cliniques	*Mutations RMLX évoquées*
Croissance	
RCIU	CUL4B, PQBP1
Macrosomie	GPC3
Petite taille	FGD1, CUL4B, SOX3 (déficit GH), JARID1C, PQBP1, Rsk2, XNP, Lowe (néphropathie)
Grande taille	FMR1
Obésité	CUL4B, PHF6, UBE2A
Scoliose	Rsk2, FMR1, SLC6A9, SMS, XNP, ZDHHC9 (marfanoïde)
Périmètre crânien	
Microcéphalie	PQBP1, JARID1C, MCP2, XNP, AP1S2, SLC9A6, ZNF674
Macrocéphalie	FMR1, BRWD3, CUL4B, MED12, SMS
Morphologie/Malformations	
Visage allongé/ prognatisme	FMR1, AP1S2, BRWD3
Implantation haute des cheveux, front haut	BRWD3, MED12, ARX, Lowe
Hypertélorisme	MED12, MID1, Rsk2, FGD1
Oreilles	FMR1, BRWD3, Lowe (larges), PHF6 (grand lobe), PQBP1 (décollées)
Fente palatine	Fréquent : PHF8, inconstants : FMR1, PQBP1
Cardiopathie	FMR1 (prolapsus mitral), PQBP1, GPC3
Hypogénitalisme (ambiguïté, cryptorchidie…)	ARX (X-LAG), XNP, FGD1, BRWD3, CUL4B, JARID1C, PQBP1, MID1, PHF6, UBE2A
Macro-orchidie	FMR1
Pieds	CUL4B (trappus, élargissement orteils I-II)
Mains	L1CAM (pouce adductus), FGD1 (courtes), GPC3 (polydactylie), MED12 (pouce large plat), PHF6 (doigts en baguettes de tambour), RSK2 (idem), PHF8 (mains larges)
Atrésie/antéposition anale	MED12, PQBP1

TABLEAU 17-VI. – Anomalies du développement psychomoteur et signes neurologiques retrouvés dans certaines formes de RMLX (les gènes et signes cliniques cités ne sont pas exhaustifs).

Signes cliniques	*Mutations RMLX évoquées*
Développement psychomoteur	
Hypotonie néonatale	AP1S2, ATP7A (Menkes), ARX (X-LAG), DCX, MECP2 (duplication), MED12 (FG), PLP (Pelizaeus), PRPPS1 (Arts), XNP (ATR-X), ZDHHC9 (Lujan), Lowe MCT8
Retard postural (marche > 20 mois)	Gènes ci-dessus + OPHN-1, SLC6A8 (créatine), CUL4B, PDH, RSK2 (Coffin)
Régression entre 1 et 2 ans	MECP2
*Degré de déficience**	
Profond	MCT8, XNP, DCX
Léger ou intelligence limite	FGD1, FRAXE, PHF8
Trouble psychiatrique	
Schizophrénie atypique	MECP2
Autisme	FMR1, NLG4 (neuroligine), AGTR2, SLC6A8, UPF3B Nombreux gènes DMLX
Agressivité	MAOA, CUL4B
*Signe neurologique***	
Spasticité	MECP2 ; ARX, AP1S2, JARID1C, L1CAM, MCT8, XNP
Dystonie	ARX, SLC6A8 (créatine), MCT8
Ataxie	SLC9A6, PLP, PDH, PRPPS1
Tremblement intentionnel	CUL4B
Dyspraxie bucco - linguale	ARX
Strabisme	OPHN-1, SLC9A6, MED12, JARID1C, FMR1, ZDHHC9
Autres signes ophtalmologiques	PLP (nystagmus), PRPPS1 (atrophie optique), MED12 (colobome, atrophie optique), PQBP1 (colobome), JARID1C et ZNF674 (myopie), Lowe (cataracte), NHS (cataracte)
Surdité	XNP, PRPPS1 (hyperactivité)
Épilepsie	
Spasmes infantiles	ARX, Cdkl5 (STK9), DCX
Épilepsie autre	FMR1, PDH, OPHN-1, SLC6A8, SLC9A6, AGTR2, ATP7A (Menkes), JARID1C, MECP2 duplication, PHF6
Crises partielles motrices, CGTC	OPHN-1, X fragile
IRM cérébrale	
Pachygyrie, lissencéphalie Hétérotopies sous-corticales	DCX (double cortine), ARX (Sd XLAG)
Agénésie calleuse	DCX, ARX (Sd XLAG), L1CAM, MED12, déficit PDH
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	L1CAM, AP1S2 (calcifications NG), OPHN1 (atrophie caudée)
Hypoplasie agénésie part. vermis	OPHN-1 (agénésie partielle), PDH, SLC6A9
Retard maturation substance blanche	PLP ++, MCT8
Spectroscopie	SLC6A8 (créatine <), SLC9A6 (glutamate >), PDH (lactate >)

* La plupart des patients RMLX ont une déficience modérée (35 < QI < 50) à sévère (20 < QI < 35).
** D'autres signes cliniques extra-neurologiques (dysmorphie, petite taille, hypogénitalisme…) peuvent aussi orienter le diagnostic étiologique.

17-VI. Ces données ne sont pas exhaustives et sont amenées à évoluer régulièrement, mais elles peuvent néanmoins guider le clinicien. Chaque signe pris séparément ne constitue pas un syndrome et ne justifie pas forcément l'étude moléculaire, qui doit être discutée avec les généticiens.

Un autre élément utile au diagnostic est le biais complet d'inactivation des chromosomes X observé pour de nombreux gènes RMLX, chez les femmes conductrices (hétérozygotes) asymptomatiques. Non aléatoire, l'inactivation observée chez ces femmes adultes intéresse le chromosome X muté dans la totalité ou presque des leucocytes étudiés (95 à 100 p. 100 de biais d'inactivation). Dans une situation familiale évocatrice de RMLX (deux garçons atteints), un tel phénomène, facile à mettre en évidence, peut orienter préférentiellement vers l'implication de certains gènes (Tableau 17-VII). Toutefois, l'étude du profil d'inactivation chez une femme est un test génétique délicat dont l'indication doit être bien discutée et le résultat donné dans le cadre d'une consultation de génétique.

TABLEAU 17-VII. – Particularités chez les femmes conductrices.

Signes cliniques	*Mutations RMLX évoquées*
Signes morphologiques	FMR1, OPHN1, Rsk2, FGD1
Troubles cognitifs	FMR1, OPHN1, RabGDI, SLC6A8, JARID1C, PDH, ZNF41
Biais complet d'inactivation des chromosomes X	MECP2 (dupli), ARHGEF6, CUL4B, FACL4, PHF6, XNP, UBE2A, ZNF674, PQBP1 (50 p. 100 des cas)

CONCLUSION

Malgré les progrès importants dans le démembrement clinique des RMLX, des mutations dans de nombreux gènes *MRX* restent encore associées à un retard mental non spécifique. Des investigations cliniques, neuropsychologiques et radiologiques supplémentaires doivent être poursuivies dans ces familles pour affiner le diagnostic clinique. Toute exploration d'un retard mental familial inexpliqué affectant deux garçons pourrait comporter un caryotype standard, la recherche de l'X fragile, le dosage de la créatine urinaire et/ou une spectroscopie IRM, et éventuellement la recherche de la duplication 24 pb du gène *ARX* et de la mutation A(140)V du gène *MECP2*. L'étude du profil d'inactivation des chromosomes X chez les femmes conductrices est à discuter. En cas de retard mental familial « réellement » isolé, il est probable que les progrès dans les techniques de recherche de mutations à grande échelle permettent un jour le criblage simultané de plusieurs dizaines de gènes. De même, la recherche d'un remaniement génomique de petite taille par CGH-array (hybridation génomique comparative sur puce à ADN) devrait devenir systématique en cas de retard mental inexpliqué. Cependant, un criblage moléculaire systématique ne remplacera jamais un bon examen clinique à la recherche de signes d'orientation spécifiques d'un gène donné.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet, 1999, *23* : 185-188.
2. Ariani F, Hayek G, Rondinella D et al. FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. Am J Hum Genet, 2008, *83* : 89-93.
3. Bahi-Buisson N, Chelly J, des Portes V. Génétique des Retards mentaux liés à l'X. Rev Neurol (Paris), 2006, *162 (10)* : 952-963. [Review]
4. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. Brain, 2008, *131* : 2647- 2661.
5. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental Retardation. Trends Neurosci, 2004, *27* : 370-377.
6. Bergmann C, Zerres K, Senderek J et al. Oligophrenin 1 (OPHN1) gene mutation causes syndromic X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia. Brain, 2003, *126* : 1537-1544.
7. Biancalana V, Beldjord C, Taillandier A et al. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997-2001) : a collaborative study reporting 95 p. 100 of the activity in France. Am J Med Genet, 2004, *129 (3)* : 218-224.
8. Bienvenu T, Carrié A, de Roux N et al. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. Hum Mol Genet, 2000, *9* : 1377-1384.
9. Bienvenu T, Philippe C, De Roux N et al. The Incidence of Rett Syndrome in France. Pediatric Neurol, 2006, *34* : 372-375.
10. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. Hum Mol Genet, 2002, *11 (8)* : 981-991.
11. Billuart P, Bienvenu T, Ronce N et al. Oligophrenin 1, a novel gene encoding a rho-GAP protein involved in X-linked non-specific mental retardation. Nature, 1998, *392* : 923-926.
12. Brown WT. The FRAXE syndrome : is it time for routine screening ? Am J Hum Genet, 1996, *58* : 903-905.
13. Budden SS, Gunness ME. Possible mechanisms of osteopenia in Rett syndrome : bone histomorphometric studies. J Child Neurol, 2003, *18* : 698-702.
14. Cecil KM, Salomons GS, Ball WS Jr et al. Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine : a creatine transporter defect ? Ann Neurol, 2001, *49 (3)* : 401-404.
15. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome : from clinic to neurobiology . Neuron, 2007, *56* : 422-437.
16. Charnas RL, Bernardini I, Rader D et al. Clinical and laboratory findings in the oculo-cerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growht and renal fucntions. N Engl J Med, 1991, *324* : 1318-1325.
17. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. Nat Rev Genet, 2001, *2 (9)* : 669-680. [Review]
18. Chiurazzi P, Schwartz C, Gecz J, Neri G. XLMR genes : update 2007. Eur J Hum Genet, 2008, *16* : 422-434.
19. Cohen D, Lazar G, Couvert P et al. MECP2 mutation in a boy with language disorder and schizophrenia. Am J Psychiatry, 2002, *159* : 148-149.
20. Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C et al. MECP2 gene is highly mutated in X-linked mental retardation. Hum Mol Genet, 2001, *10 (9)* : 941-946.
21. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome : human genome epidemiology review. Genet Med, 2001, *3* : 359-371.
22. de Brouwer AP, Yntema HG, Kleefstra T et al. Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. Hum Mutat, 2007, *28* : 207-208.
23. des Portes V, Boddaert N, Sacco S et al. Specific clinical and brain MRI features in mentally retarded patients with mutations in the Oligophrenin-1 gene. Am J Med Genet, 2004, *124A* : 364-371.
24. des Portes V, Livet MO, Vallée L et le groupe de travail de la Société Française de Neuropédiatrie (SFNP) sur les retards mentaux. Démarche diagnostique devant une déficience mentale de l'enfant en 2002. Arch Pédiatr, 2002, *7* : 709-725.
25. Dotti MT, Orrico A, De Stefano N et al. A Rett syndrome MECP2 mutation that causes mental retardation in men. Neurology, 2002, *58 (2)* : 226-230.
26. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. Am J Hum Genet, 2004, *74* : 168-175.
27. Ellaway C J, Peat J, Williams K et al. Medium-term open label trial Camitine in Rett syndrome. Brain Dev 2001, *23* : S85-S89.
28. Geerdink N, Rotteveel JJ, Lammens M et al. MECP2 mutation in a boy with severe neonatal encephalopathy : Clinical, neuropathological and molecular findings. Neuropediatrics, 2002, *33* : 33-36.
29. Gibbons R, Picketts DJ, Villard L, Higgs D. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). Cell, 1995, *80* : 837-845.
30. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome : characterization of seizures versus non-seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, *106* : 79-83.
31. Gomot M, Gendrot C, Verloes A et al. MECP2 gene mutations in non-specific X-linked mental retardation : phenotype-genotype correlation. Am J Med Genet, 2003, *123* : 129-139.
32. Guerrini R, Moro F, Kato M et al. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology, 2007, *69* : 427-433.
33. Guy J, Gan J, Selfridge J et al. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. Science, 2007, *315* : 1143-1147.
34. Hagberg B. Clinical delineation of Rett syndrome variants. Neuropediatrics, 1995, *26* : 62.
35. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls : Rett's syndrome : report of 35 cases. Ann Neurol, 1983, *14* : 471-479.

36. Hagerman R, Hagerman P. Fragile X syndrome. Diagnosis, treatment, and research. Third Edition. The Johns Hopkins University Press, 2002.
37. Hahn KA, Salomons GS, Tackels-Horne D et al. X-linked mental retardation with seizures and carrier manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SLC6A8) located in Xq28. Am J Hum Genet, 2002, *70 (5)* : 1349-1356.
38. Herbst DS, Miller JR. Non specific X-linked mental retardation. Am J Med Genet, 1980, *7* : 461-469.
39. Jacquemont S, Hagerman R, Leehey M et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome : molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet, 2003, *72 (4)* : 869-878.
40. Jellinger KA. Rett syndrome : an update. J Neural Transm, 2003, *110* : 681-701.
41. Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F et al. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. Arch Dis Child, 2001, *85* : 29-37.
42. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. Nat Genet, 2002, *32 (3)* : 359-369.
43. Klauck SM, Lindsay S, Beyer KS et al. A mutation hot spot for nonspecific X-linked mental retardation in the MECP2 gene causes the PPM-X syndrome. Am J Hum Genet, 2002, *70 (4)* : 1034-1037.
44. Kleefstra T, Franken C, Arens Y et al., Genotype-phenotype studies in three families with mutations in the polyglutamine-binding protein 1 gene (PQBP1). Clin Genet, 2004, *66* : 318-326.
45. Laccone F, Zoll B, Huppke P et al. MECP2 gene nucleotide changes and their pathogenicity in males : proceed with caution. J Med Genet, 2002, *39 (8)* : 586-588.
46. Lebel RR, May M, Pouls S et al. Non-syndromic X-linked mental retardation associated with a missense mutation (P312L) in the FGD1 gene. Clin Genet, 2002, *61 (2)* : 139-145.
47. Leonard H, Thomson MR, Glasson EJ et al. A population-based approach to the investigation of osteopenia in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol, 1999, *41* : 323-328.
48. Lion-François L, Cheillan D, Pitelet G et al. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. Neurology, 2006, *67 (9)* : 1713-1714.
49. Lowe CU, Terrey M, McLachlan EA. Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation : a clinical entity. Am J Dis Child, 1952, *83* : 164-184.
50. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation : is it as frequent as currently estimated ? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. Eur J Hum Genet, 2004, *12* : 689-693.
51. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. J Neurol Psychiatry, 1943, *6* : 154-157.
52. Merienne K, Jacquot S, Pannetier S et al. A missense mutation in RPS6KA3 (RSK2) responsible for non-specific mental retardation. Nat Genet, 1999, *22 (1)* : 13-14.
53. Moncla A, Kpebe A, Missirian C et al. Polymorphisms in the C-terminal domain of MECP2 in mentally handicapped boys : implications for genetic counselling. Eur J Hum Genet, 2002, *10 (1)* : 86-89.
54. Musumeci S, Hagerman R, Ferri R et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. Epilepsia, 1999, *40* : 1092-1099.
55. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science, 1991, *252* : 1097-1102.
56. Opitz JM, Holt MC, Spano LM. Bibliography of X-linked mental retardation and related subjects. III. (1986). Am J Med Genet, 1986, *23* : 69-99.
57. Pasteris NG, Cadle A, Logie L et al. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene : a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. Cell, 1994, *79* : 669-678.
58. Percy AK, Glaze DG, Schultz RJ et al. Rett syndrome : controlled study of an oral opiate antagonist, naltrexone. Ann Neurol, 1994, *35* : 464-470.
59. Philip N, Chabrol B, Lossi AM et al. Mutations in the oligophrenin-1 gene (OPHN1) cause X linked congenital cerebellar hypoplasia. J Med Genet, 2003, *40 (6)* : 441-446.
60. Philippe C, Villard L, De Roux N et al. Spectrum and distribution of MECP2 mutations in 424 Rett syndrome patients : a molecular update. Eur J Med Genet, 2006, *49* : 9-18.
61. Rett A. Über ein eigenartiges hirnatopisches Syndrome bei Hyperammonämie im Kindersalter. Wjen Med Wochenschr, 1966, *116* : 723-728.
62. Ropers HH, Hamel BCJ. X-linked mental retardation. Nat Rev Genet, 2005, *6* : 46-57.
63. Roux JC, Dura E, Moncla A et al. Treatment with desipramine improves breathing and survival in a mouse model for Rett syndrome. Eur J Neurosci, 2007, *25* : 1915-1922.
64. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect : a new creatine-deficiency syndrome. Am J Hum Genet, 2001, *68 (6)* : 1497-1500.
65. Stevenson R, Bennett C, Abidi F et al. Renpenning syndrome comes into focus. Am J Med Genet, 2005, *134A* : 415-421.
66. Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. Nat Genet, 2002, *30 (4)* : 441-445.
67. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes : demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science, 1977, *197* : 265-266.
68. Tanguy A, Roch G. Les aspects orthopédiques. *In* : Le syndrome de Rett, une maladie génétique. Holtzheim, Association française du Syndrome de Rett, 2004 : 100-112.
69. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. Ann Neurol, 1988, *23* : 425-428.
70. Trivier E, De Cesare D, Jacquot S et al. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. Nature, 1996, *384* : 567-570.
71. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J et al. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. Am J Hum Genet, 2005, *77 (3)* : 442-453.
72. Vaurs-Barrière C, Deville M, Sarret C et al. Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease presentation of MCT8 mutated males. Ann Neurol (in press).
73. Viemari JC, Roux JC, Tryba AK et al. Mecp2 deficiency disrupts norepinephrine and respiratory systems in mice. J Neurosci, 2005, *25* : 11521-1130.
74. Villard L. MECP2 mutations in males. J Med Genet, 2007, *44 (7)* : 417-423.
75. Yntema HG, Poppelaars FA, Derksen E et al. Expanding phenotype of XNP mutations : mild to moderate mental retardation. Am J Med Genet, 2002, *110 (3)* : 243-247.

18

MALADIES NEUROMÉTABOLIQUES ET NEURODÉGÉNÉRATIVES

QUAND PENSER À UNE MALADIE NEUROMÉTABOLIQUE ET NEURODÉGÉNÉRATIVE DEVANT UN TROUBLE NEUROLOGIQUE CHEZ L'ENFANT ?

G. PONSOT et B. CHABROL

GÉNÉRALITÉS

Le but de ce chapitre est de proposer une démarche diagnostique pour suspecter les maladies neurométaboliques et les maladies neurodégénératives affectant le système nerveux central et périphérique chez l'enfant. Pour avoir une information complète sur ces affections, le lecteur se rapportera au chapitre traitant de façon spécifique chacune de ces maladies.

Pour les maladies neurométaboliques, le diagnostic est suspecté sur l'âge de début, la symptomatologie clinique et certaines anomalies biologiques « simples ». Leur incidence exacte est encore mal connue mais les études épidémiologiques récentes retiennent comme chiffre un cas pour environ 2 500 naissances, toutes maladies héréditaires du métabolisme confondues. Elles font donc partie des maladies rares et leur diagnostic nécessite une expertise afin d'entreprendre, dans un certain nombre de cas, une prise en charge urgente dans la mesure où le pronostic vital peut être mis en jeu. Encore environ 30 p. 100 de ces maladies n'ont pas de marqueurs biochimiques, enzymatiques ou moléculaires.

Les maladies neurodégénératives, à la différence des précédentes, ne comportent pas d'anomalies biologiques « simples », l'orientation diagnostique repose essentiellement sur les signes cliniques, cérébelleux et/ou pyramidaux et/ou extrapyramidaux (dystonie+++, choréoathétose) d'évolution progressive, et la confirmation se fait pour un nombre croissant de ces maladies par la génétique moléculaire. Le diagnostic de ces maladies neurodégénératives est difficile en l'absence d'antécédents familiaux.

PHYSIOPATHOLOGIE

Maladies neurométaboliques

Les maladies neurométaboliques de l'enfant peuvent être divisées en trois groupes.

Maladies donnant lieu à une intoxication

Il s'agit des maladies du métabolisme intermédiaire qui vont entraîner une intoxication aiguë ou progressive du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc métabolique. Ces maladies nécessitent un diagnostic et un traitement très urgent, le plus souvent dans la période néonatale. La plupart de ces maladies se révèlent à la naissance, après un intervalle libre plus ou moins bref, par des signes d'intoxication principalement neurologiques. Dans ce groupe on distingue les aminoacidopathies telles que la phénylcétonurie, la leucinose, l'homocystinurie, la tyrosinémie, la plupart des aciduries organiques (méthylmalonique, propionique, isovalérique), les déficits du cycle de l'urée, les intolérances au sucre (galactosémie, intolérance au fructose).

Ces différentes maladies peuvent être suspectées sur la clinique et les anomalies biologiques dans le plasma et les urines. On peut rapprocher de ces maladies donnant lieu à une intoxication, les anomalies métaboliques de la synthèse et du catabolisme des neurotransmetteurs

et de la synthèse des acides aminés. Le diagnostic de ces dernières affections est souvent plus difficile car les anomalies biochimiques ne sont parfois accessibles qu'au niveau du liquide céphalorachidien (LCR), en particulier pour les maladies des neurotransmetteurs.

Maladies métaboliques du métabolisme énergétique

Elles entraînent un déficit de la production énergétique avec une déficience au niveau hépatique, du myocarde, du muscle ou du cerveau. Dans ce groupe, sont inclus les glycogénoses, les déficits de la gluconéogenèse, les acidémies lactiques congénitales (avec les déficits en pyruvate carboxylase et pyruvate déshydrogénase), les déficits de la bêta-oxydation et enfin les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale (mitochondriopathies). L'ensemble de ces pathologies peut s'exprimer soit de façon aiguë, mettant en jeu le pronostic vital ou neurologique, soit de façon progressive, entrant alors dans le cadre d'encéphalopathies métaboliques dégénératives.

Maladies perturbant la synthèse ou le catabolisme des molécules complexes

Les syndromes sont permanents, progressifs, indépendants des événements intercurrents et non reliés à l'alimentation. Parmi ce groupe on distingue les maladies du lysosome, les maladies de la biogenèse des peroxysomes, les maladies du trafic des protéines, en particulier les déficits congénitaux de la glycosylation. L'ensemble de ces pathologies s'exprime le plus souvent sur un mode progressif, entrant alors dans le cadre d'encéphalopathies métaboliques dégénératives responsables d'un polyhandicap souvent sévère avec perte d'autonomie et décès pendant l'enfance ou chez le jeune adulte.

Maladies neurodégénératives

Les anomalies génétiques sont variées et encore souvent inconnues : anomalies de la réparation de l'ADN, anomalies de la maturation des ARN, déficits de la synthèse de protéines du cytosquelette, du transport axonal, etc.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE. GÉNÉRALITÉS

Comme pour toutes les maladies pédiatriques, il convient d'abord de préciser :
- les antécédents familiaux (arbre généalogique) ;
- l'existence ou non d'une consanguinité ;
- l'existence ou non de cas semblables dans la famille, de mort subite ou de décès néonatals inexpliqués.

La démarche spécifique précise l'âge de début de ces maladies, avec cinq périodes :
- anténatale ;
- périnatale avec ou sans intervalle libre ;
- de 1 mois à inférieure ou égale à 1 an ;
- supérieure à 1 an à inférieure ou égale à 5 ans ;
- supérieure à 5 ans.

Elle recherche les symptômes neurologiques et extraneurologiques rencontrés dans ces maladies. L'existence d'une micro- ou macrocéphalie acquise sera toujours notée avec précision.

Le regroupement de l'âge de début avec les symptômes cliniques neurologiques et extraneurologiques permet de suspecter un grand nombre de ces maladies et de demander avec discernement les examens complémentaires biochimiques, neurophysiologiques, neuroradiologiques, qui viendront renforcer la suspicion du diagnostic. Celui-ci sera confirmé par les études enzymatiques et génétiques qui sont maintenant accessibles pour un grand nombre de ces maladies.

Certaines de ces maladies sont de diagnostic difficile car les anomalies ne sont accessibles qu'au niveau de certains tissus, comme le LCR pour les maladies pédiatriques des neurotransmetteurs, ou nécessitent des techniques très rigoureuses, complexes, comme par exemple pour les cytopathies mitochondriales.

CADRES CLINIQUES

Cinq grands cadres cliniques peuvent être envisagés :
- les maladies à début anténatal : anasarque fœtoplacentaire, syndrome œdémato-acétique avec ou sans dysmorphie ; arthrogrypose ; ces maladies interfèrent avec le développement cérébral et donnent des malformations cérébrales ;
- les maladies débutant à la période périnatale (< 1 mois) avec ou sans intervalle libre (50 p. 100 des maladies métaboliques débutent dans cette tranche d'âge) ;
- les maladies se révélant par une symptomatologie aiguë, isolées ou à rechute qui surviennent le plus souvent dans la petite enfance ;
- les maladies neurologiques progressives avec dégradation motrice et cognitive. C'est essentiellement dans ce tableau clinique que l'on doit évoquer, à côté des maladies neurométaboliques, les pathologies neurodégénératives. Ces maladies neurodégénératives peuvent commencer à tous les âges, mais le plus souvent après l'âge de 5 ans ;
- les maladies neurométaboliques et neurodégénératives se présentant comme des encéphalopathies fixées inexpliquées débutant à des âges très variés.

Maladies débutant à la période anténatale
(Tableaux 18-I et 18-II)

Au même titre qu'il convient de suspecter en anténatal un mécanisme auto-immun devant une anasarque ou une ascite fœtale, une origine génétique devant une malformation cérébrale, il faut se rappeler que de tels tableaux peuvent être en rapport avec une maladie métabolique touchant le système nerveux central. En effet, l'anomalie métabolique en cause va interférer avec le développement fœtal et en particulier cérébral par trois mécanismes : 1) accumulation d'un métabolite toxique ; 2) absence de production fœtale d'un composé métabolique essentiel ; 3) défaut d'un ou de plusieurs métabolites essentiels et accumulation de substrats normalement absents.

TABLEAU 18-I. – Encéphalopathies progressives à début anténatal.

Anasarque fœtoplacentaire ou Syndrome œdémato-ascitique ou Hépato-splénomégalie	Signes dysmorphiques Maladie de Sly MPS VII Mucolipidose type II (*I-cell disease*) Gangliosidose à Gm1 Sialidose type 2 Galactosialidose type II Maladie d'Austin Pas de signe dysmorphique Maladie de Niemann-Pick Maladie de Gaucher Maladie de surcharge en acide sialique libre Maladie de Farber (nodosités sous-cutanées) Maladie de Wolman (calcifications surrénaliennes)
Arthrogrypose	Glycogénose type IV Déficit de la glycosylation des protéines

TABLEAU 18-II. – Encéphalopathies métaboliques et malformations cérébrales.

Maladie de Zellweger	Anomalies de la migration neuronale
Peroxysomopathies de type Zellweger	Dysplasie des olives inférieures
Déficit en pyruvate déshydrogénase	Agénésie du corps calleux Hétérotopies péri-ventriculaires et des olives inférieures Nécrose kystique des noyaux gris et de la substance blanche
Déficit en pyruvate carboxylase	Nécrose kystique de la substance blanche Hypoplasie du corps calleux
Hyperglycinémie sans cétose	Agénésie du corps calleux Dysplasie corticale
Acidurie glutarique type II	Dysplasie corticale
Déficit en sulfite oxydase	Nécrose multikystique de la substance blanche
Acidémie 3-hydroxybutyrique	Pachygyrie, agénésie du corps calleux
Déficit en 3-hydroxybutyryl-CoA déacylase	Agénésie du corps calleux et du gyrus cyngulaire
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	Hypoplasie cérébelleuse et cérébrale
Déficit en CPT II	Dysplasie corticale
Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale	Agénésie du corps calleux, porencéphalie, troubles de la migration neuronale
Déficit de la glycosylation des protéines	Atrophie vermienne

Maladies débutant à la période périnatale

Le tableau 18-III résume les symptômes cliniques neurologiques et extraneurologiques qui doivent faire suspecter une maladie métabolique à cet âge.

Le tableau 18-IV résume les examens biochimiques qu'il convient de faire en urgence pour parvenir au diagnostic de ces maladies.

TABLEAU 18-III. – Encéphalopathies progressives. Période néonatale. Symptomatologie clinique.

Intervalle libre ou non
Symptômes généraux : Macro- ou microcéphalie Dysmorphies faciales Troubles respiratoires : polypnée, pauses, apnées Troubles digestifs : anorexie, vomissements Hépatosplénomégalie Cardiomyopathie Odeur : urines
Symptômes neurologiques : Altération de l'état de conscience : réactions aux stimuli, à l'entourage Troubles du tonus : hypo- ou hypertonie Mouvements anormaux spontanés ou provoqués Crises épileptiques, myoclonies

TABLEAU 18-IV. – Examens complémentaires simples « orientants ».

Sang	NFS, plaquettes Ionogramme. Calcémie Gaz du sang Glycémie Bilan hépatique Uricémie Ammoniémie, transaminases Lactate, pyruvate 3-OH butyrate, acétoacétate Acides gras libres	Plasma hépariné 5 ml congelé à –20 °C Sang total 10 ml EDTA (ADN) Sang sur papier Guthrie
Urines	Odeur Acetest, DNPH Clinitest, clinistix Sulfitest, pH Réaction de Brandt Acide urique	Première miction congelée à –20 °C 20 ml de la diurèse des 24 heures suivant le premier recueil, congelés à –20 °C
Divers	LCR : lactatorachie, glycine Échocardiographie ECG EEG Échographie cérébrale Bactériologie, virologie (sang, LCR)	LCR –20 °C Post-mortem : foie, muscle, congelés à –80 °C Biopsie peau (culture fibroblastes)

Pour ces maladies débutant à la période périnatale, il est essentiel de noter s'il existe ou non un intervalle libre, c'est-à-dire si les symptômes sont apparus quelques heures ou quelques jours après l'accouchement de façon inexpliquée.

Les tableaux 18-V à 18-IX résument les maladies métaboliques à évoquer en fonction des signes cliniques et des examens biologiques simples.

À cet âge, le diagnostic différentiel doit se faire avec :

– les encéphalopathies anténatales dues à des lésions cérébrales fixées ;

– les encéphalopathies anoxo-ischémiques périnatales ;

– les hémorragies intracérébrales en particulier chez le prématuré ;

– les pathologies infectieuses ou inflammatoires, méningites, méningoencéphalites.

TABLEAU 18-V. – Naissance à terme. Intervalle libre.

Somnolence, coma Hypotonie Troubles digestifs : anorexie, vomissements	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH +++	Ammoniémie N Lactacidémie N Glycémie N	Leucinose ou maladie du sirop d'érable	
Mouvements anormaux Troubles respiratoires Parfois odeur spéciale des urines	Acidose +++ Acétest +++ DNPH = O	Ammoniémie ↑ Lactacidémie N ou ↑ Glycémie N ou ↑	Aciduries organiques	Propionique Méthylmalonique Isovalérique
	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑↑↑ Lactacidémie ↑ Glycémie N	Maladies du cycle de l'urée	

TABLEAU 18-VI. – Naissance à terme. Pas d'intervalle libre.

Hypotonie	Acidose +++	Ammoniémie ↑	Déficit en pyruvate carboxylase
Somnolence, coma	Acétest + / 0	Lactacidémie ↑↑↑	Déficits multiples en carboxylase (rash cutanés)
Crises épileptiques (myoclonies parfois)	DNPH = 0	Glucose N	Déficit en pyruvate déshydrogénase (anomalies faciales et cérébrales)
Troubles respiratoires			Anomalies cycle de Krebs
			Déficits des complexes de la chaîne respiratoire (cardiomyopathie, myopathie)

TABLEAU 18-VII. – Naissance normale, à terme. Pas d'intervalle libre.

Somnolence, coma Hypotonie Crises épileptiques Troubles digestifs, vomissements Hépatomégalie Cardiomyopathie	Acidose ++ / ± Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑ Glucose ↓	Dysmorphies faciales Reins polykystiques	Acidurie glutarique type II Déficit en carnityl-palmityl-transférase II Autres anomalies de la β-oxydation

TABLEAU 18-VIII. – Naissance normale, à terme. Pas d'intervalle libre. Crises épileptiques, myoclonies réfractaires.

Crises épileptiques, myoclonies +++ Irritabilité Crises épileptiques, myoclonies +++ Hypotonie ++ Mouvements oculaires anormaux Mouvements choréodystoniques Crises épileptiques +++ Hypotonie ++ Dysmorphie faciale (front haut)	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Convulsions pyridoxino-dépendantes Pyridoxamine-5'-phosphate oxydase (PNPO) Crises foliniques dépendantes Déficit congénital en Mg Hyperglycinémie sans cétose Acide D-glycérique Syndrome de Zellweger ALD néonatale Déficit en sulfite oxydase	 (EEG *suppression burst*), glycine LCR ↑ (Rétinopathie) (Luxation cristallinienne)

TABLEAU 18-IX. – Naissance normale, à terme. Pas d'intervalle libre.

Hépatomégalie	Acidose ++ Acétest ++ DNPH = 0	Ammoniémie N Lactacidémie ↑ Glucose ↓↓	Glycogénoses I et II Déficit en fructose 1-6-diphosphatase
Hépatomégalie Troubles digestifs : vomissements Ictère, insuffisance hépatique	Acidose + ou 0 Acétest + ou 0 DNPH = 0	Ammoniémie N ou ↑ Lactacidémie ↑ Glucose N ou ↓↓	Intolérance au fructose Galactosémie congénitale Maladie de Wilson (anémie hémolytique)

Maladies se révélant par une symptomatologie aiguë isolée ou à rechute, survenant le plus souvent dans la petite enfance

Ces maladies aiguës ou à rechute peuvent être déclenchées par différents événements : fièvre, jeûne, effort, repas riche en protéines.

Par ailleurs, les anomalies biochimiques simples (*voir* Tableau 18-II) qui permettent de suspecter le diagnostic ne peuvent être présentes que lors de l'épisode aigu.

On distingue plusieurs tableaux cliniques :

– coma avec troubles digestifs et obnubilation (Tableau 18-X) ;

– ataxie à rechute (Tableau 18-XI) ;

– déficits moteurs à rechute (Tableau 18-XII) ;

– intolérance à l'effort (Tableau 18-XIII) ;

– troubles psychiatriques aigus (Tableau 18-XIV) ;

– malaises graves du nourrisson, mort subite manquée, syndrome de Reye (Tableau 18-XV).

TABLEAU 18-X. – Coma à rechute et troubles digestifs.

Obnubilation ou coma à rechute + Troubles digestifs (anorexie, vomissements)	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH +++	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Leucinose
	Acidose +++ Acétest +++ DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Aciduries organiques : méthylmalonique, propionique Acidurie glutarique type I (macrocéphalie)
	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑↑↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Anomalie du cycle de l'urée
	Acidose +++/± Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑ Glucose ↓	Anomalie de la β-oxydation
	Acidose ++ Acétest +/0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑↑↑ Glucose N	Déficit en pyruvate carboxylase Déficit en pyruvate déshydrogénase Anomalies cycle de Krebs et chaîne respiratoire
	Acidose +/0 Acétest +/0 DNPH = 0	Ammoniémie N ou ↑ Lactacidémie ↑ Glucose ↓↓	Déficit en fructose 1-6-diphosphatase Intolérance héréditaire au fructose Galactosémie congénitale Glycogénose I et II

TABLEAU 18-XI. – Ataxie à rechute.

Ataxie à rechute ± troubles de la conscience ± troubles digestifs	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH +++	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Leucinose à début tardif
	Acidose +++ Acétest ++ DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Acidémies organiques : méthylmalonique, propionique
	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑↑↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Anomalie du cycle de l'urée
	Acidose ++ Acétest +/0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Déficit en pyruvate carboxylase Anomalies de la chaîne respiratoire
	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Maladie de Hartnup (rashs cutanés, pellagre)

TABLEAU 18-XII. – Déficit moteur à rechute.

Épisodes de déficit moteur à rechute ± troubles de la conscience	Acidose +++ Acétest ++ DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑↑↑ Glucose N	Anomalies chaîne respiratoire : MELAS
	Acidose = 0 Acetest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Homocystinurie +++ Maladie de Fabry (acroparesthésies) Déficit en glycoprotéines glycosylées

TABLEAU 18-XIII. – Intolérance à l'exercice.

Intolérance à l'exercice Myalgies, crampes déficits musculaires ↑ CPK Myoglobinurie récurrente Rarement : insuffisance rénale aiguë		Glycémie, lactacidémie normales au repos Pas de ↑ lactacidémie après effort	Anomalies de la glycolyse – Déficit en phosphorylase : maladie de Mac-Ardle – Déficit en phosphoglycérate kinase – Déficit en phosphofructokinase – Déficit en phosphoglycérate mutase – Déficit en lactico-déshydrogénase
	Cardiomyopathie	Lactacidémie normale au repos Hypoglycémie, hypocétotique à jeun CPK ↑ durant le jeûne	Anomalies oxydation acides gras – Déficit en CPT II – Déficit en acyl CoA-déshydrogénase des acides gras à longue chaîne – Déficit en L-3-hydroxyacyl CoA déshydrogénase des acides gras à longue chaîne
	Cardiomyopathie	Lactacidémie ↑ (L/P ↑) parfois au repos, après l'effort	Maladies de la chaîne respiratoire

TABLEAU 18-XIV. – Épisodes psychiatriques à rechute.

Épisodes psychiatriques à rechute Hallucinations, hyperkinésie Agressivité Anxiété Comportement psychotique		Acidose +++ Acétest +++ DNPH = 0	Ammoniémie ↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Aciduries organiques
		Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie ↑↑↑ Lactacidémie ↑ Glucose N	Anomalies du cycle de l'urée
	Urines rouges Douleurs abdominales Neuropathie Accidents déficitaires Crises épileptiques Myélopathie	Acidose = 0 Acétest = 0 DNPH = 0	Ammoniémie N Lactacidémie N Glucose N	Porphyrie aiguë intermittente Coproporphyrie Déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase

TABLEAU 18-XV. – Maladies métaboliques pouvant être responsables d'un syndrome de Reye, de malaises graves du nourrisson, de mort subite « manquée ».

Syndrome de Reye	*Malaise grave du nourrisson « Mort subite manquée »*
Anomalies du métabolisme de l'urée : Déficit partiel en : OCT Acide arginosuccinique synthase Carbamylphosphate synthase	Anomalies de la β-oxydation : CPT I, CPT II Acyl CoA-déshydrogénase des acides gras à : – chaîne moyenne – chaîne longue – chaîne très longue – chaîne courte Déficit multiple en acyl CoA-déshydrogénase
Anomalies de la β-oxydation et de la cétogenèse : CPT I, CPT II Acyl CoA-déshydrogénase des acides gras à : – chaîne moyenne – chaîne longue – chaîne très longue – chaîne courte Déficit multiple en acyl CoA-déshydrogénase	
Aciduries organiques Acidurie glutarique type I Déficit en 3-méthylcrotonyl CoA-carboxylase	

Maladies neurologiques progressives avec dégradation motrice et cognitive

Quand l'enfant est très jeune (quelques mois), il s'agit plutôt d'un arrêt ou d'une absence de progression que d'une régression. Quand la maladie débute plus tard, on peut affirmer qu'il y a une régression psychomotrice (perte des acquisitions préalablement acquises). Cette régression psychomotrice peut être difficile à mettre en évidence quand la maladie a débuté très tôt, quand elle est lentement évolutive. Enfin on notera que, dans beaucoup de ces maladies, avant de constater la régression psychomotrice il existe d'abord un ralentissement des progrès qui peut durer de quelques mois à plusieurs années. C'est dans ce tableau clinique que l'on évoquera, à côté des maladies neurométaboliques, les maladies neurodégénératives.

Les principaux signes neurologiques et extraneurologiques à rechercher dans ce cadre de maladies neurométaboliques et neurodégénératives comprenant une symptomatologie neurologique progressive sont résumés dans le tableau 18-XVI.

Comme on l'a signalé plus haut, le regroupement pour chaque cas des signes neurologiques et extraneurologiques, de l'âge de début et des résultats d'un certain nombre d'examens complémentaires (Tableau 18-XVII)

TABLEAU 18-XVI. – Signes cliniques extraneurologiques et neurologiques pouvant révéler une encéphalopathie progressive après la période périnatale.

Symptômes extraneurologiques
- Micro- ou macrocéphalie progressive
- Dysmorphies : face ++, membres et extrémités
- Retard de croissance
- Hépatosplénomégalie
- Signes cutanés :
  - Ichthyose
  - Rashs cutanés
  - Angiokératose
  - Mélanodermie
- Signes viscéraux :
  - Cardiomyopathie
  - Néphropathie

Symptômes neurologiques
- Régression intellectuelle, troubles du comportement
- Hypo- ou hypertonie < 1 an
- Syndrome pyramidal
- Syndrome extrapyramidal
- Syndrome cérébelleux
- Neuropathie périphérique
- Myopathie
- Signes oculaires :
  - Nystagmus
  - Paralysie de fonction
  - Ptosis, ophtalmoplégie
- Crises épileptiques, myoclonies
- Clonies audiogènes

TABLEAU 18-XVII. – Examens complémentaires. Encéphalopathies progressives. Encéphalopathies « fixées inexpliquées ».

- Scanner : calcifications
- IRM ++ (avec spectroscopie) :
  - Troubles de la giration
  - Leucodystrophie
  - Anomalies des noyaux gris
  - Atrophie cérébelleuse
- Radiographie squelettique :
  - Rachis ++ (rostre vertébral)
  - Membres
- Échocardiographie
- Cellules de surcharge : sang, moelle
- LCR : protéinorachie, glycorachie, lactatorachie, neurotransmetteurs
- EMG (neurogène), VCN motrice
- EEG :
  - Extinction
  - Entraînement à la SLI
  - Rythmes rapides
- FO :
  - Tache rouge cerise
  - Atrophie optique
- ERG (rétinopathie)
- Lampe à fente (opacités cornéennes, luxation cristallinienne)
- Biopsie peau ou conjonctive : inclusions anormales
- NFS, glycémie
- Muco-oligosaccharidurie, sialurie, hydrolases acides
- Chromatographie acides aminés sang, urinaires, LCR
- Chromatographie acides organiques urinaires
- Homocystéine plasmatique totale, Vit. B12 et folates sériques
- Acides gras à chaîne longue
- Lactacidémie, pyruvicémie
- AICAR, SAICAR, acide guanidoacétique, créatinurie
- T3, T4, TSH
- Caryotype standard et haute résolution
- Technique Fish (*voir* télomères)

à demander en fonction des données cliniques, permettra de suspecter le diagnostic qui sera confirmé par les données enzymatiques et génétiques :

– maladies métaboliques (supérieures à 1 mois et inférieures à 1 an) : avec symptômes extraneurologiques (Tableau 18-XVIII), ou avec signes neurologiques spécifiques ou très évocateurs (Tableau 18-XIX) ;

– maladies métaboliques débutant entre 1 et 5 ans : avec signes extraneurologiques (Tableau 18-XX), ou avec signes neurologiques spécifiques ou très évocateurs (Tableau 18-XXI) ;

– maladies neurométaboliques et neurodégénératives débutant après 5 ans : le tableau 18-XXII résume les principales maladies commençant après cet âge en fonction des signes neurologiques évocateurs.

TABLEAU 18-XVIII. – Symptomatologie neurologique progressive (> 1 mois à ≤ 1 an). Signes extraneurologiques évocateurs.

Signes extraneurologiques évocateurs	*Autres signes*	*Maladies*
Hépatosplénomégalie	Traits grossiers/Dysostose	*I-cell disease* Gm1 type I (maladie de Landing) Sialidose
	Signes digestifs Grand front/rétinopathie	Maladie de Zellweger et autre peroxysomopathies
	Troubles de la répartition des graisses	Troubles de la glycosylation
Anomalies cheveux/cutanées	Cheveux durs cassants/alopécie	Maladie de Menkes
	Crises épileptiques +++	
	Hypopigmentation	Trichothiodystrophie
	Alopécie/rashs cutanés/crises ++	Déficit en biotinidase
	Icthyose, paraplégie spastique	Syndrome de Sjögren-Larsson
Anémie mégaloblastique	Mauvais developpement staturo/pondéral Rétinopathie	Anomalies du métabolisme : folates et cobalamine
Signes cardiaques	Cardiomyopathie/hyperlactacidémie	Maladie de la chaîne respiratoire

TABLEAU 18-XIX. – Symptomatologie neurologique progressive (> 1 mois à ≤ 1 an). Signes neurologiques spécifiques ou très évocateurs.

Signes neurologiques spécifiques	*Autres signes*	*Maladies*
Troubles du tonus		
Hypertonie spastique	Irritable/douloureux/neuropathie	Maladie de Krabbe
Accès d'opisthotonos	Accès de rétrocolie	Maladie de Gaucher III
	Paralysie supranucléaire	Maladie de Niemann-Pick C
Hypotonie axiale (cyphose)	Rostre vertébral	GM1 type II
Clonies audiogènes		
Macrocéphalie		
Clonies audiogènes	Tache rouge cerise	GMII
	Crises épileptiques	Maladie d'Alexander
	Crises épileptiques + atrophie optique	Maladie de Canavan
Signes extrapyramidaux (dystonie/athétose)	Hypotonie axiale ± crises oculogyres	Anomalies des bioptérines
	Inconfortable	Déficit en AADC Déficit en thyrosine hydroxylase
	Choréoathétose/automutilation	Maladie de Lesch-Nyan
	Stridor/nystagmus	Maladie de Pelizaeus-Merzbacher
	Dyspnée/apnée, ptosis, syndrome pyramidal	Syndrome de Leigh
	Tableau pseudo-encéphalitique	Acidurie glutarique I
	Inconfortable/cardiomyopathie	Anomalies de la chaîne respiratoire (CI)
Crises épileptiques réfractaires/ Myoclonies	Irritabilité	Vit. B6 dépendantes PNPO Folinique dépendantes Déficit congénital en Mg
	Hypotonie	Hyperglycinémie sans cétose
	Hypotonie + accident vasculaire	Déficit en sulfite oxydase
	Hypotonie + rétinopathie	Peroxysomes
	Hypotonie + hypoglycorachie	Déficit en Glut 1
	Hypotonie + microcéphalie	Déficit en transporteur glutamate

TABLEAU 18-XX. – Symptomatologie neurologique progressive avec signes extraneurologiques évocateurs (> 1 an à ≤ 5 ans).

Signes dysmorphiques	*Autres signes*	*Maladies*
Traits grossiers du visage	Hépatosplénomégalie	Maladie de Hurler (muco. I)
	Retard de croissance	Maladie de Hunter (muco. II)
	Doigts en griffe	Maladie de Hurler-Scheie (pas de retard mental)
	Retard mental variable	Mucolipidose type III
	Dysostoses osseuses (rachis +) ± opacités cornéennes	Maladie de Sanfilippo (retard mental ++)
	Dysostose osseuse modéré	Fucosidose (angiokératome)
	Hépatosplénomégalie	Mannosidose
	± opacités cornéennes	Aspartylglucosaminurie
	Retard mental	Maladie d'Austin (ichtyose, neuropathie) Sialidose II (angiokératose)
Nodules sous-cutanés Ankylose articulaires	Douleurs	Maladie de Farber
Hépatosplénomégalie	Ophtalmoplégie supranucléaire	Maladie de Gaucher type III
	Ataxie, dystonie, myoclonies	Maladie de Niemann-Pick type C
Troubles de la vision	Cécité/opacités cornéennes	Mucolipidose type IV
	Dystonie Rétinite pigmentaire Hypotonie	Peroxysomopathies

Maladies neurométaboliques et neurodégénératives se présentant comme des encéphalopathies fixées inexpliquées

Elles débutent à des âges variés mais le plus souvent à un âge très jeune. Elles peuvent se présenter comme un retard mental inexpliqué, parfois même isolé, mais souvent associé à d'autres signes : troubles du comportement, troubles moteurs, crises épileptiques (Tableau 18-XXIII).

Ces phénotypes cliniques posent des problèmes diagnostiques cliniques difficiles avec une infirmité cérébrale ou «*cerebral palsy*», des maladies génétiques variées (Angelman, etc.). Il est indispensable maintenant de les explorer de façon complète à l'aide des examens com-

TABLEAU 18-XXI. – Symptomatologie neurologique progressive (>1 an à ≤ 5 ans). Signes neurologiques très évocateurs.

Signes neurologiques évocateurs	*Autres signes*	*Maladies*
Paraplégie		
Paraplégie spastique	Neuropathie périphérique (VCN ↓) Hyperprotéinorachie	Leucodystrophie métachromatique
Paraplégie flasque	EMG : neurogène, VCN : N Régression mentale rapide	Dystrophie neuro-axonale
Paraplégie spastique	Hyperactivité/irritabilité Ataxie/crises épileptiques Hyperarginémie	Déficit en arginase
Ataxie	Syndrome pyramidal ; EMG : N	GM I gangliosidose
	Syndrome pyramidal + extrapyramidal Crises épileptiques EMG : neurogène, VCN : N	GM II gangliosidose
	Syndrome pyramidal, neuropathie périphérique Perte de la vision Hyperprotéinorachie	Maladie de Krabbe (infantile tardive)
	Neuropathie périphérique Accès paroxystiques, obnubilation Hyperlactacidémie	Déficit en pyruvate déshydrogénase
	Tremblement/dysarthrie Crises myocloniques Déficit multiviscéral Hyperlactacidémie	Anomalies de la chaîne respiratoire MERRF
	Neuropathie périphérique Rétinite pigmentaire Cardiomyopathie Accès hypoglycémiques hypocétosiques	Déficit en 3-hydroxy-acyl CoA-déshydrogénase
	Anémie mégaloblastique	Acidurie méthylmalonique/homocystinurie
	Dégénérescence subaiguë moelle	Homocystinurie (CblE, CblF, CblG)
	Dyskinésie Déficits moteurs à rechute	Troubles de la glycosylation
	Choréoathétose/télangiectasies Asynergie oculo-céphalique	Ataxie-télangiectasie
	Syndrome extrapyramidal/atrophie cérébelleuse	Acidurie L-2-hydroxyglutarique
	Signes extrapyramidaux Épilepsie, créatininurie diminuée	Déficit en créatine
	Leucodystrophie cavitaire Atrophie optique	Leucodystrophie CACH (*childhood ataxia + central nervous system hypomyelinisation*)
	Leucodystrophie	Leucodystrophie avec anomalies des polyols
Crises épileptiques myocloniques	Ataxie cérébelleuse Détérioration mentale Rétinopathie EEG : entraînement à la SLI lente	Maladie de Jansky-Bielchowsky (CNLII)
	Régression mentale +++ Hypotonie + syndrome pyramidal Atrophie optique	Maladie de Schindler
	Hépatosplénomégalie	Maladie de Niemann-Pick type C
	Ophtalmologie supranucléaire	Gaucher type III
	Ataxie/déficit musculaire Surdité, atrophie optique Hyperlactacidémie	Syndrome de MERRF
	Syndromes extrapyramidaux Atrophie optique Défaillance hépatique Hyperlactacidémie	Syndrome d'Alpers
Troubles du comportement	Agitation, retard mental Traits grossiers modérés Hépatosplénomégalie modérée	Maladie de Sanfilippo
	Retard mental	β-mannosidose
	Traits autistiques Microcéphalie Stéréotypies des mains Ataxie, fille	Syndrome de Rett

TABLEAU 18-XXII. – Symptomatologie neurologique progressive (> 5 ans à ≤ 15 ans). Signes neurologiques évocateurs.

Signes neurologiques évocateurs	*Autres signes*	*Maladies*
Paraplégie spastique	Neuropathie périphérique (VCN ↓) Détérioration mentale Hyperprotéinorachie Leucodystrophies	Leucodystrophie métachromatique (juvénile)
	Atrophie optique Détérioration mentale Neuropathie/leucodystrophie	Maladie de Krabbe juvénile
	Hyperactivité/irritabilité Ataxie/crises épileptiques Hyperarginémie	Déficit en arginase
	Neuropathie/leucodystrophie Acides gras à très longue chaîne ↑	Adréno-myéloneuropathie liée à l'X
	Paraplégie spastique isolée ou associée : neuropathie, ataxie, retard mental, rétinopathie, corps calleux mince	Paraplégies spastiques familiales (AR, AD, liée à l'X ; SPG 1 à SPG 28)
Signes extrapyramidaux Dystonie/choréoathétose	Rigidité/tremblements Crises épileptiques Démence	Chorée de Hutington
	Pas de retard mental Spasmes de torsion	Dystonie musculaire déformante
	Dystonie à variation diurne Pas de retard mental	Maladie de Segawa (déficit en GTP cyclo-hydroxylase)
	Retard mental sévère Dystonie/choréoathétose face Rétinopathie/acanthocytose	Maladie de Hallervorden-Spatz
	Asynergie oculo-céphalique Télangiectasies Déficit en IgA	Ataxie-télangiectasie
	Asthénie/troubles psychiatriques Atteinte hépatique Anneau de Kayser-Fleischer	Maladie de Wilson
	Luxation cristallinienne Syndrome marfanoïde Retard mental modéré	Homocystinurie classique (déficit en β-cystathionase)
	Accès pseudo-encéphalitique Dystonie/dysarthrie Ophtalmoplégie externe Nécrose noyaux gris	Dystonie biotine sensible
Signes cérébelleux ± signes extrapyramidaux		
Pas de retard mental	Aréflexie/dysarthrie Cardiomyopathie Pieds creux	Maladie de Friedreich Ataxie avec déficit en vitamine E
	Rarement isolées Le plus souvent ± syndrome pyramidal, ± extrapyramidal, ± neuropathie, ± mouvements oculaires anormaux, ± retard mental, démence	Ataxies spinocérébelleuses dominantes (SCA 1 à SCA 25)
	Diarrhée chronique	Abêtalipoprotéinémie
	Rétinopathie pigmentaire	Anomalies de la glycosylation
	Neuropathie périphérique	Maladie de Refsum et autres peroxysomopathies
	Asynergie oculo-céphalique Télangiectasies Déficit en IgA	Ataxie-télangiectasie
Avec retard mental		GM1 et GM2 gangliosidoses (formes juvéniles) Niemann type C, Gaucher III Leucodystrophie de Krabbe et métachromatique (juvénile) Maladie de la chaîne respiratoire

TABLEAU 18-XXII (*suite*). – Symptomatologie neurologique progressive (> 5 ans à ≤ 15 ans). Signes neurologiques évocateurs.

Signes neurologiques évocateurs	*Autres signes*	*Maladies*
Épilepsie myoclonique progressive + détérioration intellectuelle	Pas de retard mental	Maladie d'Unverricht-Lundborg
	Ataxie/démence	Maladie de Lafora
	Perte vision Rétinopathie Syndrome extrapyramidal	Maladie de Spielmeyer-Vogt (CNL3)
	Tache rouge cerise	Sialidose I et II
	Demence/choréoathétose Rigidité	Chorée de Huntington
	Ophtalmoplégie/syndrome extrapyramidal	Maladie de Niemann-Pick C Gaucher III
	Ataxie EMG : dénervation	GM2 juvénile
	Ataxie : hyperlactatorachie	MERRF ; MELAS
Troubles psychiatriques ± détérioration mentale	Agitation/agressivité Traits autistiques ± autres signes	Maladie de Sanfilippo β-mannosidose Chorée de Huntington Déficit en OCT Homocystinurie classique Déficit en méthylène THFR Porphyrie aiguë intermittente Déficit en cobalamine Adrénoleucodystrophie liée à l'X Leucodystrophie métachromatique Maladie de Wilson Maladie de Hallervorden-Spatz Maladie de Hartnup

TABLEAU 18-XXIII. – Maladies neurométaboliques et neurodégénératives se présentant comme des « encéphalopathies fixées » d'origine indéterminée en règle de début précoce (≤ 1 an).

Symptômes neurologiques	*Maladies*
Retard mental ± sévère parfois isolé Ou ± troubles du comportement ± signes moteur (ataxie, syndrome pyramidal/extrapyramidal) ± crises épileptiques ± syndrome extraneurologiques (hépatosplénomégalie, syndromes dysmorphiques, etc.)	Déficit en adénylosuccinate Déficit en créatine Homocystinurie classique Certaines cytopathies mitochondriales Maladies des neurotransmetteurs Acidurie 3-méthylglutaconique Acidurie mévalonique Hyperglycinémie sans cétose (forme tardive) Sialurie Déficit en GLUT 1 Maladie de Sanfilippo Déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase

plémentaires (*voir* Tableau 18-XVII) qu'il conviendra de demander avec discernement.

Il est fréquent devant ces tableaux d'encéphalopathie fixée inexpliquée de ne pas parvenir à un diagnostic précis. Il conviendra de donner malgré tout une information génétique la plus complète possible et en particulier de ne pas écarter un risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse.

Conclusion

Le diagnostic précis d'une maladie héréditaire du métabolisme a une importance capitale à plusieurs niveaux.

• **Pour l'enfant.** Les maladies du métabolisme intermédiaire se révèlent le plus souvent dès la période néonatale et nécessitent un diagnostic urgent. En effet l'absence de prise en charge adaptée peut être responsable de décès ou de séquelles neurologiques graves. Par la suite, le traitement repose essentiellement sur des régimes spécifiques permettant à ces enfants d'avoir une qualité de vie tout à fait correcte. Les maladies du groupe III évoluent le plus souvent vers une perte des fonctions et une aggravation au fur et à mesure de l'évolution, nécessitant une prise en charge du handicap. Cependant, très récemment des traitements spécifiques à type d'enzymothérapie substitutive ont pu être proposés pour certaines maladies lysosomales nécessitant un diagnostic précoce dans le but d'obtenir une meilleure efficacité. D'autre part des greffes de moelle osseuse peuvent être réalisées dans certaines maladies lysosomales ou peroxysomales (adrénoleucodystrophie). Là encore l'efficacité de ce type de thérapeutique dépend avant tout de la précocité du diagnostic. D'autres approches innovantes sont en cours d'étude (inhibiteurs de substrats, molécule chaperone, etc.).

• **Pour les familles.** Il existe une très forte demande quant à la connaissance précise de la cause du trouble de développement que présente leur enfant, et par là même de la meilleure prise en charge possible. Par ailleurs, la plupart des pathologies métaboliques sont d'hérédité récessive autosomique, quelques-unes sont récessives

liées au sexe, enfin il existe parfois une hérédité maternelle dans le cadre des pathologies mitochondriales. La consultation de conseil génétique est donc indispensable. Elle permet, de façon dissociée, l'annonce du diagnostic et la prise en charge du malade lui-même, l'annonce des implications familiales de ce diagnostic et, pour les couples ayant un nouveau projet parental, de discuter du risque de récurrence et de la possibilité de diagnostic prénatal visant à éviter la naissance d'enfants porteurs de la même maladie, le prérequis indispensable à un diagnostic prénatal fiable étant le diagnostic exact du cas index.

• **Dépistage néonatal.** Si le dépistage d'une maladie héréditaire du métabolisme a fait ses preuves depuis de très nombreuses années avec le dépistage de la phénylcétonurie, les techniques actuelles de spectroscopie de masse en tandem (MS/MS) permettent d'avoir accès à ce type de dépistage pour un grand nombre de ces pathologies. Cependant il reste encore de nombreuses interrogations, tant sur le plan éthique que de santé publique.

L'extrême diversité, la complexité des maladies héréditaires du métabolisme mais également de leurs signes cliniques rendent leur diagnostic difficile, nécessitant une expertise tant au niveau clinique que biochimique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lyon G, Kolodny EH, Pastopes GM. Neurology of hereditary metabolic diseases of children, 3rd Ed. New York, McGraw-Hill Medical, 2006, 542 pages.
2. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes : diagnosis/algorithms. The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001 : 1327-1403.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe W. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment, 4th ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2006, 561 pages.

MALADIES NEUROMÉTABOLIQUES

MALADIES DU MÉTABOLISME INTERMÉDIAIRE

B. CHABROL et A. CANO

Les maladies du métabolisme intermédiaire concernent l'ensemble des pathologies affectant le catabolisme et la synthèse des acides aminés, la synthèse et la dégradation des glucides et des acides gras ainsi que le métabolisme énergétique mitochondrial et le métabolisme des acides nucléiques. Dans ce chapitre seront traités les aminoacidopathies (à l'exclusion des troubles des acides aminés soufrés traités ailleurs), les troubles de la dégradation des glucides et les aciduries organiques cérébrales. Les troubles du métabolisme énergétiques, incluant les troubles de dégradation des acides gras, sont abordés dans un autre chapitre.

Aminoacidopathies

Déficits du cycle de l'urée

L'ammoniac issu du catabolisme des acides aminés est détoxifié principalement par la transformation en urée dans le foie. Le cycle de l'urée fait intervenir 6 enzymes. Les déficits du cycle de l'urée figurent parmi les maladies héréditaires du métabolisme les plus fréquentes (incidence cumulée : 1/8 000). Les présentations cliniques des déficits du cycle de l'urée sont variables : la présentation peut être aiguë, en période néonatale ou plus tardive [3]. Chez le nouveau-né un déficit du cycle de l'urée doit être évoqué devant l'apparition, après un intervalle libre court (24 heures, parfois moins) de troubles digestifs puis d'une détérioration neurologique (léthargie, hyperventilation, convulsions). Ces nouveau-nés ont de manière assez caractéristique une alcalose respiratoire au début de leur dégradation. L'évolution se fait vers un œdème cérébral avec coma profond accompagné de signes de dysautonomie et d'un syndrome hémorragique [8]. Le taux de mortalité est de 50 p. 100 dans les présentations néonatales, 57 à 79 p. 100 des patients ont un retard mental (QI moyen = 43) [7]. Chez le nourrisson le mode de présentation est le plus souvent moins aigu, comportant une anorexie, des vomissements chroniques, un retard de croissance et un retard du développement. Cette présentation non spécifique peut comporter des épisodes aigus avec troubles de la conscience. Chez l'enfant et l'adulte l'expression d'un déficit du cycle de l'urée peut comporter des épisodes aigus sous la forme d'un pseudo-syndrome de Reye, d'encéphalopathies aiguës, de vomissements cycliques. Les patients peuvent être normaux entre les épisodes ou présenter un retard de développement, une anorexie, un dégoût des protéines. Des troubles des apprentissages ou un retard mental peuvent constituer le principal point d'appel, particulièrement dans les aciduries argininosuccinique. Les patients ayant un déficit en arginase présentent un tableau de diplégie spastique progressif, des convulsions et un retard mental et ont rarement des manifestations aiguës. Dans les présentations tardives, le taux de mortalité est de 10 p. 100 et 56 p. 100 des patients présentent un retard mental.

Le diagnostic est confirmé par l'existence d'une hyperammoniémie. La recherche d'acide orotique dans les urines et l'étude de l'aminoacidogramme plasmatique permettent d'appréhender le niveau du déficit enzymatique (Tableau 18-XXIV) [13]. Le diagnostic sera alors confirmé soit par dosage enzymatique, soit par étude en biologie moléculaire, selon les déficits. Ils ont tous une hérédité récessive autosomique sauf le déficit en ornithine-carbamyl transférase (OCT) qui est lié à l'X. Pour ce dernier il existe des formes chez la fille pouvant se traduire par des épisodes de décompensation, parfois constitués de troubles psychiatriques, ou par une épilepsie.

Le traitement d'une hyperammoniémie en phase aiguë fait appel à un arrêt de l'apport protidique, à une épuration endogène (régime hypercalorique glucidolipidique, médicaments épurateurs) et parfois exogène (hémofiltration). La prise en charge au long cours comporte un régime hypoprotidique associé à des épurateurs de l'ammoniac et

Tableau 18-XXIV. – Anomalies biologiques évocatrices d'un déficit du cycle de l'urée.

Enzyme	*Nom*	*Anomalies des acides aminés*	*Acide orotique urinaire*
N-acétylglutamate synthétase	Déficit en NAGS	↑ Glutamine ↑ Alanine	N
Carbamoyl-phosphate synthétase	Déficit en CPS	↑ Glutamine ↑ Alanine ↓ Citrulline ↓ Arginine	N
Ornithine trans-carbamoylase	Déficit en OCT	↑ Glutamine ↑ Alanine ↓ Citrulline ↓ Arginine	↑↑
Acide argininosuccinique synthétase	Citrullinémie	↑↑ Citrulline ↓ Arginine	↑
Acide argininosuccinique lyase	Acidurie argininosuccinique	↑ Citrulline ↑ Acide argininosuccinique ↓ Arginine	↑
Arginase	Hyperargininémie	↑ Arginine	↑

à une supplémentation en acides aminés essentiels et/ou en intermédiaire du cycle de l'urée (arginine, citrulline) en fonction du déficit.

Troubles du métabolisme des acides aminés ramifiés

Leucinose (maladie des urines au sirop d'érable)

L'incidence de cette pathologie, liée à un déficit en déshydrogénase des cétoacides à chaîne ramifiée, est estimée à 1/200 000 en Europe. Il existe une présentation néonatale aiguë constituant la forme la plus fréquente et comportant une encéphalopathie d'aggravation progressive, après un intervalle libre d'environ 5 jours, des difficultés alimentaires, une léthargie, des mouvements anormaux (boxing, pédalage) puis un coma. Il existe une odeur particulière des urines à type de sirop d'érable. Des présentations plus modérées existent à type de retard psychomoteur, d'atteinte neurologique fluctuante ou d'épisodes récurrents de décompensations acidocétosiques. Dans les formes avec présentation neurologique plus chronique, l'IRM est particulièrement évocatrice en mettant en évidence une atteinte de la substance blanche sous forme d'œdème intramyélinique. La spectroscopie de proton, quant à elle, permet de visualiser un pic en 0,9 ppm correspondant à la présence de résonance méthyl des acides aminés branchés qui disparaît après traitement [17]. Au niveau biologique, il n'y a ni acidose ni hyperammoniémie. Le diagnostic repose sur l'élévation plasmatique et urinaire de la leucine, l'isoleucine et la valine, avec présence d'allo-isoleucine, anomalies parfois notées seulement au cours des accès dans les formes intermittentes. Le diagnostic peut ensuite être complété par l'étude enzymatique ou moléculaire. Le traitement d'urgence de la forme aiguë repose sur l'épuration exogène (hémofiltration) et/ou endogène (régime hypercalorique glucidolipidique). Le traitement au long cours consiste en un régime hypoprotidique, limité en acides aminés ramifiés. La forme thiamine-sensible est exceptionnelle, elle est caractérisée par la normalisation des taux de leucine grâce à une administration de thiamine.

Aciduries organiques classiques

Les aciduries organiques sont des pathologies du métabolisme intermédiaire pour lesquelles existe une accumulation d'acides carboxyliques. La plupart des patients présentent une pathologie aiguë de type systémique (aciduries organiques classiques) mais certains patients ont uniquement une atteinte neurologique plus chronique (*voir* plus loin, « Aciduries organiques cérébrales »). Les aciduries organiques les plus importantes sont liées à des anomalies impliquant le catabolisme des acides aminés ramifiés : il s'agit des aciduries méthylmalonique, propionique, isovalérique et de la 3-hydroxyméthylcrotonylglycinurie dont les expressions cliniques et biologiques sont proches.

Il est possible de distinguer trois types de présentations [19]. Il existe une forme néonatale à type d'encéphalopathie métabolique d'« intoxication » : après un intervalle libre de quelques jours à quelques semaines, les nouveaunés atteints présentent des troubles digestifs (anorexie, difficultés alimentaires, vomissements, perte de poids, déshydratation) associés à des troubles neurologiques d'intensité croissante (hypotonie axiale, léthargie, troubles neurovégétatifs, mouvements anormaux, coma). Sur le plan biologique, une acidocétose avec hyperammoniémie est présente. Une hyperlactatémie, des hypoglycémies ou hyperglycémies, des anomalies hématologiques (anémie, neutropénie, pancytopénie) et une hypocalcémie peuvent également être observées. Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence de l'accumulation de métabolites spécifiques sur la chromatographie des acides organiques urinaires et le profil des acylcarnitines plasmatiques. L'étude enzymatique et parfois l'étude en biologie moléculaire viendront ensuite compléter le diagnostic. Des formes chroniques intermittentes ou progressives sont également décrites.

Hyperphénylalaninémies

Elles sont actuellement dépistées en période néonatale (test de Guthrie). Dans 98 p. 100 des cas le déficit enzymatique porte sur la phénylalanine hydroxylase et dans 2 p. 100 des cas il s'agit de trouble de synthèse ou du recyclage de la tétrahydrobioptérine (BH4), le cofacteur de cette enzyme.

Déficit en phénylalanine hydroxylase

La phénylcétonurie, dont l'incidence est estimée à 1/15 000, est liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase transformant la phénylalanine en tyrosine. Spontanément grave, cette maladie est traitable par un régime qui doit débuter le plus tôt possible, d'où l'intérêt du dépistage néonatal [5]. Chez les patients non dépistés et donc non traités, des troubles neurologiques tels qu'un retard mental associés à des troubles du comportement, une psychose, des spasmes en flexion, une épilepsie sont décrits. Ces troubles sont associés à des anomalies des phanères (hypopigmentation) et à un eczéma. Chez les

patients traités le devenir neurologique est bon et est le reflet de la précocité du traitement et de l'observance du régime. Le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine. Lors de la grossesse, il existe un risque d'atteinte fœtale sévère décrite sous le terme de fœtopathie phénylcétonurique [14] avec retard de croissance intra-utérin, microcéphalie dans 75 à 90 p. 100 des cas, retard mental, malformations cardiaques dans 15 p. 100 des cas. Ce tableau peut être évité avec un régime pauvre en phénylalanine pendant toute la grossesse. Certains patients atteints de déficit en phénylalanine hydroxylase présentent une sensibilité à la BH4 et pourraient bénéficier de ce traitement [2].

Déficit en tétrahydrobioptérine

Un déficit de synthèse ou de recyclage de la BH4 peut être lié aux déficits enzymatiques suivants : déficit en GTP cyclohydrolase, déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthétase (PTPS), déficit en dihydroptérine réducatse (DHPR), déficit en ptérine carbinolamine déshydratase ou déficit en sépiatérine réductase. La BH4 est le cofacteur non seulement de la phénylalanine hydroxylase, mais aussi de la tyrosine hydroxylase et de la tryptophane hydroxylase. La présentation clinique des déficits en BH4 associe des signes de déficit en dopamine et en sérotonine. La prise en charge associe un traitement par neurotransmetteurs (L-Dopa, 5-OH-tryptophane) à la lutte contre l'hyperphénylalaninémie (régime ou BH4) et à la prise d'acide folinique (déficit en DHPR).

Tyrosinémie

Il en existe deux formes.

Tyrosinémie de type 1 ou hépatorénale, liée à un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase

La forme aiguë à début précoce, entre 15 jours et 3 mois, est la plus fréquente et se traduit par une insuffisance hépatocellulaire avec ictère, œdème, ascite, hémorragie. Une forme chronique peut s'observer avec un début plus tardif. La cirrhose nodulaire, la tubulopathie, le rachitisme vitamino-résistant, le défaut de croissance, l'hypoglycémie et l'hypokaliémie sont les signes principaux. Il peut exister des crises neurologiques aiguës à type de douleurs des membres inférieurs, de paresthésies, de polyneuropathie, de signes de dysautonomie avec douleurs abdominales parfois sévères, de déficit moteur, d'atteinte respiratoire par atteinte diaphragmatique. Biologiquement, il existe une hypertyrosinémie souvent modérée (entre 3 et 8 mg pour 100), une hyperméthioninémie et une tyrosilurie. Il y a un risque de décès, souvent à l'occasion d'une infection ou de la constitution d'un hépatome. Le traitement par NTBC, qui inhibe la tyrosine-oxydase, prévient la formation de métabolites impliqués dans l'atteinte hépatique, rénale et neurologique et a aussi modifié considérablement le pronostic.

Tyrosinémie de type 2 oculocutanée, secondaire à un déficit en tyrosine aminotransférase hépatique

Le début se fait le plus souvent par des signes oculaires comme une photophobie, un larmoiement, des douleurs à type de brûlures au niveau des yeux, dès les premiers mois de vie. Les conjonctives sont enflammées, des ulcérations peuvent se voir à l'examen à la lampe à fente. Des lésions cutanées peuvent s'observer à type d'érosions, de crevasses des paumes et des plantes. Des plaques hyperkératosiques, non prurigineuses, douloureuses, sont notées. Quelques patients ont un développement psychomoteur normal, le plus souvent il existe un retard développemental de degré variable.

Déficit en sérine

De description récente, les déficits de synthèse de la sérine peuvent être liés soit à un déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase (3-PGDH), soit en 3-phosphosérine phosphatase (3-PSP) [4, 11]. La sérine a une place importante dans le métabolisme cellulaire, cet acide aminé étant un précurseur pour la synthèse de plusieurs composés tels que les nucléotides (rôle dans la prolifération cellulaire), les phospholipides et la glycine (rôle dans la neurotransmission). Chez les quelques patients décrits atteints de déficit en 3-PGDH, la présentation est essentiellement neurologique : les symptômes débutent avant la naissance par une microcéphalie congénitale. Un retard de développement psychomoteur existe dès les premiers mois de vie, marqué par l'apparition de crises convulsives de différents types (crises généralisées tonicocloniques, spasmes en flexion, crises atoniques, myoclonies, absences, crises gélastiques). Les anomalies électroencéphalographiques décrites sont des crises multifocales avec un rythme de fond pauvre, ou une hypsarythmie. D'autres anomalies neurologiques telles qu'une hyperexcitabilité, une hypertonie généralisée, une quadriplégie spastique et un nystagmus sont rapportées. Chez certains patients des atteintes non neurologiques à type de cataracte, hypogonadisme, anémie mégaloblastique ou pouce adductus sont décrites. Le diagnostic doit être évoqué devant des concentrations basses en sérine et en glycine dans le LCR. Les concentrations plasmatiques de ces deux acides aminés peuvent être normales si le patient n'est pas à jeun. La confirmation diagnostique se fait par dosage enzymatique de la 3-PGDH sur fibroblastes et par étude en biologie moléculaire du gène 3-PGDH localisé en 1q12. Il s'agit d'une affection de transmission autosomique récessive. Le traitement par sérine, éventuellement associée à de la glycine, est efficace sur le contrôle des crises convulsives en 1 à 2 semaines et permet une normalisation de l'aminogramme. Chez les patients traités tardivement, il n'y a pas d'efficacité franche sur le développement psychomoteur mais le pronostic semble dépendre de la précocité du traitement. Le déficit en 3-PSP, mis en évidence sur une culture de fibroblastes, a été décrit seulement chez un patient, atteint également d'un syndrome de Williams-Beuren. Ce patient a été traité par sérine permettant une amélioration de la courbe de périmètre crânien. Il a été perdu de vue et aucun autre patient n'a été rapporté ; par ailleurs aucun déficit en sérine n'a été décrit chez les patients atteints d'un syndrome de Williams-Beuren.

Troubles du métabolisme des glucides

Troubles du métabolisme du galactose

Trois types de déficits enzymatiques sont décrits dans le cadre des troubles du métabolisme du galactose. La

principale source de galactose est représentée par le lait. Un déficit du métabolisme de cet hydrate de carbone s'exprimera de ce fait tôt dans la vie [16].

Galactosémie classique

Cette pathologie, dont l'incidence est estimée à 1/40 000-1/60 000, est liée à un déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase. Les nouveau-nés atteints sont normaux à la naissance. Les premiers symptômes apparaissent à la fin de la première semaine de vie et sont représentés par des difficultés alimentaires, des vomissements, un ictère, une somnolence, une hépatomégalie, des œdèmes et une ascite. Non traitée, l'affection évolue rapidement vers une défaillance hépatocellulaire et rénale avec parfois septicémie à *Escherichia coli*. Une cataracte nucléaire apparaît en quelques jours ou semaines et devient rapidement irréversible. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'accumulation de galactose-1-phosphate érythrocytaire (spot test), sur la démonstration du déficit enzymatique et sur la confirmation des mutations du génome. Le traitement consiste en un régime contrôlé en galactose qui doit être instauré en urgence devant toute suspicion de galactosémie. Si le régime est mis en place précocement, tous les symptômes cliniques disparaissent en quelques jours. Malgré un régime sans galactose au long cours des complications peuvent être observées à type de retard de croissance, atteinte neurologique (retard de langage, dyspraxie, troubles de l'orientation dans l'espace et retard mental modéré) ou hypogonadisme hypergonadotrophique. Un trouble de la galactosylation des glycoprotéines et des glycolipides pourrait être à l'origine de ces complications.

Autres troubles du métabolisme du galactose

Deux formes de déficits en uridine diphosphate galactose-4-épimérase (GALE) existent. Les déficits profonds, extrêmement rares, ont une présentation clinique proche du déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase. Un déficit partiel, plus fréquent, est le plus souvent bénin. Le déficit en galactokinase est aussi extrêmement rare et les symptômes sont beaucoup plus insidieux, sans signes aigus d'intoxication (cataracte nucléaire).

Troubles du métabolisme du fructose

Intolérance héréditaire au fructose (déficit en aldolase B)

Cette pathologie, dont l'incidence est estimée à 1/20 000, est liée à un déficit en aldolase B (fructose-1,6-bisphosphate aldolase) transformant le fructose-1-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et glycéraldéhyde [1]. Cette enzyme intervient également dans la glycolyse et la néoglucogenèse. Le fructose est principalement métabolisé dans le foie, le rein (cortex) et l'intestin grêle. Les patients atteints sont asymptomatiques en l'absence d'ingestion de fructose. L'intensité des symptômes dépend de la précocité et de la quantité de fructose ingérée. Les premiers symptômes, qui apparaissent le plus souvent au moment de la diversification, sont digestifs (nausées, vomissements, anorexie) puis neurologiques (tremblements, léthargie, coma, voire convulsions). Le bilan biologique à ce stade met en évidence une insuffisance hépatocellulaire et une atteinte rénale (tubulopathie proximale). Si le fructose n'est pas exclu de l'alimentation la présentation peut devenir plus chronique, et les patients présentent un retard de croissance, une hépatomégalie témoignant d'une hépatopathie (accompagnée d'un ictère, d'œdèmes, d'ascite, d'une tendance aux saignements) et une atteinte rénale. Le diagnostic peut être plus tardif et suspecté chez un enfant asymptomatique du fait d'une exclusion spontanée et progressive des aliments contenant du fructose (aversion pour les aliments contenant du fructose, pour les bonbons, enfants sans caries). Dès la suspicion du diagnostic le fructose doit être exclu de l'alimentation. Cela constitue en soit un test thérapeutique, entraînant une amélioration clinique et biologique en quelques jours. Seule l'hépatomégalie peut persister quelques mois voire années. Le diagnostic doit ensuite être confirmé par l'étude en biologie moléculaire du gène de l'aldolase B. En l'absence de mutation retrouvée et si la suspicion diagnostique est forte, l'activité enzymatique (sur ponction biopsie hépatique) peut être étudiée.

Le traitement repose sur l'éviction du fructose, du sucrose et du sorbitol. Un traitement symptomatique, avec parfois nécessité d'une prise en charge en réanimation et d'une transfusion de plasma frais congelé, est nécessaire dans le cadre des présentations aiguës. Une supplémentation vitaminique (essentiellement vitamine C et folates) doit être instituée au long cours. Avec un régime bien suivi le pronostic est excellent (croissance staturo-pondérale et développement psychomoteur normaux).

Déficit en fructose-1,6-bisphosphatase

Il s'agit d'un trouble de la néoglucogenèse, de transmission autosomique récessive, dont la fréquence est estimée à 1/350 000. Un déficit de cette enzyme clé de la néoglucogenèse entraîne l'incapacité à produire du glucose à partir de tous les substrats de la néoglucogenèse, y compris le fructose. Dans plus de la moitié des cas la présentation est aiguë, entre le premier et le quatrième jour de vie, et comporte une hyperventilation et une atteinte neurologique (coma, convulsions) secondaires à une acidose métabolique (acidose lactique) et à une hypoglycémie. Dans les présentations plus tardives, il s'agit d'une maladie évoluant par poussées avec l'existence d'épisodes de somnolence, irritabilité, hypotonie, dyspnée et hépatomégalie. Ces épisodes peuvent être déclenchés par une infection ou le jeûne. Ils peuvent aussi être consécutifs à une ingestion importante de fructose. Les patients sont en général asymptomatiques entre les poussées, bien qu'une acidose chronique modérée soit parfois retrouvée. Il n'existe pas d'aversion particulière pour le fructose. Lors des poussées, sur le plan biologique, on note une acidose lactique avec augmentation du rapport lactate sur pyruvate, une hyperalaninémie et une hypoglycémie. Une cétose, bien qu'inconstante, est le plus souvent présente. L'étude en biologie moléculaire du gène de la fructose-1,6-bisphosphatase permet de confirmer le diagnostic. En l'absence de mutation retrouvée, le diagnostic peut être fait par mesure de l'activité enzymatique sur ponction biopsie hépatique, une activité enzymatique normale sur les leucocytes n'excluant pas le diagnostic. Le traitement des épisodes aigus, qui peuvent menacer le pronostic

vital, repose sur l'administration en urgence de glucose et parfois de bicarbonates. Au long cours, la base de la prise en charge consiste à éviter le jeûne, particulièrement durant les épisodes infectieux (recours à des repas fréquents constitués de sucres d'absorption rapide, et parfois à l'aide d'une sonde nasogastrique). Chez les nourrissons des apports contrôlés en fructose, sucrose et sorbitol sont conseillés ainsi qu'un régime modérément hypolipidique et hypoprotidique. Une fois le diagnostic fait et la prise en charge instaurée, le pronostic des enfants atteints est bon. La croissance et le développement psychomoteur sont habituellement normaux, la tolérance au jeûne augmente avec l'âge et les patients adultes peuvent être asymptomatiques.

Glycogénoses

Il s'agit d'un groupe de pathologies affectant la dégradation ou la formation du glycogène. Les glycogénoses se présentent soit par des hypoglycémies (avec épisodes d'atteintes neurologiques aiguës et risques de séquelles) et/ou par l'expression d'un stockage pathologique de glycogène (hépatomégalie) et d'un dysfonctionnement d'organe en résultant (atteinte hépatique, musculaire). Selon le déficit il existe des formes où l'atteinte est uniquement hépatique (glycogénoses type I, IIIb, IV, VI, IX) ou musculaire (glycogénoses type V et VII) et des formes dans lesquelles le foie et le muscle sont atteints (glycogénoses type II, IIIa). Des tableaux d'arthrogrypose sont décrits dans certaines glycogénoses (type IV, VII).

Aciduries organiques « cérébrales »

Acidurie glutarique type 1

L'acidurie glutarique type 1 est une maladie récessive autosomique secondaire à un déficit en glutaryl coenzyme-A déshydrogénase. Son incidence est de 1/50 000 naissances (plus fréquente chez les Amish, les indiens du Canada où elle est estimée à 1/300).

Pathogénie

La glutaryl-CoA déshydrogénase est une enzyme clé mitochondriale intervenant dans le métabolisme du L-tryptophane, de la L-lysine, de la L-hydroxylysine, et permettant la transformation du glutaryl-CoA en crotonyl-CoA. Le 3-hydroxyglutarique acide se comporte comme une neurotoxine entraînant une sur-stimulation du récepteur NMDA et une inhibition du métabolisme énergétique mitochondrial, d'où apparition d'une atteinte neuronale, d'une perturbation de l'homéostasie calcique intracellulaire et d'une augmentation des réactions de peroxydation. La libération de cytokines lors de problèmes infectieux jouerait un rôle déclenchant des crises aiguës.

Tableau clinique [10]

Le début est le plus souvent insidieux avec une macrocéphalie progressive qui s'installe entre 3 et 6 mois ; en effet, le périmètre crânien est normal à la naissance. À ce stade il peut exister une hypotonie modérée, un discret décalage des acquisitions psychomotrices. L'IRM, réalisée alors, montre un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens faisant parler à tort d'« hydrocéphalie externe ». Un aspect d'hématome sous-dural a été rapporté, dans ces cas certains auteurs soulignent le risque de confusion avec un syndrome des enfants secoués, mais le contexte clinique est totalement différent. Le plus souvent le diagnostic est porté en phase aiguë dont l'âge moyen est de 11 mois. Une notion d'infection, de vaccination est souvent retrouvée dans les jours qui précèdent. Le tableau clinique est qualifié de « pseudoencéphalitique », marqué par l'apparition rapide d'une régression motrice, d'un tableau extrapyramidal avec dystonie, opisthotonos, dyskinésie, d'un syndrome pyramidal modéré. Malgré ce tableau moteur le plus souvent sévère, le niveau intellectuel des patients reste le plus souvent préservé. Il existe des formes plus rares : formes chroniques marquées par un syndrome extrapyramidal modéré avec dystonie et souvent associé à un retard mental, et des formes peu symptomatiques souvent découvertes lors d'enquête familiale. L'IRM retrouve une atrophie fronto-temporale avec un élargissement des vallées sylviennes. Il peut exister un aspect de pseudo-kystes arachnoïdiens, d'hématome sous-dural, une atteinte modérée de la substance blanche. La lésion la plus caractéristique est représentée par l'atteinte des noyaux gris centraux, du putamen principalement.

Moyens diagnostiques

Le diagnostic est évoqué devant la présence d'acide glutarique, de 3OH-glutarique sur la chromatographie des acides organiques dans les urines. Il faut savoir que parfois l'excrétion est très faible, voire absente. Le profil des acylcarnitines prend alors toute sa valeur en montrant un pic de glutaryl-carnitine. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique dans les fibroblastes avec une activité résiduelle inférieure à 10-15 p. 100. L'étude en biologie moléculaire permet de retrouver des mutations du gène *R402W* (chromosome 19p13.2).

Moyens thérapeutiques

Le traitement a pour objectif de prévenir les crises aiguës [12]. Un régime hypoprotidique (1 g/kg) peut être proposé avec une restriction portant sur la lysine et le tryptophane. L'apport d'une mixture d'acides aminés spécifiques peut être utile. Après 6 ans, le risque de crises aiguës paraît diminué, la restriction de lysine et tryptophane n'est plus nécessaire mais la poursuite du régime hypoprotidique est conseillée. L'apport de L-carnitine PO est conseillé pour prévenir un déficit secondaire en carnitine (100 mg/kg), ainsi que celui de riboflavine, cofacteur de la glutaryl-CoA déshydrogénase à la dose de 100 à 200 mg/j. Le traitement d'urgence consiste en un arrêt des protéines, une perfusion glucidolipidique, l'utilisation de L-carnitine IV et d'une mixture d'acides aminés spécifiques. Le traitement de la dystonie reste difficile malgré l'utilisation de baclofène PO, IV, Artane®, Xenazine®, diazépines, vigabatrin. Dans quelques cas très sévères et réfractaires au traitement médicamenteux, une stimulation pallidale a pu être proposée avec des résultats variables. La prévention des crises aiguës reste essentielle, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Bien que les lésions neurologiques paraissent fixées, une dégradation

neurologique progressive est souvent observée, même en l'absence de crises aiguës. Le décès peut survenir au cours d'une crise aiguë avec grand syndrome dystonique.

Déficit en L-2-hydroxyglutarique déshydrogénase

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique. Le début est insidieux marqué par un retard psychomoteur modéré, une macrocéphalie, une ataxie progressive, une dysarthrie, un retard mental, une épilepsie parfois sévère. L'évolution est lente, évoquant une encéphalopathie congénitale dite « fixée ». Il n'y a ni épisodes de décompensation, ni atteinte viscérale. L'association à des tumeurs malignes cérébrales (médulloblastome, astrocytome, etc.) a été rapportée. L'IRM retrouve un aspect caractéristique avec atteinte de la substance blanche sous-corticale des fibres en U, des noyaux dentelés cérébelleux, du pallidum externe [18]. Au point de vue neuropathologique, il existe une spongiose et une cavitation kystique de la substance blanche sous-corticale, une gliose et une spongiose des noyaux dentelés, une perte cellulaire dans le pallidum. L'accumulation de L-2OH-glutarique serait responsable de la vacuolisation observée. L'interaction avec le GABA entraîne une altération de la protéine basique de la myéline.

Le diagnostic est porté devant l'élévation du L-2OH-glutarique dans le sang, le LCR, les urines. Une étude en biologie moléculaire est possible avec recherche de mutations du gène codant la L-2-hydroxyglutarique déshydrogénase (14q22).

Acidurie D-2-hydroxyglutarique ou déficit en D-2-hydroxyglutarique déshydrogénase

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique. Au niveau pathogénique, le D-2-hydroxyglutarate est structurellement proche du glutamate (acide aminé excitateur). On retrouve des lésions cellulaires de type excitotoxique au niveau des cultures neuronales par activation du récepteur NMDA, une perturbation de l'homéostasie du calcium intracellulaire avec réaction de peroxydation, une diminution du complexe V (ATP synthase) de la chaîne respiratoire mitochondriale. Deux formes cliniques sont rapportées :

– une encéphalopathie épileptique à début précoce avec dysmorphie faciale, élargissement de l'ensellure nasale, anomalies des oreilles, alopécie, anomalies de la pigmentation, épilepsie, retard psychomoteur. Des épisodes de vomissements, d'apnées, un stridor sont décrits ainsi qu'une cardiomyopathie avec une myopathie. Il peut exister des anomalies vasculaires à type d'hématome sous-dural, d'anévrysmes des artères cérébrales ;

– une forme moins sévère de début plus tardif avec retard mental, hypotonie, et macrocéphalie. L'IRM retrouve une dilatation ventriculaire, des kystes sous-épendymaires, un retard de myélinisation, des anomalies de la substance blanche, des zones d'ischémie et d'œdème, un hématome sous-dural.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une élévation du 2-hydroxyglutarique dans les urines, le plasma, le LCR, le liquide amniotique (diagnostic prénatal). Le dosage enzymatique dans les fibroblastes est difficile. L'étude en biologie moléculaire permet de rechercher des mutations dans le gène.

Acidurie 4-hydroxybutyrique ou déficit en succinique semi-aldéhyde déshydrogénase (SSADH) [6]

Il s'agit d'une pathologie récessive autosomique. Le début est variable. Il existe une forme néonatale avec prématurité fréquente, léthargie, difficultés de succion, difficultés respiratoires, hypoglycémie, et une forme à début plus progressif avec retard psychomoteur, mutisme, troubles du comportement, hallucinations, hypotonie, mouvements choréiques, macrocéphalie, apraxie oculomotrice, ataxie non évolutive. Il n'y a pas d'atteinte viscérale, pas d'accès de décompensation. L'IRM retrouve une atteinte du pallidum et de la substance blanche sous-corticale, et des noyaux dentelés. La SRM peut mettre en évidence une élévation du GABA et du 4-hydroxybutyrate dans la substance blanche et le cortex. Le PET peut mettre en évidence un hypométabolisme cérébelleux. Le diagnostic est porté devant l'augmentation de l'acide 4-hydroxybutyrique dans le sang, les urines, le LCR. Il existe une acidurie dicarboxylique (acide adipique) qui peut orienter à tort vers un déficit de la bêta-oxydation, présence d'acide D-2OH-glutarique. Le dosage enzymatique de la SSADH est possible sur lymphocytes et fibroblastes. La recherche de mutations est possible.

Un traitement par vigabatrin a été proposé à forte dose, inhibant la GABA-transaminase d'où diminution de la formation du 4-succinique semi-aldéhyde et du 4-OH-butyrique, mais une aggravation neurologique peut apparaître. La dose conseillée est de 25 mg/kg. La lamotrigine peut être utilisée car elle inhibe la libération de glutamate. Le valproate est contre-indiqué car il inhibe l'activité résiduelle SSADH.

Acidurie éthylmalonique

La protéine ETHE1 joue un rôle important dans l'homéostasie mitochondriale et du métabolisme énergétique ; sa fonction exacte est inconnue. La bêta-oxydation est normale. Il peut exister un déficit secondaire de la chaîne respiratoire mitochondriale (Cox). Cliniquement sont présents un retard psychomoteur, une acrocyanose orthostatique, des pétéchies, une diarrhée chronique, une épilepsie, une microcéphalie [9]. Le décès est souvent précoce. L'IRM retrouve une atteinte des noyaux gris, une atrophie frontale ; une malformation de type Chiari I est possible. Il existe une acidose lactique, une acidurie éthylmalonique et méthylsuccinique différente d'un déficit de la bêta-oxydation (SCAD, *short chain acyl CoA deshydrogenase*) et d'un déficit en Cox mitochondriale.

Maladie de Canavan

Du point de vue neuropathologique, on observe une vacuolisation des couches profondes du cortex, de la substance blanche sous-corticale avec atteinte des fibres en U sous-corticales, une dégénérescence spongieuse de la substance blanche avec démyélinisation du tronc cérébral, du cervelet, de la moelle épinière. La maladie de Canavan est secondaire à un déficit en asparto-

acylase (ASPA), enzyme qui permet l'hydrolyse du N-acétylaspartate (NAA) en L-aspartate et acétate. Le NAA est uniquement cérébral et est considéré comme un « marqueur neuronal ». L'ASPA est localisée au niveau des oligodendrocytes précurseurs de la myéline et a également une expression rénale. Un excès de NAA secondaire au déficit en ASPA entraîne une dysrégulation osmotique, d'où une accumulation hydrique dans les oligodendrocytes et dégénérescence spongieuse de la substance blanche [15].

Cliniquement il est décrit :

– une forme classique (infantile) avec un début entre 3 et 6 mois, une macrocéphalie progressive, une hypotonie, une mauvaise tenue de tête, une épilepsie après 2 ans, une atrophie optique, des difficultés de déglutition, une absence d'acquisitions motrices, une spasticité progressive et un décès dans la 1re ou 2e décennie ;

– une forme congénitale très sévère avec un début dans les premières semaines de vie et aggravation rapide ;

– une forme juvénile beaucoup plus rare avec un développement normal jusqu'à 4-5 ans, puis une dégradation progressive.

L'IRM retrouve une atteinte diffuse symétrique de la substance blanche avec une atteinte des fibres sous-corticales en U, un corps calleux relativement préservé, une atrophie progressive avec une dilatation ventriculaire. La SRM met en évidence une augmentation caractéristique du pic de NAA. Il existe une augmentation du taux de NAA dans les urines supérieur à 50 fois la normale, le taux de NAA dans le sang et le LCR est supérieur à 3 fois la normale. Le déficit en aspartoacylase est retrouvé uniquement dans les fibroblastes. L'étude en biologie moléculaire permet de mettre en évidence la mutation A350E retrouvée dans la population générale. Les mutations 285A et Y231X représentent 98 p. 100 des mutations dans la population juive ashkénaze avec une fréquence des hétérozygotes de 1/40 à 1/60 permettant un dépistage des porteurs. Il semble exister une relation génotype-phénotype avec les mutations E285A et Y231X dans les formes classiques sévères, la mutation A305E dans les formes classiques et modérées, la mutation D249V dans les formes sévères. Le traitement est avant tout symptomatique. Certains auteurs ont proposé un traitement diététique potentiel avec supplémentation en acétate sans résultats très probants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. J Med Genet, 1998, *35* : 353-365.
2. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. Mol Genet Metab, 2009, *96* : 158-163.
3. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders : diagnosis, pathophysiology and therapy. Adv Pediatr, 1996, *43* : 127-170.
4. de Koning TJ, Klomp LWJ. Serine-deficiency syndromes. Curr Opin Neurol, 2004, *17* : 194-204.
5. Feillet F. Phenylcétonurie. Presse Med, 2006, *35* : 502-508.
6. Gordon N. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH) (4-hydroxybutyric aciduria, gamma-hydroxybutiric aciduria). Eur J Paediatr Neurol, 2004, *8* : 261-265.
7. Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. Mol Genet Metab, 2004, *81 (Suppl. 1)* : S58-62.
8. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 865-879.
9. Heberle LC, Tawari AA, Ramadan DG et al. Ethylmalonic encephalopathy-report of two cases. Brain Dev, 2006, *28* : 329-331.
10. Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al. Glutaryl-Coenzyme A deshydrogenase deficiency : a distinct encephalopathy. Pediatrics, 1991, *88* : 1194-1203.
11. Jaeken J, Detheux M, Van Maldergem L et al. 3-Phosphogkycerate deshydrogenase deficiency : an inborn error of serine biosynthesis. Arch Dis Child, 1996, *74* : 542-545.
12. Kolker S, Christensen E, Leonard JV et al. Guideline for the diagnosis and management of Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 5-22.
13. Leonard JV. Disorders of the urea cycle and related disorders. *In* : J Fernandes, JM Saudubray, G Van den Berghe, JH Walter. Inborn metabolic disease. Heidelberg, Springer, 2006 : 263-272.
14. Levy HL, Ghavanni M. Maternal phenylketonuria : a metabolic teratogen. Teratology, 1996, *53* : 176-848.
15. Madhavarao CN, Arun P, Moffett JR et al. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, *102* : 5221-5226.
16. Segal S. Komrower Lecture. Galactosaemia today : the enigma and the challenge. J Inherit Metab Dis, 1998, *21* : 455-471.
17. Sener RN. Maple syrup urine disease : diffusion MRI and proton MR spectroscopy findings. Comput Med Imaging Graph, 2007, *31* : 106-110.
18. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria : pattern of MR imaging abnormalities in 56 patients. Radiology, 2009, *251* : 856-865.
19. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias/acidemias. *In* : J Fernandes, JM Saudubray, G Van den Berghe, JH Walter. Inborn metabolic diseases. Heidelberg, Springer, 2006 : 245-251.

INTRODUCTION AUX MALADIES LYSOSOMALES

C. CAILLAUD

Les maladies lysosomales constituent un groupe d'une quarantaine d'affections héréditaires du métabolisme, dues chacune au déficit d'une, voire plusieurs enzymes intervenant dans le catabolisme intracellulaire. En l'absence de ces enzymes, il existe une accumulation de substrats spécifiques dans différents tissus entraînant leur dysfonctionnement d'où leur nom de maladies de surcharge [10]. Bien qu'individuellement rares (de 1/40 000 à quelques cas), ces affections ont une prévalence globale de 1/6-8 000 naissances [9]. Leur mode de transmission est majoritairement récessif autosomique, à l'exception des maladies de Fabry, de Hunter et de Danon (récessives liées à l'X).

Ces maladies sont habituellement classées en fonction du type de substrat accumulé. Ainsi, on distingue les sphingolipidoses (lipides complexes), les mucopolysaccharidoses (sucres complexes), les glycoprotéinoses ou oligosaccharidoses et la glycogénose de type II (seule glycogénose d'origine lysosomale). Elles peuvent également être différenciées par leur mécanisme de survenue (Figure 18-1) [4]. La grande majorité d'entre elles sont

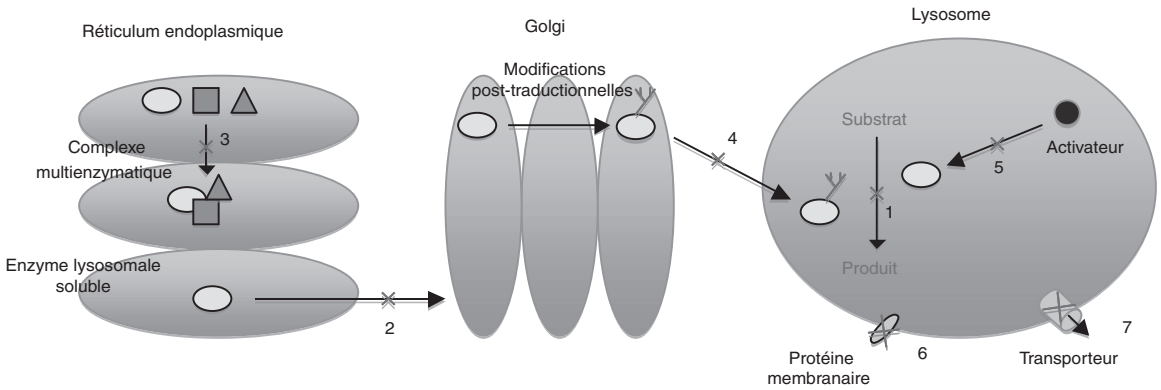


FIGURE 18-1. – Principaux mécanismes des maladies lysosomales (d'après [4]). La plupart des maladies lysosomales sont dues au déficit d'une enzyme unique entraînant une accumulation de substrats non dégradés (1). Il peut s'agir soit d'une absence totale d'enzyme, soit d'une enzyme mal conformée séquestrée dans le réticulum endoplasmique (2). Certaines affections sont caractérisées par le déficit de plusieurs enzymes résultant soit d'une incapacité à former un complexe multienzymatique (galactosialidose) (3), soit de l'anomalie d'une modification post-traductionnelle de certaines enzymes (maladie d'Austin, mucolipidose) (4). Dans le cas de la mucolipidose, les enzymes lysosomales ne sont plus ciblées vers le lysosome (absence du signal mannose-6-phosphate) et sont donc relarguées dans les milieux extracellulaires. D'autres maladies lysosomales peuvent être dues à des défauts portant sur une protéine activatrice indispensable au fonctionnement de l'enzyme (déficit en saposines) (5) ou sur une protéine de la membrane du lysosome (maladie de Danon) (6) ou sur un transporteur (cystinose) (7).

dues au déficit d'une enzyme lysosomale. Plus rarement, l'anomalie peut résulter de l'absence d'un activateur ou d'un cofacteur indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme : saposine B pour l'arylsulfatase A, saposine C pour la glucocérébrosidase, protéine activatrice du GM2 pour l'hexosaminidase, protéine protectrice pour la bêta-galactosidase et la neuraminidase. D'autre part, certaines affections sont dues au déficit d'une protéine de transport de la membrane lysosomale, comme la cystinose ou la maladie de surcharge en acide sialique libre. La maladie d'Austin et la mucolipidose de type II/III résultent quant à elles d'une anomalie de modification post-traductionnelle entraînant plusieurs déficits enzymatiques. Enfin, certaines maladies lysosomales comme la maladie de Niemann-Pick de type C [10] ou les céroïde-lipofuscinoses [8] impliquent des protéines endolysosomales jouant un rôle (encore incomplètement décrypté) dans le transport vésiculaire.

Les maladies lysosomales sont caractérisées par une très grande hétérogénéité à la fois clinique et génétique. Ainsi, certaines affections cliniquement identiques peuvent être causées par des gènes différents. C'est le cas par exemple des maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff ou des maladies de Sanfilippo de type A, B, C ou D. À l'inverse, certains tableaux cliniques apparemment différents peuvent être dus à des anomalies d'un même gène, comme la gangliosidose à GM1 et la maladie de Morquio de type B. Par ailleurs, la plupart de ces affections se présentent sous plusieurs formes cliniques en fonction de l'âge de début des signes : forme infantile, juvénile, adulte, parfois même fœtale. Cela est le résultat de la grande diversité des anomalies géniques responsables entraînant soit une absence totale d'enzyme, soit la présence d'une enzyme en quantité très diminuée mais suffisante pour retarder l'apparition des premiers signes.

Le diagnostic des maladies lysosomales s'appuie en premier lieu sur la présomption clinique. Plusieurs grands tableaux peuvent être distingués, sachant qu'à l'intérieur d'entre eux existe une assez grande diversité de phénotypes. Les sphingolipidoses se caractérisent généralement par un tableau neurologique, pouvant débuter dès les premiers mois (maladie de Tay-Sachs) ou les premières années de vie (leucodystrophie métachromatique) par un retard psychomoteur progressif et évoluer vers le décès en quelques années. Quelques autres maladies de ce groupe peuvent être individualisées par une atteinte prédominante du système réticuloendothélial : ce sont les maladies de Gaucher, de Niemann-Pick et de Fabry. Les mucopolysaccharidoses et les glycoprotéinoses sont pour leur part des maladies à expression principalement viscérale, même si certaines d'entre elles s'accompagnent d'un retard mental. Les signes majeurs sont la dysmorphie faciale, l'organomégalie, la petite taille et la dysostose multiple. La glycogénose de type II (appelée maladie de Pompe dans sa forme infantile) est une maladie musculaire, rapidement mortelle chez l'enfant par défaillance cardiorespiratoire, plus lentement progressive chez l'adulte présentant une myopathie des ceintures, parfois associée à une atteinte respiratoire.

Le diagnostic biologique des maladies lysosomales peut être réalisé par deux types de tests. La recherche d'une accumulation de substrats dans les urines à une valeur d'orientation, notamment dans le cas des mucopolysaccharidoses ou des glycoprotéinoses. Cependant, le diagnostic définitif ne pourra être apporté que par le dosage de l'enzyme déficiente sur leucocytes ou fibroblastes en culture, cela à l'aide de substrats artificiels couplés généralement à des composés fluorescents. Il existe des pièges diagnostiques qu'il faut savoir éviter et qui sont généralement le fait de maladies ayant un mécanisme particulier. Ainsi, si la plupart des maladies

lysosomales sont dues à un déficit enzymatique unique, certaines d'entre elles peuvent résulter de déficits multiples : double déficit dans la galactosialidose, déficit de l'ensemble des sulfatases dans la maladie d'Austin, déficit de la plupart des enzymes lysosomales dans la mucolipidose de type II/III. Il est à noter que dans cette dernière maladie, l'anomalie consiste en une absence de ciblage des enzymes lysosomales vers leur lieu d'action, le lysosome, et s'accompagne donc d'un relargage des enzymes dans le sérum et d'une élévation paradoxale des activités enzymatiques sériques. Un autre piège diagnostique peut être dû à l'existence d'un pseudodéficit, c'est-à-dire une activité enzymatique très abaissée, mais ne s'associant à aucune pathologie [11]. C'est notamment le cas du pseudodéficit en arylsulfatase A qui est très commun dans la population générale (10-15 p. 100) et dont le dépistage est indispensable afin d'éviter toute erreur préjudiciable au conseil génétique de la famille.

La plupart des gènes impliqués dans les maladies lysosomales ont maintenant été clonés, ce qui permet la caractérisation des mutations responsables de ces maladies chez les patients qui en sont atteints [5]. Ces études ne sont jamais réalisées en première intention, sauf pour quelques affections dont le diagnostic ne peut se faire par enzymologie (protéines membranaires). Il s'agit notamment de certaines formes de céroïde-lipofuscinoses, de la maladie de Niemann-Pick de type C, de la maladie de Danon (anomalie de la protéine lamp 2 présente à la membrane du lysosome) et des très rares déficits en activateurs. Pour les autres maladies, l'étude moléculaire n'est pas indispensable au diagnostic, ce d'autant qu'il existe une très grande hétérogénéité des anomalies possibles (mutations privées), dont certaines sont des mutations ponctuelles dont le caractère pathogène n'est pas toujours aisé à démontrer. Cependant, la mise en évidence des mutations est la méthode de choix pour le dépistage intrafamilial des femmes conductrices dans les maladies liées à l'X (maladie de Fabry, etc.). Par ailleurs, certaines mutations communes peuvent avoir un intérêt pronostique et méritent dès lors d'être recherchées. C'est notamment le cas des mutations L444P et N370S fréquentes dans la maladie de Gaucher et dont l'une est sévère et l'autre plutôt bénigne [6]. La recherche de la mutation N370S chez les enfants atteints de cette affection permet de définir avec certitude s'ils auront une atteinte neurologique ou non, ce qui orientera les décisions thérapeutiques. Enfin, l'étude des mutations est un préalable indispensable à la mise en œuvre future d'un éventuel diagnostic préimplantatoire, qui est de plus en plus demandé par les couples à risque ne souhaitant pas avoir recours à l'interruption médicale de grossesse.

À côté de ces avancées diagnostiques, de nombreux progrès ont été obtenus au cours des dernières années dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies lysosomales. Si la conséquence immédiate du déficit enzymatique est l'accumulation intralysosomale de composés non métabolisés, l'étendue et la diversité des symptômes cliniques observés chez les sujets atteints indiquent que de nombreuses voies biochimiques et cellulaires sont activées. Il en résulte une cascade d'événements pathogènes responsables au final de dégâts cellulaires irréversibles [13]. Les différents mécanismes impliqués (inflammation, autophagie, etc.) commencent à être décryptés pour chacune des maladies [3, 12] grâce à l'utilisation de modèles animaux créés par invalidation des gènes correspondants (souris *knock-out*) [2]. Les nombreux travaux actuellement réalisés dans ce domaine amènent à considérer le lysosome non plus comme un organite inerte, mais à l'inverse comme une plaque tournante au sein de la cellule jouant un rôle actif dans différents mécanismes (transduction de signal, expression des gènes, etc.) participant à l'homéostasie cellulaire.

Les progrès récents dans la connaissance des mécanismes des maladies lysosomales ainsi que la disponibilité de modèles animaux pertinents ont ouvert la voie au développement de thérapies pour ces affections. L'une des méthodes les plus anciennement utilisées est la greffe de moelle osseuse, qui a démontré une certaine efficacité notamment dans la mucopolysaccharidose de type I [7]. Plus récemment, des thérapies substitutives par enzyme recombinante se sont développées pour les maladies de Gaucher, de Fabry, de Pompe et les mucopolysaccharidoses de type I, II et VI, ainsi que des approches utilisant des inhibiteurs de la biosynthèse des substrats [1]. D'autres stratégies thérapeutiques sont actuellement en développement utilisant soit des thérapies moléculaires (molécules chaperones, etc.), soit la thérapie génique dont l'avantage pourrait être d'apporter une correction à long terme, mais dont l'efficacité et la sécurité chez l'homme doivent encore être démontrées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders : enzyme replacement, small molecules and gene therapy. Hum Genet, 2007, *121* : 1-22.
2. Ellinwood NM, Vite CH, Haskins ME. Gene therapy for lysosomal storage diseases : the lessons and promise of animal models. J Gene Med, 2004, *6* : 481-506.
3. Fukuda T, Ewan L, Bauer M et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. Ann Neurol, 2006, *59* : 700-708.
4. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, *5* : 554-565.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. Biochim Biophys Acta, 1995, *1270* : 103-136.
6. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet, 2008, *372* : 1263-1271.
7. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. Lancet, 1995, *345* : 1398-1402.
8. Jalanko A, Braulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Biochim Biophys Acta, 2009, *1793* : 697-709.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA, 1999, *281* : 249-254.
10. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D et al. The Metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2001, Vol III : 3371-3894.
11. Thomas GH. « Pseudodeficiencies » of lysosomal hydrolases. Am J Hum Genet, 1994, *54* : 934-940.
12. Wada R, Tifft CJ, Proia RL. Microglial activation precedes acute neurodegeneration in Sandhoff disease and is suppressed by bone marrow transplantation. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, *97* : 10954-10959.
13. Walkley SU. Cellular pathology of lysosomal disease. Brain Pathol, 1998, *8* : 175-193.

MALADIE DE KRABBE

B. CHABROL

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique liée à un déficit en galactosylcéramidase, dont la forme infantile précoce est la plus fréquente (plus de 85 p. 100 des cas), les formes tardives (juvéniles ou de l'adulte) étant plus rares. On estime l'incidence à 1/150 000 naissances en France.

Aspects pathogéniques et génétiques

Le déficit en galactocérébrosidase entraîne non seulement une accumulation de galactosylcéramide dans les cellules globoïdes caractéristiques de la maladie et qui correspondent à des macrophages multinucléés dérivés de la microglie, situés dans les lésions de démyélinisation de la substance blanche, mais également l'accumulation d'un métabolite toxique : la galactosphingosine ou sphingosine dans les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. La psychosine est un composé responsable d'apoptose et joue un rôle majeur dans la pathogénie de la maladie. Elle est responsable de la destruction massive des oligodendrocytes caractéristiques de la forme infantile précoce et de l'arrêt de la myélinisation [6, 9].

Le gène est localise en 14q31. Une forme particulière a été rapportée par déficit en saposine (SAP-A), protéine qui joue le rôle d'activateur de la galactosylcéramidase et donc nécessaire à la dégradation de galactosylcéramide [7].

Aspects cliniques [8, 9]

Forme infantile précoce

Elle représente 85 à 90 p. 100 des cas. L'âge de début moyen se situe vers 4 mois (entre 1 et 7 mois généralement).

Le phénotype clinique en est assez stéréotypé. Trois stades peuvent être différenciés.

Le stade I où, en quelques semaines ou mois (entre 3 et 8 mois) après la naissance alors que le développement psychomoteur semblait normal, l'enfant devient irritable. Il présente une hyperesthésie cutanée, des épisodes fébriles inexpliqués, des contractions des membres inférieurs, une hypersensibilité au bruit, au toucher, aux stimuli visuels. Des pleurs fréquents sont notés, faisant errer le diagnostic, ces pleurs étant le plus souvent mis sur le compte de manifestations abdominales à type de coliques du nourrisson. Un retard ou une régression du développement psychomoteur est constaté. Des difficultés alimentaires et des vomissements sont fréquents. Il peut exister des crises convulsives comme manifestation initiale.

Le stade II est caractérisé par une évolution rapide marquée par une hypertonie sévère des quatre membres, une hyperréflexie, un tonus axial en hyperextension, une perte du contact.

Le stade III est rapide, quelques semaines ou mois. L'enfant ne semble plus avoir de contact, une hypertonie permanente est fréquente. La survie dépasse rarement dans cette forme l'âge de 2 ou 3 ans. Des formes à début très précoce dès 7 jours de vie, évolution très rapide et décès précoce, ont été décrites [5].

Forme infantile tardive

Dans cette forme tardive (de 6 mois à 3 ans), le développement initial est normal, puis apparaissent progressivement entre 6 mois et 3 ans une irritabilité, une régression psychomotrice, une ataxie. L'évolution de cette forme est progressive avec état grabataire et mise en jeu du pronostic vital plus ou moins rapidement.

Forme juvénile

Son début se situe entre 3 et 8 ans. Les enfants présentent une perte rapide de la vision puis un déficit moteur sous forme d'hémiparésie, d'ataxie, une régression psychomotrice. L'enfant devient irritable, il présente une ataxie avec des trouble de la marche, le langage devient de plus en plus difficile jusqu'à aboutir à la perte totale. Quelque mois à quelques années plus tard s'observe une détérioration neurologique avec perte de toute autonomie, difficultés alimentaires nécessitant la pose d'une gastrotomie, apparition d'un syndrome pyramidal, d'une neuropathie périphérique et d'une détérioration intellectuelle. À cet âge, il a été rapporté des cas d'évolution très rapide, ayant fait évoquer initialement une encéphalite aiguë disséminée.

Formes adultes

Elles ont été rapportées avec un début avant l'âge de 50 ans sous forme d'une paraparésie spastique progressive avec une démyélinisation segmentaire, mais aussi de neuropathie par bloc moteur [2] ou de neuropathie avec hypomyélinisation. Lors des ces atteintes périphériques, l'IRM cérébrale peut être normale ou montrer une atteinte très discrète de la substance blanche. Des tableaux associant une atrophie optique, une ataxie, des tremblements, une dystonie et une démence ont également été rapportés, une neuropathie périphérique est retrouvée dans 50 p. 100 des cas. En cas d'atteinte centrale, l'IRM met en évidence une atteinte sévère de la substance blanche. Quelques patients adultes ont une durée de vie normale.

Moyens diagnostiques

Éléments d'orientation

Les vitesses de conduction nerveuse sont abaissées dans les formes infantiles et juvéniles, mais elles peuvent être normales dans la forme adulte.

L'IRM cérébrale met en évidence des zones de démyélinisation sous forme d'hypersignaux [3]. Ces hypersignaux peuvent être localisés au niveau des fibres corticospinales uniquement. Un aspect d'élargissement des nerfs optiques a été rapporté [4]. Le scanner peut mettre en évidence des calcifications au niveau du thalamus, des noyaux gris et de la substance blanche périventriculaire. La protéinorachie est augmentée (1 g/l) surtout dans la forme infantile précoce.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic est confirmé par l'étude de l'activité enzymatique dans les leucocytes et/ou les fibroblastes qui retrouvent une activité effondrée.

Aspects thérapeutiques

Le traitement est avant tout symptomatique visant à prendre en charge les douleurs neuropathiques, la spasticité, les problèmes nutritionnels, etc. (*voir* chapitre 20, p. 783, 785, 802, 804, 805).

Des greffes de cellules de sang de cordon ont été proposées en période néonatale présymptomatique (cas familiaux diagnostiqués en anténatal ou à la naissance). Les résultats à court terme montraient une certaine efficacité [1], mais un suivi à plus long terme est nécessaire. En revanche l'utilisation de ce type de traitement chez les enfants symptomatiques n'est suivi d'aucune amélioration clinique il ne doit pas être utilisé dans cette forme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM et al. Transplantation of umbilical-cordblood in babies with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med, 2005, *352* : 2069-2081.
2. Henderson RD, MacMillan JC, Bradfield JM. Adult onset Krabbe diseases may mimic motor neurone disease. J Clin Neurosci, 2003, *10* : 638-639.
3. Loes DJ, Peters C, Krivit W. Globoid cell leukodystrophy : distinguishing early-onset from late-onset diseases using a brain MR imaging scoring method. Am J Neuroradiol, 1999, *20* : 316-323.
4. Nagar VA, Ursekar MA, Krishnan P et al. Krabbe disease : unusual MRI findings. Pediatr Radiol, 2006, *36* : 61-64.
5. Sahai I, Baris H, Kimonis V et al. Krabbe disease : severe neonatal presentation with a family history of multiple sclerosis. J Child Neurol, 2005, *20* : 826-828.
6. Sakai N. Pathogenesis of leukodystrophy for Krabbe disease : Molecular mechanism and clinical treatment. Brain Dev, 2009, *31* : 485-487.
7. Spiegel R, Bach G, Sury V et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe diseases. First report of saposin A deficiency in humans. Mol Genet Metab, 2005, *84* : 160-166.
8. Susuki K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease) Update. J Child Neurol, 2003, *18* : 595-603.
9. Vanier MT. Disorders of sphingolipid metabolism. *In* : J Fernandes, JM Saudubray, G Van den Berghe, JH Walter. Inborn metabolic diseases : diagnosis and treatment, 4th ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2006 : 479-493.

LEUCODYSTROPHIE MÉTACHROMATIQUE

C. SEVIN

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire causée par le déficit d'une enzyme appelée arylsulfatase A (ARSA ; EC3.A.6.8) [10], exceptionnellement par le défaut de son « activateur », la saposine B (SapB). La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif avec une incidence comprise entre 1/40 000 et 1/170 000 selon l'origine géographique. En France, elle touche 1/45 000 garçon ou fille. Le déficit de l'ARSA entraîne une accumulation intra-lysosomale de sphingolipides contenant un groupement 3-O-sulfogalactosyl, en particulier le galactosylcéramide-3-O-sulfate (sulfatide). Les sulfatides représentent un des lipides majeurs de la myéline, leur accumulation intéresse donc principalement les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. Cependant, la surcharge est également retrouvée dans les neurones et les cellules gliales. L'accumulation de sulfatides est directement ou indirectement responsable d'une démyélinisation du système nerveux central et du système nerveux périphérique ; elle n'a aucune conséquence fonctionnelle dans les autres tissus ou elle est retrouvée (rein, foie, vésicule biliaire, pancréas, testicules, cortex surrénalien).

La LDM est une maladie létale, aucun traitement n'étant actuellement disponible, sauf dans les formes qui se révèlent tardivement (forme juvénile et forme adulte) où la greffe allogénique de moelle osseuse peut avoir une efficacité si elle est réalisée à un stade précoce de la maladie.

Manifestations cliniques

Il est habituel de décrire trois formes cliniques de LDM selon l'âge de début des premiers symptômes [10].

Formes infantiles tardives

Les plus fréquentes (60 p. 100 des cas) et les plus rapidement évolutives, elles débutent entre 1 et 2 ans et se traduisent d'abord par des troubles moteurs. Les premiers signes sont une stagnation du développement moteur normal chez des enfants qui ont acquis la position assise, peuvent se mettre debout, mais n'ont pas encore acquis la marche : la position debout devient de plus en plus difficile, marquée par une hypotonie du tronc et des membres inférieurs et une ataxie. Chez les enfants qui ont appris à marcher, on n'observe aucune progression de la qualité de la marche, de sa rapidité et très rapidement l'enfant a besoin d'une aide pour se déplacer puis se mettre debout. Il est très fréquent que les parents consultent à ce stade pour un trouble de la marche de leur enfant, et que le diagnostic correct ne soit pas fait.

La découverte d'un syndrome pyramidal, même discret, d'une diminution voire d'une abolition des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs témoignant d'une neuropathie périphérique doit permettre d'orienter le diagnostic.

Après une période d'aggravation lente de 3 à 6 mois, on assiste généralement à une dégradation motrice et intellectuelle très rapide en quelques mois : la marche, la station debout, la station assise deviennent très rapidement impossibles. S'y associent une régression des fonctions cognitives (langage et attention visuelle) et, très rapidement, une tétraparésie spastique avec hypertonie douloureuse des deux membres inférieurs et une hypotonie majeure du tronc avec une composante athétoïde. L'enfant devient rapidement apathique, replié dans son monde et de moins en moins communicatif. La maladie évolue vers un état grabataire avec quadriplégie, un contact très pauvre, des accès d'hypertonie et de dystonie. Des crises convulsives peuvent également apparaître. Le décès survient en moyenne de 2 à 6 ans après le début des premiers symptômes. Une survie plus prolongée n'est pas inhabituelle aujourd'hui, conséquence des moyens palliatifs simples qui améliorent significativement la qualité de vie des enfants.

Forme juvénile

Plus rare (30 p. 100 des cas), elle débute habituellement entre 4 et 12 ans. Les premiers symptômes sont une

dégradation des fonctions cognitives qui n'est le plus souvent mise en évidence que lorsque l'enfant est déjà scolarisé et a appris à lire et à écrire. Celle-ci est rapidement suivie par des troubles moteurs reflétant l'existence d'un syndrome pyramidal et d'une ataxie cérébelleuse statique et cinétique. L'aggravation cognitive et motrice se fait de manière plus lente que dans les formes infantiles sur une période de 2 à 3 ans, avec apparition de signes pyramidaux, d'une choréoathétose, de mouvements dystoniques et parfois de crises convulsives. Entre 4 et 6 ans, ce sont souvent les troubles moteurs qui attirent d'abord l'attention, l'atteinte cognitive étant sous-estimée. Par contre, entre 6 et 12 ans, les troubles cognitifs sont souvent le premier motif de consultation à cause des difficultés scolaires qu'ils entraînent très rapidement.

L'évolution vers un état grabataire avec tétraparésie et contact très pauvre se fait en 2 à 4 ans, le décès survenant en moyenne 5 à 10 ans après. Comme pour les formes infantiles, la durée de vie peut être beaucoup plus prolongée.

Formes de l'adulte

Plus rares, elles débutent entre 15 et 60 ans avec deux présentations cliniques différentes. Une première forme « motrice » ressemble beaucoup à la forme juvénile avec dans un premier temps l'apparition de troubles cognitifs modérés rapidement suivis de troubles moteurs en rapport avec une paraparésie spastique et un syndrome cérébelleux. Une deuxième forme « psychiatrique » se traduit surtout par des troubles cognitifs et du comportement sans autre signe moteur évident au début. Ces patients présentent souvent un état psychotique avec hallucinations qui fait parfois porter le diagnostic de schizophrénie. Les troubles moteurs n'apparaissent parfois que quelques années plus tard. L'évolution des formes adultes est beaucoup plus lente et très variable, expliquant des délais au diagnostic qui varient parfois de 2 à 10 ans. Après une première phase d'évolution lente, la maladie progresse rapidement vers un état grabataire avec tétraparésie, dystonie et perte de toutes les fonctions cognitives.

La survenue d'une épilepsie est fréquente dans les formes juvéniles (50 p. 100) et infantiles (25 p. 100), elle est rare chez l'adulte [10].

Il existe des formes intermédiaires entre les formes infantiles et les formes juvéniles et de la même façon entre les formes juvéniles et les formes adultes. Certaines formes infantiles se révèlent après l'âge de 2 ans par des troubles moteurs avec essentiellement sur le plan clinique une abolition des réflexes ostéotendineux sans syndrome pyramidal, qui conduit le plus souvent au diagnostic de neuropathie périphérique. En l'absence d'imagerie cérébrale, ce diagnostic est maintenu jusqu'à l'apparition d'un syndrome pyramidal et de troubles cognitifs.

Neuro-imagerie

Elle permet à elle seule d'évoquer le diagnostic dans les formes juvéniles et adultes dès la survenue des premiers symptômes. L'IRM cérébrale montre en effet très rapidement une atteinte diffuse de la substance blanche cérébrale (hyposignal en T1, hypersignal en T2 et en séquence FLAIR). Elle est initialement localisée dans la substance blanche périventriculaire et s'étend vers les centres semi-ovales, respectant les fibres en U sauf à un stade tardif de la maladie avec très rapidement une atteinte diffuse du corps calleux [4] (Figure 18-2). Elle progresse le plus souvent de la région occipitale vers le région frontale dans les formes précoces de la maladie, alors qu'une localisation initiale dans les régions antérieures ou multifocale n'est pas rare dans les formes tardives, en particulier la forme adulte de LDM. Il est assez fréquent de voir apparaître des stries « tigroïdes » hypodenses dans la substance blanche normalement hyperdense reflétant probablement l'accumulation de sulfatides dans les espaces de Virchow [9]. La démyélinisation concerne également la substance blanche du cervelet, les capsules internes et les faisceaux pyramidaux. De manière inconstante, l'existence d'une prise de contraste après injection de gadolinium au niveau des nerfs crâniens et des racines de la queue de cheval peut traduire des phénomènes d'inflammation avec rupture de la barrière hématoencéphalique.

Dans les formes infantiles, le diagnostic neuroradiologique est parfois difficile avant l'âge de 2 ans, et ce en raison du virage du signal de la myéline en séquence T2 et FLAIR qui se fait normalement à cet âge. Il n'est pas donc rare d'observer une absence d'hypersignal en séquence T2 et FLAIR, tandis qu'en séquence T1 le signal de la myéline n'est pas assez intense, faisant parfois parler

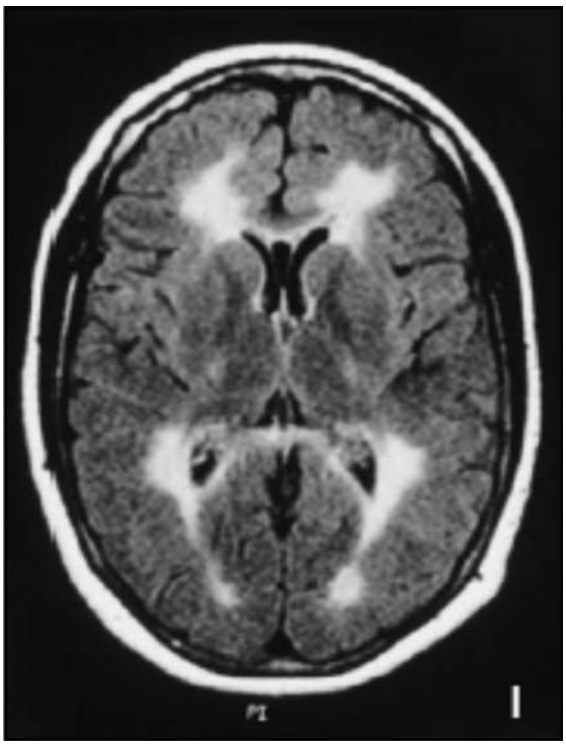


FIGURE 18-2. – IRM cérébrale d'un enfant de 5 ans présentant une forme juvénile de LDM. Hypersignal en séquence FLAIR de la substance blanche du corps calleux et autour des carrefours ventriculaires et des cornes frontales.

de retard de myélinisation. Entre 2 ans et 2 ans et demi cependant, l'aspect neuroradiologique devient très rapidement identique à celui observé dans les formes juvéniles et adultes avec un hypersignal diffus de la substance blanche en séquence T2 et FLAIR. Les formes infantiles de LDM se caractérisent également par une atrophie cérébrale très précoce inhabituelle dans les leucodystrophies [10], qui n'est probablement pas la conséquence d'une dégénérescence neuro-axonale secondaire à la démyélinisation mais bien d'une atteinte primitive des neurones du cortex.

L'IRM-spectroscopie retrouve une diminution des pics de choline et de N-acétylaspartate (NAA) témoignant respectivement de la démyélinisation de la dégénérescence neuro-axonale, mais également une augmentation du myo-inositol, marqueur de gliose.

Autres examens

L'étude du liquide céphalorachidien, qui n'est pas nécessaire au diagnostic, montre habituellement une hyperprotéinorachie [10]. Les vitesses de conduction motrice et sensitive des nerfs périphériques sont diminuées, témoignant d'une démyélinisation du nerf périphérique [10]. Cette atteinte est constante, très précoce et très sévère dans les formes infantiles. Dans les formes adultes, il n'est pas rare qu'elle soit totalement absente après des années d'évolution, notamment dans les formes se révélant par des manifestations psychiatriques. L'étude des potentiels auditifs du tronc cérébral montre très rapidement une augmentation des latences des ondes I-V, témoignant d'une atteinte de la conduction au niveau du tronc cérébral. Les potentiels évoqués somesthésiques des membres inférieurs et des membres supérieurs sont également rapidement altérés, reflétant l'atteinte du nerf périphérique et de la moelle épinière. Il en est de même des potentiels évoqués moteurs.

De manière anecdotique mais utile car c'est un examen simple, l'échographie abdominale peut mettre en évidence des masses polypoïdes dans la lumière de la vésicule biliaire. Celle-ci est atrophique avec accumulation de sulfatides dans les macrophages de l'épithélium des villosités.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de LDM repose sur la mise en évidence : 1) d'une diminution de l'activité de l'enzyme ARSA dans les leucocytes ou les fibroblastes (mesurée à 37 °C et 0 °C avec un substrat artificiel, le paranitrocatéchol sulfate) ; 2) d'une excrétion augmentée de sulfatides dans les urines ; et 3) de l'activité normale d'au moins une autre sulfatase (ARSB, iduronate sulfatase ou autre). La démonstration d'une diminution d'activité de l'ARSA n'est pas, à elle seule, suffisante pour porter le diagnostic de LDM (Tableau 18-XXV).

La présence d'une sulfatidurie permet en effet de distinguer les patients atteints des sujets « pseudo-déficients », asymptomatiques, qui ont une activité enzymatique basse in vitro, mais suffisamment active in vivo pour permettre une dégradation des sulfoglycolipides et qui n'accumulent pas de sulfatides dans les urines [10].

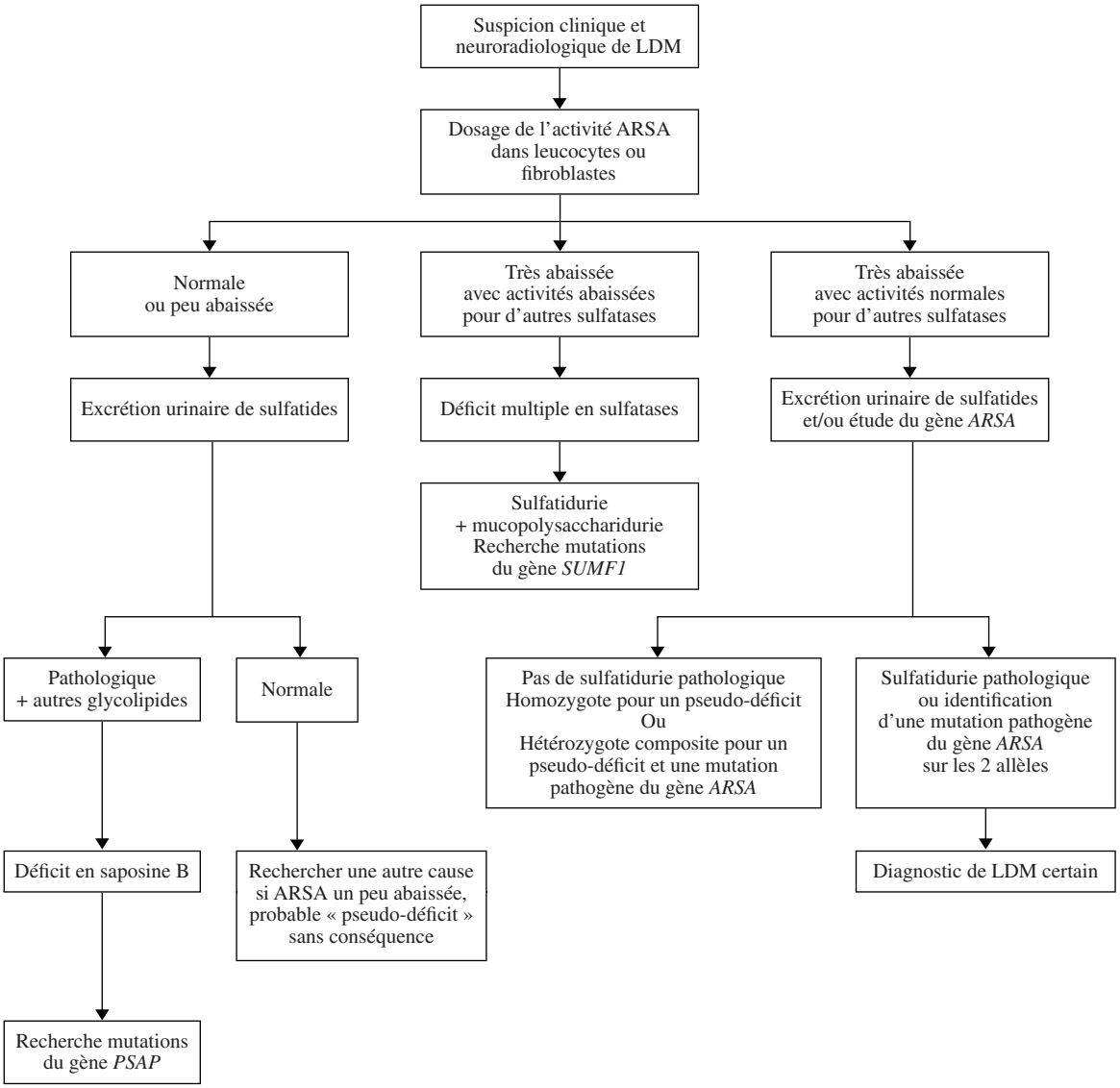
Par ailleurs, dans de rares cas, le déficit d'activité de l'ARSA est dû à des mutations du gène *SUMF1* (*sulfatase-modifying factor*) qui code une enzyme appelée *formylglycine-generating enzyme* (FGE) [2]. Cette enzyme modifie de manière post-traductionnelle l'ARSA et d'autres sulfatases lysosomales ou non lysosomales, en transformant une cystéine en formylglycine, modification indispensable à l'acquisition d'une activité sulfatase. Le défaut de FGE est responsable de la maladie d'Austin (ou déficit multiple en sulfatases), de présentation clinique différente, associant des signes de LDM et de mucopolysaccharidoses (les types II, IIIA, IIID et VI sont dus à des déficits en sulfatases), mais qui peut parfois conduire initialement à des erreurs diagnostiques. Il est donc important de vérifier qu'au moins une autre sulfatase (ARS-B, iduronate sulfatase ou autre) a une activité normale.

Enfin, en cas de forte suspiscion clinique de LDM, il faut savoir qu'une activité normale de l'ARSA n'exclut pas une forme exceptionnelle de LDM par déficit de l'« activateur » saposine B (SapB), glycoprotéine favorisant la dégradation des sulfatides et d'autres lipides en les solubilisant et en favorisant leur interaction avec les hydrolases lysosomales. SapB est nécessaire à l'activité de l'ARSA in vivo, mais pas in vitro. L'étude des glycolipides urinaires apporte un argument majeur au diagnostic, montrant une excrétion très pathologique de sulfatides et de globotriaosylcéramide (Gb3). SapB est codée par le gène *PSAP*, localisé sur le chromosome 10.

Diagnostic moléculaire

Celui-ci est utile non seulement pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal, mais aussi parce qu'il existe une assez bonne corrélation entre le génotype et les phénotypes extrêmes (formes infantiles et adultes) dans la LDM [3]. Plus de 115 mutations ont été identifiées. L'allèle O (ou I pour infantile) 459+1G>A et la mutation P426L, observée dans les formes adultes, représentent environ 25 p. 100 des allèles pathogènes du gène *ARSA*. De nombreuses autres mutations ont été identifiées, mais la recherche de mutations du gène *ARSA* n'est pas encore systématique. Comme mentionné précédemment la mutation de type O (ou I) à l'état homozygote ou hétérozygote avec certaines autres mutations est constamment associée à une forme infantile de la maladie. Les mutations P426L et I179S sont les deux mutations les plus fréquemment observées dans les formes adultes de LDM. Les patients homozygotes pour la mutation P426L présentent souvent une forme se révélant par des troubles moteurs, alors que les patients homozygotes pour la mutation I179S ont comme symptômes initiaux des manifestations pseudo-psychiatriques. Il y a peu de variation phénotypique au sein d'une même famille, en particulier pour les formes infantiles et les formes juvéniles de la maladie. Cela est moins vrai dans les formes adultes, où le début des symptômes peut parfois varier de quelques années au sein d'une même famille. Il est très probable que les allèles « pseudo-déficitaires » mais également d'autres variants du gène *ARSA* contribuent à la variation phénotypique de la maladie.

Tableau 18-XXV. – Arbre décisionnel conduisant au diagnostic biologique et moléculaire de LDM.



La corrélation entre le phénotype et l'activité résiduelle de l'ARSA mesurée avec le substrat artificiel est mauvaise. Tout au plus, les patients ayant une forme adulte de LDM ont souvent une activité résiduelle de l'ARSA un peu plus élevée.

L'allèle le plus fréquemment responsable d'un pseudo-déficit associe deux variations dans la séquence du gène *ARSA*, c*96 A > G et c.1049 A > G. Il conduit à une diminution de 90 p. 100 de la quantité d'ARN messager et donc de la protéine et de l'activité ARSA. Cet allèle a une fréquence de 10-15 p. 100 des allèles ARSA dans la population générale en France, alors que les allèles responsables de LDM ont une fréquence inférieure à 0,5 p. 100. Le fait d'être porteur d'un « pseudo-déficit » pour le gène *ARSA* peut compliquer le diagnostic prénatal lorsque celui-ci est fait sur la base d'une mesure de l'activité ARSA seule dans les familles où il est associé à une mutation responsable de LDM.

Physiopathologie

Celle-ci n'est que très imparfaitement connue [8]. Comme dans toutes les maladies lysosomales, on peut penser que l'accumulation du substrat non dégradé (sulfatides) dans les cellules gliales et les neurones soit la cause même de la pathologie. Cependant, il est très probable que des anomalies métaboliques et cellulaires secondaires sont également impliquées dans la physiopathologie de la maladie. La souris déficiente pour le gène *arsa* ne développe pas de démyélinisation significative mais simplement une astrocytose avec réaction microgliale et une dégénérescence neuronale (cellules

de Purkinje, voies auditives) entraînant une surdité précoce, une ataxie et des troubles moteurs sans neuropathie. Ce modèle murin de LDM a permis d'améliorer la connaissance de cette maladie [8]. Il est possible que l'accumulation de sulfatides et la diminution d'un autre glycosphingolipide, le galactosylcéramide, conduisent à des anomalies de signalisation intracellulaire et d'interactions myéline-axone. Une accumulation secondaire des glangliosides GM2 et GD3 au niveau de la membrane contribue probablement aussi à des anomalies de signalisation, de synaptogenèse et d'apoptose neuronale. Une diminution du cholestérol intracérébral pourrait avoir des conséquences sur de nombreuses voies métaboliques et de signalisation. In vitro, la surcharge en sulfatides provoque la synthèse de cytokines inflammatoires qui peuvent avoir un rôle dans le recrutement de macrophages, les phénomènes neuro-inflammatoires à la mort des neurones et des oligodendrocytes. La pathologie observée chez la souris déficiente en ARSA mais également chez les enfants ayant une forme infantile indique clairement que la pathologie de la LDM ne se résume pas à une démyélinisation, mais comporte aussi une atteinte neuronale.

Conseil génétique, diagnostic prénatal

Les parents d'un patient sont hétérozygotes et le risque de récurrence est de 25 p. 100. Les hétérozygotes présentent classiquement une activité résiduelle de l'ARSA à environ 50 p. 100 de la normale, mais il n'est pas rare qu'ils aient une valeur très abaissée, proche de celle d'un malade, du fait de l'existence d'un allèle pseudo-déficitaire sur l'autre chromosome. Le diagnostic prénatal est possible par mesure de l'activité ARSA sur trophoblaste non cultivé (à condition d'utiliser la technique à 0 °C) ou sur cellules trophoblastiques ou amniotiques en culture. Néanmoins, il ne sera fiable (risque de faux positif) que si le statut des parents vis-à-vis du pseudo-déficit a été préalablement définie (dosage d'activité ARSA dans les leucocytes et étude du pseudo-déficit par biologie moléculaire). En effet, un fœtus peut avoir une activité ARSA très basse qui soit la conséquence, sur un premier allèle, d'une mutation pathogène du gène *ARSA* et sur l'autre allèle d'un variant « pseudo-déficient ». Le diagnostic prénatal de LDM est donc souvent plus facile, et totalement fiable par biologie moléculaire. Cela implique l'identification préalable des mutations chez le cas index et les deux parents (pour s'assurer que les deux mutations identifiées chez le malade ne sont pas portées par le même chromosome). Pour le déficit en saposine B, seule l'approche de biologie moléculaire est possible.

Traitements

Greffe de moelle osseuse

Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique pour la LDM. La seule thérapeutique ayant fait la preuve d'une certaine efficacité est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse), qui ne s'adresse qu'à des patients ayant une forme juvénile ou adulte et diagnostiquée à un stade très précoce de la maladie [5]. En effet, le renouvellement des cellules microgliales produisant l'ARSA normale dans le cerveau ne se fait que très progressivement après la greffe à partir de précurseurs hématopoïétiques qui pénètrent la barrière hématocérébrale. Après greffe de moelle osseuse, il faut au minimum attendre 12 à 18 mois avant que la maladie se stabilise. Dans les meilleurs cas, la greffe de moelle osseuse permet de stabiliser les lésions de démyélinisation cérébrale avec une relative préservation des fonctions cognitives (quotient intellectuel entre 50 et 70). Malheureusement le plus souvent dans les 5 ans qui suivent la greffe, les patients développent une atteinte motrice sévère en rapport avec une atteinte du nerf périphérique et du cervelet qui n'est pas corrigée par la greffe de moelle. La greffe de moelle osseuse n'a aucun effet chez ces enfants présentant une forme infantile tardive ou une forme se révélant entre l'âge de 2 et 4 ans, même si le diagnostic est fait précocement au début des symptômes. Son efficacité chez les enfants présymptomatiques (dépistage familial) est en cours d'évaluation, mais la greffe de moelle à ce stade de la maladie pourrait en retarder l'évolution.

Traitements palliatifs

Comme dans toutes les maladies neurodégénératives, ces traitements sont essentiels à mettre en place au fur et à mesure de l'aggravation de la maladie car ils améliorent très sensiblement le confort et la qualité de vie des patients : traitement de la spasticité, de la douleur que les accès de raideur entraînent, contrôle de l'état nutritionnel (gastrostomie) et des fausses routes, rééducation motrice et ergothérapie, suivi neuro-orthopédique, prise en charge psychologique du patient, de ses frères et sœurs et de ses parents.

Traitement en cours d'évaluation

La barrière hématocérébrale est un obstacle majeur à toute thérapie du système nerveux central car elle empêche ou limite l'accès des molécules injectées par voie systémique. Bien que l'enzyme ARSA ne puisse théoriquement pas passer la barrière hématocérébrale et donc pénétrer dans le cerveau lorsqu'elle est injectée par voie périphérique, l'enzymothérapie substitutive permet de diminuer un peu la surcharge en sulfatides au niveau cérébral chez la souris déficiente en ARSA [6]. Cela a conduit à mettre en place un essai de phase I/II chez des enfants présentant une forme infantile de LDM dans l'espoir que ce traitement puisse modifier l'évolution naturelle de la maladie. On peut attendre de l'enzymothérapie substitutive un effet sur le nerf périphérique (qui serait particulièrement utile chez les enfants ayant été traités avec succès par une greffe de moelle osseuse), mais un effet sur le SNC ne peut être espéré qu'à long terme. Il est donc peu probable que l'enzymothérapie substitutive puisse avoir un effet clinique significatif dans les formes infantiles du fait de leur évolutivité foudroyante, sauf si ce traitement est débuté à un stade asymptomatique. De ce fait, l'enzymothérapie substitutive devra certainement être associée aux traitements envisagés dans un proche avenir (*voir* ci-dessous).

Traitements prochainement évalués

La greffe de moelle osseuse n'étant pas toujours possible faute de donneur, une stratégie alternative va bientôt être évaluée. Celle-ci repose sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques génétiquement corrigées ex vivo avec un vecteur lentiviral dérivé du virus du VIH-1. L'utilisation d'un tel vecteur est nécessaire car, en l'absence d'avantage sélectif, c'est le seul type de vecteur capable de transduire des cellules qui ne se divisent pas, comme les cellules souches hématopoïétiques. Le concept de la preuve de l'efficacité de cette approche a été faite chez la souris déficiente en ARSA [1]. Un essai de phase I/II devrait débuter prochainement.

Une autre approche consiste à délivrer directement le gène *ARSA* dans le cerveau au moyen d'un vecteur *adeno-associated virus*. Contrairement à beaucoup d'autres maladies lysosomales cérébrales pour lesquelles la même stratégie est envisagée, le choix des sites d'injection peut être clairement guidé par la neuro-imagerie. La preuve de concept d'efficacité de cette approche a été faite chez la souris déficiente en ARSA [7] dans la perspective de débuter prochainement un essai clinique de phase I/II.

Autres traitements également envisagés dans le futur

Des études chez la souris déficiente en ARSA ont montré que les greffes de cellules souches embryonnaires, de progéniteurs neuronaux génétiquement modifiés pour surexprimer l'ARSA et de progéniteurs d'oligodendrocyte pourraient être également des approches intéressantes [8]. Le développement de ces stratégies vers les premiers essais cliniques se heurte pour le moment à des problèmes méthodologiques permettant d'isoler et d'expandre ces cellules chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biffi A, De Palma M, Quattrini A et al. Correction of metachromatic leukodystrophy in the mouse model by transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. J Clin Invest, 2004, *113* : 1118-1129.
2. Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C(alpha)-formylglycine generating enzyme. Cell, 2003, *113* : 435-444.
3. Gieselmann V, Matzner U, Hess B et al. Metachromatic leukodystrophy : molecular genetics and an animal model. J Inherit Metab Dis, 1998, *21* : 564-574.
4. Kim TS, Kim IO, Kim WS et al. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. AJNR Am J Neuroradiol, 1997, *18* : 733-738.
5. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartyl-glucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol, 1999, *12* : 167-176.
6. Matzner U, Herbst E, Hedayati KK et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. Hum Mol Genet, 2005, *14* : 1139-1152.
7. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 175-183.
8. Sevin C, Benraiss A, Van Dam D et al. Intracerebral adeno-associated virus-mediated gene transfer in rapidly progressive forms of metachromatic leukodystrophy. Hum Mol Genet, 2006, *15* : 53-64.
9. van der Voorn JP, Pouwels PJ, Kamphorst W et al. Histopathologic correlates of radial stripes on MR images in lysosomal storage disorders. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, *26* : 442-446.
10. Von Figura K, Gieselmann V, Jaeken J. Metachromatic leukodystrophy. *In* : CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001 : 3695-3724.

MALADIE D'AUSTIN

B. CHABROL

Le déficit multiple en sulfatase est une maladie lysosomale récessive autosomique très rare qui a été décrite par Austin et coll. en 1965 [1] et qui associe des signes de leucodystrophie métachromatique (due à un déficit en arylsulfatase), des signes de mucopolysaccharidoses (les types II, IIIA, IIID, et VI sont dus à des déficits en sulfatase) et une ichtyose (l'ichtyose liée à l'X est due à un déficit en stéroïde-sulfatse). Des études neuropathologiques ont permis de retrouver au niveau cérébral une accumulation de gangliosides et de corps métachromatiques à un moindre degré [6]. Cette maladie est liée à un déficit de l'enzyme FGE (*formylglycine generating enzyme*) située dans le réticulum endoplasmique et qui constitue une étape essentielle et limitante dans la synthèse des sulfatases [7]. La FGE est codée par le gène *SUFM1* (*sulfatase modifying factor 1*) [4].

Clinique

Plusieurs formes sont décrites.

La plus classique, avec un début entre 1 et 2 ans, associe des signes de leucodystrophie métachromatique à des signes de mucopolysaccharidose et à une ichtyose. Le tableau neurologique est marqué par l'apparition rapide d'une régression psychomotrice avec tétraparésie spastique, atrophie optique, épilepsie possible. L'IRM met en évidence des hyper-signaux de la substance blanche symétrique des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral, associés à une atrophie corticale modérée [8]. Les signes de mucopolysaccharidose évoquent une maladie de Hunter avec une petite taille, des opacités cornéennes, une hépatosplénomégalie, des signes osseux, parfois une atteinte aortique ou mitrale. L'ichtyose peut être d'emblée présente ou apparaître après le début des signes neurologiques, parfois sous la forme d'un rash initial. Une rétinite pigmentaire a été rapportée [5].

Des formes à début néonatal ont été rapportées avec microcéphalie, dysmorphie faciale, hypotonie, ichtyose modérée, limitations articulaires (hanches, genoux), hypotonie [2].

Des formes juvéniles ont été décrites avec un début des signes après l'âge de 4 ans, une régression psychomotrice, une ichtyose plus modérée et peu de signes dysmorphiques.

Diagnostic biologique

Il repose sur la mise en évidence d'une mucopolysaccharidurie et d'une sulfatidurie. La mesure de l'activité enzymatique des sulfatases leucocytaires et dans les fibroblastes permet de distinguer deux sous-groupes : le groupe I avec une activité inférieure à 15 p. 100 et qui correspond aux formes les plus sévères, et le groupe II avec une activité supérieure à 15 p. 100 parfois proche de la normale et qui correspond aux formes plus modérées.

L'étude du gène *SUMF1* est possible, plus de 30 mutations ont été identifiées à ce jour permettant d'établir des corrélations génotype-phénotype d'une part et d'autre part une meilleure compréhension de cette maladie (pour revue *voir* [3]).

BIBLIOGRAPHIE

1. Austin J, Amstrong D, Shearer L. Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis study of brain, liver and kidney in four patients with leucodystrophy metachromatic (MLD). Arch Neurol, 1965, *13* : 593-614.
2. Busche A, Hennermann JB, Burger F et al. Neonatal manifestations of multiple sulfates deficiency. Eur J Pediatr, 2009, *168* : 969-973.
3. Dierks T, Schlotawa L, Frese MA et al. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucolipidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease- Lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. Biochim Biophys Acta, 2009, *1793* : 710-725.
4. Dierks T, Schmidt B, Borrisenko LV et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human formylglycine enzyme. Cell, 2003, *113* : 435-444.
5. Harbord M, Buncic JR, Chuang SA et al. Multiple sulfatase deficiency with early severe retinal degeneration. J Child Neurol, 1991, *6* : 229-235.
6. Macaulay RJB, Lowry NJ, Casey RE. Pathologic findings of multiple sulfatase deficiency reflect the pattern of enzyme deficiencies. Pediatr Neurol, 1998, *19* : 372-376.
7. Maire I. Une maladie génétique rare : le déficit multiple en sulfatases. Med Sci (Paris), 2003, *11* : 1056-1058.
8. Zafeiriou DI, Vargiami E, Papadopoulou K et al. Serial magnetic resonance imaging and neurophysiological studies in multiple sulfatase deficincy. Eur J Paediatr Neurol, 2008, *12* : 190-194.

GANGLIOSIDOSE GM1

I. DESGUERRE

La gangliosidose GM1, neuroviscérale-lipidose ou maladie de Landig, décrite en 1964 pour la première fois est une maladie lysosomale. Il s'agit d'une affection récessive autosomique liée au déficit en β-galactosidase conduisant à l'accumulation de gangliosides dans les neurones et des produits de dégradation des galactosyl-oligosaccharides et kératane sulfates dans les autres tissus [6].

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes toxiques de l'atteinte neuronale sont incomplètement élucidés. La surcharge en sphingolipides des neurones conduit à une surcharge mécanique avec rupture membranaire et mort neuronale. La production de dérivés des glycosphingolipides cytotoxiques a aussi été évoquée. L'accumulation de sphingolipides dans les membranes proches des régions synaptiques pourrait affecter la transmission synaptique et la communication interneurones, comme l'atteste la présence de néoformation de neurites près des corps cellulaires des neurones et de phénomènes de *swelling* entre l'axone et le corps cellulaire. Sur le plan anatomopathologique, un matériel granuleux cytoplasmique est retrouvé dans les neurones correspondant à des membranes lysosomales dégradées en microscopie électronique. L'accumulation de gangliosides GM1 est 10 fois supérieure à la normale dans la substance grise du cortex cérébral et 50 fois dans le foie. Elle est présente précocement puisqu'elle a été retrouvée chez un fœtus atteint de 17 semaines [5].

Présentations clinico-radiologiques

Une anasarque fœtoplacentaire peut être révélatrice de gangliosidose GM1 et le diagnostic peut être fait sur l'analyse biochimique du liquide amniotique [5]. La forme précoce classique débute dans les premières semaines de vie par une hypotonie axiale et un arrêt des acquisitions psychomotrices, des difficultés de succion-déglutition et un ralentissement de la courbe staturopondérale. Un œdème de la face et des membres peut être présent. L'atteinte visuelle se caractérise par l'apparition d'un nystagmus pendulaire et d'un mauvais contact oculaire, confirmé par la présence au fond d'œil d'une tache rouge cerise dans 50 p. 100 des cas et plus tardivement une taie cornéenne. L'atteinte tétrapyramidale est secondaire, avec possibilité de spasmes non épileptiques toniques ainsi que d'épilepsie avec crises généralisées. L'évolution neurologique est défavorable, conduisant au décès avant l'âge de 12 mois. Les signes cliniques extraneurologiques inconstants conduisent au diagnostic avec des signes de surcharge : dysmorphie faciale (larges bosses frontales, dépression de l'ensellure nasale, hypertrophie gingivale, œdème des paupières et macroglossie), dysmorphie osseuse (rétractions articulaires en flexion, cyphoscoliose) et plus tardivement, après 6 mois, hépatosplénomégalie [6]. Le diagnostic est évoqué devant les anomalies osseuses : des formations sous-périostées des os longs, une déminéralisation globale, un élargissement des diaphyses et des encoches épiphysaires. L'existence d'un rostre vertébral à la jonction dorsolombaire est aussi possible. On peut noter la présence de lymphocytes vacuolés au frottis sanguin ou d'histiocytes bleutés au myélogramme, et la présence d'une oligosaccharidose dans les urines et le LCR.

La forme infantile débute vers 18 mois par un trouble de la marche et un syndrome cérébello-spastique, suivi d'une régression psychomotrice rapide sur 1 an avec une tétraparésie spastique et des troubles de déglutition. Il n'existe pas d'atteinte rétinienne mais une limitation de la motricité oculaire. L'épilepsie est fréquente, généralisée ou myoclonique, souvent pharmacorésistante. Il n'existe aucun signe de surcharge viscérale, ni de dysmorphie, ni de neuropathie périphérique. Les radiographies osseuses peuvent retrouver un rostre dorsolombaire, des signes

de remodelage osseux des métacarpes. La biopsie de peau profonde ou de cornée peut retrouver des vacuoles intracellulaires ainsi que des histiocytes bleutés au myélogramme. Une oligosaccharidose urinaire est présente. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique sur leucocytes ou fibroblastes [6].

La forme de l'adolescent débute par une dystonie progressive avec dysarthrie d'aggravation lente sans dégradation intellectuelle ni atteinte oculaire, épilepsie ou signe de surcharge [4]. La dystonie faciale est présente dans 90 p. 100 des cas, associée à une dysarthrie sévère. Le diagnostic est difficile et la présence de cellules de surcharge au myélogramme dans 40 p. 100 des cas et d'une oligosaccharidose urinaire sont de bons éléments d'orientation. Cette forme tardive est plus fréquente au Japon [3]. L'imagerie cérébrale dans les formes précoces n'est pas spécifique, limitée à une atrophie cortico-sous-corticale. Dans les formes tardives, il existe des lésions putaminales bilatérales en hypersignal en séquence pondérée T2 dans 90 p. 100 des cas et la spectroscopie retrouve un ratio NAA/Cr abaissé et un ratio choline/créatine augmenté [2].

Des manifestations atypiques rares sont signalées : angiokératome, télangiectasies sur le tronc, cardiomyopathie, pneumopathie interstitielle [6].

Dans toutes les formes cliniques, le diagnostic biochimique repose sur l'absence d'activité de la β-galactosidase dans les leucocytes ou fibroblastes du patient. Un déficit partiel peut se rencontrer dans deux autres maladies lysosomales – *I-cell disease* et mucolipidose de type III – ainsi que chez les hétérozygotes. Le diagnostic moléculaire est réalisé après identification du déficit enzymatique [1]. Le gène codant la β-galactosidase est situé sur le chromosome 3p21.33. Les mutations identifiées dans les formes infantiles précoces sont variées ; la plus fréquente dans la forme juvénile est la mutation R201C, et dans la forme chronique adulte la mutation 151T [3]. Un diagnostic prénatal est possible sur liquide amniotique et trophoblastes en mesurant l'activité enzymatique et surtout en recherchant la mutation pathogène identifiée dans la famille.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis : review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Mol Genet Metab, 2008, *94 (4)* : 391-396.
2. Erol I, Alehan F, Pourbagher MA et al. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. Eur J Paediatr Neurol, 2006, *10 (5-6)* : 245-248.
3. Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneski C et al. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis : report of three Indian patients and review of 40 cases. Mov Disord, 2004, *19 (11)* : 1334-1341.
4. Nardocci N, Bertagnolio B, Rumi V et al. Chronic GM1 gangliosidosis presenting as dystonia : clinical and biochemical studies in a new case. Neuropediatrics, 1993, *24 (3)* : 164-166.
5. Sinelli MT, Motta M, Cattarelli D et al. Fetal hydrops in GM(1) gangliosidosis : a case report. Acta Paediatr, 2005, *94 (12)* : 1847-1849.
6. Suzuki Y, Suzuki A, Oshima A et al. Betagalactosidase deficiency : GM1 gnagliosidosis and Morquio B disease. *In* : CR Scriver. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, Mc Graw-Hill, 2001 : 3775-3810.

GANGLIOSIDOSE GM2

I. DESGUERRE

Les gangliosidoses GM2 sont un groupe de maladies lysosomales liées à l'accumulation intralysosomale et neuronale de gangliosides GM2 et de glycolipides. Il s'agit d'affections récessives autosomiques liées à un défaut d'hydrolyse des gangliosides GM2 qui nécessitent l'intervention d'un cofacteur activateur de substrat, le cofacteur GM2. Il existe deux isoenzymes de la β-hexoaminidase : HexA constituée de deux sous unités α et β, et HexB, un homodimère composé de deux sous-unités β. Il existe donc trois gènes impliqués dans les gangliosidoses GM2 : *HEXA* qui code la sous-unité α, *HEXB* qui code la sous-unité β et *GM2A* qui code l'activateur. On distingue donc : les formes précoces, la maladie de Tay-Sachs liée à des mutations dans le gène *HEXA*, la maladie de Sandhoff liée à des mutations du gène *HEXB* et les déficits en activateur ou variant AB lié à des mutations de *GM2A* ; et les formes infantiles tardives comme les variants B1 liés à des mutations spécifiques d'*HEXA* [2].

Mécanismes physiopathologiques

Les hexoaminidases sont synthétisées dans la lumière du réticulum endoplasmique et stockées dans l'appareil de Golgi. Elles sont transportées dans le lysosome pour arriver à leur forme mature, HexA et HexB, grâce à un mannose-6-phosphate récepteur, qui participe aussi à l'hydrolyse d'un large spectre de substrats en dehors du ganglioside GM2 dont des glycoprotéines, des glycoaminoglycans et des glycolipides [2].

Mécanismes toxiques de l'atteinte neuronale

La macrocéphalie est due à l'accumulation intraneuronale de gangliosides GM2, de cholestérol et phospholides. Les neurones du système nerveux central et des ganglions sympathiques sont distendus et contiennent un matériel granulaire qui correspond en microscopie électronique à des membranes appelées corps cytoplasmiques. Ces inclusions existent déjà chez le fœtus atteint dans les ganglions spinaux et la moelle épinière à partir de 12 semaines de gestation. La perte neuronale est massive dans le cortex ainsi que la gliose et la perte en myéline dans l'ensemble du cerveau. Les gangliosides sont impliqués dans la synaptogenèse, ce qui explique le constat de dendrites ectopiques et de contacts synaptiques aberrants, la constitution de « méganeurites » favorisant l'épileptogenèse [8].

Présentations clinico-radiologiques

La gravité et la précocité de la maladie sont corrélées au taux d'activité résiduel de l'enzyme.

Forme infantile précoce [4]

Le déficit en HexA a été décrit dans sa forme précoce comme la maladie de Tay-Sachs, tout d'abord chez les

juifs ashkénazes puis dans d'autres populations. Elle débute dans les premières semaines de vie avec des constantes néonatales normales. L'hypersensibilité au bruit ou réflexe acoustico-moteur, classiquement décrite, est un des premiers symptômes. Elle correspond à des sursauts massifs avec une extension brusque des bras et parfois des jambes, suivis de quelques clonies des membres déclenchés par un stimulus auditif mais parfois aussi par des stimuli tactiles ou visuels (flash) pour certains enfants. Cette hypersensibilité très évocatrice du diagnostic persiste dans le temps et existe dans quelques autres pathologies lysosomales telles que la maladie de Krabbe ; elle correspond probablement à un dysfonctionnement au niveau du tronc cérébral. Les autres symptômes neurologiques s'installent entre 4 et 8 mois : régression psychomotrice avec absence d'acquisition de la position assise, perte de la tenue de tête et perte du contact visuel et du babille, nystagmus puis mouvements pendulaires oculaires. L'examen du fond d'œil retrouve une tache rouge cerise dans 90 p. 100 des cas témoignant d'une dégénérescence rétinienne périphérique où seule la macula apparaît en contraste rouge. L'électrorétinogramme, de ce fait, est normal. Une macrocéphalie progressive se constitue dans la seconde année de vie sans hydrocéphalie. L'épilepsie non photosensible est fréquente avec des crises généralisées tonicocloniques, plus rarement des spasmes en flexion qu'il conviendra de distinguer des sursauts du réflexe acoustico-moteur. Il n'y a pas de neuropathie ni signes de surcharge viscérale dans cette maladie lysosomale. L'évolution se fait vers une tétraparésie spastique avec troubles de la déglutition et décès en général vers 3 à 5 ans.

La forme infantile précoce de la maladie de Sandhoff avec déficit en HexB débute au même âge et avec les mêmes symptômes neurologiques, mais elle s'associe à une viscéromégalie, une atteinte osseuse sur les radiographies et l'excrétion d'oligosaccharides [4].

Le variant AB, très rare, dû à un déficit en activateur de GM2, se présente avec les mêmes symptômes que la maladie de Tay-Sachs classique et toute la difficulté réside dans le diagnostic enzymatique puisque l'activité des hexoaminidases A et B est normale sur substrat de synthèse. Elle nécessite des dosages complexes qui seront réalisés en laboratoire spécialisé [2].

Formes juvéniles tardives

Elles débutent vers 3 à 5 ans avec une dégradation neuromotrice. Le trouble de la marche est associé à un syndrome cérébello-spastique, une dysarthrie, plus rarement une dystonie ou une choréoathétose. Une épilepsie myoclonique peut être au premier plan, parfois révélatrice comme des troubles de l'humeur et une dégradation cognitive. Une atteinte visuelle est possible mais tardive et inconstante, constituée d'une atrophie optique ou d'une dégénérescence rétinienne avec une tache rouge cerise. Des signes de dénervation à l'EMG sont possibles mais les vitesses de conduction sont normales. Ce sont des formes variant B1. Il existe aussi une forme décrite comme GM2 chronique (155 cas) où le début est une modification de la voix et un changement subtile de comportement chez des enfants scolarisés normalement [5, 7]. Progressivement, la voix devient nasale et dysarthrique, et apparaissent des troubles de la marche (montée des escaliers) et de la motricité fine après l'âge de 10 ans. L'atteinte motrice est avant tout évocatrice d'une atteinte de la corne antérieure avec une amyotrophie distale et un déficit moteur proximal associé à un syndrome pyramidal. Ces tableaux de dégénérescence spinocérébelleuse sont trompeurs, faisant évoquer à tort une sclérose latérale amyotrophique, une ataxie de Friedreich [8]. Il n'y a pas d'atteinte ophtalmologique en dehors de rares cas d'ophtalmoplégie ou d'apraxie oculocéphalique. Les troubles psychiatriques et la détérioration intellectuelle surviennent dans 60 p. 100 des cas mais peuvent parfois être au premier plan [7]. Les biopsies de peau ou de muqueuse rectale peuvent retrouver des inclusions intraneuronales.

Imagerie

L'imagerie cérébrale en IRM, peu décrite, retrouve en fait des patterns différents. Dans les formes infantiles précoces, un hypersignal des ganglions de la base en particulier des thalamus est noté précocement, associé secondairement à des anomalies de la substance blanche sous-tentorielle. Au contraire, dans les formes juvéniles, les ganglions de la base sont respectés et seule une atrophie cérébelleuse précoce est présente [3].

Diagnostic biochimique

Dans toutes les formes cliniques, le diagnostic biochimique repose sur la mesure de l'activité des enzymes : l'hexoaminidase A sur substrat artificiel, et substrat naturel si on recherche un déficit en activateur, et l'hexoaminidase B dans les leucocytes ou les fibroblastes du patient. Dans la maladie de Tay-Sachs l'activité de l'hexoaminidase A est abaissée alors que dans la maladie de Sandhoff, l'activité de l'hexoaminidase B mais aussi A est basse. Les patients hétérozygotes pour les mutations dans le gène *HEXA* (1/167 dans la population générale et 1/26 dans la population juive ashkénase) ont une activité diminuée d'au moins 50 p. 100 et il convient d'être prudent sur les interprétations d'activité enzymatique, en particulier pour le diagnostic prénatal. Les patients Sandhoff ont des mutations dans le gène *HEXB*, où au moins 25 mutations différentes ont été décrites à ce jour. Les variants AB sont difficiles à identifier et ont des mutations dans le gène *GM2A*. Les variants B1 ont des mutations dans le gène *HEXA* tout à fait particulières, modifiant l'affinité des sites enzymatiques Arg, Val et Asp de l'enzyme hexoaminidase A uniquement visible sur substrat naturel. Chez les patients atteints de maladie de Tay-Sachs, la présence des mutations R178H et R499H sont prédictives d'un début précoce et d'une évolution rapide. Au contraire, les mutations G269S et W474C sont associées à des évolutions lentes [5]. Le diagnostic moléculaire est donc indispensable et sera réalisé après identification du déficit enzymatique. Un diagnostic prénatal est possible sur liquide amniotique et trophoblastes en mesurant l'activité enzymatique et surtout en recherchant la mutation pathogène identifiée dans la famille.

Essais thérapeutiques

Il n'existe pas de thérapeutiques enzymatiques à ce jour. La greffe de moelle a été tentée sans succès et un essai d'inhibiteur de synthèse du substrat, le miglustat, est en cours après le constat sur le modèle animal d'une diminution de la surcharge intraneuronale [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. Bembi B, Marchetti F, Guerci VI et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. Neurology, 2006, *66 (2)* : 278-280.
2. GM2 gangliosidosis. *In* : CR Scriver. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, Mc Graw-Hill, 2001 : 3775-3810.
3. Grosso S, Farnetani MA, Berardi R et al. GM2 gangliosidosis variant B1 neuroradiological findings. J Neurol, 2003, *250 (1)* : 17-21.
4. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. Neurology of hereditary metabolic diseases of children, 3rd ed. New York, Mac Graw Hill, 2006.
5. Maegawa GH, Stockley T, Tropak M et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis : 21 new cases and literature review of 134 previously reported. Pediatrics, 2006, *118 (5)* : 1550-1562.
6. Schulte FJ. Clinical course of GM2 gangliosidoses. A correlative attempt. Neuropediatrics, 1984, *15 (Suppl)* : 66-70.
7. Specola N, Vanier MT, Goutières F et al. The juvenile and chronic forms of GM2 gangliosidosis : clinical and enzymatic heterogeneity. Neurology, 1990, *40 (1)* : 145-150.
8. Willner JP, Grabowski GA, Gordon RE et al. Chronic GM2 gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich ataxia : clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases. Neurology, 1981, *31 (7)* : 787-798.

MALADIE DE GAUCHER

C. MIGNOT et T. BILLETTE DE VILLEMEUR

La maladie de Gaucher est la plus fréquente des maladies lysosomales, caractérisée par une surcharge macrophagique en glucocérébroside, lipides complexes dérivés des membranes cellulaires. L'atteinte neurologique est le fait essentiellement des types II et III de la maladie. Le mécanisme de cette atteinte neurologique est dû à la destruction neuronale par l'effet toxique d'un dérivé anormal du glucocérébroside, la psychosine. La mise au point d'un traitement substitutif enzymatique est le premier exemple d'un traitement spécifique d'une maladie lysosomale. Toutefois, ce traitement ne passe pas la barrière hématoméningée et son effet sur l'atteinte neurologique de la maladie est modeste.

Pathogénie. Anatomopathologie. Métabolisme

L'accumulation intralysosomale de glucocérébroside dans les macrophages est responsable de manifestations non neurologiques de la maladie. L'infiltration tissulaire au niveau périphérique (foie, rate, moelle osseuse, poumons) est caractérisée par la présence en abondance de cellules de surcharge, cellules macrophagiques contenant de multiples inclusions lysosomales prenant souvent un aspect caractéristique de cellules de Gaucher. La présence de ces cellules a longtemps été le seul élément du diagnostic positif. Dans les types II et III, l'atteinte neurologique est due à l'effet toxique de la psychosine sur les neurones eux-mêmes et ne semble pas liée à la seule surcharge.

L'examen neuropathologique retrouve des manchons périvasculaires constitués de cellules de surcharge et de cellules de Gaucher au niveau des espaces de Virchow-Robin. Cet aspect se rencontre dans tous les types de maladie de Gaucher. S'y ajoute dans la maladie de Gaucher de types II et III une déperdition neuronale.

La maladie de Gaucher est liée à un déficit de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase. Cette enzyme scinde normalement la molécule de glucocérébroside en glucose et céramide. La glucocérébrosidase est associée à la saposine C, protéine activatrice dont le déficit est responsable d'une maladie proche de la maladie de Gaucher de type III. Le diagnostic de maladie de Gaucher type I, II ou III repose actuellement sur l'étude de l'activité enzymatique leucocytaire ou sur fibroblastes en culture. Le diagnostic anténatal est réalisable sur biopsie de trophoblastes prélevés en début de grossesse.

Génétique

La maladie de Gaucher de type I est la plus fréquente des maladies lysosomales. En raison de l'extrême variabilité clinique de la maladie, sa fréquence précise est mal connue. Sa prévalence est estimée à 1 pour 100 000. Les maladies de Gaucher de type II et III sont beaucoup plus rares, estimées respectivement à 1 pour 1 000 et 1 pour 100 du type I. Le gène de la glucocérébrosidase est localisé sur le chromosome 1 dans la région q21. Une quarantaine de mutations pathogènes sont connues. La mutation N370S est la plus fréquente. Elle est toujours corrélée à une maladie de Gaucher de type I sans atteinte neurologique. La mutation L444P, moins fréquente, est corrélée à une maladie de Gaucher sévère notamment à l'état homozygote où elle est quasiment toujours responsable d'une atteinte neurologique type II ou type III. Il existe de nombreuses mutations privées, et il est actuellement impossible de prédire de façon fiable le pronostic en fonction du génotype.

Le gène de la prosaposine, précurseur des saposines A, B et C, est situé sur le chromosome 5. Il est cloné et le diagnostic de déficit en saposine C est possible devant un tableau clinique et biologique de maladie de Gaucher avec une activité enzymatique de la glucocérébrosidase normale.

Diagnostic

Il repose sur l'étude in vitro de l'activité de la glucocérébrosidase [8]. L'activité résiduelle est généralement inférieure à 15 p. 100 mais cette valeur n'a aucune signification pronostique. Le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic anténatal sont possibles (trophoblastes). La mise en évidence de la mutation est intéressante du point de vue épidémiologique mais les mutations privées sont trop fréquentes pour que le diagnostic génétique puisse être généralisé. Une maladie de Gaucher avec atteinte neurologique et atteinte cytologique et biochimique qui ne ferait pas sa preuve en enzymologie, doit faire rechercher un déficit en saposine C.

Clinique

La maladie de Gaucher est une maladie évolutive dont le pronostic est extrêmement variable, difficile à prédire [6]. Elle associe une splénomégalie responsable d'un hypersplénisme avec thrombopénie et syndrome hémorragique, une atteinte osseuse marquée par des crises douloureuses osseuses extrêmement invalidantes et une infiltration de l'os spongieux par des cellules de surcharge [5], responsables de déformations osseuses (extrémité inférieure du fémur) et d'une fragilité osseuse (corps vertébraux, têtes fémorales).

On distingue cinq formes de maladie de Gaucher, les types I, II et III, la forme fœtale et le déficit en saposine.

Maladie de Gaucher de type I

C'est la forme la plus fréquente. Elle débute à un âge variable, dans l'enfance le plus souvent, mais parfois plus tardivement à l'âge adulte. Certaines formes sont totalement asymptomatiques durant toute la vie. L'évolution pour un même individu est variable avec souvent de grandes phases de rémission qui peuvent durer plusieurs années. La splénomégalie est un symptôme cardinal de la maladie de Gaucher. Elle peut devenir monstrueuse, occuper la presque totalité de la cavité abdominale, entraînant une gêne mécanique avec déformation, sensation de pesanteur, des douleurs chroniques. Le risque de rupture de rate à l'occasion d'un traumatisme reste faible. Cette splénomégalie est responsable d'un hypersplénisme avec une thrombopénie qui peut devenir sévère, entraînant un purpura, des ecchymoses faciles au moindre choc, des épistaxis fréquentes. Le risque d'hémorragie digestive ou d'hémorragie intracrânienne devient important lorsque la thrombopénie baisse en dessous de 10 000 plaquettes/mm^3. Le syndrome hémorragie est aussi lié à une vasculopathie qui explique la persistance non exceptionnelle d'un syndrome hémorragique modéré après correction de la thrombopénie.

L'atteinte hépatique est caractérisée par une hépatomégalie. Elle pose peu de problèmes dans l'enfance et la biologie hépatique est en général normale. Toutefois, l'existence d'une cytolyse prolongée doit faire redouter une évolution vers une sclérose hépatique qui, en l'absence de traitement, pourrait évoluer vers la cirrhose.

L'atteinte osseuse est marquée par des crises douloureuses osseuses fréquentes dans l'enfance. Ce sont des crises aiguës, intenses, invalidantes, au niveau des os longs (tibia, fémur, épaule). L'examen radiologique met fréquemment en évidence une ostéoporose diffuse avec un évasement métaphysodiaphysaire des os longs donnant un aspect caractéristique de flacon d'Erlenmeyer. L'infiltration osseuse peut aboutir à des fractures spontanées dont la consolidation et l'ostéosynthèse sont difficiles du fait de la mauvaise qualité de la trame osseuse. Les destructions articulaires notamment au niveau des grosses articulations (hanches, épaules), peuvent devenir rapidement très invalidantes.

Dans le type I, l'atteinte neurologique est possible. Elle peut être secondaire à un accident hémorragique intracérébral ou intraoculaire du fait de la thrombopénie. À l'âge adulte, un syndrome parkinsonien est parfois associé, faisant discuter une association fortuite ou une évolution neurologique tardive de la maladie.

La mutation N370S est la plus fréquente et sa présence même à l'état hétérozygote permet d'affirmer un type I.

Sur le plan biologique, outre la thrombopénie qui peut être majeure, une anémie et une hyperleucocytose sont fréquentes. L'élévation de la ferritine, de l'enzyme de conversion, des phosphatases acides tartrates-résistantes, de l'activité de la chytotriosidase, sont des témoins de l'atteinte macrophagique [1]. Ces marqueurs sont utilisés pour suivre l'efficacité du traitement enzymatique.

Maladie de Gaucher de type III

Elle est liée à l'existence d'atteintes neurologiques associant une ophtalmoplégie supranucléaire horizontale évoluant d'un simple clignement lors de la poursuite oculaire à une véritable contraversion oculaire, voire à une ophtalmoplégie horizontale complète. L'ataxie cérébelleuse progressive retentit rapidement sur la marche, la station debout devient impossible [7]. L'épilepsie est généralement sévère, rapidement rebelle, associant divers types de crises : généralisées, partielles motrices et surtout myocloniques. L'évolution neurologique se fait vers une détérioration progressive aboutissant à une démence associée à un syndrome pyramidal des membres et un état grabataire. Le décès survient du fait de complication de décubitus, des troubles de déglutition et de l'atteinte tardive du tronc cérébral. Ces manifestations neurologiques de la maladie de Gaucher de type III surviennent chez des enfants ayant une atteinte viscérale identique à celle du type I et bien souvent c'est l'apparition des signes neurologiques qui amène à reconnaître le type de la maladie. Il n'existe aucun cas de maladie de Gaucher de type III lorsqu'il y a une mutation N370S. La présence d'une mutation L444P à l'état homozygote est fréquemment associée à une atteinte neurologique évolutive sévère.

Maladie de Gaucher de type II

Elle survient chez des nourrissons dont le développement psychomoteur est normal jusqu'à l'âge de 3 à 4 mois [10]. L'apparition d'accès toniques de la nuque et du tronc, en pleine conscience, voire des accès d'opisthotonos, des apnées centrales, associés à un trismus, sont les premiers symptômes complétés par une dystonie des membres et des troubles de la déglutition. L'examen somatique retrouve une splénomégalie et un certain degré d'hépatomégalie. L'examen minutieux de la poursuite oculaire permet de mettre en évidence l'absence de saccade horizontale et l'apparition progressive d'une ophtalmoplégie supranucléaire aboutissant à un strabisme interne permanent, s'installant en quelques semaines. La détérioration neurologique globale et le retentissement sur le développement psychomoteur sont tardifs, le décès survient généralement dans la première année.

Forme fœtale de la maladie de Gaucher

Il peut s'agir d'une anasarque fœtale sans cause obstétricale reconnue. L'existence d'une hépatomégalie, d'une

splénomégalie, d'une thrombopénie et de lymphocytes vacuolés à la ponction de sang fœtal est évocatrice d'une maladie de surcharge lysosomale fœtale, notamment de la maladie de Gaucher. L'évolution de cette anasarque est sévère, pouvant aboutir au décès fœtal ou à la naissance d'un enfant en détresse vitale immédiate [11]. L'examen clinique de l'enfant retrouve une infiltration diffuse des téguments, un aspect de bébé collodion, une ascite, une pleurésie, une splénomégalie et une hépatomégalie liée à l'infiltration par des cellules de surcharge. L'atteinte neurologique est sévère et le décès survient rapidement dans les tous premiers jours. L'activité de la glucocérébrosidase est effondrée.

Déficit en saposine C

Il est responsable d'une maladie de Gaucher clinique et biologique plus ou moins précoce, mimant une maladie de Gaucher de type II ou III. Cependant, l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase est normale [3]. Il faut alors suspecter un déficit en activateur saposine et faire l'étude génétique de la prosaposine. Les déficits en saposine C ne sont par définition pas sensibles à un traitement enzymatique de substitution. À l'inverse, les traitements par réducteur de substrats ont fait preuve de leur efficacité.

Traitement

Le traitement de la maladie de Gaucher a été complètement bouleversé depuis la mise sur le marché de l'enzymothérapie de substitution qui en a transformé le pronostic [4].

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique de la maladie de Gaucher comprend les traitements des atteintes extraneurologiques, lorsque le traitement spécifique par enzymothérapie de substitution n'est pas encore entrepris (antalgie des crises douloureuses osseuses, traitement orthopédique en cas d'atteinte osseuse). L'atteinte neurologique n'est pas accessible à l'enzymothérapie de substitution et relève du traitement symptomatique reposant essentiellement sur les techniques de physiothérapie et des antiépileptiques.

Traitement spécifique

L'enzymothérapie de substitution par imiglucérase est disponible depuis une quinzaine d'années. Ce traitement substitutif s'administre par voie intraveineuse à la posologie de 60 U/kg/15 j. L'enzyme, produite par génie génétique et dont les chaînes glycosyl ont été modifiées de façon à exposer les résidus mannose, est captée par les macrophages et internalisée dans les lysosomes. Ce ciblage de la molécule permet à l'activité enzymatique de s'exprimer sur le site d'accumulation et du glucocérébroside : le lysosome. Dans la maladie de Gaucher de type III, l'enzymothérapie de substitution est administrée à la posologie de 120 U/kg/15 j [13].

Le traitement spécifique est d'une efficacité spectaculaire sur les atteintes extraneurologiques et est très bien toléré. Toutefois, il ne passe pas la barrière hématoméningée [9]. Il n'a aucune efficacité sur les atteintes neurologiques des maladies des Gaucher de type II. Dans la maladie de Gaucher de type III, il permet le plus souvent de stabiliser l'évolution neurologique de la maladie tout en traitant l'atteinte périphérique [2].

Le traitement par réducteur de substrat permet une diminution de la production du glucocérébroside et, de ce fait, la réduction de la surcharge grâce à l'activité résiduelle de l'enzyme. Il peut être utilisé chez l'adulte lorsque le patient refuse l'enzymothérapie de substitution et le poids des perfusions tous les quinze jours. Il nécessite des précautions particulières d'utilisation et notamment, chez l'adulte, une contraception masculine et féminine en raison du potentiel tératogène de ces molécules. Le Comité d'évaluation du traitement des maladies lysosomales recommande de ne pas utiliser l'enzymothérapie de substitution chez l'enfant en raison de l'absence d'informations suffisantes sur les risques potentiels de ce type de traitement au long cours chez un enfant en développement (risque de neuropathie), alors qu'il existe une enzymothérapie spécifique qui est, elle, parfaitement bien tolérée et très efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders : identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. Acta Paediatr Suppl, 2008, *97 (457)* : 7-14.
2. Altarescu G, Hill S, Wiggs E et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. J Pediatr, 2001, *138 (4)* : 539-547.
3. Amsallem D, Rodriguez D, Vanier MT et al. Third case of Gaucher disease with sap-C deficiency and evaluation of twelve months' therapy by miglustat. J Inherit Metab Dis, 2005, *28 (Suppl. 1)* : 152.
4. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency : macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. New Eng J Med, 1991, *324* : 1464-1470.
5. Caubel I, Billette de Villemeur T, Belmatoug N et le Comité d'étude du traitement de la maladie de Gaucher (CETG). La maladie de Gaucher chez l'enfant : mode de révélation, évolution naturelle, apports du traitement par l'enzyme de remplacement. Arch Pediatr, 2003, *10* : 681-688.
6. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. The Gaucher registry : demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med, 2000, *160* : 2835-2843.
7. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T et al. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy : review of 55 cases. J Inherit Metab Dis, 2007, *30 (6)* : 935-942.
8. Haute Autorité de Santé. Maladie de Gaucher. Protocole de diagnostic et de soins. 2007. www.has-sante.fr
9. Lonser RR, Schiffman R, Robison RA et al. Image-guided, direct convective delivery of glucocerebrosidase for neuronopathic Gaucher disease. Neurology, 2007, *68 (4)* : 254-261.
10. Mignot C, Doummar D, Maire I, Billette de Villemeur T, French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease : 15 new cases and review of the literature. Brain Dev, 2006, *28 (1)* : 39-48.
11. Mignot C, Gelot A, Bessières B et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. Am J Med Genet, 2003, *30* : 338-344.
12. Piraud M, Froissart R, Mandon G et al. Amniotic fluid for screening of lysosomal storage diseases presenting in utero (mainly as non-immune hydrops fetalis). Clin Chim Acta, 1996, *248 (2)* : 143-55.
13. Vellodi A, Bembi B, Billette de Villemeur T et al. Management of neuronopathic Gaucher disease : A European consensus. J Inherit Metab Dis, 2001, *24* : 319-327.

MALADIES DE NIEMANN-PICK

M.T. VANIER et B. CHABROL

Le nom de « maladie de Niemann-Pick », historiquement donné aux maladies lysosomales avec surcharge tissulaire en sphingomyéline, est ambigu car il fait référence à deux entités totalement distinctes : d'une part les sphingomyélinoses primitives ou déficits en sphingomyélinase acide, enzymopathies lysosomales « classiques » correspondant aux types A et B de Crocker [19, 20] ; et d'autre part la maladie de Niemann-Pick C, incluant les types C et D de Crocker, due au déficit de protéines (NPC1 ou NPC2) de fonction encore incomplètement définie [14, 25]. Actuellement, ces deux affections sont le plus souvent traitées dans des chapitres séparés.

Sphingomyélinoses primitives ou maladie de Niemann-Pick par déficit en sphingomyélinase (types A et B)

La maladie de Niemann-Pick par déficit en sphingomyélinase est une lipidose lysosomale de transmission autosomique récessive consécutive à l'existence de mutations sur le gène *SMPD1*. La sphingomyélinase acide codée par ce gène hydrolyse la sphingomyéline en céramide et phosphorylcholine. Son déficit entraîne une accumulation tissulaire progressive en sphingomyéline, qui s'accompagne secondairement d'une surcharge en autres lipides [19, 20, 27]. Le cerveau est épargné dans les formes non neurologiques. Historiquement, on distingue une forme dite « type A », dans laquelle l'atteinte systémique s'accompagne rapidement d'une atteinte neurologique avec décès dans la petite enfance, et une forme chronique sans atteinte neurologique, dite « type B ». Néanmoins, un nombre croissant de cas intermédiaires présentant un degré variable d'atteinte neurologique ont été documentés, et l'existence d'un continuum des phénotypes cliniques (comme dans la maladie de Gaucher) est maintenant admise. Le type A, fréquent dans la population juive ashkénaze (fréquence des hétérozygotes estimée à 1:90), est très rare en France (incidence de l'ordre de 1/500 000 à $1/1 \times 10^6$ naissances) ; en revanche en France le type B est beaucoup plus fréquent, incidence estimée à environ 1/200 000 naissances, dont un quart de patients originaires d'Afrique du Nord.

Niemann-Pick type A classique

La période néonatale est souvent normale avec toutefois l'apparition fréquente de vomissements et/ou diarrhées dans les premiers mois de vie. Une stagnation staturo-pondérale motive souvent une première consultation conduisant à la découverte d'une hépatosplénomégalie. Cette dernière, le plus souvent majeure, est un signe constant. Une hypotrophie est observée dans environ 70 p. 100 des cas. Certains patients présentent des taches brunâtres ou des xanthomes, ou une légère dysmorphie. L'examen neurologique est d'abord normal. L'hypotonie axiale initiale, classiquement apparue entre 6 et 10 mois, est ultérieurement combinée à une atteinte pyramidale. Les patients présentent une spasticité croissante puis une abolition des reflexes ostéo-tendineux. Les infections respiratoires sont fréquentes. L'évolution se fait vers une détérioration psychomotrice sévère et la cachexie. Le décès survient le plus souvent avant l'âge de 3 ans. Certains patients débutent un peu plus tard et ont une évolution du même type mais plus lente [8, 20, 27].

Niemann-Pick type B

Par définition, la maladie de Niemann-Pick type B ne présente pas d'atteinte neurologique (sans préjuger de l'importance de l'atteinte systémique) [20, 27]. On manque d'études longitudinales de cohortes, mais les données existantes indiquent qu'une majorité de patients atteignent l'âge adulte et mènent une vie essentiellement normale [9]. Il existe cependant des formes à expression viscérale très sévère [7, 16]. Le signe d'appel est le plus souvent la découverte d'une spléno- ou hépatosplénomégalie [9], typiquement dans l'enfance, mais pouvant varier de la période néonatale à l'âge adulte. Chez l'adulte, la découverte d'une image d'atteinte interstitielle à la radiographie pulmonaire peut constituer le signe d'appel initial. La sévérité de l'hépatosplénomégalie est très variable, ainsi que le retentissement de l'éventuel hypersplénisme. Néanmoins, la splénectomie est rarement nécessaire. Une légère augmentation des ALAT et ASAT et de la bilirubine n'est pas rare mais seuls de rares cas [7] ont été décrits avec une maladie hépatique sévère conduisant au décès. Les autres symptômes fréquemment rencontrés sont les infections pulmonaires à répétition, un essoufflement, des ecchymoses et épistaxis, des troubles gastro-intestinaux (diarrhées), des migraines, plus rarement des douleurs articulaires ou des membres [9]. Lorsque la maladie débute dans l'enfance, un retard statural, surtout manifeste entre 10 et 16 ans, est assez fréquemment observé, dans les deux sexes [9, 27, 32]. Parallèlement il existe un retard pubertaire, et généralement un rattrapage se produit entre 17-20 ans [27, 32]. Plus de la moitié des patients présentent une hyperlipidémie importante, en particulier une hypercholestérolémie, avec un taux significativement abaissé de HDL-cholestérol. L'atteinte pulmonaire [10], parfois signe d'appel chez l'adulte, constitue la complication la plus fréquente dans l'évolution de la maladie. Elle peut être déjà sévère chez l'enfant. Une dyspnée d'effort de sévérité variable constitue le symptôme le plus fréquent mais certains patients deviennent oxygéno-dépendants. Les patients présentent souvent des infections pulmonaires à répétition. Contrairement à la maladie de Gaucher, une atteinte osseuse significative est rare, bien que des fractures spontanées (côtes) aient été décrites. Les grossesses doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse mais sont généralement bien supportées.

Formes intermédiaires avec atteinte neurologique modérée ou à début retardé

Cette catégorie est hétérogène. Elle inclut des patients proches du type A avec atteinte neurologique à début infantile tardif ou juvénile, voire adulte, et une évolution lentement progressive [16, 30]. Nombre de ces patients sont originaires d'Europe centrale et présentent des mutations spécifiques

[16]. La forme intermédiaire inclut aussi des patients beaucoup plus proches du type B, avec un petit retard mental et une atteinte neurologique fruste, en particulier une abolition des reflexes ostéotendineux [31]. Un phénotype clinique variable, avec ou sans atteinte neurologique, a été décrit chez des patients homozygotes pour la mutation W391G, a priori d'origine ancestrale tzigane [11].

Examens complémentaires

Le myélogramme révèle dans la grande majorité des cas l'existence d'histiocytes spumeux et/ou d'histiocytes bleu de mer, qui ne sont toutefois pas spécifiques. Une étude radiologique pulmonaire et une exploration fonctionnelle respiratoire devraient être systématiques lors de tout nouveau diagnostic de maladie de Niemann-Pick type B. La radiographie révèle le plus souvent l'existence d'images réticulo-nodulaires. Le scanner thoracique montre classiquement des images dites en « verre pilé » ou en « nid d'abeille » témoignant d'une atteinte interstitielle diffuse. La DLCO est généralement diminuée, à un degré variable. Les anomalies radiologiques n'ont pas de valeur prédictive sur le degré d'atteinte fonctionnelle [10]. Le fond d'œil peut révéler la présence d'une tache rouge-cerise, présente dans environ 50 p. 100 des cas dans le type A, mais qui peut aussi être retrouvée chez des patients avec un type B typique [9]. Elle n'a donc pas de valeur prédictive certaine en faveur d'une atteinte neurologique clinique. Un « halo maculaire » est fréquent dans le type B. Les vitesses de conduction motrice et sensitive des nerfs périphériques sont diminuées précocement dans les formes neurologiques, y compris les formes à révélation tardive ou à symptomatologie neurologique fruste [20, 27]. L'activité de la chitotriosidase est généralement significativement augmentée (mais plus modérément que dans la maladie de Gaucher).

Diagnostic biologique et moléculaire, conseil génétique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité sphingomyélinase, généralement dans les leucocytes ou lymphocytes du patient, ou dans ses fibroblastes de peau en culture [20, 27]. Au moins 150 mutations pathogènes du gène *SMPD1* (localisé en 11p15) ont déjà été identifiées [19]. Certaines corrélations génotype/phénotype sont possibles. La mutation p.R608del, hautement prévalente chez les patients type B originaires du Maghreb [24], est de loin la plus fréquente dans une majorité de pays, dont la France. Cette mutation a jusqu'ici toujours été corrélée à un type B, quel que soit l'allèle qui lui est associé. Considérée comme « neuroprotectrice », elle a donc une valeur pronostique. Chez les patients type A d'origine juive ashkénaze, 3 mutations (p.R496L, p.L302P, p.P330fs) constituent plus de 90 p. 100 des allèles. Le diagnostic prénatal [23] est réalisable sur des villosités choriales non cultivées par enzymologie, ou par biologie moléculaire si les mutations ont été identifiées chez le cas index. Il est également possible sur villosités choriales ou cellules amniotiques cultivées.

Approches thérapeutiques [19]

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour la maladie de Niemann-Pick type A. La greffe de moelle précoce a été tentée dans quelques cas, sans succès [13]. Dans le type B, la splénectomie ne doit être effectuée qu'à bon escient, car elle semble majorer l'atteinte pulmonaire. En cas de maladie pulmonaire sévère, le lavage broncho-alvéolaire à visée thérapeutique proposé par certains auteurs a été contesté par d'autres. L'enzymothérapie substitutive constitue un réel espoir pour le type B. Les études précliniques effectuées sur le modèle murin ont montré un effet sur la surcharge lipidique des organes du système réticulo-endothélial, avec une réponse rapide au niveau du foie et de la rate, mais plus lente au niveau du poumon [12, 19]. Cela a été attribué à une longue survie des cellules inflammatoires dans les voies aériennes, conjointement à un problème de biodistribution. Un essai clinique de phase II, utilisant une sphingomyélinase recombinante humaine produite sur cellules CHO, devrait débuter courant 2010.

Maladie de Niemann-Pick C

La maladie de Niemann-Pick C (NPC), totalement distincte des types A et B (*voir* plus haut), est une lipidose lysosomale neurodégénérative de transmission autosomique récessive causée par des mutations affectant soit le gène *NPC1* (impliqué dans 95 p. 100 des familles), soit le gène *NPC2* [25]. Elle est panethnique, avec quelques isolats (en particulier en Nouvelle Écosse où a été décrit l'ancien type D, supprimé [14] puisque du a une mutation NPC1 particulière). L'incidence en France a été évaluée à environ 1/120 000 naissances [33]. Cette maladie est caractérisée par une accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié et de certains glycosphingolipides, résultant d'anomalies encore mal comprises concernant le trafic intracellulaire de ces lipides. Bien que leurs fonctions exactes ne soient pas encore totalement élucidées, les protéines NPC1 et NPC2 sont généralement considérées comme des protéines de transport agissant de façon séquentielle dans une même voie métabolique [6, 25]. Les altérations neuropathologiques sont variées, avec surcharge neuronale et perte neuronale importantes, mais aussi formation de méganeurites et dendrites ectopiques, neurodystrophie axonale, et enfin signes « Alzheimer-like » (écheveaux neurofibrillaires et phosphorylation anormale de la protéine tau) [29]. Les signes de leucodystrophie ne sont patents que dans les formes neurologiques précoces [25].

Manifestations cliniques

Cette maladie neuroviscérale présente une hétérogénéité clinique majeure, avec un âge de début variant entre la période périnatale et l'âge adulte avancé [14, 25, 33]. L'atteinte systémique peut être sévère, voire fatale, dans la période périnatale et les premiers mois de vie. Au-delà de cette période critique, elle constitue un signe d'appel utile lorsqu'elle est présente. Toutefois, c'est la symptomatologie neurologique qui est responsable de la gravité de la maladie chez plus de 85 p. 100 des patients. Pour cette raison – formes néonatales hépatiques sévères mises à part –, la classification des différentes formes est souvent faite en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes neurologiques [27], bien que le début de la maladie et le diagnostic puissent être antérieurs.

Formes purement viscérales et stades de la maladie sans atteinte neurologique

L'atteinte viscérale (touchant surtout foie, rate et poumons), lorsqu'elle existe, précède toujours l'apparition des signes neurologiques.

Les formes fœtales avec anasarque ou, plus fréquemment, ascite, sont rares mais non exceptionnelles [22]. En revanche, une atteinte hépatique dans la période néonatale est très fréquente (40 p. 100 des cas) [28]. Classiquement elle se présente sous forme d'un ictère cholestatique précoce et prolongé avec hépatosplénomégalie. Chez une majorité de patients, l'ictère régresse spontanément avant l'âge de 6 mois et seule persiste l'hépatosplénomégalie, qui peut rester isolée pendant une période très variable. Toutefois chez quelques enfants l'ictère s'aggrave, aboutissant à un décès rapide par défaillance hépatique. Une atteinte respiratoire sévère et précoce (associée à une hépatosplénomégalie, avec ou sans ictère) est aussi le fait d'une petite proportion de patients, plus fréquemment lors de mutations du gène *NPC2*. On parle de formes néonatales rapidement fatales de la maladie [27]. Ces enfants décèdent avant l'apparition de signes neurologiques patents.

Chez un enfant n'ayant pas présenté d'ictère néonatal, la splénomégalie ou l'hépatosplénomégalie constitue très souvent le premier symptôme de la maladie [25, 33]. Ce signe peut rester isolé pendant des années, précédant l'apparition de la maladie neurologique à un âge très variable (*voir* ci-dessous). Il faut donc savoir penser à un NPC débutant quand maladies de Gaucher, de Niemann-Pick B voire déficit en lipase acide (maladie de surcharge en esters du cholestérol) ont été écartés. La splénomégalie est rarement très importante et elle tend à se minorer voire à disparaître au cours de l'évolution.

Enfin, une absence de signes viscéraux n'est pas rare dans les formes neurologiques juvéniles et surtout adultes [21]. Inversement, une forme exceptionnelle de l'adulte, avec splénomégalie isolée, sans atteinte neurologique, a été documentée [25].

Formes neurologiques

• **Forme neurologique infantile sévère.** Elle est caractérisée par l'apparition, chez un nourrisson avec hépatosplénomégalie (ayant eu ou non un ictère cholestatique néonatal), d'un retard du développement moteur avec hypotonie, souvent dès 6-8 mois. Ce retard devient évident entre 1 et 2 ans, avec stagnation et régression. La plupart de ces enfants n'acquièrent jamais la marche. Le développement mental est beaucoup moins affecté. L'évolution se fait vers un syndrome pyramidal, la spasticité, des troubles de la déglutition et une régression rapide. Il n'existe en général pas de comitialité, et l'ophtalmoplégie verticale est le plus souvent absente. L'IRM et la spectroscopie montrent des anomalies patentes de la substance blanche. La survie dépasse rarement 5 ans. Cette forme sévère touche environ 20 p. 100 des patients en France [5, 14, 25, 28].

• **Formes « classiques » de maladie de Niemann-Pick C.** Elles regroupent les formes à début neurologique infantile tardif, juvénile et adulte, qui constituent globalement 60 à 70 p. 100 des cas [3-5, 14, 25, 27, 33, 34].

Dans la *forme à début neurologique infantile tardif*, une splénomégalie (ou une hépatosplénomégalie) est pratiquement toujours préexistante/présente. Les premiers symptômes apparaissent entre 3 et 5 ans. Typiquement, il s'agit d'un trouble de la marche avec instabilité et chutes associé à une maladresse, conséquences d'une atteinte cérébelleuse. Il existe souvent un retard de langage. Puis les problèmes moteurs s'aggravent et des problèmes cognitifs s'installent. Une ophtalmoplégie verticale supranucléaire est un signe précoce, caractéristique et quasi constant. Une cataplexie, déclenchée par le rire ou les émotions, est présente chez environ 20 p. 100 de patients et peut parfois être inaugurale. Elle peut devenir très invalidante du fait des chutes. Tandis que l'ataxie s'aggrave, une dysarthrie, une dysphagie, puis souvent une démence s'installent. Les fonctions supérieures sont généralement mieux préservées que les fonctions motrices. L'apparition d'une épilepsie est l'une des complications fréquentes, survenant chez environ la moitié des patients. Elle peut devenir rebelle au traitement, ce qui accélère la progression. Dans l'évolution de la maladie, la dysarthrie peut conduire au mutisme. Les difficultés de déglutition sont souvent majeures. Elles entraînent un bavage invalidant, un encombrement pulmonaire avec surinfections, et à terme la plupart des patients nécessitent une gastrostomie. La marche devient difficile puis impossible, la spasticité devient majeure. L'âge du décès se situe généralement entre 7 et 12 ans pour la forme infantile tardive.

Dans la *forme à début neurologique juvénile*, la symptomatologie neurologique apparaît entre 6 et 15 ans mais n'est globalement pas très différente, sauf que le début est plus insidieux et variable et que la splénomégalie peut être absente ou avoir disparu. Les problèmes scolaires avec difficulté dans l'apprentissage de l'écriture et déficit d'attention, ou une apraxie, sont fréquents, pouvant conduire à un retard voire à une erreur de diagnostic. L'enfant/le jeune adolescent est lent et devient de plus en plus maladroit, les troubles d'apprentissage augmentent et l'ataxie devient évidente. L'ophtalmoplégie verticale supranucléaire (vers le haut ou vers le bas ou les deux) est un signe quasi constant lorsqu'il est correctement recherché (la poursuite lente peut être conservée). La dystonie est un autre signe fréquent. Dysarthrie et dysphagie s'installent et s'aggravent, comme décrit pour la forme infantile tardive. Cataplexie et épilepsie discutées plus haut sont également observées dans la forme juvénile, dont l'évolution est moins rapide mais autrement superposable à celle décrite pour la forme infantile tardive, avec un âge de décès plus tardif mais très variable (fréquemment dans la seconde décennie, certains patients dépassant l'âge de 30 ans).

Dans la *forme à début neurologique adulte* [21] (10 p. 100 des cas en France), les premiers symptômes sont encore plus insidieux. Une splénomégalie, retrouvée chez la moitié des patients, est assez souvent présente dès la petite enfance. Les signes psychiatriques ou neurologiques débutent à un âge moyen de 25 ans mais peuvent n'apparaître qu'après 50 ans. Les troubles psychiatriques (45 p. 100 des cas) peuvent précéder d'une dizaine d'années la symptomatologie neurologique. Les signes cardinaux sont : ataxie cérébelleuse (76 p. 100), ophtalmoplégie avec atteinte de la verticalité du regard (75 p. 100), dysarthrie (63 p. 100), mouvements anormaux (58 p. 100) avec atteinte cognitive très variable mais fréquente. Dans cette forme, l'épilepsie est rare.

PRONOSTIC. RÉCURRENCE DANS UNE FRATRIE

Le pronostic est largement corrélé à l'âge de début des premiers symptômes neurologiques. L'évolution peut être précipitée par certains facteurs, en particulier l'apparition d'une épilepsie rebelle au traitement. Une échelle d'invalidité a été récemment proposée pour l'évaluation et le suivi des patients, avec des scores portant sur l'ambulation (ataxie), la manipulation (dystonie, ataxie), l'articulation (dysarthrie) et la déglutition (dysphagie) [5, 17]. La coexistence au sein d'une même fratrie de cas avec décès précoce par défaillance hépatique et/ou respiratoire néonatale et de cas avec une forme neurologique de type variable n'est pas rare. En revanche, dans une fratrie, la forme neurologique reste globalement du même type, même si l'évolutivité est un peu différente [25].

Examens complémentaires

Le myélogramme révèle souvent mais pas toujours l'existence d'histiocytes spumeux et/ou d'histiocytes bleu de mer, non spécifiques [14, 27]. L'échographie abdominale présente un intérêt chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte devant une histoire neurologique compatible avec le diagnostic, sans rate palpable. L'IRM cérébrale est peu contributive au diagnostic (signes variables et non spécifiques) ; une atrophie cérébelleuse est fréquemment observée. À noter que sur prélèvements hépatiques (fœtopathologie ou biopsie), le diagnostic de NPC ne sera généralement pas fait sur une étude classique en microscopie optique, la microscopie électronique étant nécessaire [33]. L'activité de la chitotriosidase sérique est variable, mais classiquement augmentée (plus modérément que dans la maladie de Gaucher) [33].

Diagnostic biologique et moléculaire, conseil génétique

Le diagnostic biologique de maladie de Niemann-Pick C nécessite des cellules en culture. Habituellement réalisé sur fibroblastes de peau, il est relativement complexe et met en jeu les réactions d'homéostasie cellulaire du cholestérol. Le « test à la filipine » est actuellement l'examen le plus sensible et le plus spécifique [25, 33]. La filipine forme avec le cholestérol non estérifié un complexe fluorescent. Une surcharge en cholestérol dans des vésicules périnucléaires est très nette, voire massive, chez environ 85 p. 100 des cas, mais bien moindre dans environ 15 p. 100 des cas, dits « variants biochimiques », chez lesquels l'interprétation est souvent difficile (risque de faux positifs et de faux négatifs) [26]. Le bilan peut être complété par une étude cinétique de l'estérification du cholestérol induite par les LDL, un déficit (là encore de niveau variable) étant observé dans les fibroblastes mutants [26, 33]. À noter que l'existence d'anomalies sévères du transport intracellulaire de cholestérol n'est pas nécessairement corrélée à une forme neurologique sévère. Des anomalies modérées (variants) sont par contre plus fréquemment observées dans les formes de l'adulte.

Pour mémoire, l'activité de la sphingomyélinase leucocytaire est normale voire élevée dans les leucocytes ou lymphocytes. Elle est en revanche souvent partiellement abaissée (mais non déficitaire) dans les fibroblastes en culture.

Près de 300 mutations pathogènes du gène *NPC1* (localisé en 18q11, 25 exons) et de très nombreux polymorphismes ont déjà été identifiés. Il n'existe que 2 mutations fréquentes, p.I1061T et p.P1007A, et quelques mutations récurrentes. Les « variants biochimiques » correspondent à des mutations NPC1 spécifiques [25]. L'identification des mutations NPC1 est souvent longue et difficile, et l'interprétation des résultats parfois délicate (polymorphismes). Bien que le diagnostic des patients passe prioritairement par le test à la filipine, malgré les insuffisances de celui-ci, l'étude complémentaire systématique des mutations est néanmoins utile dans les cas litigieux [25, 33]. Peu de familles sont porteuses de mutations du gène *NPC2* (14q4.3, 5 exons), dont une seule, p.E20X, est fréquente. Pour l'un et l'autre gène, la nature des mutations est corrélée avec la maladie neurologique, mais pas avec l'atteinte viscérale. L'identification des mutations causales est importante, car le diagnostic prénatal est beaucoup plus facile et plus fiable (et plus rapide) par génétique moléculaire que par biologie cellulaire [23, 33].

Approches thérapeutiques

Le traitement symptomatique est primordial [33]. La cataplexie, souvent accompagnée d'une narcolepsie, peut être améliorée par la clomipramine ou la modafiline. Un traitement adéquat de l'épilepsie est essentiel. Kinésithérapie, orthophonie, prise en charge de la spasticité ne doivent pas être négligées. La décision de gastrostomie ne doit pas être trop retardée.

Concernant les traitements plus spécifiques, il a été montré que les hypocholestérolémiants n'avaient pas d'effet sur l'évolution neurologique [18]. La greffe de moelle osseuse n'a pas amélioré la maladie neurologique chez le modèle murin NPC1, ni chez le seul patient rapporté dans la littérature, en accord avec les propriétés de la protéine. Les patients NPC2 pourraient par contre être candidats à une greffe précoce [33]. Plusieurs agents pharmacologiques ont été testés sur le modèle murin NPC1, en particulier le miglustat (antérieurement appelé OGT 918 ou NB-DNJ), un neurostéroïde (l'alloprégnanolone), un oxystérol de synthèse activateur du PXR murin, et la β-cyclodextrine, conduisant tous à l'observation d'un délai notable dans l'apparition des symptômes et d'une augmentation significative de la durée de vie des animaux [1, 33]. Certaines mutations fréquentes (telle p.I1061T) pourraient répondre à des molécules chaperones. À ce jour, seul le miglustat – un inhibiteur de la glucosylcéramide-synthase, précurseur de glycolipides plus complexes, dont les gangliosides GM2 et GM3 ; Zavesca® – a fait l'objet d'un essai thérapeutique contrôlé chez des patients [15]. À 1 an cette étude a conduit, même si le bénéfice reste modeste, à une amélioration ou à une stabilisation de plusieurs critères d'évaluation, en particulier la déglutition, et à un ralentissement de la détérioration de l'index ambulatoire. Ces résultats sont confortés par une étude rétrospective de patients traités à titre compassionnel, montrant un ralentissement de l'évolution [17] et pour certains cas spécifiquement étudiés, une amélioration en spectroscopie RMN cérébrale [2]. Le miglustat a obtenu début 2009 une extension d'indication pour l'Europe au traitement des manifestations neurologiques de la maladie de Niemann-Pick C. Des traitements combinés pourraient être testés et proposés dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. PLoS ONE, 2009, *4* : e6951.
2. Galanaud D, Tourbah A, Lehericy S et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C : follow up using brain spectroscopy. Mol Genet Metab, 2009, *96* : 55-58.
3. Garver WS, Francis GA, Jelinek D et al. The National Niemann-Pick C1 disease database : Report of clinical features and health problems. Am J Med Genet A, 2007, *143A* : 1204-1211.
4. Imrie J, Dasgupta S, Besley GT et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 51-59.
5. Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero EM et al. Niemann-Pick C disease in Spain : clinical spectrum and development of a disability scale. J Neurol Sci, 2006, *249* : 1-6.
6. Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. Cell, 2009, *137* : 1213-1224.
7. Labrune P, Bedossa P, Huguet P et al. Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991, *13* : 104-109.
8. McGovern MM, Aron A, Brodie SE et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease : possible endpoints for therapeutic trials. Neurology, 2006, *66* : 228-232.
9. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R et al. A prospective, cross-sectionnal survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics, 2008, *122* : e341-349.
10. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ et al. Type B Niemann-Pick disease : findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. Radiology, 2006, *238* : 339-3345.
11. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. Brain, 2007, *130* : 1050-1061.
12. Miranda SR, He X, Simonaro CM et al. Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-Pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology. FASEB J, 2000, *14* : 1988-1995.
13. Morel CF, Gassas A, Doyle J, Clarke JT. Unsuccessful treatment attempt : Cord blood stem cell transplantation in a patient with Niemann-Pick disease type A. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 987.
14. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K et al. Niemann-Pick disease type C : a lipid trafficking disorder. *In* : CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly et al. The Metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed. New York, McGraw Hill, 2001 : 3611-3634.
15. Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease : a randomised controlled study. Lancet Neurol, 2007, *6* : 765-772.
16. Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupetova H et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. J Inherit Metab Dis, 2005, *28* : 203-227.
17. Pineda M, Wraith JE, Mengel E et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C) : A multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab, 2009, *98* : 243-249.
18. Schiffmann R. Niemann-Pick disease type C. From bench to bedside. JAMA, 1996, *276* : 561-564.
19. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis, 2007 *30* : 654-663.
20. Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann-Pick disease types A and B : acid sphingomyelinase deficiencies. *In* : CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly et al. The Metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed. New York, McGraw Hill, 2001 : 3589-3610.
21. Sevin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain, 2007, *130* : 120-133.
22. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. Am J Med Genet A, 2009, *149A (3)* : 446-450.
23. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. Prenat Diagn, 2002, *22* : 630-632.
24. Vanier MT, Ferlinz K, Rousson R et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann-Pick disease type B patients from Northern Africa. Hum Genet, 1993, *92*, 325-330.
25. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. Clin Genet, 2003, *64* : 269-281.
26. Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R et al. Type C Niemann-Pick disease : spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. Biochim Biophys Acta, 1991, *1096* : 328-337.
27. Vanier MT, Suzuki K. Niemann-Pick diseases. *In* : HW Moser. Neurodystrophies and neurolipidoses. Handbook of clinical neurology, vol. 66, Elsevier Science, Amsterdam, 1996 : 133-162.
28. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME et al. Niemann-Pick disease group C : clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. Clin Genet, 1988, *33* : 331-348.
29. Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. Biochim Biophys Acta, 2004, *1685* : 48-62.
30. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE et al. Acid sphingomyelinase deficiency : prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. J Pediatr, 2006, *149* : 554-559.
31. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease : results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics, 2004, *114* : e672-e677.
32. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB et al. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. J Pediatr, 2003, *142* : 424-428.
33. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab, 2009, *98* : 152-165.
34. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab, 2009, *98* : 250-254.

MALADIE DE FABRY

A. CANO

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale secondaire à un déficit en α-galactosidase A, enzyme responsable de la dégradation du globotriaosylcéramide (Gb3) et d'autres glycosphingolipides, composants de la plupart des membranes cellulaires.

Pathogénie. Épidémiologie. Génétique

Le déficit en α-galactosidase A entraîne une accumulation progressive de Gb3 dans les lysosomes de différents tissus de l'organisme, principalement le rein, le cerveau et le cœur, ainsi que dans le plasma et les urines. De transmission autosomique récessive liée à l'X, la maladie de Fabry atteint 1/40 000 garçons [2]. Les femmes hétérozygotes peuvent exprimer des symptômes de la maladie, dont la sévérité est variable. Plus de 360 mutations, pour la plupart des mutations privées et principalement des mutations faux sens ou non-sens, ainsi que de petites délétions ou insertions ont été mises en évidence dans le gène de l'α-galactosidase A, situé en Xq22, et constitué de 7 exons répartis sur 12 kb.

Clinique

L'âge moyen du diagnostic de la maladie de Fabry est estimé encore aujourd'hui à 29 ans [1]. Pourtant les premières manifestations représentées par des acroparesthésies, des douleurs abdominales et des angiokératomes apparaissent le plus souvent dans l'enfance.

Les acroparesthésies sont des douleurs épisodiques, aiguës, atteignant surtout les extrémités avec une irradiation proximale, à type de brûlures et souvent déclenchées par le sport, le stress ou la fatigue. La durée de ces épisodes, qui peuvent s'accompagner de fièvre, est variable, de quelques minutes à plusieurs semaines. Ces crises, pouvant débuter dès l'âge de 4 ans, sont souvent mal interprétées par l'entourage (douleurs « psychogènes », « de croissance », etc.). Les signes digestifs, non spécifiques, sont d'intensité variable : diarrhée, douleurs abdominales pseudo-appendiculaires, constipation, vomissements, nausées. Les angiokératomes apparaissent dans l'enfance ou, plus souvent, dans l'adolescence et siègent avec prédilection entre l'ombilic et les genoux (disposition « en caleçon ») mais peuvent exister sur n'importe quelle partie du corps, y compris au niveau des muqueuses. Ils augmentent en taille et en nombre avec l'âge. D'autres manifestations sont rapportées : la plupart des garçons malades et plus de 70 p. 100 des filles conductrices ont une atteinte ophtalmique cornéenne caractéristique (cornée verticillée), visible à l'examen à la lampe à fente et n'entraînant pas de retentissement visuel. Une atteinte cochléo-vestibulaire est fréquente (hypoacousie et cophose progressive, surdité brusque, vertiges). Des troubles de la sudation (hypohydrose voire anhydrose, ou hyperhydrose) sont décrits. Un retard de croissance ou pubertaire ainsi qu'un aspect fin et épars des cheveux sont également décrits. Dans les troisième et quatrième décennies apparaissent des atteintes cardiaques, neurologiques et surtout rénales [3]. L'atteinte cardiaque est rare, mais possible, chez l'enfant. Chez l'adulte ou l'adolescent peuvent s'observer : hypertrophie ventriculaire, cardiomyopathie hypertrophique, troubles de la conduction et/ou du rythme, insuffisance cardiaque, angor, valvulopathies. L'atteinte rénale peut débuter dans l'enfance, bien que se manifestant souvent plus tardivement et une protéinurie isolée en est souvent la première manifestation. Une insuffisance rénale chronique apparaît ensuite, d'aggravation progressive et représentant la principale cause de décès dans la maladie de Fabry. Au niveau neurologique, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, surtout dans les territoires vertébrobasilaires, sont décrits essentiellement chez des patients adultes.

Diagnostic

Chez les garçons le diagnostic se fait par la mise en évidence du déficit enzymatique en α-galactosidase A dans le plasma et les leucocytes. Il est également possible de montrer l'accumulation de Gb3 dans le plasma et les urines. Enfin, le diagnostic pourra être complété par une étude moléculaire du gène de l'α-galactosidase A. Le dépistage des femmes conductrices est peu fiable par l'étude enzymatique. Le dosage du Gb3 plasmatique ou urinaire montre une élévation cependant inférieure à celle des hémizygotes. L'étude moléculaire est la méthode de choix pour déterminer le statut de conductrice.

Traitement

Deux formes de préparations d'α-galactosidase A, algasidase alfa (Replagal®) et algasidase bêta (Fabrazyme®), sont disponibles. Les indications de traitement concernent actuellement les hommes de plus de 18 ans atteints. Les femmes conductrices avec certaines manifestations notables pourraient également bénéficier de l'enzymothérapie. Chez l'enfant de moins de 18 ans il n'existe pas d'étude contrôlée, randomisée versus placebo, publiée apportant un niveau de preuve quant à l'intérêt des enzymes de substitution. Il n'y a pas de preuve scientifique permettant de conclure que le traitement enzymatique substitutif ralentisse l'évolution de la maladie. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas justifié de traiter les enfants asymptomatiques et il est justifié d'envisager un traitement par enzymothérapie substitutive dans certaines situations cliniques spécifiques [4].

Les traitements symptomatiques utilisés dans la prise en charge des douleurs sont les suivants : carbamazépine, diphénylhydantoïne, gabapentine, amitryptiline. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine sont utilisés afin de contrôler la tension artérielle et la protéinurie. La prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques peut se faire par des antiagrégants plaquettaires et un régime pauvre en lipides.

BIBLIOGRAPHIE

1. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. J Pediatr, 2004, *144* : S20-26.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α-Galactosidase A deficiency : Fabry disease. *In* : CR Scriver, AL Beaudet, D Valle, WS Sly. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8e Ed. New York, McGraw-Hill, 2001 : 8182-8255.
3. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease : baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 184-192.
4. http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mise_au_point_maladie_fabry.pdf

MALADIE DE SCHINDLER ET DÉFICIT EN ALPHA-*N*-ACÉTYLGALACTOSAMINIDASE

C. MIGNOT

Le terme de maladie de Schindler est habituellement utilisé pour désigner les phénotypes pédiatriques associés au déficit en α-*N*-acétylgalactosaminidase (α-NAGA) [6] et celui de maladie de Kanzaki pour les formes adultes avec angiokératome [8].

Moins de vingt personnes atteintes du déficit ont été rapportées. Il s'agit donc d'une maladie très rare dont cinq cas ont été diagnostiqués en France depuis quinze ans.

Métabolisme. Génétique. Pathogénie

L'α-NAGA est une hydrolase lysosomale qui clive les résidus α-*N*-acétylgalactosamine de glycoprotéines, glucosphingolipides et protéoglycanes. Le déficit est responsable d'un profil caractéristique d'excrétion des oligosaccharides retrouvé chez tous les malades rapportés

(sialyloligopeptidurie). Le déficit enzymatique est confirmé sur leucocytes et/ou sur fibroblastes et le diagnostic anténatal est possible.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Les mutations pathogènes du gène codant l'α-NAGA sont connues pour la plupart des malades rapportés. Il n'existe pas de corrélation entre l'activité enzymatique résiduelle et la sévérité du phénotype. Une étude in vitro [9] montre que la dégradation des oligosaccharides par les fibroblastes du patient princeps atteint d'une maladie de Shindler sévère est supérieure à celle des fibroblastes d'un patient atteint d'une forme modérée Kanzaki.

Les données anatomopathologiques sont rares. La présence de nombreuses sphéroïdes axonales chez le seul patient Schindler pour qui le cerveau a été étudié [14] a fait envisager le déficit en α-NAGA comme une cause de dystrophie neuro-axonale (maladie de Seitelberger). Cependant, vingt ans après cette description, le cas reste unique. La présence d'une surcharge lysosomale dans les cellules endothéliale chez trois malades Kanzaki [3, 6, 10] suggère l'implication d'une composante vasculaire dans la physiopathologie de la maladie.

Clinique

Les données concernant 9 patients atteints de maladie de Schindler et 6 patients atteints de maladie de Kanzaki sont rapportées dans le tableau 18-XXVI. L'histoire de la maladie chez quatre patients diagnostiqués en France est en revanche détaillée car elle n'est pas accessible dans les journaux médicaux à l'heure actuelle (un cas a été publié [2]).

Cas français

Le patient SB est né hypotrophe avec un périmètre crânien relativement préservé. Le tableau clinique dans la première année était marqué par un débord splénique modeste, une hypotonie franche accompagnée d'accès d'opisthotonos, d'un retard du développement et d'une épilepsie réfractaire ayant débuté à 2 mois [7]. L'enfant est mort à l'âge de 1 an lors d'une crise d'épilepsie prolongée. Le diagnostic de maladie de Schindler a été porté devant une activité enzymatique résiduelle de l'α-NAGA entre 10 et 20 p. 100 du témoin. Du fait d'une haute consanguinité, l'étude familiale retrouvait un déficit en α-NAGA chez le père qui est en bonne santé (20 p. 100 d'activité résiduelle).

Le patient NP a été hospitalisé à l'âge de 1 mois et demi pour une croissance staturo-pondérale insuffisante [communication personnelle, Dr Laithier, CHU de Besançon]. L'examen clinique retrouvait une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique. Les traits épais du visage ont fait rechercher une maladie de surcharge. L'activité α-NAGA était effondrée dans les leucocytes et les fibroblastes. L'évolution de la maladie a été caractérisée par une amélioration lente des troubles mais un syndrome pyramidal persistant, un retard mental, des troubles de l'alimentation, un encombrement des voies aériennes supérieures.

Le patient AC a développé une hépatomégalie associée à des anomalies biologiques (cytolyse et cholestase) dans la première année de vie [11]. De l'âge de 9 à 19 ans apparaissaient des épisodes d'arthralgies, une surdité de perception, des vertiges, ainsi qu'une vascularite rétinienne. L'examen clinique à 19 ans mettait en évidence des lésions d'angiokératome mais pas de signe neurologique. L'étude des nerfs périphériques suggérait une neuropathie sensitivomotrice axonale débutante. Le diagnostic de maladie de Kanzaki a été porté devant une activité α-NAGA résiduelle nulle sur leucocytes. Chez sa sœur porteuse du déficit enzymatique, on notait une hépatosplénomégalie, une hypertrophie gingivale, une vasculopathie rétinienne à 15 ans ainsi qu'un angiokératome et une neuropathie.

Formes pédiatriques : maladie de Schindler

Pour la majorité des malades, l'atteinte neurologique est au premier plan lorsque la maladie débute à l'âge pédiatrique à l'exception d'un nourrisson atteint d'une cardiomyopathie et d'une fratrie au phénotype Kanzaki [11].

À partir de l'étude de neuf cas parmi sept pédigrées, il apparaît que chaque pédigrée représente un tableau clinique qui lui est propre. Le début de la maladie peut être anténatal [1, 7] ou faire suite à un intervalle libre. Chez quatre patients de deux pédigrées, le tableau clinique est celui d'une maladie dégénérative précoce avec épilepsie grave [9, 13], voire réfractaire [7], associant une régression cognitive et une perte des fonctions motrices. Dans les formes non dégénératives, l'atteinte cognitive peut être modérée [1, 5], sévère ou se manifester comme un autisme [2]. L'atteinte neuromotrice est une hypotonie franche ([8, 11] et NP) et/ou un syndrome pyramidal (NP). Les signes neurologiques sont soit isolés [2, 13], soit associés à une cataracte [1] ou une splénomégalie [7], mais un patient est rapporté avec une cardiomyopathie létale au premier plan [4].

Au final, l'hétérogénéité des descriptions est telle qu'il est difficile d'en extraire une image claire du phénotype Schindler. Cela a amené certains à douter de l'existence de l'entité [1], d'autant plus que la majorité des patients sont issus de familles consanguines et que l'on retrouve à trois reprises un apparenté sain atteint du déficit enzymatique [1, 5, 7]. La relation de causalité entre le déficit en α-NAGA et le phénotype Kanzaki est en revanche largement admise.

Maladie de Kanzaki

Parmi les six patients issus de quatre pédigrées atteints du phénotype Kanzaki, il n'y a que la fratrie française dont la maladie débute dans la petite enfance [11]. L'atteinte extraneurologique est riche. Des lésions cutanées plus ou moins abondantes du type angiokératome sont retrouvées chez tous les malades [3, 8, 10, 11] et associées à un lymphœdème chez une fratrie [3]. L'atteinte ophtalmologique est fréquente sous la forme d'une tortuosité des vaisseaux scléraux et rétiniens [3, 8] ou d'une vascularite rétinienne [11].

Les manifestations ORL à type de vertiges et hypoacousie sont rapportées trois fois [8, 10, 11]. Une hépatomégalie précoce est rapportée dans une fratrie [11], ainsi qu'une cardiomégalie [3]. L'atteinte neurologique

TABLEAU 18-XXVI. – Patients symptomatiques atteints d'un déficit en α-NAGA : résumé des données.

		Phénotype Schindler									*Phénotype Kanzaki*					
		A1	*A2*	*A3 (1)*	*N (2)*	*NL (3)*	*ES*	*AG*	*SB (4)*	*NP*	*AC1*	*AC2*	*JP*	*J*	*E1*	*E2*
Âge	Début	1 a	8 m	7 m	11 m	NN	?	2 a	NN	1 m	< 1a	?	28 a	28 a	10 a	
	Rapport	17 a	16 a	†18 m	9 a	3 a	†8 m	12 a	†1 a	5 a	19 a	17 a	47 a	59 a	42 a	38 a
Système nerveux	Épilepsie	+++	+++	+	+	–	–	–	+++	–	–	–	–	–	–	–
	RM	rég	rég	rég	±	±	?	TED	+++	++	–	–	–	+	–	?
	Hypotonie	+++	+++	?	?	+	?	–	+++	++	–	–	–	–	–	–
	Neuropathie	?	?	?	?	–	?	–	–	–	+	+	++	++	SCC	?
	Imagerie cérébrale	A	A	?	TDM –	ASB	?	IRM –	EEPC	IRM –	?	?	IRM –	A	?	?
	DNA	+	+	?	np	np	np	np	?	np	np	np	np	np	np	np
Autres organes	Anom. squel.	–	–	?	?	–	?	–	–	–	?	?	–	–	?	?
	Ophtalmo.	–	–	?	?	C	?	–	–	–	V	V	?	TV	TV	TV
	OMG	–	–	?	–	–	+	–	+	–	++	++	–	–	–	?
	Peau	–	–	?	–	–	?	–	–	–	ACD	ACD	ACD	ACD	LO ACD	LO ACD
	ORL	?	?	?	?	?	?	–	–	–	+	?	+	+	–	–
	Autre						CMP			RCSP	arthralgies	hypert. gingiv.			cardio. még.	?
Surcharge lysosomale		leuco. SNC –	–	?	leuco., fibro. –	?	?	?	?	?	?	?	endoth. peau	++ (dont fibro.)	endoth. peau	?
Mutation		E325K/E325K			S160C/ E325K	E325K/ E325K	D217N/ E325K	E235K/ E367K	D346N/ D346N	IVS7-1g→a homozygote	c.759+1_759+8del homozygote		R329G/ R329G	R1101W/ R1101W	?	

(–) = examen normal ou signe absent ; (+) (++) (+++) = anomalie de l'examen ou signe présent avec échelle de gravité ; (?) = inconnu ; (np) = non pertinent.
(1) : le patient A3 est un cousin des patients A1 et A2. Apparentés porteurs du déficit enzymatique sans signe ni symptôme : (2) frère âgé de 8 ans, (3) frère âgé de 7 ans, (4) père du proposant.
Rapport = âge lors de la dernière consultation rapportée ou âge du décès (†) ; NN = néonatal ; RM = retard mental ; rég. = régression psychomotrice ; TED = trouble envahissant du développement ; SCC = syndrome du canal carpien ; A = atrophie cérébrale à l'IRM ; ASB = anomalies de la substance blanche à l'IRM ; EEPC = élargissement des espaces péricérébraux ; DNA = dystrophie neuro-axonale histologique ; np = non pertinent ; anom. squel. = anomalies squelettiques évocatrices d'une maladie lysosomale ; ophtalmo. = examen ophtalmologique ; C = cataracte congénitale ; V = vascularite rétinienne ; TV = tortuosité vasculaire ; OMG = organomégalie ; tortuos. vascul. = tortuosité vasculaire ; ACD = angiokératoma corporis diffusum ; LO = lymphœdème ; CMP = cardiomyopathie ; RCSP = retard de croissance staturo-pondéral ; hypert. gingiv. = hypertrophie gingivale ; cardiomeg. = cardiomégalie ; surcharge lysosomale = signe histologique de surcharge lysosomale ; leuco. = leucocytes ; SNC = système nerveux central ; fibro. = fibroblastes ; endoth. cutané = cellules endothéliales de la peau.
A1, A2 : van Diggelen 1987 [13] ; A3 : Keulemans 1996 [9] ; N : de Jong 1994 [5] ; NL : Bakker 2001 [1] ; ES : Chabas 2007 [4] ; AG : Blanchon 2002 [2] ; SB : Froissart 2003 [7] ; AC : Romano 2007 [11] ; JP : Kodama 2001 [10] ; J : Kanzaki 1989 [8] et Umehara 2007 [12] ; E1, E2 : Chabas 1994 [3].

est une neuropathie axonale progressive rapportée chez trois malades [10, 11, 12]. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébrale chez la patiente la plus âgée chez qui une légère déficience intellectuelle était antérieurement notée [8, 10].

En conclusion, les quelques cas de maladie de Kanzaki rapportés jusqu'ici dessinent les traits d'une maladie aux manifestations extra-neurologiques prédominantes auxquelles une atteinte neurologique périphérique peut s'ajouter.

Traitement

Le traitement symptomatique vise à prendre en charge les différentes atteintes de la maladie. Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique du déficit en α-NAGA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bakker HD, de Sonnaville ML, Vreken P et al. Human α-N-acetylgalactosaminidase (α-NAGA) deficiency : no association with neuroaxonal dystrophy ? Eur J Hum Genet, 2001, *9* : 91-96.
2. Blanchon YC, Gay C, Gibert G, Lauras B. A case of N-acétylgalactosaminidase deficiency (Schindler disease) associated with autism. J Autism Dev Disord, 2002, *32* : 145-146.
3. Chabas A, Coll MJ, Aparicio et al. Mild phenotypic expression of α-N-acétylgalactosaminidase deficiency in two adult siblings. J Inherit Metab Dis, 1994, *17* : 724-731.
4. Chabas A, Duque J, Gort L. A new infantile case of α-N-acétylgalactosaminidase deficiency. Cardiomyopathy as a presenting symptom. J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 108.
5. de Jong J, van den Berg C, Wijburg H et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency with mild clinical manifestations and difficult biochemical diagnosis. J Pediatr, 1994, *125* : 385-391.
6. Desnick RJ, Schindler D. α-N-acétylgalactosaminidase deficiency : Schindler disease. *In* : CS Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle. The Metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw Hill, 2001 : 3483-3505.
7. Froissart R, Ville D, Fouillet M, Maire I. Early severe epileptic encephalopathy in a child with abnormal oligosaccharide excretion and decreased α-NAGA activity : a coincidental finding ? 14th European Study Group on Lysosomal Diseases Workshop, 2003, Podebrady, République Tchèque.
8. Kanzaki T, Yokota M, Mizuno N et al. Novel lysosomal glycoaminoacid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum. Lancet, 1989, *1* : 875-876.
9. Keulemans JLM, Reuser AJJ, Kroos MA et al. Human α-N-acétylgalactosaminidase (α-NAGA) deficiency : new mutations and the paradox between genotype and phenotype. J Med Genet, 1996, *33* : 458-464.
10. Kodama K, Kobayashi H, Abe R et al. A new case of α-N-acetylgalactosaminidase deficiency with angiokeratoma corporis diffusum, with Ménière's syndrome and without mental retardation. Br J Dermatol, 2001, *144* : 363-368.
11. Romano S, Valayannopoulos V, Quartier P et al. A new clinical child onset of α-N-acétylgalactosaminidase deficiency revealed by visceral involvement and angiokeratoma corporis diffusum. J Inherit Metab Dis, 2007, *30 (Suppl. 1)* : 112.
12. Umehara F, Matsumoro K, Kurono Y et al. Neurologic manifestations of Kanzaki disease. Neurology, 2004, *62* : 1604-1606.
13. van Diggelen OP, Schindler D, Kleijer WJ et al. Lysosomal α-N-acetylgalactosaminidase deficiency : A new inherited metabolic disease. Lancet, 1987, *2* : 804.
14. Wolfe DE, Schindler D, Desnick RJ. Neuroaxonal dystrophy in infantile α-N-acétylgalactosaminidase deficiency. J Neurol Sci, 1995, *132* : 44-56.

MALADIE DE WOLMAN

B. CHABROL

La maladie de Wolman est due à un déficit en lipase acide ayant pour conséquences une accumulation de lipides neutres (esters de cholestérol) dans les leucocytes, les fibroblastes et les cellules hépatiques en particulier.

Une forme moins sévère de la maladie est décrite sous le nom de maladie de surcharge en esters de cholestérol ou xanthomatose familiale primitive et s'observe chez le grand enfant et l'adulte.

Pathogénie

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, le gène *LIPA* codant la lipase acide est localisé en 10 q24-q25.

La lipase acide joue un rôle important dans la synthèse des lipoprotéines plasmatiques, elle contribue au contrôle des lipoprotéines de bas poids moléculaire (LDL).

Tableau clinique

Maladie de Wolman [6]

Le début se déclare dès les premières semaines de vie, il est marqué par des vomissements, une distension abdominale d'installation rapide du fait de la présence d'une hépatosplénomégalie importante. Une diarrhée hydrique est souvent observée. Il existe une anémie sévère, une dénutrition, parfois un ictère et une fébricule. La radiographie de l'abdomen met en évidence des calcifications surrénaliennes [3], sans signes cliniques d'insuffisance surrénalienne. Une anomalie du développement psychomoteur est notée, très rapidement associée à une altération majeure de l'état général. Des lésions cutanées à type d'acanthose (placards hyperkératosiques, épaissis, hyperpigmentés) sont parfois observées. Le décès survient très précocement entre 3 et 6 mois.

Surcharge en esters de cholestérol

Il s'agit de formes relativement bénignes, cependant des décès précoces par insuffisance hépatocellulaire ont été rapportés. Une hépatomégalie isolée [4] en est le signe principal le plus fréquemment retrouvé dès la naissance ou dans la petite enfance, son apparition est rare après 10 ans. Dans un tiers des cas, il existe une splénomégalie associée. Des varices œsophagiennes sont possibles ainsi que des calcifications surrénaliennes, un ictère et un prurit. On n'observe ni malnutrition, ni déshydratation, il n'y a pas d'atteinte neurologique. L'évolution est prolongée. Il peut cependant exister des complications secondaires à des lésions d'athérosclérose. Le bilan hépatique est le plus souvent normal ou peu perturbé. Il existe une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie (hyperlipidémie mixte) [1].

Biologie

Dans la maladie de Wolman, une augmentation des transaminases est retrouvée alors que le cholestérol et les triglycérides sont le plus souvent normaux. La réponse surrénalienne à l'ACTH est diminuée. Il existe presque toujours des lymphocytes vacuolés.

Dans la surcharge en esters de cholestérol, il peut exister des anomalies du bilan hépatique avec élévation des transaminases. Une hypercholestérolémie et une hypertriglycirédémie sont observées avec des taux diminués de lipoprotéines de forte densité (HDL) alors que les LDL sont augmentées [1].

Dans les deux formes le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique de la lipase acide.

Traitement

Dans la maladie de Wolman, il n'existe pas de traitement spécifique. Des greffes de moelle osseuse on été effectuées à un stade précoce de la maladie. Les résultats en sont variables [5]. Au cours de la forme sévère, elles n'ont pas empêché une évolution défavorable (communication personnelle) [2].

Un traitement hypocholestérolémiant associant une statine et de la cholestyramine à faible dose peut être proposé dans la surcharge en esters de cholestérol.

BIBLIOGRAPHIE

1. Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F et al. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. J Inherit Metab Dis, 2009, Feb 15.
2. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP et al. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. Bone Marrow Transplant, 2009, Mar 23.
3. Low G, Irwin GJ, MacPhee GB et al. Characteristic imaging findings in Wolman's disease. Clin Radiol Extra, 2004, *59* : 106-108.
4. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A et al. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. Mol Genet Metab, 2009, *97* : 143-148.
5. Tolar J, Petryk A, Khan K et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. Bone Marrow Transplant, 2009, *43* : 21-7.
6. Wolman M. Wolman disease and its treatment. Clin Pediatr (Phila), 1995, *34* : 207-212.

MALADIE DE FARBER

B. CHABROL

La maladie de Farber est due au déficit d'une enzyme lysosomale : la céramidase acide. Elle est transmise selon le mode autosomique récessif.

Métabolisme

Le céramide est un produit intermédiaire dans la synthèse et la dégradation de tous les sphingolipides. Il est constitué par un acide gras lié à une base sphingoïde (en général la sphingosine). Ce lipide ne se retrouve normalement qu'en très faibles quantités dans les tissus, à l'exception de la peau dont la couche cornée en est riche. À ce niveau, le céramide participe à la fonction de barrière vis-à-vis des mouvements hydriques.

La dégradation du céramide se fait grâce à la céramidase qui libère la sphingosine et un acide gras libre. Il existe trois formes de céramidases : neutre, alcaline et acide. Seule l'activité de la céramidase acide, présente dans les lysosomes, est déficiente dans la maladie de Farber. Cette céramidase nécessite l'action d'une protéine « activatrice » appelée saposine (probablement la saposine D et peut-être aussi la saposine C). Le gène codant la céramidase acide est connu (il est situé sur le chromosome 8). Le déficit en céramidase acide entraîne une accumulation intra-lysosomale de céramide, l'accumulation de gangliosides et autres glycolipides pouvant être un phénomène secondaire. Les nodules sous-cutanés, très riches en céramide, pourraient se développer étant donné le rôle important du céramide au niveau de la peau. Les atteintes neurologiques seraient liées au trouble du métabolisme des sphingolipides qui représentent des constituants essentiels du système nerveux.

Clinique

Malgré la rareté de la maladie de Farber, il existe une grande variabilité phénotypique. Six types ont été décrits.

• **Type 1 : forme classique.** Le début se fait entre l'âge de 2 semaines et 4 mois. Les articulations et les membres sont infiltrés. Il existe une hyperesthésie. La voix est rauque et l'enfant devient progressivement aphone. Puis on note l'apparition de nodules péri-articulaires près des tendons, les doigts sont fléchis et la mobilisation passive est douloureuse. Des contractures articulaires se développent. Des nodules apparaissent aux points mécaniques de pression : occiput et région lombo-sacrée, mais également au niveau de la conjonctive, des oreilles, des narines et dans la bouche. Ils régressent parfois spontanément. Puis sont notés des troubles de la déglutition, des vomissements, des épisodes de fièvre, une atteinte pulmonaire. Les difficultés de déglutition et respiratoires sont liées à la présence de granulomes et d'une infiltration au niveau épiglottique et laryngée. Une rétraction sternale et un asthme peuvent se voir, témoignant de l'atteinte pulmonaire. Il existe des adénopathies. On peut noter un épaississement de la langue, une atteinte cardiaque avec un souffle lié à des lésions granulomateuses valvulaires. Une hépatomégalie est peu fréquente de même qu'une splénomégalie. L'atteinte neurologique est souvent difficile à évaluer du fait de l'examen douloureux de ces enfants. Des convulsions, deux cas de syndrome de West, ont été rapportés. Sur une série de 21 patients, 2 patients ont une intelligence normale. L'atteinte du système nerveux périphérique est fréquente : diminution des réflexes ostéotendineux, amyotrophie. Une opacification grisâtre de la rétine avec une tache rouge cerise mais sans perturbation des fonctions visuelles peut être observée, ainsi que des lésions granulomateuses de la conjonctive. Dans ce type, l'évolution est rapide avec survenue du décès vers 2 ans.

• **Types 2 et 3.** Il existe des nodules sous-cutanés, des déformations articulaires, une atteinte laryngée responsable de la raucité de la voix. Dans le type 3, la survie est plus longue (30 ans). Deux tiers des patients ont une intelligence normale.

• **Type 4.** Le début se fait dans la période néonatale avec présence d'une hépatosplénomégalie, d'une atteinte psychomotrice très sévère. Le décès est souvent rapide (quelques mois). Il existe une infiltration massive du foie, de la rate, des poumons, du thymus et des lymphocytes.

Des cas de mort fœtale associée à une maladie de Farber ont également été décrits [2].

• **Type 5.** Une détérioration psychomotrice apparaît entre 12 mois et 2 ans et demi, marquée par une ataxie, une perte de langage, une tétraparésie progressive, des myoclonies. La présence d'opsoclonies a été rapportée dans un cas. Les localisations sous-cutanées et articulaires sont plus tardives.

• **Type 6.** Il s'agit d'une forme combinée avec la maladie de Sandhoff.

À ces types, s'ajoute une forme particulière caractérisée par une accumulation de céramide due au déficit en prosaposine.

Diagnostic

Le diagnostic est avant tout clinique. Les examens neuroradiologiques (scanner et IRM) peuvent montrer une atrophie cérébrale plus ou moins importante, une atteinte des noyaux gris et du tronc cérébral. La surcharge est mise en évidence au niveau des biopsies des nodules sous-cutanés ou d'autres tissus sous forme de formation granuleuse, avec présence de macrophages avec des inclusions cytoplasmiques lipidiques PAS+. L'étude en microscopie électronique révèle des inclusions curvilinéaires caractéristiques au niveau du système réticuloendothélial, des corps zébrés qui sont essentiellement dans la surcharge neuronale, et des « *banana bodies* » au niveau du système nerveux périphérique.

Le diagnostic de certitude est réalisé par la mise en évidence du défaut de dégradation du céramide. D'une part, il est possible (mais difficile) de déterminer l'activité enzymatique de la céramidase acide sur des leucocytes ou des fibroblastes en culture. D'autre part, la surcharge en céramide dans les tissus ou sur des cellules en culture peut être démontrée grâce à des techniques chromatographiques ou des méthodes enzymatiques permettant de quantifier le céramide. Il est également possible d'étudier la dégradation du céramide sur des cellules vivantes en culture (fibroblastes ou lymphocytes). Le déficit en céramidase étant prouvé, l'analyse moléculaire du gène codant cette enzyme peut être réalisée pour identifier la mutation responsable.

Le diagnostic prénatal de la maladie de Farber repose sur l'étude de l'activité de la céramidase acide, de la dégradation du céramide et/ou des mutations de la céramidase acide dans les cellules amniotiques en culture ou du trophoblaste.

Traitement

Symptomatique

La corticothérapie est parfois utile en cas d'infiltration pulmonaire, laryngée. La chirurgie plastique peut être proposée en cas de nodules sous-cutanés trop importants. L'invalidité et le préjudice causés par cette maladie sont en grande partie liés aux nodules sous-cutanés et périarticulaires et à l'infiltration viscérale.

Spécifique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapeutique spécifique. Une greffe de moelle osseuse a été tentée chez quelques patients, sans succès même à un stade précoce de l'affection. Malgré l'amélioration des manifestations périphériques, la détérioration neurologique n'a pu être évitée. Cependant, une évolution plus favorable a récemment été rapportée chez deux enfants, dont un avait subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. Ehlert K, Frosch M, Fehse N et al. Farber disease : clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. Pediatr Rheumatol Online J, 2007, *5* : 15.
2. van Lijnschoten G, Groener JE, Maas SM et al. Intrauterine fetal death due to Farber disease : case report. Pediatr Dev Pathol, 2000, *3* : 597-602.

MALADIES DE SURCHARGE AVEC SIALURIE LIBRE, MALADIE DE SALLA ET SA FORME INFANTILE SÉVÈRE, LA SIALURIE[1]

G. PONSOT

Généralité

Les maladies de surcharge en acide sialique libre sont caractérisées par l'accumulation de l'acide sialique soit dans les lysosomes, la maladie de Salla et sa forme infantile sévère, soit dans le cytoplasme des cellules, la sialurie.

Métabolisme. Génétique

La *maladie de Salla* comporte deux formes cliniques, la forme classique et la forme infantile sévère qui sont dues à une anomalie de transport de l'acide sialique libre à travers la membrane lysosomale [4]. Le gène anormal responsable de cette maladie est localisé en 6p [8]. Les caractéristiques du système transporteur déficient ne sont pas connues (Figure 18-3). La maladie de Salla a une transmission autosomique récessive.

La *sialurie* est due à une anomalie du rétrocontrôle négatif par l'acide monophosphate N-acétyl-neuraminique sur l'enzyme limitante 2-épimérase-uridine-diphosphate N-acétyl-glucosamine responsable d'une synthèse exagérée d'acide sialique libre [10]. Le gène de l'enzyme limitante se trouve sur le chromosome 9 en position 9p12p11 [9]. La sialurie a une transmission autosomique dominante.

Dans ces deux maladies, maladie de Salla et sialurie, il y a une élimination urinaire exagérée d'acide sialique libre très utile pour le diagnostic.

Clinique

Maladie de Salla

Maladie de Salla, forme classique [6, 7]

Les premiers symptômes débutent 3 à 12 mois après la naissance par une hypotonie bientôt suivie par une ataxie de la tête et du tronc. Très souvent ces enfants ont égale-

1. D'après Ponsot G. Maladies de surcharge avec sialurie libre : la maladie de Salla et sa forme infantile sévère, et la sialurie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-Y-10, 2006, avec l'autorisation des Éditions Elsevier Masson SAS.

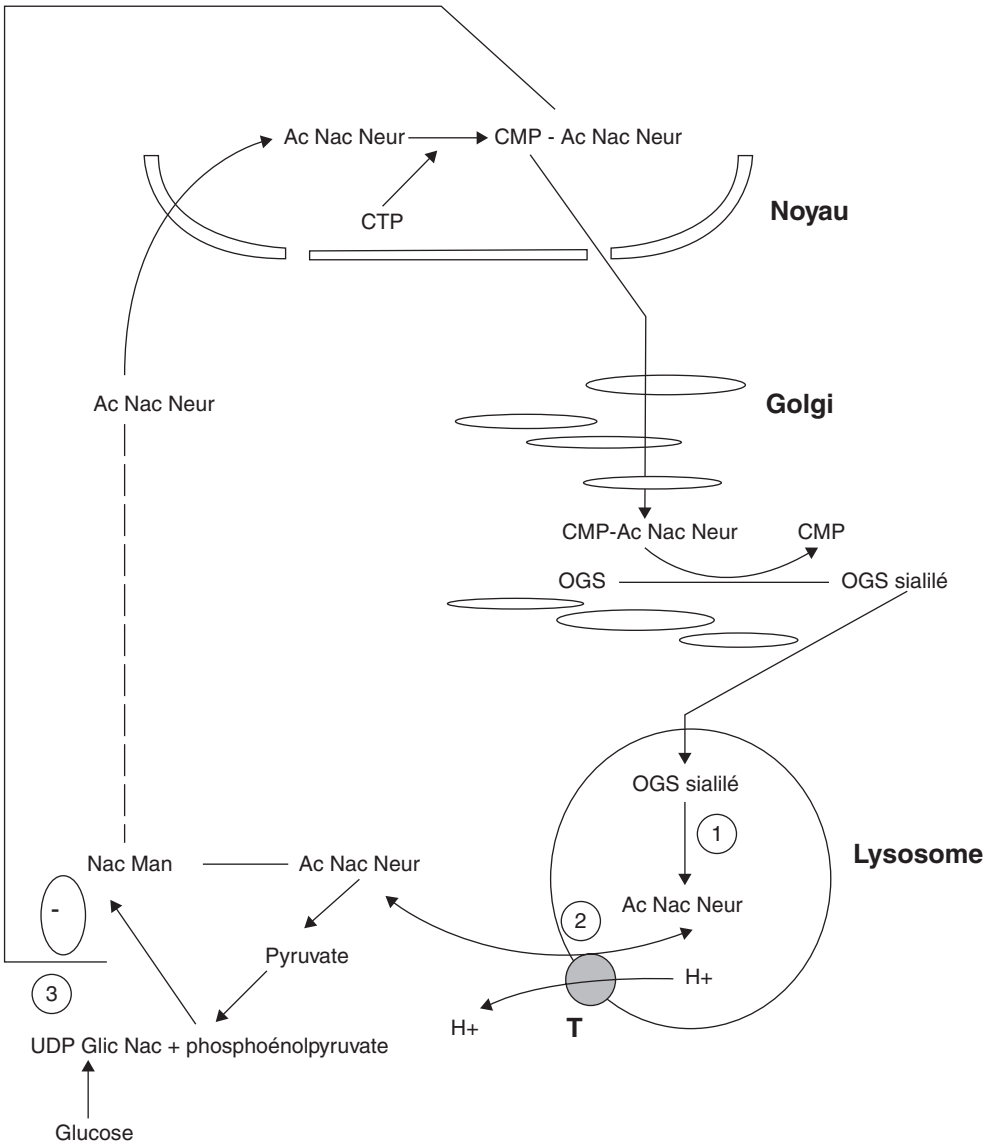


FIGURE 18-3. – Métabolisme de l'acide sialique.
Ac Nac Neur : acide N-acétyl-neuraminique ou acide sialique ; OGS : oligosaccharide ; UDP : uridine diphosphate ; CMP : cytidine monophosphate ; CTP : cytidine triphosphate ; Nac Man : N-acétylmannose amine ; UDP Glc Nac : uridine diphosphate N-acétylglucosamine. 1. Siallidase : sialidose et galactosidose ; 2. transporteur (T) de l'acide sialique : maladie de Salla ; 3. UDP-GlcNac-2-épimérase : sialurie.

ment un nystagmus dans les premiers mois de la vie, qui va disparaître par la suite.

L'évolution psychomotrice de ces enfants est ralentie. Trente pour cent des enfants n'arriveront jamais à acquérir la marche. Ils développent tous une paraplégie ou une tétraplégie plus ou moins sévère et il est habituel de noter l'apparition d'un syndrome extrapyramidal à type d'athétose après l'âge de 10 ans.

Il existe un retard mental très sévère. Beaucoup des sujets atteints ont un quotient intellectuel inférieur à 50 avec de très gros troubles du langage. Dans près de 20 p. 100 des cas il y a des crises épileptiques commençant dans l'enfance, qui ont assez souvent une composante myoclonique.

Les signes dysmorphiques, ressemblant un peu à ceux de la maladie de Hurler, ne deviennent évidents qu'à l'âge adulte. Il n'y a pas d'opacité cornéenne, ni d'anomalie du fond d'œil. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

Il n'y a pas d'anomalie squelettique et la résonance magnétique nucléaire cérébrale montre habituellement une atrophie cérébrale cortico-sous-corticale plus marquée chez les patients plus âgés et une atteinte diffuse de la substance blanche [1].

On note souvent une aggravation nette de la maladie entre 20 et 30 ans. Les patients qui ont marché deviennent de plus en plus ataxiques, dystoniques. L'espérance de vie de ces malades est très prolongée, plusieurs patients ont atteint et dépassé la soixantaine.

Maladie de Salla, forme infantile sévère [5]

Les signes cliniques sont très précoces dès la période néonatale : le nouveau-né hypotonique présente une hépatosplénomégalie, parfois une ascite, et un visage avec des traits grossiers ressemblant à la gangliosidose GM1 précoce.

L'évolution est sévère avec une atteinte motrice très grave sous forme d'une tétraplégie spastique et un retard mental massif. Les crises épileptiques comprenant souvent des myoclonies sont fréquentes dans cette forme.

Il y a des anomalies osseuses comprenant des calcifications punctiformes, un élargissement des diaphyses des os longs et des anomalies vertébrales. L'IRM cérébrale montre une leucodystrophie étendue.

Le décès survient dans les trois premières années, dû assez souvent à des troubles respiratoires.

Il a été rapporté plusieurs observations à début anténatal marquées par une ascite, une hépatosplénomégalie et des traits grossiers.

Le diagnostic différentiel de cette forme sévère de maladie de Salla se pose avec la gangliosidose GM1 à révélation précoce ou maladie de Landing, la sialidose et la galactosialidose.

Entre ces deux formes il a été décrit plusieurs observations de gravité intermédiaire [12]

Le diagnostic de ces deux formes se fait sur les signes cliniques, sur l'augmentation massive de l'élimination urinaire d'acide sialique et sur la présence de lysosomes dilatés en particulier au niveau des fibroblastes [2].

Les patients atteints de la forme classique de la maladie de Salla sont pour la plupart d'origine finlandaise, alors que la forme infantile sévère a été rapportée dans plusieurs pays du monde et en particulier en France.

Sialurie

La première observation de sialurie a été rapportée en 1968 [11]. Actuellement moins de dix observations ont été décrites. Les symptômes comprennent des signes dysmorphiques (Figure 18-4) à type de traits grossiers associés à une hépatosplénomégalie. Le retard mental est variable. Il n'y a pas de signes neurologiques. Dans tous les cas décrits il n'y a pas d'évolutivité des symptômes.

Le diagnostic est fait sur l'augmentation massive de l'acide sialique libre dans les urines et dans les fibroblastes, en particulier dans la fraction cytosolique [10].

Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal de la maladie de Salla et de la sialurie est possible en montrant l'accumulation d'acide sialique intra-lysosomale en microscopie électronique au niveau des amniocytes et des villosités choriales [3]. Il existe également un taux d'acide sialique libre très augmenté dans le liquide amniotique, en particulier dans la forme sévère de la maladie de Salla [3].

Le gène de ces deux maladies ayant été localisé et cloné, l'identification des mutations du sujet atteint permet de faire le diagnostic anténatal par la biologie moléculaire en cas de nouvelle grossesse [8, 9].



Figure 18-4. – Visage d'un enfant de 4 ans atteint de sialurie (*French type saluria*). (Avec la courtoisie du Professeur Jules Leroy.)

Traitement

Le traitement n'est que symptomatique. Il repose sur la prise en charge éducative spécialisée de ces enfants en raison de leur déficience mentale et la prévention et le traitement des complications neurologiques (épilepsies), respiratoires, digestives, orthopédiques, que l'on rencontre obligatoirement dans les maladies neurologiques progressives.

Il n'y a pas actuellement de traitement spécifique de la maladie de Salla ni de la sialurie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haataja L, Parkkola R, Sonninen P et al. Phenotypic variation and magnetic resonance imaging (MRI) in Salla disease, a free sialic storage disorder. Neuropediatrics, 1994, *25* : 1-5.
2. Humbel R, Collart M. Oligossacharides in the urine of patients with glycoprotein storage diseases. Rapid detction by thin-layer chromatography. Clin Chem Acta, 1975, *60* : 143-147.
3. Lake BD, Young EP, Nicolaides K. Prenatal diagnosis of infantile sialic acid storage disease in a twin pregnancy. J Inherited Metab Dis, 1989, *12* : 152-156.
4. Mancini GMS, De Jong HR, Galjaard H, Verheijen FW. Characterization of a proton-driven carrier for sialic acid in the lysosomal membrane. Evidence for a group-specific transport system for acid monosaccharides. J Biol Chem, 1989, *264* : 15247-15251.
5. Pueschel SM, Oshea PA, Alroy J et al. Infantil sialic acid storage disease associated with renal disease. Pediatr Neurol, 1988, *4* : 207-211.
6. Renlund M. Clinical and laboratory diagnosis of Salla disease in infancy and childhood. J Pediatr, 1984, *104* : 232-236.
7. Renlund M, Aula PP, Raivio KD et al. Salla disease : a new lysosomal storage disorder with disturbed sialic acid metabolism. Neurology, 1983, *33* : 57-62.
8. Schleutcher J, Leppanen P, Mensson JE et al. Lysosomal free sialic storage disorders with different phenotypic presen-

tations, ISSD and Salla disease, represent allelic disorders on 6q 14-15. Am J Hum Genet, 1995, *57* : 893-896.
9. Seppala R, Lehto VP, Gahl WA. Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme. Am J Hum Genet, 1999, *64* : 1563-1569.
10. Weiss P, Tietzz F, Gahl WA et al. identification of the metabolic defect in sialuria. J Biol Chem, 1989, *264* : 17635-17639.
11. Wilcken B, Don N, Greenaway R et al. Sialuria : a second case. J Inerhit Metab Dis, 1987, *10* : 97-101.
12. Ylitalo V, Hagberg B, Rapola J et al. Salla disease variants. Sialoyaciduric encephalopathy with increased sialidase activity in two non-Finnish children. Neuropediatrics, 1986, *17* : 44-48.

MUCOPOLYSACCHARIDOSES ET GLYCOPROTÉINOSES

B. HÉRON et B. CHABROL

Mucopolysaccharidoses

Les mucopolysaccharidoses (MPS) [17] sont des maladies de surcharge lysosomale dues au déficit d'enzymes intervenant dans le catabolisme de molécules complexes : les mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes. On en distingue sept types cliniques qui correspondent à onze déficits enzymatiques différents : maladie de Hurler, Hurler/Scheie et Scheie (MPS I-H, I-H/S, I-S), maladie de Hunter (MPS II), quatre déficits enzymatiques pour la maladie de Sanfilippo (MPS III-A, III-B, III-C, III-D), deux déficits enzymatiques pour la maladie de Morquio (MPS IV-A et IV-B), maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI), maladie de Sly (MPS VII) et mucopolysaccharidose de type IX.

Les MPS ont une transmission récessive autosomique, sauf la maladie de Hunter, récessive liée à l'X. Les gènes de ces maladies sont localisés, clonés et séquencés. Les MPS sont des maladies rares : leur incidence globale est évaluée à 1/25 000-1/30 000 naissances. La maladie de Sanfilippo tous types confondus est la plus fréquente des MPS, mais se révèle exceptionnellement chez l'adulte. La maladie de Sly est très rare. Un seul cas de MPS de type IX a été décrit.

Les MPS sont des maladies chroniques progressives comportant une atteinte multisystémique évolutive. Les symptômes peuvent débuter à tout âge mais principalement dans l'enfance au cours des cinq premières années de la vie. En dehors de la maladie de Sanfilippo, dominée par l'atteinte neurocognitive progressive, les signes prédominants sont extraneurologiques : dysmorphie, organomégalie, atteinte ostéoarticulaire avec insuffisance staturale et complications neuro-orthopédiques, atteinte sensorielle, cardiovasculaire, pulmonaire, stomatologique. Les formes sévères de MPS I, II et VII comportent également une atteinte neurodégénérative. Le tableau clinique s'enrichit progressivement vers une atteinte pluri- ou multiviscérale, mais la symptomatologie souvent partielle et l'évolution lente des formes du grand enfant et de l'adulte peuvent rendre le diagnostic plus difficile et tardif (valvulopathie cardiaque, compression médullaire lente, syndrome du canal carpien, tableau mimant une polyarthrite chronique avec enraidissement articulaire progressif, surdité perceptive, glaucome, diarrhée chronique, etc.). L'analyse des symptômes cliniques et radiologiques, et les résultats d'examens biologiques (cellules de surcharge sanguines, étude des glycosaminoglycanes urinaires) permettent de suspecter ces maladies : le diagnostic sera confirmé par le dosage de l'activité enzymatique (sérum, leucocytes, fibroblastes, trophoblastes ou amniocytes) et éventuellement par l'étude du gène.

Alors que des thérapeutiques spécifiques efficaces apparaissent pour certaines de ces maladies, il est essentiel d'en connaître les symptômes d'appel pour les diagnostiquer le plus tôt possible, certaines complications étant irréversibles. Les MPS I, MPS II et MPS VI disposent actuellement d'un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive.

Pathogénie

Les glycosaminoglycanes (GAG) sont de larges polymères avec un noyau protéique et des branches multiples de carbohydrate. La chondroïtine sulfate est trouvée dans la cornée, les os et le cartilage. Le dermatane sulfate (DS) est un composant mineur du tissu conjonctif et un composant majeur de la peau. L'héparane sulfate (HS) joue un rôle de régulateur dans la migration cellulaire, la guidance axonale, la synaptogenèse et la plasticité structurale des cellules neuronales expliquant que sa présence excessive puisse induire des dysfonctionnements importants au niveau cérébral. En outre, des changements secondaires dans les fonctions métaboliques et cellulaires ont été mis en évidence dans des modèles de MPS III (augmentations secondaires d'autres hydrolases acides, augmentation des concentrations en gangliosides GM2 et GM3, phénomènes inflammatoires, etc.). La relation entre ces modifications et les désordres neurologiques n'est pas élucidée. Dans les MPS, l'accumulation de GAG entraîne une dysfonction de la cellule, du tissu, de l'organe concerné. Au niveau cérébral, il existe dans certaines MPS une accumulation de GAG avec infiltration de macrophages au niveau des villosités arachnoïdiennes entraînant un trouble de la circulation du LCR et une hydrocéphalie secondaire. Les méninges sont épaissies. Les espaces périvasculaires sont élargis par des kystes de quelques millimètres de diamètre avec un vaisseau central. Il existe aussi une accumulation de gangliosides (GM2, GM3, GD3). Ces lipides sont accumulés à l'intérieur de corps zébrés, également vus dans les inclusions lysosomales des sphingolipidoses. Cependant, le catabolisme des gangliosides ne requiert pas les mêmes enzymes que les GAG. L'inhibition, en particulier de la ganglioside neuramidase, pourrait être secondaire à l'accumulation des GAG. L'accumulation lipidique est particulièrement marquée chez les patients présentant un retard mental (MPS I-H, forme sévère de MPS II, MPS III) et n'est pas retrouvée dans les cerveaux des patients MPS I-S qui ont une intelligence normale. L'accumulation sous forme de corps zébrés est également observée dans les cellules réticuloendothéliales du foie, au niveau de la rate, du myocarde, des valves cardiaques. Il existe des irrégularités de l'ossification enchondrale avec variation de taille des diaphyses des os longs, fibrose périostale et fibrose avec accumulation lipidique du tissu osseux.

Mucopolysaccharidose de type I

La maladie de Hurler (MPS I-H) et ses formes atténuées, Hurler-Scheie (MPS I-H/S) et Scheie (MPS I-S), sont dues au déficit d'une même enzyme, l'α-L-iduronidase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de dermatane sulfate (DS) et héparane sulfate (HS). L'incidence est d'environ 1/100 000 naissances (le type I-H est prédominant). La transmission de la MPS I est récessive autosomique.

La première description clinique de la forme sévère de la MPS I, ou maladie de Hurler, date de 1919 mais une surcharge en mucopolysaccharides n'a été mise en évidence qu'en 1952. Un phénotype modéré a été décrit sous le nom de maladie de Scheie en 1962. Le déficit en α-L-iduronidase a été identifié en 1970. Le gène de l'α-L-iduronidase a été localisé en 4p16.3. Il a une taille de 19 kb et comporte 14 exons. Plus de 100 mutations ont été décrites dont la plupart sont privées. Deux mutations sont plus fréquentes dans la population française d'origine européenne : W402X surtout (46 p. 100 des allèles) et à un degré moindre Q70X. Dans la population française originaire d'Afrique du Nord, la mutation P533R représente environ la moitié des allèles.

Maladie de Hurler

Les formes fœtales de MPS I peuvent se révéler par une anasarque fœtoplacentaire. Dans la MPS I-H, l'enfant est le plus souvent normal à la naissance mais une tache mongoloïde géante ainsi qu'une mégacornée peuvent être constatées. Les signes apparaissent progressivement, au cours de la première année de vie. Les premiers avis demandés sont souvent ORL et chirurgicaux. Le diagnostic est habituellement fait entre 4 et 18 mois.

L'abdomen est proéminent avec hépatosplénomégalie, hernies ombilicale et inguinales souvent bilatérales ou récidivantes chez un nourrisson non prématuré. Des douleurs abdominales, une diarrhée chronique ou une alternance de diarrhée et de constipation sont fréquentes. L'encombrement rhinopharyngé et bronchique est chronique avec respiration bruyante bouche ouverte, infections ORL répétées et retentissement auditif par otite séreuse, hypertrophie des amygdales et végétations adénoïdes pouvant entraîner des apnées obstructives. La dysmorphie faciale (Figure 18-5) devient typique entre 1 et 2 ans associée à une macrocéphalie : les traits sont grossiers, le nez élargi, l'ensellure nasale marquée, les yeux saillants, les paupières gonflées ; il existe une macroglossie souvent protruse et un épaississement des lèvres, des gencives, des oreilles, de la peau ; les sourcils bas implantés sont épais et les cheveux drus, il peut exister une hypertrichose diffuse. Une avance staturale est classique et faussement rassurante pendant les deux premières années de vie, puis apparaît une cassure de la croissance staturale avec une taille maximale inférieure à 1,10 m. Une cyphose thoraco-lombaire à court rayon est souvent constatée lors de l'acquisition de la station assise. Un enraidissement articulaire par dysostose multiple s'installe progressivement, en particulier au niveau des épaules, des coudes, des mains qui sont « en griffe », des hanches, des genoux. La dysplasie fémorale et cotyloïdienne avec coxa valga peut aboutir à une luxation de hanche. Des complications neuro-orthopédiques sont fréquentes : syndrome du canal carpien bilatéral, compression médullaire à la jonction thoraco-lombaire ou au niveau cervical, luxation par instabilité atlanto-axoïdienne. L'atteinte cardiovasculaire comporte un épaississement des valves, une myocardiopathie avec troubles du rythme, développement d'une hypertension artérielle pulmonaire, parfois une coronaropathie. L'infiltration progressive de l'interstitium pulmonaire, la rigidité et l'écrasement antéro-supérieur du grill costal conduisent à une insuffisance respiratoire. L'hypertrophie gingivale gêne les éruptions dentaires et s'accompagne de kystes. Une atteinte sensorielle est également observée : surdité perceptive, opacités cornéennes et parfois glaucome, rétinopathie, atrophie optique. Une hydrocéphalie avec augmentation de la pression intracrânienne est possible. La régression psychomotrice aboutit à un retard mental sévère. Le décès survient le plus souvent avant 10 ans en l'absence de traitement du fait des complications cardiaques, pulmonaires et neurologiques.



Figure 18-5. – Nourrisson de 10 mois atteint de maladie de Hurler.

Les radiographies osseuses montrent une dysostose multiple. La colonne dorsolombaire a un aspect caractéristique : les corps vertébraux sont ovoïdes ; au niveau de la charnière dorsolombaire (D12 à L3), ils présentent une hypoplasie antéro-supérieure (image « en marteau », « en enclume » ou « en rostre ») (Figure 18-6). La voûte du crâne est épaissie avec platybasie et grande selle turcique déformée en J ou en oméga. Les diaphyses des os longs sont élargies, les métaphyses irrégulières et les épiphyses peu développées. Les côtes sont larges dans leur deux tiers antérieurs réalisant un aspect en rame ou en palette. Il existe une coxa valga bilatérale avec dysplasie des têtes



FIGURE 18-6. – Rostre vertébral lombaire dans une MPS IIIA.

fémorales et des cotyles obliques et irréguliers. Au niveau des mains, l'aspect conique puis effilé et grignoté en sucre d'orge des extrémités des métacarpiens est caractéristique.

L'IRM cérébrale montre de multiples images pseudo-lacunaires dans la substance blanche qui correspondent à une dilatation des espaces de Virchow-Robin et des espaces périvasculaires (Figure 18-7b). Il peut exister des anomalies de signal de la substance blanche à prédominance périventriculaire et au niveau des centres ovales, évoquant une atteinte de la myéline (Figure 18-7a). Il existe également une dilatation des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens. Dans les formes évoluées, il peut être difficile de faire la différence entre une hydrocéphalie et une atrophie cortico-sous-corticale sévère [12].

MALADIE DE HURLER-SCHEIE

Les symptômes apparaissent entre 3 et 10 ans. Le phénotype est intermédiaire avec une atteinte somatique progressive, une dysostose multiple mais peu ou pas d'atteinte intellectuelle. Il existe parfois un micrognathisme responsable d'un profil caractéristique. La survie jusqu'à l'âge adulte est fréquente. La mortalité est conditionnée par l'atteinte respiratoire et cardiaque.

MALADIE DE SCHEIE

L'intelligence est conservée, la taille est normale, la morphologie peut être normale et les problèmes sont surtout orthopédiques (atteinte polyarticulaire, canal carpien, compressions médullaires), cardiorespiratoires et sensoriels.

En fait, il existe un continuum entre les formes sévères et atténuées de MPS I [20].

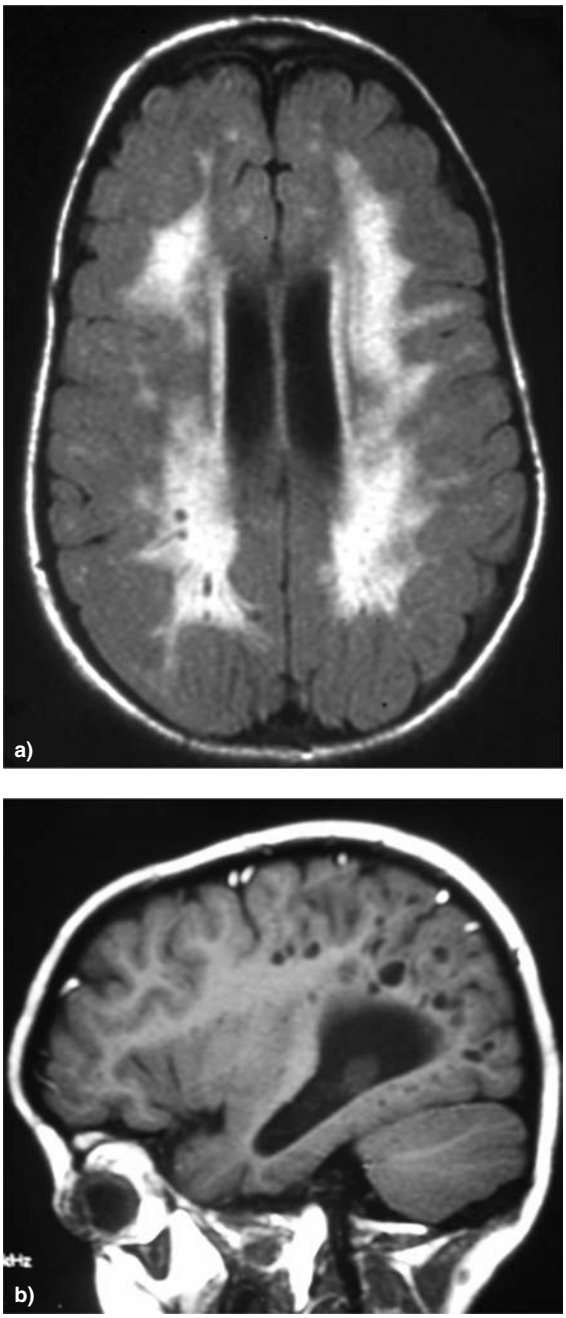


FIGURE 18-7. **a)** Aspect IRM de leucodystrophie et gros espaces de Virchow chez un garçon de 6 ans atteint de maladie de Hurler-Scheie. **b)** Aspect IRM de pseudokystes par dilatation des espaces de Virchow chez un garçon de 5 ans atteint de maladie de Hunter.

DIAGNOSTIC

Outre d'éventuels lymphocytes vacuolés, il existe une excrétion urinaire accrue de GAG avec présence de DS et HS (comme dans la MPS II) : les enfants les plus jeunes ayant une forme sévère ont une excrétion très élevée. Par contre, l'excrétion peut être à peine augmentée chez les patients les plus modérés. Le diagnostic de certitude repose

sur la mise en évidence du déficit en α-L-iduronidase dans les leucocytes, dans le sérum ou dans les fibroblastes en culture. La valeur de l'activité enzymatique ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes modérées. Certaines mutations du gène de l'α-L-iduronidase sont associées à un phénotype plus sévère. Le diagnostic prénatal est possible par détermination de l'activité α-L-iduronidase ou la recherche des mutations identifiées dans le cas index.

Traitement

Le *traitement des différents symptômes et complications* est pluridisciplinaire : traitement des affections respiratoires et ORL, mise en place de drains trans-tympaniques, amygdalectomie et adénoïdectomie souvent nécessaires, appareillages auditifs en cas de surdité perceptive, orthophonie ; traitement d'un glaucome, port de verres teintés voire greffe de cornée ; soins odontologiques adaptés ; prévention de l'endocardite bactérienne, traitement cardiaque médicamenteux, remplacement valvulaire ; cure chirurgicale des hernies ; traitement des troubles du transit intestinal ; kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité ; appareillages et chirurgie orthopédiques selon l'évolution, dont libération des canaux carpiens, chirurgie d'une compression médullaire, dérivation ventriculopéritonéale en cas d'hydrocéphalie ; ventilation nocturne en cas d'apnées du sommeil ; traitement analgésique à adapter et à évaluer ; antiépileptiques et traitement des troubles du sommeil et du comportement si nécessaire.

Il faut souligner les risques anesthésiques importants liés aux difficultés d'abord veineux, à l'infiltration des voies aériennes, à la brièveté et raideur cervicale ou à une instabilité atlanto-axoïdienne, à l'atteinte cardiorespiratoire.

Traitements spécifiques. L'allogreffe de moelle osseuse ou de sang de cordon [2, 18] est indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans ayant un coefficient de développement supérieur à 70. En effet seuls ces enfants auront une stabilisation de leurs capacités cognitives avec un apprentissage scolaire sensiblement normal. L'allogreffe comporte une morbidité et une mortalité élevées et ne permet pas de corriger les atteintes ostéoarticulaires et cornéennes installées.

L'enzymothérapie substitutive laronidase ou Aldurazyme® dispose d'une AMM depuis 2003 pour traiter les symptômes non neurologiques de la MPS I [22, 24]. Comme pour les autres enzymothérapies des MPS, les effets indésirables sont surtout des réactions liées à la perfusion, assez facilement contrôlées par une prémédication ou un ralentissement de la vitesse de perfusion [9], et la contrainte principale est celle d'une administration intraveineuse hebdomadaire à vie, le plus souvent au moyen d'une voie veineuse centrale de type Port-a-Cath chez l'enfant. L'évaluation de ce traitement chez l'enfant de moins de 5 ans atteint de maladie de Hurler est en cours [3, 23].

Mucopolysaccharidose de type II

La MPS de type II ou maladie de Hunter est due au déficit en iduronate-2-sulfatase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes de DS et HS, comme dans la MPS I. La première description de la maladie de Hunter date de 1917. Son incidence est d'environ 1/80 000 naissances de garçons. Le gène est localisé en Xq28, comporte 9 exons et a une taille de 24 kb. Plus de 300 mutations sont décrites : dans 15 à 20 p. 100 des cas une altération de grande taille (délétion totale ou partielle, réarrangements gène/pseudogène), et dans 80 à 85 p. 100 des cas des altérations de petite taille dont la plupart sont privées. La transmission est récessive liée à l'X. Une dizaine de cas de filles malades sont rapportés dans la littérature, expliqués par une inactivation déséquilibrée de l'X. L'enfant est normal à la naissance, les signes n'apparaissant que progressivement [11]. Le tableau clinique est très proche de celui de la MPS I.

Forme sévère

L'atteinte viscérale et orthopédique est proportionnellement moins marquée et l'atteinte neurocognitive plus importante que dans la maladie de Hurler, expliquant un diagnostic habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Les troubles du comportement sont importants dès les premières années de vie : hyperactivité, agressivité, troubles du sommeil. Il n'y a pas de dépôts cornéens visibles. Une atteinte rétinienne importante est possible. Il peut exister un aspect particulier de peau d'orange au niveau des omoplates ou des cuisses. Les autres manifestations cliniques sont semblables à ce qui est décrit pour la maladie de Hurler. L'évolution est marquée par une dégradation neurologique vers 7 à 10 ans, avec perte d'autonomie et parfois des crises convulsives. Une hydrocéphalie peut s'installer progressivement. L'évolution neurologique devient alors plus sévère avec tétraparésie spastique, état grabataire et troubles de la déglutition. Le décès survient au milieu de la deuxième décennie.

Forme atténuée

Il existe en fait un continuum de présentations cliniques allant des formes les plus sévères aux formes atténuées avec une atteinte orthopédique et viscérale, une intelligence conservée, une insertion socioprofessionnelle et une survie prolongée.

Diagnostic

Outre la présence éventuelle de lymphocytes vacuolés, il existe une excrétion accrue et anormale de GAG urinaires avec DS et HS (comme dans les MPS I). Les patients les plus jeunes ayant une forme sévère ont une excrétion très élevée et l'excrétion peut être peu augmentée dans les formes atténuées. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit en iduronate-2-sulfatase dans les leucocytes, dans le sérum ou dans les fibroblastes en culture. La valeur de l'activité enzymatique ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes modérées. La détermination d'une deuxième sulfatase est indispensable pour éliminer un déficit multiple en sulfatase ou maladie d'Austin. L'étude du gène est indispensable pour la réalisation d'un conseil génétique adapté et le dépistage des femmes conductrices. Une grande délétion ou un grand remaniement du gène sont corrélés à un phénotype sévère.

Traitement

Outre les traitements symptomatiques (*voir* MPS I), le traitement spécifique repose sur l'enzymothérapie

substitutive intraveineuse hebdomadaire : l'idursulfase ou Elaprase® dont l'AMM a été obtenue en 2007 [14, 15, 25]. Les effets de ce traitement sur l'atteinte cérébrale des formes sévères de la maladie n'est pas évaluée, mais est probablement modeste sur des symptômes neurologiques installés. L'allogreffe de moelle osseuse n'est plus indiquée.

Mucopolysaccharidose de type III

La MPS III ou maladie de Sanfilippo peut être due au déficit de quatre enzymes différentes nécessaires à la dégradation de l'héparane sulfate (HS), conduisant à décrire quatre sous-types de MPS III : héparane sulfamidase pour la MPS III-A d'évolution plus sévère, α-N-acétylglucosaminidase pour la MPS III-B, acétyl-CoA α-glucosaminide-N-acétyltransférase pour la MPS III-C, et N-acétylglucosamine-6-sulfatase pour la MPS III-D. Les gènes de ces quatre enzymes ont été localisés et clonés (MPS III-A en 17q25 ; MPS III-B en 17q21 ; MPS III-C dans la région péricentromérique du chromosome 8 et MPS III-D en 12q14) et des mutations identifiées. La transmission de ces quatre déficits enzymatiques se fait sur le mode récessif autosomique. Tous types confondus, c'est la plus fréquente des MPS avec une incidence variant selon les études les plus larges de 1/53 000 (Hollande) à 1/70 000 (Australie). Les pourcentages des différents sous-types varient selon les pays avec une fréquence élevée du sous-type A en Angleterre, en Hollande et en France et du sous-type B en Grèce et au Portugal. Les types III-D et III-C sont beaucoup plus rares. Il s'agit d'une affection grave, d'évolution chronique et progressive. L'atteinte du système nerveux central domine le tableau clinique, contrastant avec une atteinte somatique plus modeste.

Description

Les premiers symptômes apparaissent habituellement entre 2 et 6 ans. Il s'agit surtout de troubles du comportement (hyperkinésie, agressivité) associés à des troubles du sommeil importants [5], et à une stagnation des acquisitions (retard de langage, contrôle sphinctérien rarement acquis) alors que les signes dysmorphiques sont modérés (Figure 18-8). Dans les formes précoces, des accès de cris ou pleurs inexpliqués peuvent survenir dès les premiers mois de vie. Ces enfants ont souvent une macrocéphalie, une taille normale ou une avance staturale au début, des traits un peu grossiers, un hirsutisme avec des cheveux épais et drus. Une hépatosplénomégalie modérée peut être retrouvée surtout chez les enfants jeunes. Des otites à répétition sont fréquentes dès la première année de vie, avec hypertrophie des végétations adénoïdes et des amygdales, et atteinte auditive mixte fréquente. Les signes ostéoarticulaires sont plus discrets ou tardifs. La dysostose est parfois limitée à un flexum des coudes ou des genoux. Il n'y a pas de mains en griffe, mais plutôt une amyotrophie distale liée à une neuropathie périphérique. La raideur d'autres articulations (épaules, hanches, genoux) est plus tardive. Sur le plan radiologique, un éventuel aspect de rostre ou de dysostose multiple (habituellement minime ici) sont des éléments d'orientation aspécifiques vers une MPS. Une déformation cyphoscoliotique du rachis ou une ostéochondrite des têtes fémorales sont plus rares que dans les autres MPS. Une dysplasie valvulaire mitrale ou aortique est classique, mais l'atteinte de la fonction cardiaque est tardive. Les épisodes récurrents de diarrhée motrice ont tendance à s'estomper avec l'âge. Une surdité perceptive et une rétinopathie pigmentaire sont fréquentes.



Figure 18-8. – Enfant atteint de MPS IIIB à l'âge de 6 ans.

L'évolution est marquée par une progression nette de l'atteinte neurologique à partir de la fin de la première décennie : perte des acquisitions psychomotrices (apraxie puis perte de la marche, de la station assise, de l'intérêt pour l'environnement et de la mastication-déglutition), atteinte extrapyramidale (akinésie, rigidité plastique ou tremblements d'action, parfois syndrome dystonique, ou dyskinétique) puis tétraparésie spastique. Une neuropathie périphérique, se manifestant par une amyotrophie et des troubles vasomoteurs à prédominance distale et une hyporéflexivité ostéotendineuse, peut être source de douleurs. Une épilepsie généralisée est fréquente chez le grand enfant ou l'adolescent. L'imagerie cérébrale montre une atrophie corticale puis cortico-sous-corticale progressivement sévère tandis que se complètent la perte d'autonomie sociale, motrice, alimentaire et la perte de communication. Le phénotype clinique de la maladie de Sanfilippo A est plus souvent sévère avec un début plus précoce, et un décès vers la fin de la deuxième décennie, dans un tableau de dégradation psychomotrice très sévère associée à une tétraplégie spastique avec ses complications orthopédiques, des troubles de l'alimentation et du transit et des complications respiratoires. Des patients

MPS III-A adultes ont été rapportés dont un cas de cardiomyopathie isolée et révélatrice. Les types B, C et D sont plus hétérogènes.

Diagnostic

Il existe une excrétion urinaire accrue de GAG avec présence anormale d'HS. L'excrétion urinaire d'HS diminue au-delà de l'adolescence. L'étude des GAG urinaires s'est révélée normale dans une famille d'adultes atteints de MPS III-D à forme très modérée. La mise en évidence du déficit enzymatique se fait par la mesure de l'activité des différentes enzymes dans le sérum (MPS III-B seulement) ou les leucocytes et les fibroblastes (les quatre sous-types). La recherche des mutations facilite les études familiales et le diagnostic prénatal.

Traitement

L'allogreffe de moelle osseuse n'est pas indiquée car elle ne ralentit pas la détérioration mentale, même chez les patients greffés à la période présymptomatique. L'enzymothérapie substitutive se heurte à la barrière hématoméningée. Des essais de thérapie génique sont encourageants dans les modèles animaux en particulier dans les types A [13] et B [4]. Les traitements par réduction de substrat (miglustat, génestéine) sont à l'étude [21].

Le caractère progressif de la maladie de Sanfilippo, comme des autres MPS, nécessite une évaluation régulière clinique et paraclinique pour adapter au mieux le traitement symptomatique et prévenir certaines complications. Le traitement des troubles du sommeil est difficile. Il fait appel à la mélatonine, aux benzodiazépines, aux antihistaminiques ou aux neuroleptiques sédatifs. Les antidépresseurs tricycliques ont un bon effet sédatif en particulier nocturne, peut-être du fait de leur action antalgique sur d'éventuelles douleurs neuropathiques. Le méthylphénidate ne paraît pas efficace pour traiter l'hyperkinésie de ces enfants. L'épilepsie est habituellement peu active et son traitement facile à équilibrer. Les troubles extrapyramidaux sont peu sensibles aux traitements spécifiques en dehors de l'arrêt des médications neuroleptiques. Le baclofène peut être utile pour diminuer la spasticité. Le recours à une prophylaxie de l'endocardite bactérienne en cas de soins dentaires est systématique dès lors qu'il existe une valvulopathie. Les soins dentaires nécessitent souvent une anesthésie en raison des troubles du comportement. La kinésithérapie d'entretien articulaire, et surtout les appareillages orthopédiques sont souvent mal acceptés ; le recours à un corset voire à la chirurgie est parfois nécessaire pour stabiliser une déformation cyphoscoliotique. La mise en place et la tolérance d'un appareillage auditif peuvent être difficiles.

Mucopolysaccharidose de type IV

La MPS de type IV-A (MPS IV-A) ou maladie de Morquio A est due au déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (gène localisé en 16q24.3). La maladie de Morquio B est due à un déficit en β-galactosidase (gène localisé en 3p21-33). La transmission est autosomique récessive pour les deux types. L'incidence est faible, environ 1/300 000 naissances.

La symptomatologie est dominée par une dysostose spondylo-épiphysaire associée à une hyperlaxité articulaire et cutanée. Les symptômes apparaissent entre 1 et 3 ans : genu valgum, cyphose thoraco-lombaire, retard de croissance avec un tronc court puis nanisme (taille définitive inférieure à 1 mètre dans le type A). La dysmorphie est absente ou modérée. L'hépatomégalie est rare. L'intelligence est normale. L'hypoplasie de l'odontoïde et l'hyperlaxité peuvent entraîner une compression médullaire aiguë par dislocation atloïdo-axoïdienne avec risque vital. Des opacités cornéennes, une atteinte valvulaire cardiaque peuvent survenir. Des petites dents avec des caries fréquentes et des anomalies de l'émail sont notées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue de kératane sulfate (KS) et du déficit enzymatique (leucocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Quelques patients de type A ont été décrits avec une taille normale, des hanches dysplasiques, des opacités cornéennes et une absence de KS. La maladie de Morquio B correspond à une présentation atténuée avec une taille définitive entre 135 et 155 cm.

La prise en charge est essentiellement orthopédique. Il n'y a pas de traitement spécifique. La recherche porte sur des perspectives de thérapie enzymatique.

Mucopolysaccharidose de type VI

La MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy est due au déficit en N-acétylgalactosamine-4-sulfatase (ou arylsulfatase B), responsable de l'accumulation de DS. C'est une MPS rare, d'incidence 1/840 000 à 1/1 300 000. La transmission est récessive autosomique. La symptomatologie ressemble à celle de la MPS I mais avec un développement intellectuel normal, y compris dans les formes sévères. Le diagnostic repose sur l'excrétion urinaire de DS et le dosage d'arylsulfatase B. Le gène est localisé (en 5q13-q14) et des mutations variées sont identifiées.

L'allogreffe de moelle osseuse a été longtemps le seul traitement spécifique avec un bénéfice sur l'atteinte cardiaque, la dysmorphie, l'organomégalie, mais une efficacité limitée sur l'atteinte ostéoarticulaire : elle n'est plus utilisée. Des essais d'enzymothérapie substitutive par enzyme recombinante ont été concluants chez les patients de plus de 5 ans : Naglazyme® a obtenu l'AMM en 2006 [8]. L'efficacité de son administration précoce dans les formes sévères est à l'étude. Le traitement symptomatique est proche de celui des MPS I [6].

Mucopolysaccharidose de type VII

La MPS VII ou maladie de Sly est due au déficit en β-glucuronidase responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de DS, HS et chondroïtine sulfate A et C. Décrite en 1973, c'est une MPS très rare de transmission récessive autosomique. Le gène est localisé en 7q21.1 et des mutations variées ont été identifiées. La symptomatologie ressemble à celle de la maladie de Hurler avec une grande variabilité d'expression depuis les formes anténatales révélées par une anasarque fœtoplacentaire aux formes plus modérées de l'adolescent sans déficience intellectuelle. L'excrétion urinaire des GAG peut être normale. Le diagnostic repose sur le dosage leu-

cocytaire de la β-glucuronidase (grande variabilité de son activité sérique). Le traitement symptomatique est superposable à celui des MPS I. Des essais de thérapie génique et d'enzymothérapie substitutive sont effectués sur des modèles animaux [7].

Mucopolysaccharidose de type IX

Il s'agit d'un déficit en hyaluronidase 1 (gène *HYAL1* localisé en 3p21.3) dont un seul cas a été publié au monde [16] comportant des otites répétées dans l'enfance, une atteinte péri-articulaire apparue vers 7 ans, avec nodules et tuméfactions sans calcification, mais poussées d'œdème douloureux localisé ou plus généralisé lors d'épisodes infectieux intercurrents. Une cassure de la courbe staturale était observée à partir de l'âge de 8 ans. Il existait une dysmorphie faciale modérée avec élargissement de la racine du nez. Il n'existait ni scoliose, ni organomégalie, ni atteinte ophtalmologique ou neurologique (il n'y a pas d'expression de la hyaluronidase 1 dans le cerveau).

Les GAG urinaires sont normaux. Le déficit en hyaluronidase 1 entraîne une accumulation d'acide hyaluronique dans les histiocytes et macrophages. La concentration plasmatique d'acide hyaluronique est élevée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en hyaluronidase dans le plasma ou le sérum. L'analyse moléculaire du gène *HYAL1* permet l'identification des mutations. Il n'y a pas de traitement spécifique. Le diagnostic prénatal de cette MPS n'a pas encore été décrit.

Glycoprotéinoses

Les glycoprotéinoses ou oligosaccharidoses sont caractérisées par une anomalie de dégradation des glycoprotéines conduisant à leur accumulation intralysosomale. Il s'agit de maladies rares à exceptionnelles.

Aspartylglucosaminurie

L'aspartylglucosaminurie (AGU) est très rare en dehors de la Finlande [1]. Elle est due au déficit en N-aspartylglucosaminidase (clivant la liaison N-acétylglucosamine-asparagine de nombreux glycopeptides et protéines N-glycosylées), qui conduit à l'accumulation de glucoasparagines. Le gène est localisé en 14q32-q33. En Finlande, deux mutations (AGUfin majeure et AGUfin mineure) rendent compte de 98 p. 100 des allèles délétères ; ailleurs, les mutations sont très hétérogènes. La transmission est récessive autosomique. Le début de la maladie est marqué par un retard mental d'abord isolé, lentement progressif suivi par une perte des acquisitions psychomotrices vers 12-15 ans. Il existe une dysmorphie modérée avec traits du visage épais, macroglossie, cyphoscoliose peu sévère. Une hépatosplénomégalie peut être notée. Des infections respiratoires sont fréquentes, une diarrhée également. L'évolution est marquée par une régression rapide vers 25 ans et un décès vers 40 ans. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'aspartylglucosamine en chromatographie d'acides aminés ou d'oligosaccharides (OS) urinaire. Le déficit enzymatique en N-aspartylglucosaminidase confirme le diagnostic (sur lymphocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Le seul traitement curatif disponible est l'allogreffe de moelle osseuse, mais les résultats obtenus chez 5 patients finlandais sont limités.

Fucosidose

La fucosidose est une maladie très rare : moins de 100 cas rapportés dont 20 dans le sud de l'Italie [19]. Elle est due au déficit en α-L-fucosidase responsable d'une surcharge tissulaire en glycolipides et OS riches en fucose. Le gène est localisé en 1p36-p34 (locus FUCA 1), et cloné ainsi qu'un pseudogène sur le chromosome 2. Plus de 20 mutations ont été identifiées. Un locus polymorphique (FUCA 2), situé sur le chromosome 6, règle le niveau d'activité de la fucosidase dans le sérum et les fibroblastes. La transmission est récessive autosomique. Il existe un continuum entre les formes les plus sévères (type 1) débutant entre 3 mois et 18 mois, et les formes plus modérées (type 2) d'évolution plus lente. Les signes cliniques incluent une dysmorphie faciale avec traits grossiers, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie modérée, une cardiomégalie, une surdité, une déficience intellectuelle puis une régression. Des angiokératomes, de même distribution que dans la maladie de Fabry, apparaissent avec l'âge et deviennent fréquents après 10 ans. Une atteinte pyramidale est fréquente, une dystonie est parfois observée. Les patients les plus sévères décèdent au cours de la première décennie. Le diagnostic repose sur l'excrétion urinaire de glycoconjugués contenant du fucose à la chromatographie des OS urinaires. L'activité de l'α-L-fucosidase leucocytaire est effondrée. Le diagnostic prénatal par mesure de l'activité enzymatique dans le trophoblaste ou les amniocytes peut être difficile. Le recul est insuffisant pour juger de l'intérêt du traitement par allogreffe de moelle osseuse (moins de 10 patients greffés dans le monde).

Alpha-mannosidose

L'α-mannosidose est une maladie très rare due au déficit en α-mannosidase, enzyme nécessaire à la dégradation de nombreux OS et glycoprotéines [19]. Le gène est localisé en 19p13.2-q12, cloné, et plusieurs mutations identifiées. La transmission est récessive autosomique. La forme infantile sévère débute avant 1 an : infiltration cutanée, traits épais, hypertrophie gingivale et macroglossie, hépatosplénomégalie, dysostose multiple, surdité, opacités cornéennes, cataracte, retard puis régression psychomotrice. Des infections bactériennes fréquentes sont notées, dues à une anomalie du chimiotactisme leucocytaire. Le décès survient entre 3 et 10 ans. Dans la forme atténuée juvénile/adulte, la dysostose est plus discrète, le retard mental apparaît à l'adolescence et la surdité est particulièrement fréquente. Il existe des formes intermédiaires. Des lymphocytes vacuolés sont retrouvés chez la plupart des patients. La chromatographie des OS urinaires montre un taux élevé d'OS contenant du mannose. L'activité de l'α-mannosidase (sur leucocytes, fibroblastes, trophoblastes ou amniocytes) est effondrée. En dehors du traitement symptomatique, les essais d'activation de l'activité enzymatique par le

zinc se sont révélés décevants, et l'allogreffe de moelle osseuse a montré un effet bénéfique pour plusieurs d'entre eux (moins de 20 patients traités). Une étude récente de thérapie enzymatique sur un modèle souris a montré des résultats encourageants.

Bêta-mannosidose

La β-mannosidose est une maladie exceptionnelle, à transmission autosomique récessive [19]. Elle est due au déficit de l'activité de la β-mannosidase lysosomale responsable de l'accumulation de mannosyl(1-4) N-acétylglucosamine. Seulement une douzaine de patients sont rapportés. Les signes cliniques comprennent un retard de langage isolé ou un retard mental, des troubles de l'audition, une dysmorphie et des infections respiratoires et cutanées. Les signes neurologiques sont plus marqués dans les formes sévères du nourrisson : retard psychomoteur précoce, tétraparésie spastique, épilepsie. Une excrétion anormale de mannosyl(1-4)N-acétylglucosamine est retrouvée dans les urines. L'activité de la β-mannosidase est effondrée (leucocytes, plasma ou fibroblastes en culture). Le diagnostic prénatal est possible. Il n'existe pas de traitement spécifique mais la greffe de moelle est discutée dans les formes atténuées.

Sialidose

La sialidose est une maladie rare [19]. Elle est due au déficit en α-D-N-acétyl-neuraminidase (sialidase) responsable d'une surcharge tissulaire en sialo-glycopeptides. Le gène a été localisé en 6p21, cloné et des mutations identifiées. La transmission est récessive autosomique.

La sialidose de type 1 est caractérisée par l'association d'une tache rouge cerise au fond d'œil et de myoclonies (*cherry-red-spot and myoclonus syndrome*). Elle débute entre 8 et 25 ans, par une baisse de l'acuité visuelle, des myoclonies, des troubles de la marche. La rétinopathie est progressive, souvent sévère avec trouble de la vision des couleurs, cécité nocturne. Les myoclonies sont généralisées et difficiles à traiter. Il n'y a pas de dégradation psychique. Il peut exister des opacités lenticulaires ponctuées, une ataxie, un nystagmus, des convulsions généralisées, un syndrome extrapyramidal.

La sialidose de type 2 ou sialidose dysmorphique infantile (mucolipidose de type 1 décrite par Spranger) débute précocement et son tableau évoque une maladie de Hurler avec dysmorphie faciale et dysostose multiple, hernies, hépatomégalie, surdité mixte. Puis apparaissent un retard mental, des complications neurologiques et parfois une atteinte rénale (néphrosialidose). La tache rouge cerise est constante après 3 ans. Il existe des variants de ce type 2 : forme anténatale révélée par une anasarque fœtoplacentaire ; forme néonatale avec syndrome œdémato-ascitique, hépatosplénomégalie et épaississement des traits ; forme juvénile plus progressive, avec myoclonies et angiokératomes.

Il existe souvent des lymphocytes vacuolés. Le profil des OS urinaires comporte des OS sialylés. Le diagnostic de sialidose est confirmé par la mesure d'activité de la sialidase dans les fibroblastes, le trophoblaste ou les amniocytes. Le traitement est symptomatique. Une greffe de moelle osseuse peut être discutée dans la forme infantile classique avant la dégradation neurologique.

Galactosialidose

La galactosialidose est une maladie rare due à un déficit en sialidase et β-galactosidase, lié à une protéolyse excessive de ces enzymes : en effet le déficit primitif concerne une protéine lysosomale bifonctionnelle, la protéine protectrice/cathepsine A ou PPCA, qui se lie à la β-galactosidase et à la sialidase leur assurant activité et stabilité dans les lysosomes. Le gène a été localisé en 20q13, cloné et des mutations identifiées dont une est majoritaire dans les cas japonais. La transmission est récessive autosomique. Il existe deux phénotypes cliniques avec des formes intermédiaires : la forme congénitale (avec anasarque fœtoplacentaire) et la forme infantile précoce (type II) avec syndrome œdémato-ascitique, hépatosplénomégalie, atteinte neurologique, insuffisance rénale, dysmorphie faciale, dysplasie vertébrale et signes oculaires (tache rouge cerise et cécité précoce) réalisant un tableau voisin de la maladie de Landing ; la forme juvénile et adulte (type I au Japon surtout) avec dysmorphie, dysplasie osseuse, tache rouge cerise et opacités cornéennes, angiokératomes, puis atteinte neurologique lentement progressive à l'âge adulte.

Il existe un profil caractéristique des OS urinaires. Le diagnostic est confirmé par le déficit en sialidase et β-galactosidase, ou celui de la carboxypeptidase A dans les fibroblastes, le trophoblaste ou les amniocytes. Le traitement est symptomatique.

Mucolipidose de types II et III

La mucolipidose de type II (ML II, ou *I-cell disease* pour *inclusion-cell disease*) et la ML III sont des maladies rares [10], dues à un déficit en N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase, entraînant un défaut d'adressage de nombreuses enzymes lysosomales. En effet cette enzyme est responsable du lien du phosphate à la chaîne mannose des enzymes lysosomales : en l'absence de ce marqueur de reconnaissance, les enzymes lysosomales ne sont plus capables de regagner les lysosomes et d'y avoir leur rôle de digestion. Leur transmission est autosomique récessive.

Les signes cliniques et radiologiques de la ML II rappellent ceux de la maladie de Hurler mais sont évidents dès la naissance : traits épais, hypertrophie gingivale, macroglossie, peau infiltrée, limitations articulaires par dysostose multiple, hépatomégalie, hirsutisme, hernies, puis opacités cornéennes, surdité, retard psychomoteur (évident dès 6 mois), nanisme. Le décès survient dans l'enfance par complications cardiorespiratoires. Le traitement est symptomatique. L'utilisation de biphosphonates a été proposée pour l'atteinte osseuse. Plusieurs cas de greffe de moelle osseuse ont été rapportés avec un certain bénéfice.

La ML III est la forme modérée de la ML II. Appelée « polydystrophie pseudo-hurlérienne », elle se rapproche des formes modérées de la MPS I : Scheie ou Hurler-Scheie. Les signes osseux rappellent ceux de la maladie de Hurler mais la dysmorphie faciale est plus modérée et la taille dépasse 150 cm. Les radiographies osseuses

montrent une dysostose multiple avec des anomalies pelviennes et vertébrales marquées. L'intelligence peut être normale mais le retard scolaire est fréquent. De fines opacités cornéennes sont présentes. Une atteinte valvulaire cardiaque est fréquente. Des troubles du comportement avec automutilation ont été rapportés. Le traitement est symptomatique, essentiellement orthopédique. L'utilisation de biphosphonates a été proposée pour l'atteinte osseuse.

Les GAG et OS urinaires n'orientent pas le diagnostic des ML II et III, qui repose sur l'augmentation de l'activité des hydrolases acides sériques et leur diminution dans les leucocytes ou fibroblastes en culture, et plus exceptionnellement par la mise en évidence du déficit primitif en phosphotransférase. Le diagnostic prénatal est possible (trophoblaste ou liquide amniotique).

Mucolipidose de type IV

La ML IV est une affection très rare, autosomique récessive, principalement présente dans la population ashkénaze, où la fréquence des hétérozygotes est de 1/100 et l'incidence de la maladie de 1/40 000. Elle est caractérisée par des inclusions lamellaires dont certaines sont semblables aux corps membraneux cytoplasmiques trouvés dans les gangliosidoses. Elle serait due à une anomalie du processus d'endocytose des composants membranaires vers les lysosomes. Le gène responsable de la maladie appelé *MCOLN1* est situé dans la région 19p13.3-p13.2 et code la mucolipine-1 (MLN1), une protéine membranaire qui appartiendrait à la famille des canaux TRP (*transient receptor potential*). Une vingtaine de mutations ont déjà été décrites, dont deux spécifiquement dans la population ashkénaze représentant 95 p. 100 des allèles.

La ML IV peut débuter dès la première année de vie ou plus tardivement, mais elle est habituellement d'évolution lente. Elle se traduit par un retard psychomoteur et des anomalies oculaires avec opacités/dystrophie cornéennes, dégénérescence rétinienne et un syndrome cérébello-spastique. L'IRM cérébrale peut montrer un aspect hypoplasique du corps calleux, des anomalies de signal de la substance blanche, un dépôt de ferritine anormal au niveau du thalamus et des noyaux gris, puis une atrophie cérébelleuse. Le diagnostic de la maladie peut être évoqué sur la présence d'une autofluorescence dans les fibroblastes en culture des patients. La confirmation définitive est apportée par la mise en évidence des mutations responsables sur le gène *MCOLN1*. Un diagnostic prénatal est possible, basé sur l'analyse microscopique des amniocytes ou des villosités choriales, ou sur l'étude du gène. Il n'existe pas de thérapie spécifique pour cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aula P, Jalanko A, Peltonen L. Aspartylglucosaminuria. *In* : C Scriver, A Beaudet, D Valle, WS Sly. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw-Hill, 2001 : 3535-3550.
2. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C et al. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. J Dev Behav Pediatr, 2006, *27 (4)* : 290-296.
3. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. Bone Marrow Transplant, 2006, *38 (1)* : 17-21.
4. Cressant A, Desmaris N, Verot L et al. Improved behavior and neuropathology in the mouse model of Sanfilippo type IIIB disease after adeno-associated virus-mediated gene transfer in the striatum. J Neurosci, 2004, *24 (45)* : 10229-10239.
5. Fraser J, Gason AA, Wraith JE et al. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome : a parental questionnaire study. Arch Dis Childhood, 2005, *90* : 1239-1242.
6. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics, 2007, *120* : 405-418.
7. Grubb JH, Vogler C, Levy B et al. Chemically modified beta-glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, *105 (7)* : 2616-2621.
8. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI : a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled multinational study of recombinant N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (rhASB) and follow-on open-label extension study. J Pediatr, 2006, *148* : 533-539.
9. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). Pediatrics, 2008, *121 (3)* : e714-717.
10. Kornfeld S, Sly WS. I-cell disease and pseudo-Hürler polydystrophy : disorders of lysosomla enzyme phosphorylation and localization. *In* : C Scriver, A Beaudet, D Valle, WS Sly. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw-Hill, 2001 : 3469-3482.
11. Martin R, Beck M, Eng C et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics, 2008, *121 (2)* : e377-386.
12. Matheus MG, Castillo M, Smith JK et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. Neuroradiology, 2004, *46 (8)* : 666-672.
13. McIntyre C, Derrick Roberts AL, Ranieri E et al. Lentiviral-mediated gene therapy for murine mucopolysaccharidosis type IIIA. Mol Genet Metab, 2008, *93 (4)* : 411-418.
14. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab, 2007, *90 (3)* : 329-337.
15. Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med, 2006, *8 (8)* : 465-473.
16. Natowicz MR, Short MP, Wang Y et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. New Eng J Med, 1996, *335* : 1029-1033.
17. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. *In* : C Scriver, A Beaudet, D Valle, WS Sly. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill, 2001 : 3421-3452.
18. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases : an overview of outcomes and practice guidelines. Bone Marrow Transplant, 2003, *31 (4)* : 229-239.
19. Thomas GH. Disorders of glycoprotein degradation : α-mannosidosis, β-mannosidosis, fucosidosis, and sialidosis. *In* : C Scriver, A Beaudet, D Valle, WS Sly. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw-Hill, 2001 : 3507-3533.
20. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr, 2005, *94* : 872-877.
21. Wêgrzyn G, Jakóbkieiwcz-Banecka A, Piotrowska E et al. Gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT) for

mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) : a pilot clinical trial. J Inherit Metabol Dis, 2007, *30 (Suppl. 1)* : 116.
22. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement in mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother, 2005, *6 (3)* : 489-506.
23. Wraith JE, Beck M, Lane R et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years : results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics, 2007, *120 (1)* : e37-46.
24. Wraith JE, Clarke LA, Beck M et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I : a randomized, double blind, placebo-controlled multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr, 2004, *144* : 581-588.
25. Wraith JE, Scarpa M, Beck M et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) : a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr, 2008, *167 (3)* : 267-277.

CÉROÏDE-LIPOFUSCINOSES NEURONALES

B. CHABROL et C. CAILLAUD

Les céroïde-lipofuscinoses neuronales (CLN) constituent un ensemble de maladies neurodégénératives, à transmission récessive autosomique, se traduisant cliniquement par une épilepsie myoclonique, un retard psychomoteur, une cécité et un décès précoce. Quatre formes principales ont été décrites sur des critères cliniques et neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme de l'adulte, mais de nombreux autres variants ont été rapportés [9]. Des avancées récentes ont permis de relier cette diversité clinique à une grande hétérogénéité génétique. Seule la caractérisation de la protéine déficiente et/ou des anomalies géniques correspondantes permet un diagnostic spécifique, facilitant le conseil génétique des familles à risque.

L'incidence globale des céroïde-lipofuscinoses est de 1/12 500 dans les pays anglo-saxons [24]. Elle est actuellement mal connue en France, mais il semble exister une prédominance des formes infantiles tardives (80 p. 100), comme dans d'autres pays d'Europe du Sud.

Physiopathologie

Les céroïde-lipofuscinoses se caractérisent par une atrophie corticale et cérébelleuse avec perte des neurones pyramidaux et des cellules de Purkinje associée à une gliose astrocytaire réactionnelle très importante. L'atteinte prédomine au niveau des neurones pyramidaux situés entre la couche III et V du cortex cérébral, la couche IV représentant la zone réceptrice majeure des stimuli excitateurs provenant des relais sensori-moteurs thalamiques. La mort neuronale pourrait être reliée à des phénomènes d'excitotoxicité et à l'atteinte des neurones inhibiteurs GABAergiques. D'autre part, du matériel de surcharge a été retrouvé au niveau des astrocytes des fibres moussues de l'hippocampe, dont on connaît le rôle particulier dans l'épileptogenèse. Dans la forme juvénile, une perte neuronale est observée avec prédilection dans les noyaux gris. Dans les neurones des sujets atteints, il existe une accumulation lysosomale de lipopigments autofluorescents. Cette surcharge se présente sous des structures différentes selon le type (GROD, corps curvilinéaires, empreintes digitiformes) et sa composition inclut majoritairement soit les saposines A et D (dans les formes infantiles), soit la sous-unité c de l'ATP synthase mitochondriale (dans les autres formes). L'hétérogénéité des protéines impliquées dans les céroïde-lipofuscinoses (au moins 10, peut-être plus) et la diversité de leur localisation subcellulaire suggèrent qu'elles puissent jouer un rôle essentiel dans une voie fonctionnelle commune dans les cellules neuronales. Cependant, leur fonction est encore très peu connue [5, 13].

Formes génético-cliniques

Locus CLN1

Formes cliniques

Le gène *CLN1* est principalement associé à la forme infantile classique ou maladie de Santavuori-Haltia, qui débute par une hypotonie survenant entre 3 et 18 mois. Des manifestations épileptiques apparaissent rapidement à type de secousses myocloniques, puis de crises généralisées. Il peut exister des stéréotypies des mains. L'atteinte visuelle est rapide avec une atrophie optique précoce et une dégénérescence maculaire. Puis, le tableau se complète par une tétraplégie spastique, une cécité, une microcéphalie sévère et constante, des manifestations épileptiques résistantes aux thérapeutiques. Le décès survient le plus souvent au cours de la première décennie [22].

À l'EEG, la disparition de la réactivité occipitale à l'ouverture et à la fermeture des yeux constitue l'un des premiers signes, puis on note la disparition des « *spindles* » sur les tracés de sommeil lors du stade II. Les tracés deviennent pratiquement plats isoélectriques (« *vanishing* » EEG). L'électrorétinogramme (ERG) est presque toujours aboli avant 11 mois. Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont éteints avant 40 mois. L'IRM montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse sévère et précoce et un hyposignal très particulier des thalami et des noyaux gris. L'atteinte de la substance blanche, visualisée en T2 sous forme d'hypersignal, est tout d'abord périventriculaire, puis s'étend en périphérie. La spectroscopie de résonance magnétique du proton d'une part met en évidence la perte neuronale objectivée par une diminution très importante du NAA, et d'autre part révèle un pic de N-acétyl-glucosamine qui témoignerait de l'augmentation du dolichol intracérébral. En SPECT, il existe une hypoperfusion corticale nette, en premier lieu fronto-occipitale, apparaissant avant les images IRM. L'étude en microscopie électronique (biopsie cutanée, rectale, conjonctivale ou musculaire) permet de mettre en évidence des corps granuleux osmiophiles (GROD) caractéristiques (Figure 18-9).

D'autres variants infantiles tardifs et juvéniles ont été rapportés, présentant les signes classiques de ces différentes formes, mais avec une surcharge de type GROD [6]. Enfin, des formes adultes ont été décrites, débutant par des signes psychiatriques et également associées à une surcharge granulaire [19].

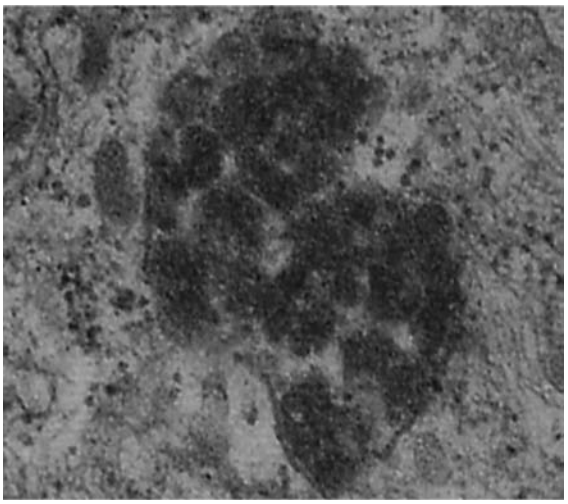


FIGURE 18-9. – GRODS : aspects de corps granuleux osmiophiles mis en évidence en microscopie électronique au niveau de la biopsie cutanée.

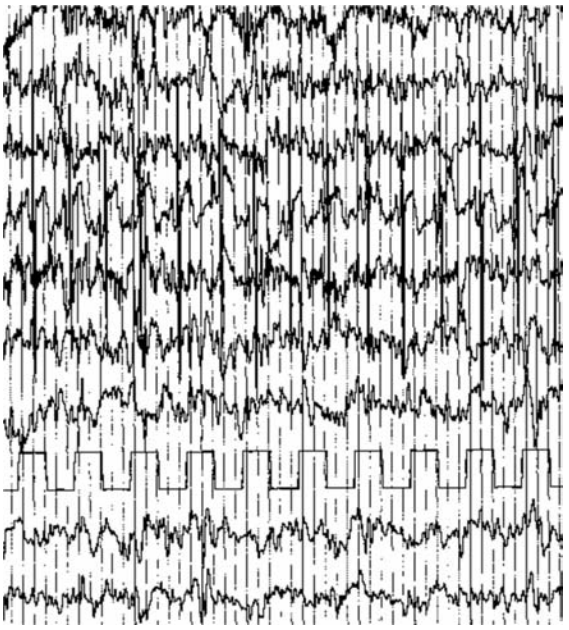


FIGURE 18-10. – CLN2, EEG : aux fréquences lentes de la SLI, complexes polyphasiques constitués d'une pointe suivie d'une onde lente, d'amplitude maximale dans les régions postérieures synchrones aux éclairs lumineux.

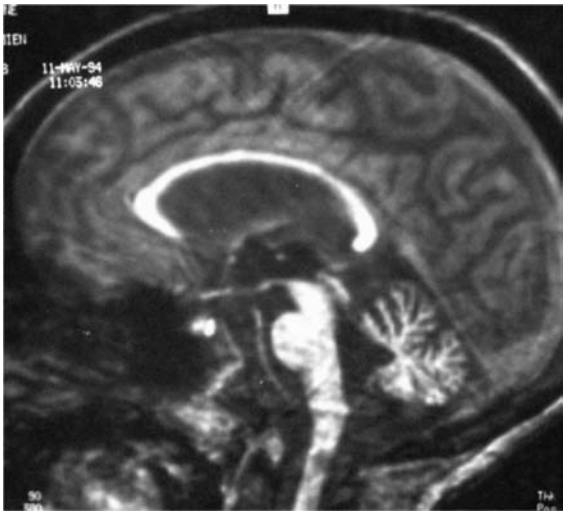


FIGURE 18-11. – CLN2, IRM cérébrale : atrophie corticale et cérébelleuse.

GÈNE *CLN1* ET PALMITOYL PROTÉINE THIOESTÉRASE

Le gène *CLN1* a été localisé sur le chromosome 1p32. Il comporte 9 exons et code une protéine appelée palmitoyl protéine thioestérase (PPT), dont le rôle est d'enlever des groupements palmitates sur des protéines thioacylées [34]. Tous les patients finlandais sont porteurs de la mutation R122W. Une cinquantaine d'autres mutations ont été mises en évidence sur le gène *CLN1*. Les plus fréquentes sont les mutations T75P et R151X.

Locus CLN2

FORMES CLINIQUES

Le gène *CLN2* est principalement associé à la forme infantile tardive classique ou maladie de Jansky-Bielschowsky. Cette forme débute entre 2 et 3 ans par des crises épileptiques généralisées, des myoclonies et/ou des absences atypiques, puis apparaît une régression psychomotrice avec ataxie et hypotonie. La perte de la vision est rapide et totale avec amincissement des vaisseaux rétiniens et pâleur de la macula associée à une atrophie du nerf optique vers 4-5 ans. Une détérioration neurologique est notée en quelques mois, et après un stade grabataire, le décès survient entre 10 et 15 ans.

À l'EEG, il existe une réponse très particulière à la SLI (aux fréquences lentes) avec des complexes polyphasiques constitués d'une pointe suivie d'une onde lente, d'amplitude maximale dans les régions postérieures synchrones aux éclairs lumineux (Figure 18-10). Les PEV ont une amplitude et une morphologie caractéristiques : ils sont constitués d'une pointe suivie d'une onde lente de très grande amplitude (réponses géantes). L'ERG montre tout d'abord des temps de latence tardifs, puis une amplitude diminuée et enfin une extinction à l'âge de 3-4 ans. L'amplitude des potentiels évoqués somesthésiques corticaux est également très augmentée.

L'IRM montre rapidement une atrophie cérébelleuse, plus précoce que l'atrophie corticale (Figure 18-11). Il existe un hypersignal en T2 de la substance blanche périventriculaire. L'étude en microscopie électronique permet de mettre en évidence des corps curvilinéaires (Figure 18-12).

En dehors de la forme infantile tardive classique, d'autres patients ont été rapportés avec des formes prolongées (*protracted forms*) ou juvéniles [32].



FIGURE 18-12. – CLN2 : aspects de corps curvilinéaires mis en évidence en microscopie électronique au niveau de la biopsie cutanée.

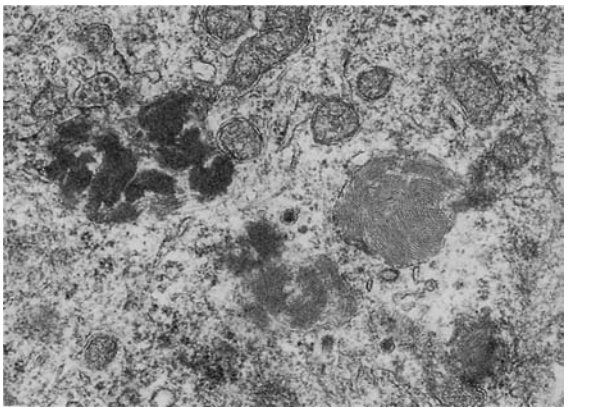


FIGURE 18-13. – CLN3 : aspects d'empreintes digitiformes mis en évidence en microscopie électronique au niveau de la biopsie cutanée.

GÈNE *CLN2* ET TRIPEPTIDYL PEPTIDASE I

Le gène *CLN2* a été localisé sur le chromosome 11p15. Il est composé de 13 exons et code une protéase lysosomale insensible à la pepstatine, appelée tripeptidyl peptidase I (TPPI) [30]. Une cinquantaine de mutations ont été décrites, deux sont particulièrement fréquentes : une mutation d'épissage (IVS5-1G>C) et une mutation non-sens R208X.

Locus CLN3

FORMES CLINIQUES

Le gène *CLN3* est majoritairement associé à la forme juvénile classique ou maladie de Spielmeyer-Vogt-Sjögren ou maladie de Batten. Cette forme débute entre 4 et 9 ans, par une baisse modérée et isolée de l'acuité visuelle et une rétinopathie pigmentaire diffuse avec dégénérescence tapétorétinienne. Par la suite, apparaissent des troubles neuropsychologiques caractérisés essentiellement par une perturbation des tests de mémoire, des troubles du comportement et une baisse du rendement scolaire. Après 2 à 5 ans d'évolution, surviennent des crises convulsives généralisées, partielles complexes, plus rarement myocloniques. Des troubles du comportement de type psychiatrique avec automutilation, crises de violence, agitation sont souvent rapportés, associés à des signes pyramidaux, cérébelleux, mais surtout extrapyramidaux. Après 10 ans, des agrégats de pigments sont notés au niveau de la rétine et de la macula. Les deux éléments caractéristiques de cette forme sont l'atteinte visuelle précoce et l'évolution prolongée, d'où le terme parfois utilisé de forme juvénile chronique [12].

L'EEG est altéré de façon variable et non spécifique. Les PEV ont une amplitude diminuée au début, puis ils sont abolis vers 10 ans. L'ERG a une amplitude également diminuée, avant une abolition totale. L'IRM montre une atteinte corticale vers l'âge de 9 ans, puis une atteinte cérébelleuse vers 13 ans. Il existe un hyposignal des thalami et des noyaux gris en T1 et en T2. Le SPECT révèle un profil d'hypoperfusion prédominant dans les régions cérébrales postérieures qui diffère de celui observé dans la forme infantile précoce. Il est à noter que des lymphocytes vacuolés sont habituellement retrouvés dans cette forme de la maladie. Par ailleurs, la microscopie électronique montre des anomalies ultrastructurales caractéristiques à type d'empreintes digitiformes (Figure 18-13).

Des formes juvéniles atypiques ont également été rapportées, présentant soit un début retardé, soit une évolution plus prolongée [15].

GÈNE *CLN3* ET PROTÉINE CLN3P

Le gène *CLN3* a été localisé sur le chromosome 16p12. Il est composé de 15 exons et code une protéine transmembranaire appelée CLN3P ou battenine. Une quarantaine de mutations ont été décrites sur le gène *CLN3*. Cependant, une délétion de 1,02 kb emportant les exons 7 et 8 est particulièrement commune dans la plupart des populations (70-90 p. 100 des allèles) [12].

Locus CLN4. Forme adulte

Cette forme ou maladie de Kufs débute vers l'âge de 30 ans. Deux tableaux cliniques distincts ont été décrits : un phénotype A avec épilepsie myoclonique progressive, ataxie, syndrome pyramidal et extrapyramidal, et un phénotype B avec démence et troubles du comportement au premier plan, puis apparition de signes cérébelleux et/ou extrapyramidaux. Il n'existe habituellement pas d'atteinte visuelle. L'évolution se fait dans les deux formes vers un état grabataire et le décès survient en moyenne 10 ans après le début des signes [17]. La forme adulte est rare et probablement hétérogène génétiquement. Bien que la majorité des cas se transmettent sur un mode récessif autosomique, une forme appelée maladie de Parry a été rapportée avec une transmission dominante

autosomique [2]. Le diagnostic de certitude est actuellement fait par étude ultrastructurale [7].

Locus CLN5

Formes cliniques

Le gène *CLN5* est responsable d'une forme infantile tardive principalement observée en Finlande (variant finlandais) et présentant des critères cliniques proches de la forme classique. Des difficultés de concentration avec troubles des apprentissages scolaires sont observées dès 4-5 ans, puis apparaissent des difficultés visuelles. À 7-8 ans, l'épilepsie est fréquente, associée à des myoclonies. Une ataxie apparaît vers 7-10 ans, puis le tableau s'aggrave rapidement. Vers 10 ans, il existe une perte de la marche avec spasticité, suivie d'une phase grabataire prolongée pouvant durer jusqu'à 20-30 ans. Les PEV, l'ERG, les PES montrent les mêmes anomalies que dans la forme infantile tardive. Les hypersignaux en T2 visualisés à l'IRM apparaissent vers l'âge de 6 ans. Au niveau ultrastructural, il existe une surcharge mixte, associant corps curvilinéaires et empreintes digitiformes [23].

Gène et protéine CLN5

Le gène *CLN5*, qui comporte 4 exons, est localisé sur le chromosome 13q22. Il code une protéine lysosomale à la fois soluble et transmembranaire de fonction inconnue. La forme clinique liée au gène *CLN5* a été initialement décrite en Finlande, où la plupart des patients était porteurs d'une délétion de 2 pb. D'autres mutations ont été décrites chez des patients italiens [4].

Locus CLN6

Formes cliniques

Le gène *CLN6* est impliqué dans le variant dit indo-européen de la forme infantile tardive. En effet, cette forme également appelée maladie de Lake et Cavanagh ou forme juvénile précoce semble plus fréquente chez les patients indopakistanais ou originaires d'Europe du Sud. Le tableau clinique est très proche de la forme infantile tardive classique avec une régression psychomotrice à partir de 4 ans, des convulsions vers 5 ans, des myoclonies vers 5-6 ans, un déficit visuel vers 5-7 ans, une ataxie à partir de 4 ans, et une perte de la marche vers 7 ans. La surcharge en microscopie électronique associe généralement corps curvilinéaires et empreintes digitiformes [14].

Gène et protéine CLN6

Le gène *CLN6*, comportant 7 exons, a été localisé sur le chromosome 15q21-23. Il code une protéine transmembranaire de fonction inconnue. Environ une vingtaine de mutations ont été décrites sur ce gène.

Locus CLN8

Formes cliniques

Le gène CLN8 a été impliqué dans deux formes différentes de céroïde-lipofuscinoses dont le tableau clinique est présenté ci-après.

• **Épilepsie progressive avec retard mental ou *Northern epilepsy*.** Il s'agit d'un tableau clinique très particulier au sein du groupe des céroïde-lipofuscinoses. Le début a lieu dans la petite enfance et l'évolution est prolongée jusqu'à l'âge adulte. La plupart des patients rapportés sont originaires du nord-est de la Finlande. Le début est marqué par l'apparition de crises fébriles ou non, généralisées tonicocloniques dans l'enfance avec une recrudescence à la puberté et une diminution à l'âge adulte. Au niveau cognitif, on note une régression lente. Des anomalies motrices et une atteinte visuelle apparaissent après la puberté. La surcharge en microscopie électronique est de type mixte associant corps curvilinéaires et empreintes digitiformes [10].

• **Variant turc de la forme infantile tardive.** Cette forme, rapportée chez des patients d'origine turque, est proche de la forme infantile tardive classique avec un début vers 3-4 ans marqué par une régression psychomotrice, une épilepsie vers 4 ans, un déficit visuel à partir de 5 ans, une ataxie vers 3 ans, et une perte de la marche vers 5-6 ans. Il est à noter que cette forme a été initialement rapportée à un gène *CLN7* qui s'est révélé par la suite être identique au gène *CLN8* décrit dans la *Northern epilepsy* [21].

Gène et protéine CLN8

Le gène *CLN8* a été localisé sur le chromosome 8p23 [20]. Il comporte 3 exons (dont deux seulement codants) et il code une protéine transmembranaire de fonction inconnue. Une dizaine de mutations ont été décrites sur ce gène. Les patients finlandais atteints de *Northern epilepsy* sont majoritairement porteurs de la mutation R24G. D'autres mutations ont été décrites pour le variant turc et plus récemment chez des patients italiens [3].

Locus CTSD ou CLN10

Formes cliniques

Des formes congénitales de céroïde-lipofuscinoses ont été décrites, caractérisées par une microcéphalie évidente dès la naissance, l'absence d'acquisitions psychomotrices et un décès rapide [1]. Aucun des premiers gènes clonés n'a pu être impliqué dans la survenue de ces variants. Un modèle ovin déficient en cathepsine D présente une maladie proche d'une CLN congénitale ; le gène *CTSD* a été suspecté et des mutations ont été récemment retrouvées chez certains patients [27]. Il est à noter que des anomalies du gène cathepsine D ont également été mises en évidence chez un patient atteint de forme infantile tardive [31]. Il reste donc à démontrer si ce gène est majoritairement impliqué dans la forme congénitale des CLN.

Gène *CTSD* ou *CLN10*

Le gène de la cathepsine D (futur gène *CLN10*) est localisé sur le chromosome 11p15.5 et il comporte 9 exons.

Locus MFSD8 ou CLN7

Un nouveau gène, appelé *MFSD8*, a été rapporté principalement chez des patients turcs et devrait donc être nommé *CLN7* (en remplacement du variant turc initialement décrit et rapporté par la suite au locus CLN8). Les patients ayant permis de caractériser ce gène présentaient une forme infantile tardive et une surcharge

soit curvilinéaire, soit en empreintes digitiformes. Le gène *MFSD8*, localisé en 4q28.1-q28.2, code une protéine transmembranaire [28].

Locus CLCN6

Des mutations ont été rapportées récemment sur le gène *CLCN6* codant un canal chlore [18]. Il s'agit de mutations faux sens présentes chez des patients atteints de formes tardives de céroïde-lipofuscinoses et chez lesquels un seul allèle a pu être caractérisé. Il reste à démontrer que ces mutations sont réellement délétères.

Locus CLN9

Un nouveau variant a été décrit chez des patients allemands et serbes atteints de forme juvénile et présentant une surcharge mixte associant GROD, inclusions curvilinéaires et empreintes [25]. Les fibroblastes de ces patients présentent une sensibilité particulière à l'apoptose et le métabolisme des sphingolipides est altéré dans ces cellules. Le gène impliqué dans ce variant, dénommé *CLN9*, n'a pas encore été cloné. La protéine correspondante pourrait être un régulateur de la dihydrocéramide synthase [26].

Diagnostic pré- et postnatal

Diagnostic postnatal de certitude

Les gènes *CLN1* et *CLN2* codant des enzymes lysosomales, le diagnostic des formes infantile et infantile tardive classiques peut être fait par dosage enzymatique de la palmitoyl protéine thioestérase et de la tripeptidyl peptidase I respectivement. La confirmation est réalisée ensuite par mise en évidence des mutations sur les gènes correspondants. Pour le gène *CLN2*, les deux mutations communes sont recherchées en premier lieu. En leur absence, un séquençage complet du gène est alors effectué.

Pour les autres formes, le diagnostic n'est possible que par étude du gène. Pour la forme juvénile, la délétion commune de 1,02 kb est recherchée en priorité, la plupart des patients étant porteurs de cette anomalie à l'état homo- ou hétérozygote [33]. Pour les variants infantiles tardifs, plusieurs locus nécessitent d'être testés : *CLN5*, *CLN6*, *CLN7* (*MFSD8*) et CLN8. Il est à noter que ce type d'analyse n'est envisageable qu'après étude anatomopathologique visant à confirmer le diagnostic de céroïde-lipofuscinose et éventuellement orienter le choix des gènes à tester.

Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal est actuellement possible pour toutes les formes de la maladie à condition que le déficit enzymatique et/ou la(es) mutation(s) génique(s) ai(en)t été préalablement caractérisée(s) chez le cas index. L'étude des parents est également indispensable pour confirmer la ségrégation des allèles délétères. Le diagnostic prénatal sera réalisé sur villosités choriales prélevées précocement ou éventuellement sur cellules amniotiques cultivées. Il sera basé sur le dosage enzymatique et l'étude moléculaire pour les gènes *CLN1* et *CLN2*, et sur l'étude moléculaire seule pour tous les autres gènes.

Traitements

Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'antioxydants (vitamine E, sélénium, etc.), se basant sur les hypothèses d'anomalies de la peroxydation, mais ces thérapeutiques n'ont pas eu de résultats évidents. Plus récemment, a été proposée une supplémentation en acides gras polyinsaturés. Pour le traitement des myoclonies, la préférence va aux diazépines (Valium®, Urbanyl®, Rivotril®) ou au valproate. La lamotrigine est une thérapeutique particulièrement efficace dans ce type de maladie, alors que le Tégrétol®, le Dihydan® et le Sabril® aggravent souvent la symptomatologie. Dans les formes où les myoclonies sont au premier plan, il est possible d'utiliser le piracétam (Nootropyl®), qui est bien toléré et efficace à doses élevées, ou le lévétiracétam (Keppra®). Dans les formes juvéniles avec manifestations psychiatriques, les neuroleptiques (Haldol®) peuvent être utilisés. L'importance du nursing est considérable, une gastrostomie dans les formes évoluées permet d'assurer un état nutritionnel correct. L'importance des douleurs secondaires aux rétractions ne doit pas être sous-estimée, et ces douleurs doivent être traitées de façon efficace en particulier dans la forme infantile précoce.

La greffe de moelle osseuse a été tentée dans un cas de forme infantile tardive et un cas de forme juvénile, malheureusement sans succès [16]. Différentes équipes de recherche développent actuellement des approches de thérapie génique utilisant des vecteurs viraux, notamment des AAV (*adeno-associated virus*), administrés par voie intracérébrale directe dans des modèles animaux de la forme infantile [8] ou infantile tardive [30].

BIBLIOGRAPHIE

1. Barohn RJ, Dowd DC, Kagan-Hallet KS. Congenital ceroid-lipofuscinosis. Ped Neurol, 1992, *8 (1)* : 54-59.
2. Boehme DH, Cottrell JC, Leonberg SC, Zeman W. A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain, 1971, *94 (4)* : 745-760.
3. Cannelli N, Cassandrini D, Bertini E et al. Novel mutations in CLN8 in Italian variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis : Another genetic hit in the Mediterranean. Neurogenetics, 2006, *7 (2)* : 111-117.
4. Cannelli N, Nardocci N, Cassandrini D et al. Revelation of a Novel CLN5 Mutation in Early Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Neuropediatrics, 2007, *38 (1)* : 46-49.
5. Cooper JD, Russell C, Mitchison HM. Progress towards understanding disease mechanisms in small vertebrate models of neuronal ceroid lipofuscinosis. Biochim Biophys Acta, 2006, *1762 (10)* : 873-889.
6. Das AK, Becerra CH, Yi W et al. Molecular genetics of palmitoyl-protein thioesterase deficiency in the US. J Clin Invest, 1998, *102 (2)* : 361-370.
7. Gelot A, Maurage CA, Rodriguez D et al. In vivo diagnosis of Kufs'disease by extracerebral biopsies. Acta Neuropathol, 1998, *96 (1)* : 102-108.
8. Griffey MA, Wozniak D, Wong M et al. CNS-directed AAV2-mediated gene therapy ameliorates functional deficits in a murine model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Ther, 2006, *13 (3)* : 538-547.
9. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, *62 (1)* : 1-13.
10. Hirvasniemi A, Lang H, Lehesjoki AE, Leisti J. Northern epilepsy syndrome : an inherited childhood onset epilepsy with associated mental deterioration. J Med Genet, 1994, *31 (3)* : 177-182.

11. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium. Cell, 1995, *82 (6)* : 949-957.
12. Jarvela I, Autti T, Lamminranta S et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings in Batten disease : analysis of the major mutation (1.02-kb deletion). Ann Neurol, 1997, *42 (5)* : 799-802.
13. Kyttala A, Lahtinen U, Braulke T, Hofmann SL. Functional biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) proteins. Biochim Biophys Acta, 2006, *1762 (10)* : 920-933.
14. Lake BD, Cavanagh NP. Early-juvenile Batten's disease--a recognisable sub-group distinct from other forms of Batten's disease. Analysis of 5 patients. J Neurol Sci, 1978, *36 (2)* : 265-271.
15. Lauronen L, Munroe PB, Jarvela I et al. Delayed classic and protracted phenotypes of compound heterozygous juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology, 1999, *52 (2)* : 360-365.
16. Lonnqvist T, Vanhanen SL, Vettenranta K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology, 2001, *57 (8)* : 1411-1416.
17. Martin JJ, Gottlob I, Goebel HH, Mole SE. CLN4. Adult NCL. *In* : HH Goebel, SE Mole, BD Lake. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Amsterdam, IOS Press, 1999 : 77-90.
18. Poet M, Kornak U, Schweizer M et al. Lysosomal storage disease upon disruption of the neuronal chloride transport protein ClC-6. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, *103 (37)* : 13854-13859.
19. Ramadan H, Al-Din AS, Ismail A et al. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis caused by deficiency in palmitoyl protein thioesterase 1. Neurology, 2007, *68 (5)* : 387-388.
20. Ranta S, Lehesjoki AE, Hirvasniemi A et al. Genetic and physical mapping of the progressive epilepsy with mental retardation (EPMR) locus on chromosome 8p. Genome Res, 1996, *6 (5)* : 351-360.
21. Ranta S, Topcu M, Tegelberg S et al. Variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in a subset of Turkish patients is allelic to Northern epilepsy. Hum Mutat, 2004, *23 (4)* : 300-305.
22. Santavuori P, Haltia M, Rapola J, Raitta C. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. 1. A clinical study of 15 patients. J Neurol Sci, 1973, *18 (3)* : 257-267.
23. Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky-Bielschowsky disease. Neuropediatrics, 1982, *13 (3)* : 135-141.
24. Santavuori P. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in childhood. Brain Dev, 1988, *10 (2)* : 80-83.
25. Schulz A, Dhar S, Rylova S et al. Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 Batten disease variant. Ann Neurol, 2004, *56 (3)* : 342-350.
26. Schulz A, Mousallem T, Venkataramani M et al. The CLN9 protein, a regulator of dihydroceramide synthase. J Biol Chem, 2006, *281 (5)* : 2784-2794.
27. Siintola E, Partanen S, Stromme P et al. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain, 2006, *129 (Pt 6)* : 1438-1445.
28. Siintola E, Topcu M, Aula N et al. The novel neuronal ceroid lipofuscinosis gene MFSD8 encodes a putative lysosomal transporter. Am J Hum Genet, 2007, *81 (1)* : 136-146.
29. Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science, 1997, *277 (5333)* : 1802-1805.
30. Sondhi D, Peterson DA, Giannaris EL et al. AAV2-mediated CLN2 gene transfer to rodent and non-human primate brain results in long-term TPP-I expression compatible with therapy for LINCL. Gene Ther, 2005, *12 (22)* : 1618-1632.
31. Steinfeld R, Reinhardt K, Schreiber K et al. Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. Am J Hum Genet, 2006, *78 (6)* : 988-998.
32. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis : quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet, 2002, *112 (4)* : 347-354.
33. Taschner PE, de Vos N, Breuning MH. Rapid detection of the major deletion in the Batten disease gene CLN3 by allele specific PCR. J Med Genet, 1997, *34 (11)* : 955-956.
34. Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA et al. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Nature, 1995, *376 (6541)* : 584-587.

MALADIES PEROXYSOMALES

P. AUBOURG

Peroxysomes

Les peroxysomes sont des organelles intracellulaires limitées par une seule membrane et dépourvues d'ADN. Présents dans toutes les cellules, leurs tailles et leurs fonctions varient beaucoup. Dans le foie et le rein où ils sont le plus abondants, ils mesurent entre 0,3 et 2 µm de diamètre. Dans les fibroblastes de peau, la glande surrénale ou le cerveau, ils mesurent entre 0,1 et 0,25 µm de diamètre. Ils sont répartis de manière homogène dans le cytosol et se déplacent le long des filaments de tubuline. Cette motilité est intimement liée à leur fonction métabolique dans la cellule. Dans les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes, les peroxysomes sont présents dans le péricaryon mais aussi dans les prolongements (axones, dendrites, prolongements gliaux) [22, 23, 47, 48].

Les peroxysomes assurent de multiples fonctions anaboliques et cataboliques dont certaines sont tissu-spécifiques [49]. Le tableau 18-XXVII montre seulement quelques fonctions métaboliques qui sont utilisées pour le diagnostic des maladies peroxysomales.

Biologie des peroxysomes

Les peroxysomes ont un rôle biologique important dans le système nerveux central et périphérique [47-49]. Un déficit généralisé de leur fonction dans les neurones et les cellules gliales du cerveau est à l'origine de malformations cérébrales (syndrome de Zellweger). La synthèse des plasmalogènes (phospholipides à liaison éther) fait intervenir trois enzymes peroxysomales (*voir* Tableau 18-XXVII) [30, 48]. Leur déficit ou un déficit de leur import dans les peroxysomes entraîne un retard mental sévère, avec ou sans chondrodysplasie osseuse. L'acide pipécolique (qui s'accumule dans de nombreuses maladies peroxysomales par déficit de la biogenèse des peroxysomes) est un métabolite relativement mineur synthétisé dans le foie (*voir* Tableau 18-XXVII) qui provient du catabolisme de la lysine. Sa fonction n'est pas connue mais on soupçonne que l'acide pipécolique pourrait jouer un rôle de neurotransmetteur après passage de la barrière hématocérébrale.

De nombreuses maladies peroxysomales se caractérisent par un déficit de la β-oxydation peroxysomale (*voir* Tableau 18-XXVII) [48, 49]. Contrairement à la β-oxydation mitochondriale, la β-oxydation peroxysomale des acides gras ne fournit pas d'énergie à la cellule [48,49]. La β-oxydation peroxysomale sert fondamentalement à fournir des dérivés acétyl-CoA d'acides gras qui sont utilisés ensuite pour d'autres fonctions anaboliques dans la cellule.

TABLEAU 18-XXVII. – Fonctions métaboliques peroxysomales.

Fonctions anaboliques	*Enzymes impliquées*
Synthèse des plasmalogènes (phospholipides à liaison éther)	Dihydroxyacétone phosphate (DHAP), acyl-transférase (DHAP-AT) DHAP alkyl-synthétase Glycérol-3-phosphate déshydrogénase
Synthèse des acides biliaires : clivage de la chaîne latérale du cholestérol des acides di- et tri-hydroxycholestanoïques (DHCA, THCA) par réaction de β-oxydation	Acyl-CoA oxydase : ACOX2 Protéine D bifonctionnelle (DBP/MFP2) Sterol carrier protein (SCPx)
Synthèse de DHA, C22:6ω3 (acides gras polyinsaturé) par réaction de β-oxydation à partir du C24:6ω3	Acyl-CoA oxydase : ACOX1 Protéine D bifonctionnelle (DBP/MFP2) Sterol carrier protein (SCPx) et 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1)
Transamination du glyoxalate	Alanine-glyoxalate amino transférase (foie) (Hyperoxalurie de type I)
Fonctions cataboliques ou de détoxification	*Enzymes impliquées*
Décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	Catalase
Catabolisme de l'acide pipécolique	Pipécolate oxydase (foie)
β-oxydation des acides gras (AG) :	
– à très longue chaîne (AGTLC, > 22 atomes de carbones)	Acyl-CoA synthétase ACOX1 Protéine D bifonctionnelle (DBP ou MFP2) Sterol carrier protein (SCPx) et 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1)
– branchés (acide pristanique)	Acyl-CoA synthétase ACOX2 Protéine D bifonctionnelle (DBP ou MFP2) Sterol carrier protein (SCPx)
– des acides dicarboxyliques à longue chaîne	Acyl-CoA synthétase ACOX1 Protéine D bifonctionnelle (DBP ou MFP2) Sterol carrier protein : SCPx et 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1)
Conversion d'isomères R d'acides gras branchés en isomères L	2-méthylacyl-CoA racémase
α-oxydation de l'acide phytanique	Phytanoyl-CoA hydroxylase 2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase Pristanal déshydrogénase

La β-oxydation peroxysomale permet aussi de dégrader plusieurs substrats qui ne peuvent pénétrer dans la mitochondrie et donc y être dégradés : les acides gras à très longue chaîne (AGTLC, ayant plus de 22 atomes de carbone), les acides gras branchés avec un radical méthyl (comme l'acide pristanique, métabolite issu de l'α-oxydation de l'acide phytanique). Une réaction de β-oxydation peroxysomale intervient aussi dans la synthèse des acides biliaires (conversion des acides di- et tri-hydroxycholestanoïques en acides cholique et désoxycholique), la synthèse d'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6ω3), la dégradation de certains leukotriènes (LTE4) [25] et prostaglandines E2 et F2 [11]. Avant de subir un processus de β-oxydation dans le peroxysome, les acides gras (acides gras à très longue chaîne, acides gras branchés, acides di- et tri-hydroxycholestanoïques, acide gras polyinsaturé C24:6ω3) doivent être activés en dérivés CoA par une acyl-CoA synthétase spécifique (il n'a pas encore été identifié de déficit de l'une de ces enzymes responsable d'une pathologie chez l'homme) et être ensuite importés dans le peroxysome par des transporteurs spécifiques. Ces transporteurs qui appartiennent à la famille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) de la sous-famille D sont au nombre de 4 : ABCD1-4. Le transporteur ABCD1, qui est déficitaire dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), importe des dérivés CoA des AGTLC; le transporteur ABCD2 très probablement les dérivés CoA des acides gras polyinsaturés, et le transporteur ABCD3 les dérivés CoA des acides gras branchés. Aucune pathologie humaine en rapport avec un déficit des transporteurs ABCD2, ABCD3 ou ABCD4 n'a encore été identifiée chez l'homme.

Les dérivés CoA des acides gras branchés (acide pristanique) et des acides di- et tri-hydroxycholestanoïques existent naturellement sous deux formes racémiques : R et L. Les dérivés racémiques R doivent être transformés en forme racémique L par une 2-méthylacyl-CoA racémase pour être β-oxydés dans le peroxysome. Un déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase a été identifié en pathologie humaine.

Chez l'homme, il n'existe que 2 acyl-CoA oxydases, ACOX1 et ACOX2, chacune ayant une spécificité de substrat (*voir* Tableau 18-XXVII) et agissant à la première étape de la β-oxydation dans les peroxysomes. Un déficit isolé en ACOX1 est responsable d'une pathologie humaine. Il n'a pas encore été identifié de déficit en ACOX2 chez l'homme. La protéine D-bifonctionnelle (DBP ou MFP2 pour *multifunctional protein 2*), dont le déficit est responsable de pathologie humaine, intervient au niveau de la 2^e étape de la β-oxydation peroxysomale des acides gras. On ne connaît pas bien le rôle physiologique de la protéine L-bifonctionnelle (LBP ou MFP1). Deux thiolases (SCPx et ACAA1) interviennent au niveau de la dernière étape de β-oxydation peroxysomale, chacune avec une spécificité de substrat différente. Un déficit isolé en SCPx est responsable d'une pathologie humaine. Il n'a pas encore été identifié de déficit en ACAA1 chez l'homme.

L'acide phytanique ne peut être directement β-oxydé dans les peroxysomes. Il doit d'abord être converti en acide pristanique par un processus d'alpha-oxydation. Trois enzymes peroxysomales interviennent dans ce processus (*voir* Tableau 18-XXVII), mais seul un déficit en phytanoyl-CoA 2-hydroxylase a été identifié chez l'homme (maladie de Refsum adulte).

Les protéines/enzymes peroxysomales sont codées par des gènes nucléaires, synthétisées sur les ribosomes libres et directement importées dans les peroxysomes sans modification post-translationnelle. La seule exception est la 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1) dont la partie NH2-terminale (qui sert aussi de séquence d'adressage) est clivée lors de son internalisation dans le peroxysome. Les peroxysomes grossissent par apport successif de protéines matricielles et de membrane et se divisent pour former de nouveaux peroxysomes comme le font les mitochondries [47, 48, 51]. L'import des protéines/enzymes peroxysomales nécessite deux séquences d'adressage (PTS, *peroxisomal targeting signal*). Plus de 90 p. 100 des protéines/enzymes peroxysomales sont importées grâce à la présence d'un tri-peptide sérine-lysine-leucine (PTS1) qui est localisé à leur partie carboxy-terminale [48, 49, 51]. Une autre séquence d'adressage PTS2 dont la séquence se conforme à la séquence R/KLX5Q/HL est présente à la partie NH2-terminale de la 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1), de la DHAP alkyl-synthétase et de la phytanoyl-CoA hydroxylase [49, 51]. Les protéines/enzymes peroxysomales présentant un motif PTS1 sont amenées à la surface de la membrane des peroxysomes par un transporteur cytosolique appelé peroxyne 5 (PEX5) alors que les protéines/enzymes peroxysomales présentant un motif PTS2 sont amenées à la surface de la membrane des peroxysomes par la peroxyne 7 (PEX7). Les protéines de la membrane des peroxysomes (comme la protéine ALD ou ABCD1) ont des motifs d'adressage différents localisés à leur partie NH2-terminale.

Tout un ensemble de maladies peroxysomales sont dues à un trouble de la biogenèse des peroxysomes [48, 49, 51]. Plus de 20 protéines, appelées peroxynes (protéines PEX) interviennent dans la maturation/biogenèse des peroxysomes, 13 d'entre elles pouvant lorsqu'elles sont déficitaires être responsables de pathologie chez l'homme (syndrome de Zellweger et variantes, chondrodysplasie rhyzomélique). Un peroxysome mature se forme à partir d'un pré-peroxysome préexistant. Les peroxynes 3 et 16 sont d'abord importées dans la membrane des peroxysomes, puis la peroxyne 19 va permettre l'import des protéines de la membrane des peroxysomes (la protéine ALD ou ABCD1 et toutes les peroxynes nécessaires à l'import des enzymes peroxysomales). La peroxyne 11 permet ensuite la division de ces peroxysomes immatures mais encore « vides » d'enzymes. Débute ensuite le processus proprement dit de l'import des enzymes peroxysomales. La peroxyne 5 amène à la surface de la membrane des peroxysomes les enzymes ayant un

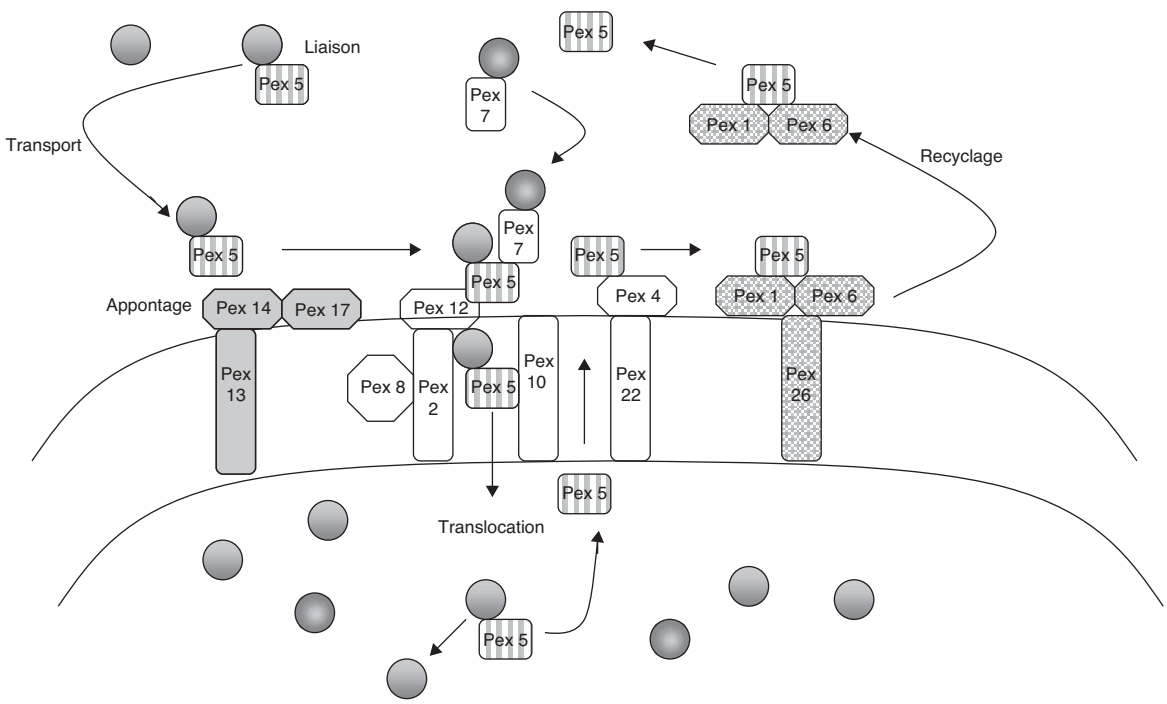


FIGURE 18-14. – Import des enzymes peroxysomales. Les enzymes ayant un motif d'adressage PTS1 ou PTS2 sont transportées par les peroxynes 5 ou 7 à la surface de la membrane des peroxysomes. Après une interaction avec les peroxynes 14 et 17, les peroxynes 5 et 7 et leur cargo enzymatique pénètrent la membrane du peroxysome à travers un complexe formé par les peroxynes 2, 8 et 10. Les enzymes sont libérées dans la lumière des peroxysomes, et les peroxynes 5 et 7 sont recyclées dans le cytosol, d'abord après une interaction avec les peroxynes 4 et 22, puis ensuite les peroxynes 1, 6 et 26.

motif d'adressage PTS1 (comme l'ACOX1, la DBP ou la DHAP-AT) (Figure 18-14). La peroxyne 7 amène à la surface de la membrane des peroxysomes les enzymes ayant un motif d'adressage PTS2 (comme la DHAP alkyl-synthétase et la phytanoyl-CoA hydroxylase). Les peroxynes 13, 14 et 17 vont permettre l'appontage des peroxynes 5 et 7 et de leur « cargo » (= enzyme) à la surface de la membrane des peroxysomes (*voir* Figure 18-14). Un complexe formé des peroxynes 2, 8 10 et 12 va ensuite internaliser la peroxyine 5 et son cargo enzymatique, la peroxyne 7 et son cargo enzymatique « se collant » à la peroxyne 5 (*voir* Figure 18-14). Une fois l'enzyme libérée à l'intérieur du peroxysome, la peroxyne 5 va ressortir du peroxysome et subir un processus d'ubiquitination dans lequel interviennent les peroxynes 4 et 22 (*voir* Figure 18-14). Les peroxynes 1 et 6 qui sont attachées à la surface des peroxysomes par la peroxyne 26 vont être libérées puis prendre en charge la peroxyne 5 pour un recyclage dans le cytosol, permettant ainsi à la peroxyne 5 d'effectuer un nouveau cycle d'import d'enzymes avec un motif PTS1 (*voir* Figure 18-14).

Maladies peroxysomales

La grande majorité des maladies peroxysomales se traduisent par une atteinte du système nerveux central. Elles sont divisées en trois groupes sur le plan moléculaire.

Le premier groupe, qui comprend notamment le syndrome cérébro-hépatorénal de Zellweger et la chondrodysplasie rhizomélique, est caractérisé par un trouble de la biogenèse des peroxysomes. Des mutations de 13 gènes différents codant des peroxynes sont responsables de ces maladies par trouble de la biogenèse. Ces maladies se traduisent par un déficit généralisé ou partiel de l'import de plusieurs enzymes peroxysomales conduisant à des déficits biochimiques multiples. Le deuxième groupe est caractérisé par des déficits enzymatiques isolés. Le troisième groupe est caractérisé par un déficit d'import de substrat.

Maladies peroxysomales par trouble de la biogenèse (MPB)

Bien que débutant le plus souvent à la naissance ou durant la première année de vie, les MPB peuvent aussi se révéler à l'âge adulte. Cliniquement, les MPB se caractérisent par un retard mental habituellement sévère, souvent une malformation cérébrale, une rétinite pigmentaire, une surdité et une atteinte hépatique (le plus souvent seulement biologique).

Syndrome cérébro-hépatorénal de Zellweger (SCHR)

Le SCHR est une maladie autosomique récessive qui débute in utero dès le deuxième mois de grossesse. Les enfants ont dès la naissance un phénotype facilement reconnaissable [1, 14, 26] : hypotonie axiale et des membres massive, dysmorphie faciale (front haut avec bosses frontales, large fontanelle, épicanthus, oreilles mal ourlées et implantées bas, ensellure nasale, micrognatisme, plis de la peau redondant dans la nuque) (Figure 18-15), convulsions dès les premiers jours et de fines calcifications épiphysaires (rotules). Une hépatomégalie avec augmentation des transaminases est souvent détectable dès le premier mois de vie. Les enfants sont sourds (d'origine centrale) et aveugles (rétine et d'origine centrale) dès la naissance avec pratiquement aucun contact et aucune motricité. Le fond d'œil montre une atrophie optique et une rétinite pigmentaire vers 4-5 mois alors que l'électrorétinogramme est éteint dès les premières semaines de vie. Une cataracte et/ou des opacités cornéennes sont présentes dans 85 p. 100 des cas. L'échographie ne met pratiquement jamais en évidence les petits kystes rénaux qui sont présents dès la vie fœtale. Des anomalies cardiaques (CIV notamment) sont présentes dans 35 p. 100 des cas. Une insuffisance surrénale biologique est présente dans 50 p. 100 des cas. L'IRM cérébrale met en évidence les anomalies cérébrales qui sont observées au niveau histologique : dysmyélinisation et surtout malformation cérébrale très particulière associant un trouble de la giration et de la cytoarchitectonie (micropachygyrie) dans les régions temporo-frontales et des anomalies des olives bulbaires [1, 7, 14]. Histologiquement le foie présente une fibrose plus ou moins importante et une dilatation des canalicules biliaires. Les peroxysomes (hépatiques ou dans les fibroblastes) sont diminués en nombre, anormalement grands et ne contiennent pas de catalase (et donc non visibles en microscopie électronique après réaction à la diaminobenzidine). La plupart des enfants atteints de SHCR décèdent avant l'âge de 6 mois sans avoir réalisé aucune acquisition psychomotrice.

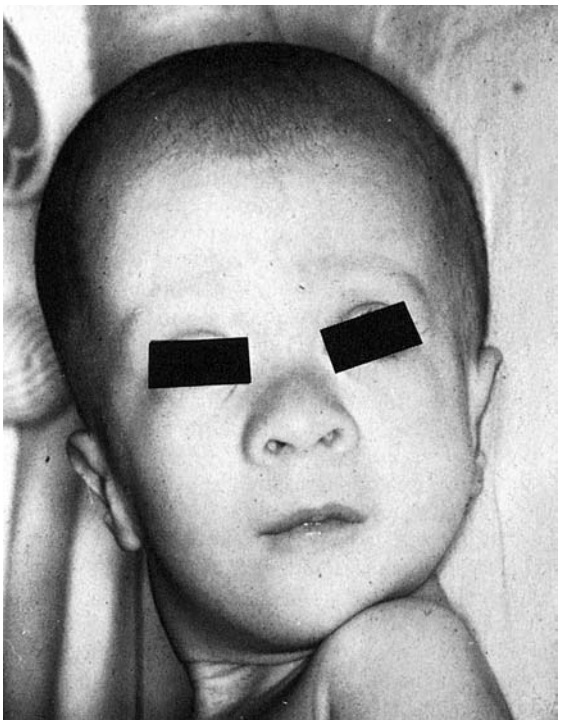


Figure 18-15. – Syndrome de Zellweger. Noter la dysmorphie faciale avec le front haut, la saillie des bosses frontales, l'épicanthus, les anomalies de l'oreille et la micrognathie.

Adrénoleucodystrophies néonatales

L'adrénoleucodystrophie néonatale (ALDN), génétiquement différente de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, n'est en fait qu'une variante phénotypique du SCHR [2,27] et se caractérise par une hypotonie sévère dès les premiers jours de vie, une rétinite pigmentaire et une hépatomégalie. La dysmorphie faciale est souvent moins caractéristique que dans le SHCR, voire absente. On ne retrouve pas habituellement de calcification épiphysaire. Chez certains enfants, le diagnostic est porté plus tardivement, autour de 3-6 mois, devant un retard psychomoteur avec hypotonie, des convulsions (parfois des spasmes infantiles), un nystagmus de malvoyance en rapport avec une rétinite pigmentaire, un retard staturo-pondéral avec hépatomégalie. Ces enfants font un certain nombre d'acquisitions psychomotrices jusque vers l'âge de 1-2 ans mais restent sévèrement retardés. Survient alors une dégradation rapide avec souvent convulsions, dénutrition et atteinte neuromusculaire qui entraîne le décès entre 2 et 4 ans. Des anomalies cérébrales variables d'un cas à l'autre incluent : une dysmyélinisation, des anomalies localisées de la giration (micropolygyrie) ou de simples hétérotopies dans la substance blanche cérébrale ou le cervelet sans atteinte des olives bulbaires [2].

Maladie de Refsum infantile

Génétiquement et biochimiquement différente de la maladie de Refsum adulte, le Refsum infantile tient son nom du fait que l'on y découvrit comme premier marqueur biochimique une augmentation plasmatique de l'acide phytanique, anomalie biochimique partagée également par les autres maladies peroxysomales par trouble de la biogenèse. Le diagnostic est habituellement évoqué entre 6 mois et 1 an devant l'existence d'un retard psychomoteur avec hypotonie, d'un retard statural, d'une hépatomégalie avec parfois ictère cholestatique persistant, des troubles visuels avec rétinite pigmentaire [39, 43]. La dysmorphie faciale est modérée ou absente. Ces enfants acquièrent la marche vers 3-5 ans avec parfois quelques éléments de langage. Sur le plan moteur, ils sont surtout handicapés par un syndrome cérébelleux alors que les signes d'atteinte pyramidale et du système nerveux périphérique restent modestes ou absents. La diminution de l'acuité visuelle conduit à une cécité vers 10 ans. Il s'y associe souvent une surdité périphérique. Ces patients présentent à l'adolescence un retard mental sévère et souvent des troubles psychotiques importants. Il n'est habituellement pas observé de régression secondaire et la plupart des patients sont vivants à l'âge de 25 ans. Il n'y a pas de chondrodysplasie ponctuée, de kystes rénaux ni de malformation cérébrale. Le foie montre une fibrose qui évolue parfois vers la cirrhose micronodulaire.

Il existe de nombreuses variantes cliniques de la maladie de Refsum infantile suivant que le trouble de la biogenèse des peroxysomes est plus ou moins sévère [8, 31, 38] :

– atteinte oculaire simulant une amaurose congénitale de Leber avant l'age de 6 mois. Cependant ces enfants présentent également un retard mental, une hypotonie et une atteinte hépatique qui orientent le diagnostic ;

– rétinite pigmentaire et surdité périphérique sans retard mental significatif évoquant un syndrome de Usher ;

– cataracte congénitale sans retard mental à l'âge de 8 ans. La sœur du cas index présentait cependant un retard mental en apparence isolé ;

– retard staturo-pondéral important et retard psychomoteur ;

– diplégie spastique et démyélinisation à l'IRM avec un développement psychomoteur sensiblement normal à l'âge de 2 ans ;

– tableau de leucoencéphalopathie avec dégradation mentale à l'âge adulte précédé d'un développement psychomoteur strictement normal.

Diagnostic biochimique

Le tableau 18-XXVIII résume les différentes anomalies biochimiques qui sont couramment utilisées à des fins diagnostiques [48, 49, 51] :

– un déficit de l'oxydation des AGTLC, mesurable sur fibroblastes, avec accumulation de leurs dérivés saturés et insaturés dans le plasma et les fibroblastes ;

– un déficit d'une enzyme clé de la synthèse des plasmalogènes, la dihydroxyacétone phosphate acyltransférase (DHAP-AT), dont l'activité est mesurable sur fibroblastes ;

– une accumulation anormale dans le sang et les urines d'acide 3-7-12-trihydroxy-5-β-cholestanoïque (THCA), d'acide 3-7-dihydroxy-5-β-cholestanoïque (DHCA) et d'acide varanique en C29 reflétant un défaut de synthèse des acides biliaires par déficit de la ß-oxydation peroxysomale ;

– une accumulation d'acide pipécolique (sang, urine et LCR) que l'on peut identifier sur une simple chromatographie des acides aminés ;

– une accumulation plasmatique d'acide phytanique (qui augmente avec l'âge à cause de l'alimentation et peut donc être absente les premiers mois de vie) et d'acide pristanique due à un déficit de leur oxydation peroxysomale mesurable sur fibroblastes ;

Tableau 18-XXVIII. – Diagnostic biochimique des maladies peroxysomales par trouble de la biogenèse.

Acides gras à très longues chaines (AGTLC)
C26:0, C26:1, et C26:0/C22:0 (plasma, fibroblastes)
Oxydation du C24:0, C26:0 (fibroblastes)
Plasmalogènes
Activité de la DHAP-AT (fibroblastes)
Étude de la synthèse globale des plasmalogènes (fibroblastes)
Acides biliaires
Présence de DHCA, THCA, acide varanique (sang, urine)
Acides phytanique et pristanique
Acides phytanique et pristanique (plasma)
Oxydation des acides phytanique et pristanique (fibroblastes)
Acide pipécolique
Acide pipécolique (sang, LCR, urine)
Localisation peroxysomale de la catalase (fibroblastes)
Nombre, aspects des peroxysomes avec un anticorps dirigé contre une protéine de la membrane peroxysomale
Immunoblots (Western-blots)
Acyl-CoA oxydase, protéine D bifonctionnelle, 3-oxo-acyl-CoA thiolase (fibroblastes)

– dans les fibroblastes de peau : une localisation cytosolique et non peroxysomale de la catalase, une diminution du nombre des peroxysomes qui sont aussi anormalement grands.

Dans 70 p. 100 des cas (Zellweger, ALDN et Refsum infantile classiques), le trouble de la biogenèse entraîne un déficit de toutes les activités enzymatiques peroxysomales mesurables sur fibroblastes. D'une manière schématique, les activités enzymatiques sont plus déficitaires dans le Zellweger que dans les ALDN et plus déficitaires dans les ALDN que dans le Refsum infantile. De manière similaire, l'accumulation d'AGTLC, de DHCA et de THCA est plus importante dans le Zellweger que dans le Refsum infantile. Dans les Refsum infantiles, il est fréquent d'observer des déficits biochimiques partiels ou dissociés qui traduisent la persistance d'un import résiduel de protéines enzymatiques dans les peroxysomes. Toutes les combinaisons sont possibles : déficit de toutes les fonctions peroxysomales sauf de la DHAP-AT ; accumulation plasmatique d'AGTLC mais oxydation quasi normale dans les fibroblastes ; franche accumulation d'AGTLC, d'acide phytanique et de DHCA dans le plasma mais activités enzymatiques résiduelles à plus de 50 p. 100 dans les fibroblastes ; présence d'une double population de fibroblastes : les uns contenant des peroxysomes ayant importé la catalase, les autres des peroxysomes sans catalase. Ces observations soulignent l'importance de devoir effectuer un bilan biochimique complet sur les fibroblastes pour pouvoir notamment proposer un diagnostic prénatal fiable.

D'autres anomalies métaboliques sont souvent observées mais inconstantes :

– diminution du cholestérol plasmatique ;

– diminution des acides gras polyinsaturés essentiels, en particulier du DHA ;

– diminution de la concentration des plasmalogènes dans la membrane des globules rouges ;

– présence d'une acidurie dicarboxylique à nombre impair.

Ces anomalies peuvent orienter le diagnostic mais ne constituent pas des marqueurs fiables de MPB.

Aspects génétiques et moléculaires.

L'ensemble des MPB (1/50 000 naissances) se transmettent de manière autosomique récessive. Des mutations de 12 gènes différents codant des peroxynes (PEX) sont responsables de syndrome de Zellweger, ALDN ou Refsum infantile : *PEX1*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19* [48, 51]. À l'exception du gène *PEX19* dont les mutations se traduisent toujours par un phénotype sévère (Zellweger), des mutations différentes de chaque gène *PEX* peuvent se traduire par une expression phénotypique différente : Zellweger, ALDN, ou Refsum infantile. La fréquence respective des mutations de chaque gène *PEX* dans les MPB est la suivante : *PEX1* (61 p. 100), *PEX6* (16 p. 100), *PEX12* (8 p. 100), et pour les autres gènes *PEX* : moins de 2 p. 100. Pour chaque patient atteint de Zellweger, ALDN ou Refsum infantile, la stratégie pour identifier le déficit moléculaire est la suivante : 1) on démontre dans les fibroblastes du patient qu'il existe un déficit biochimique multienzymatique intéressant la synthèse des plasmalogènes et l'oxydation des AGTLC et de l'acide pristanique ; 2) et qu'il existe bien dans le plasma une augmentation de l'acide pipécolique et des précurseurs des acides biliaires (DHCA et THCA). Le déficit multienzymatique étant confirmé, on transfecte les fibroblastes de chaque patient d'abord avec l'ADNc des gènes *PEX1* et *PEX6*. Si cette transfection entraîne par complémentation la réapparition de peroxysomes contenant de la catalase, des mutations des gènes *PEX1* ou *PEX6* sont en cause et on séquence ensuite le gène *PEX1* ou le gène *PEX6*. Si cette transfection n'entraîne pas la réapparition de peroxysomes contenant de la catalase, on transfecte un par un l'ADNc complémentaire de chaque gène *PEX* jusqu'à ce que la transfection de l'un de ces ADNc entraîne par complémentation la réapparition de peroxysomes contenant de la catalase. En dehors de mutations des gènes *PEX1* et *PEX6*, l'identification du déficit moléculaire peut prendre comme on l'imagine un certain temps. L'identification du gène en cause est pratiquement impossible lorsque les fibroblastes n'expriment aucun déficit enzymatique (l'étude de complémentation par transfection d'ADN de l'un des gènes *PEX* ne pouvant donner aucun résultat), même si le patient présente un tableau clinique typique de MPB et une accumulation caractéristique de métabolites (AGTLC, DHCA, THCA, acide pipécolique) dans le sang périphérique. Cette situation est rare mais possible.

Diagnostic prénatal

Quand la mutation d'un gène *PEX* a été identifiée, le diagnostic prénatal repose sur la recherche de cette mutation dans un prélèvement de trophoblaste (10-12 semaines de grossesse) ou les cellules amniotiques (15 semaines de grossesse).

Quand la mutation d'un gène *PEX* n'a pas encore été identifiée, il repose sur l'étude de deux marqueurs biochimiques (en règle la mesure de l'activité de la DHAP-AT, l'oxydation du C26:0, les concentrations des AGTLC) dans les cellules trophoblastiques ou amniotiques cultivées. Ce diagnostic prénatal ne peut être proposé que si on a démontré que ces marqueurs biochimiques sont franchement anormaux dans les fibroblastes du patient index.

Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique de ces maladies. Un régime basé sur une restriction diététique de l'acide phytanique, des acides gras à très longue chaîne, et une supplémentation en plasmalogènes n'a jusqu'ici entraîné aucune modification de l'évolution, même dans les formes les moins graves comme le Refsum infantile. Toutes ces maladies sont caractérisées par un déficit d'acides gras polyinsaturés au niveau cérébral et rétinien, en particulier d'acide docosahexanoïque (DHA). Une supplémentation en DHA est donc souvent proposée, même s'il n'existe aucun argument pour que ce traitement modifie l'évolution naturelle des MPB, même dans leurs phénotypes les moins sévères [32].

Chondrodysplasie ponctuée rhizomélique

La chondrodysplasie ponctuée rhyzomélique (CPR) fait aussi partie des maladies peroxysomales par trouble de la biogenèse [36]. Caractérisée par un défaut d'import des protéines ayant un motif d'adressage PTS2, elle se

caractérise biochimiquement par un déficit sévère de la synthèse des plasmalogènes (activité de la DHAP alkyl synthétase effondrée) et de l'oxydation de l'acide phytanique alors que l'oxydation de l'acide pristanique est normale. La 3-oxo-acyl-CoA-thiolase, qui a un motif d'adressage PTS2, n'est pas importée dans les peroxysomes mais l'activité de la β-oxydation peroxysomale reste normale, comme le reste des autres fonctions peroxysomales (acides biliaires, acide pipécolique).

Cliniquement très différente des maladies précédentes, cette maladie autosomique récessive est habituellement diagnostiquée dès la naissance devant l'existence d'un raccourcissement proximal des membres supérieurs et inférieurs, d'une dysmorphie faciale (microcéphalie, ensellure nasale marquée, hypertélorisme), d'une cataracte, d'une atteinte neurologique sévère (hypertonie pyramidale, absence de tout contact) et parfois d'une ichtyose. L'IRM cérébrale montre un retard de myélinisation, une dilatation ventriculaire, des hypersignaux de la substance blanche dans les régions pariéto-occipitales et frontales, une atrophie cérébelleuse et un rétrécissement du canal médullaire au niveau cervical [9]. Ces patients, qui meurent habituellement avant l'âge de 1 an sans avoir acquis aucun développement psychomoteur, ont une atteinte sévère de l'os enchondral (vertèbres notamment) et des calcifications épiphysaires diffuses. Il n'y a pas d'atteinte hépatique ni de rétinite pigmentaire. Les peroxysomes hépatiques ou des fibroblastes contiennent de la catalase mais ont souvent une morphologie anormale.

Sur le plan biochimique, seul l'acide phytanique est augmenté dans le plasma. Dans les fibroblastes, il existe un déficit sévère de synthèse des plasmalogènes et un déficit de l'α-oxydation de l'acide phytanique.

La CPR est due à des mutations du gène *PEX7* qui code la peroxyne 7 [36]. Cette peroxyne importe dans les peroxysomes les enzymes ayant un motif d'adressage PTS2 (ACAA1, DHAP alkyl-synthétase et phytanoyl-CoA hydroxylase).

Certaines mutations du gène *PEX7* peuvent donner un phénotype clinique beaucoup moins sévère (retard mental modéré, dysplasie de hanche, cataracte) mais avec les mêmes anomalies biochimiques [9, 40]. À l'inverse, il a aussi été décrit des observations de patients ayant un tableau typique de chondrodysplasie ponctuée rhizomélique mais avec un déficit isolé de la DHAP-AT ou de la DHAP alkyl synthétase.

Il n'existe aucun traitement, mais il est possible de proposer un diagnostic prénatal (recherche de mutation du gène *PEX7*).

Maladies peroxysomales par déficit enzymatique unique

Déficits isolés de la β-oxydation des acides gras saturés et insaturés

Toutes ces maladies se transmettent de manière autosomique récessive.

Un déficit en protéine D bifonctionnelle (DBP, encore appelée MFP2) est le plus fréquent (1/50 000 naissance) [16]. Cliniquement, ces enfants se présentent comme des ALDN avec une hypotonie sévère dès la naissance, des convulsions et souvent une hépatomégalie. Une dysmorphie faciale de type Zellweger peut être présente. L'IRM cérébrale peut ne montrer qu'un simple retard de myélinisation ou des anomalies évoquant le même type de malformation cérébrale que dans le syndrome de Zellweger. Il existe dans le plasma une augmentation des AGTLC (saturés et insaturés), la présence de DHCA et THCA, une augmentation de l'acide pristanique mais pas d'augmentation de l'acide pipécolique. L'étude des fibroblastes montre un déficit de l'oxydation des AGTLC et de l'acide pristanique mais la synthèse des plasmalogènes et l'activité de la DHAP-AT sont normales. L'identification d'une mutation du gène *DBP* confirme le diagnostic et permet de proposer un diagnostic prénatal. La plupart des enfants décèdent avant la première année, mais des survies plus prolongées sont possibles en fonction du type de mutation et de l'activité résiduelle de l'enzyme DBP [16]. L'existence de malformation cérébrale presque identique à celle qui est observée dans le Zellweger n'implique pas que le déficit d'oxydation des AGTLC soit la cause de la malformation cérébrale. En fait il existe des déficits peroxysomaux secondaires au déficit primaire en DBP : dans les fibroblastes, les peroxysomes contiennent de la catalase mais sont anormalement gros et diminués en nombre. Il est par ailleurs fréquent d'observer que l'activité de la DHAP-AT est à 50 p. 100 de la normale.

Les déficits en acyl-CoA-oxydase de type I (ACOX1) sont beaucoup plus rares [18, 19]. Cliniquement, ces enfants se présentent comme des ALDN mais sans dysmorphie faciale ni malformation cérébrale. Les enfants survivent souvent après l'âge de 2 ans, et l'IRM cérébrale peut montrer des signes de démyélinisation dans les régions pariéto-occipitales avec prise de gadolinium qui rappellent celles observées dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. Il existe dans le plasma une augmentation des AGTLC (saturés et insaturés) sans augmentation des acides pristanique et phytanique, de l'acide pipécolique et sans présence de DHCA et THCA. L'étude des fibroblastes montre un déficit de l'oxydation des AGTLC mais la synthèse des plasmalogènes, l'activité de la DHAP-AT et l'oxydation de l'acide pristanique sont normales. L'identification d'une mutation du gène *ACOX1* confirme le diagnostic et permet de proposer un diagnostic prénatal. Il n'a pas encore été identifié de déficit en ACOX2 en pathologie humaine.

Un déficit en *sterol carrier protein X* (SCPx) a été identifié chez un patient de 45 ans qui présentait depuis 28 ans un torticolis spasmodique, un tremblement dystonique de la tête, une hyposmie, des anomalies des saccades oculaires, à l'IRM cérébrale des hypersignaux en séquence T2 et FLAIR dans les thalamus et le pont et une neuropathie motrice des membres inférieurs [17]. Sur le plan biochimique, il existait dans le plasma une augmentation des acides pristanique et phytanique, la présence de DHCA et THCA sans augmentation des AGTLC et de l'acide pipécolique. Dans les fibroblastes, seule l'oxydation de l'acide pristanique était déficitaire. Après import dans les peroxysomes, la protéine SCPx est clivée en une thiolase peroxysomale (qui a une spécificité de substrat pour les acides gras branchés) et une *sterol carrier protein 2*. Il est probable qu'une activité normale de la 3-oxoacyl-CoA-thiolase (ACAA1) suffise à maintenir un

métabolisme quasi normal des AGTLC saturés et insaturés. Il n'a pas encore été identifié de déficit en ACAA1 en pathologie humaine.

Déficit en DHAP-AT ou de la DHAP alkyl-synthétase

Comme indiqué précédemment, le déficit isolé de l'une de ces deux enzymes clés de la synthèse des plasmalogènes peut entraîner un tableau proche de celui d'une chondrodysplasie ponctuée rhizomélique ou un retard mental sans chondrodysplasie. En dehors d'une diminution des plasmalogènes dans la membrane des globules rouges, il n'y a aucun marqueur biochimique dans le sang périphérique. L'étude des fibroblastes est indispensable pour faire le diagnostic de ces maladies.

Déficit de l'α-oxydation de l'acide phytanique : maladie de Refsum adulte

Débutant habituellement entre 15-20 ans, il n'est pas rare de voir les premières manifestations de la maladie de Refsum adulte apparaître entre 5 et 10 ans : héméralopie, troubles de l'équilibre, diminution de la force musculaire. La maladie évolue progressivement avec, dans plus de la moitié des cas, de longues phases de rémission. Le tableau clinique complet comprend une rétinite pigmentaire, associée souvent à une cataracte lenticulaire, une ataxie cérébelleuse, une neuropathie sensitive et motrice, une surdité, une ichtyose et une dysplasie épiphysaire (4e métatarse). Un certain nombre de patients présentent à l'âge adulte des complications cardiaques (arythmie, cardiomyopathies) et rénales. Il existe une hyperprotéinorachie dans le LCR et l'électromyogramme montre habituellement un tracé de type neurogène avec diminution des vitesses de conduction motrices et sensitives. L'expression phénotypique de la maladie de Refsum adulte est variable au sein d'une même famille et il n'est pas rare de voir un patient avec tous les signes caractéristiques de la maladie de Refsum à l'âge de 30 ans et son frère ou sa sœur avec seulement une rétinite pigmentaire. Le corollaire de cette observation est que le diagnostic de maladie de Refsum est souvent fait avec retard, voire pas fait du tout quand le patient ne présente pas d'emblée tous les signes cliniques caractéristiques. Il faut savoir l'évoquer devant une simple rétinite pigmentaire.

Le diagnostic est confirmé par la démonstration d'une élévation très importante de l'acide phytanique dans le plasma et d'un déficit de son oxydation dans les fibroblastes. L'acide phytanique ne peut être directement β-oxydé dans les peroxysomes et doit être auparavant converti en acide pristanique. Trois enzymes peroxysomales interviennent pour convertir successivement l'acide phytanique en acide 2-hydroxyphytanique, pristanal puis acide pristanique : la phytanoyl-CoA hydroxylase, la 2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase et une pristanal déshydrogénase [49, 50]. La grande majorité des patients atteints de maladie de Refsum adulte qui se transmet de manière autosomique récessive sont porteurs de mutation du gène codant la phytanoyl-CoA hydroxylase [24]. Un diagnostic prénatal est possible par recherche de mutation du gène de la phytanoyl-CoA hydroxylase. Un petit sous-groupe de patients ayant un tableau clinique de Refsum adulte n'a pas de mutations du gène de la phytanoyl-CoA hydroxylase mais une mutation du gène *PEX7* [46]. On retrouve dans les fibroblastes de ces patients non seulement une diminution de l'activité de l'oxydation de l'acide phytanique, mais aussi une diminution de la synthèse des plasmalogènes par déficit d'import de la DHAP alkyl-synthétase. Cette enzyme, comme la phytanoyl-CoA hydroxylase, a un motif d'adressage de type PTS2 et ces deux enzymes ne sont pas ou seulement partiellement importées dans les peroxysomes en présence d'une mutation du gène *PEX7*.

Un régime diététique pauvre en phytol (apport alimentaire exclusif) et des plasmaphérèses répétées permettent de diminuer de manière très significative les taux plasmatiques d'acide phytanique. Une amélioration des vitesses de conduction nerveuses périphériques, des troubles de la conduction cardiaque et de l'ichtyose est habituellement observée quand le régime et les plasmaphérèses sont poursuivis sur des années. L'atteinte de la rétine et du système nerveux central ne régresse pas mais peut être parfois stabilisée [21, 45].

Déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase (AMCR)

Les quelques patient décrits présentaient avant l'âge de 10 ans une neuropathie motrice et sensitive et une rétinite pigmentaire [15]. Le déficit en 2-méthylacyl-CoA racémase conduit à l'impossibilité de transformer les isomères R de l'acide pristanique, du DHCA et du THCA en isomères L et donc une impossibilité de β-oxyder ces métabolites dans les peroxysomes, d'où leur accumulation dans le plasma et les tissus. Un diagnostic prénatal est possible pour cette maladie qui se transmet de manière autosomique récessive par recherche de la mutation du gène *AMCR*.

Maladie peroxysomale par déficit d'import de substrat : l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD)

C'est actuellement la seule maladie décrite dans ce groupe de déficit moléculaire, mais aussi la plus fréquente des maladies peroxysomales.

Atteignant 1/17 000 garçons, l'expression clinique de l'ALD est très variable, les différentes formes cliniques étant souvent observées dans une même famille [6, 12, 35]. La variation phénotypique de l'ALD dépend de l'intervention de gènes modificateurs, mais aussi probablement de facteurs environnementaux.

Les formes cérébrales (40 p. 100) touchent surtout le garçon entre 5 et 15 ans. Les premiers signes de démyélinisation visibles à l'IRM cérébrale (hypersignal en séquences T2 et FLAIR) atteignent soit le corps calleux (splénium ou genou), soit les capsules internes, soit les faisceaux pyramidaux dans le tronc cérébral. Les lésions s'étendent d'abord lentement dans la substance blanche pariéto-occipitale (radiations optiques, radiations auditives), ou frontale [6, 29] avec l'installation de déficits cognitifs qui ne sont reconnus que par un examen neuropsychologique approfondi et qui sont relativement bien corrélés avec la topographie des lésions démyélini-

santes : troubles visuo-spatiaux et de la mémoire immédiate dans les forrmes occipitales ; troubles de la prise de décision, de l'attention et des fonctions exécutives dans les formes frontales ; troubles de la mémoire et de la fluence verbale dans les formes touchant les capsules internes. Dans un second temps, la maladie évolue rapidement avec son cortège clinique habituel : détérioration mentale massive (démence), cécité et surdité centrale dans les formes occipitales, syndrome pyramidal et cérébelleux, crises convulsives. Lorsqu'aucun autre cas d'ALD n'est connu dans la famille, c'est souvent à ce stade seulement que le diagnostic est fait chez le cas index. Cette phase active de la maladie est caractérisée neuroradiologiquement par la prise de gadolinium qui traduit une rupture de la barrière hématocérébrale correspondant à un stade inflammatoire observé neuropathologiquement [41]. Les enfants se dégradent alors en quelques mois et décèdent habituellement alors en 2-5 ans. Plus la maladie commence tôt, plus elle évolue rapidement. De même, les formes occipitales évoluent plus vite que les formes frontales. Certaines formes cérébrales (< 5 p. 100) débutant dans l'adolescence peuvent avoir une évolution subaiguë chronique avec déficits cognitifs sévères et troubles du comportement, mais sans signes neurologiques. Chez ces patients, il n'y a jamais d'évolution vers un stade inflammatoire et les lésions de démyélinisation cérébrale conduisent à une destruction progressive de la myéline périventriculaire avec secondairement une dilatation ventriculaire importante. Plus de 80 p. 100 des patients ont une insuffisance surrénale clinique ou biologique : élévation de l'ACTH et diminution de la réponse du cortisol plasmatique à l'ACTH. Une maladie d'Addison peut cependant être la première manifestation de l'ALD pendant des années, voire des décennies, avant que n'apparaissent des troubles neurologiques [4]. Les paramètres électrophysiologiques (PEATC, PES et PEV) sont normaux au début de la maladie et donc d'aucune aide au diagnostic. Il en est de même de l'étude du LCR qui montre une hyperprotéinorachie sans aspect oligoclonal. L'IRM-spectroscopie peut mettre en évidence des anomalies du rapport choline/créatine et N-acétyl-aspartate/créatinine, non seulement dans les régions qui sont en hypersignal en séquences T2 et FLAIR mais aussi dans la substance blanche qui a un aspect normal en IRM [13, 28].

L'adrénomyéloneuropathie (AMN) débute typiquement entre 20 et 30 ans par des troubles de l'équilibre, une raideur dans les jambes et des troubles urinaires [6, 20, 35]. C'est phénotypiquement la forme clinique la plus fréquente d'ALD (55 p. 100). L'examen neurologique met en évidence une paraparésie spastique, une atteinte cordonale postérieure et parfois une discrète atteinte des nerfs périphériques des membres inférieurs. L'atteinte motrice des membres inférieurs évolue rapidement en 2-5 ans chez un tiers des patients et sur une période de 10-15 ans chez les autres. L'IRM médullaire montre une atrophie du cordon médullaire sans image de plaques comme dans la sclérose en plaques (SEP). L'allongement des VCN motrices (SPE et SPI) et sensitives (saphène), les altérations des PEATC (allongement des ondes I-V), des PES (allongement de N11-P14 et P14-N20), des potentiels évoqués moteurs (PEM), la normalité des PEV et de l'IRM cérébrale permettent de différencier facilement une AMN d'une forme progressive de SEP. Un tiers des patients AMN développent vers 25-35 ans une atteinte démyélinisante cérébrale qui a le même pronostic létal que chez l'enfant après 5-10 ans d'évolution. Après l'âge de 45 ans, le risque de développer une atteinte cérébrale est pratiquement nul. Au moins 65 p. 100 des femmes hétérozygotes présentent vers 35-45 ans des signes neurologiques d'AMN, en règle moins sévères que chez l'homme [6, 35, 37]. Une atteinte cérébrale démyélinisante est exceptionnelle. Il n'y a jamais d'insuffisance surrénale.

L'étude systématique des membres d'une même famille à partir d'un cas index permet de dépister des patients présymptomatiques ou asymptomatiques sur le plan neurologique, avec ou sans insuffisance surrénale. Ces patients sont tous à risque de développer une forme cérébrale démyélinisante ou une AMN. Le phénotype AMN est complètement pénétrant après l'âge de 45 ans. Il n'existe pas encore de marqueur biochimique qui puisse prédire la variabilité phénotypique de l'ALD. Des études génétiques ont cependant permis d'identifier plusieurs variants de gènes qui pourraient permettre de prédire si un patient ALD est à risque ou non de développer une atteinte cérébrale.

Diagnostic biochimique et prénatal

Le diagnostic biochimique d'ALD repose sur la démonstration d'une augmentation des AGTLC dans le plasma ou les fibroblastes des patients atteints (pas sur la recherche de la mutation du gène *ALD*). La détection des femmes hétérozygotes est possible dans 90-95 p. 100 des cas par la même méthode et doit être complétée par la recherche de la mutation du gène *ALD*. Les mêmes techniques biochimiques sont applicables au diagnostic prénatal (ponction de trophoblastes à la 11e semaine ou amniotique à la 15e-17e semaine) mais de plus en plus souvent remplacées par la recherche de mutation du gène *ALD*, encore appelé *ABCD1*.

Gène *ALD* (*ABCD1*)

Le gène de l'ALD, appelé *ABCD1*, est localisé en Xq28. Il code une protéine membranaire du peroxysome de 75 kDa (ALDP) qui appartient à la sous-famille D des transporteurs ABC (*ATP-binding-cassette*) [12, 33]. L'ALDP comme les autres transporteurs ABC peroxysomaux (*ALDP related protein* ou ABCD2, PMP70 ou ABCD3, ABCD4) est un demi-transporteur qui doit s'homodimériser pour être fonctionnel. La protéine ALD importe dans les peroxysomes des dérivés CoA d'acides gras et en particulier les dérivés CoA des AGTLC. Ceux-ci sont ensuite dégradés par β-oxydation dans le peroxysome. Plus de 480 mutations différentes du gène *ABCD1* ont été identifiées dans les familles ALD (http://www.x-ald.nl/). Excepté pour un petit « *hot-spot* » de mutations (delAG1801-1802 et P560L), chaque famille ALD a une mutation différente. Comme attendu, il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype clinique. Soixante-quinze pour cent des mutations (y compris 50 p. 100 des mutations faux sens) conduisent

à une absence totale de protéine ALD, détectable dans les fibroblastes ou les lymphocytes du sang périphérique des patients atteints. Dans les familles ALD où l'absence d'ALDP a été démontrée, la détection de femmes ALD hétérozygotes peut facilement se faire par l'étude de l'expression de l'ALDP dans leurs lymphocytes. Lorsque la mutation du gène *ALD* a été identifiée, la détection des femmes hétérozygotes et le diagnostic prénatal peuvent se faire directement par des techniques moléculaires (recherche de mutation du gène *ABCD1*, étude de l'expression de la protéine ALD).

Aspects thérapeutiques

Un régime diététique enrichi en acides érucique et oléique (« huile de Lorenzo ») permet de normaliser en 6 semaines les taux plasmatiques des AGTLC. Il n'a aucun effet dans les formes cérébrales d'ALD ou l'AMN [5, 42]. Une étude récente mais controversée suggère que ce régime pourrait diminuer (mais pas abolir) le risque de développer une atteinte cérébrale lorsque ce régime est prescrit avant l'âge de 6 ans [34].

Tous les traitements essayés dans les formes cérébrales inflammatoires d'ALD se sont soldés par des échecs. Il n'y a donc aujourd'hui pas de traitement qui puisse être proposé pour ralentir ou arrêter l'évolution des formes cérébrales symptomatiques d'ALD.

La greffe allogénique de moelle osseuse permet de faire régresser ou stabiliser les déficits cognitifs et les lésions neuroradiologiques de démyélinisation dans les formes cérébrales de l'enfant lorsque la greffe est effectuée au tout début de la maladie, en pratique à un stade asymptomatique [3, 44]. Elle nécessite un donneur HLA identique. La procédure comporte un risque de 10 p. 100 de mortalité quand le donneur est apparenté et de 25 p. 100 quand il ne l'est pas. La greffe allogénique de moelle osseuse a la même efficacité dans les formes cérébrales de l'adulte, mais ici le risque de mortalité due à la greffe (réaction de greffon contre l'hôte, rejet) atteint 40 p. 100. Ces limites de la greffe allogénique de moelle osseuse ont conduit à développer une approche de thérapie génique qui vise à proposer une autogreffe après correction de l'anomalie génétique dans les cellules souches hématopoïétiques CD34+ par transfert du gène *ALD* au moyen d'un vecteur lentiviral dérivé du virus VIH-1 [10]. Cet essai a débuté en 2006.

Plusieurs essais thérapeutiques sont aussi en cours d'évaluation dans l'AMN. En dehors de ces approches spécifiques, le traitement de l'AMN est symptomatique : rééducation motrice, antispastiques, traitement de la dysurie, traitement de la douleur neurogène.

On ne saurait rappeler l'importance du conseil génétique dans l'ALD pour dépister toutes les femmes à risque d'être conductrices, et tous les patients encore asymptomatiques sur le plan neurologique. Pour ces derniers, c'est le seul moyen de pouvoir leur proposer à temps une greffe allogénique de moelle osseuse. Pour les enfants âgés de moins de 12 ans, il est nécessaire de faire une IRM cérébrale tous les 6 mois à partir de l'âge de 4 ans pour dépister une atteinte cérébrale. Après l'âge de 12 ans et jusqu'à 45 ans, il est recommandé de faire une IRM cérébrale une fois par an.

Bibliographie

1. Aubourg P, Robain O, Rocchiccioli F et al. The cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome : lamellar lipid profiles in adrenocortical, hepatic mesenchymal, astrocyte cells and increased levels of very long chain fatty acids and phytanic acid in plasma. J Neurol Sci, 1985, *69* : 9-25.
2. Aubourg P, Scotto J, Rocchiccioli F et al. Neonatal adrenoleu-kodystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986, *49* : 77-86.
3. Aubourg P, Blanche S, Jambaque I et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. N Engl J Med, 1990, *322* : 1860-1866.
4. Aubourg P, Chaussain JL. Adrenoleukodystrophy presenting as Addison's disease in children and adults. Trends Endocrinol Metab, 1991, *2* : 49-52.
5. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC. A two-year trial of oleic and erucic acids (« Lorenzo's oil ») as treatment for adrenomyeloneuropathy. N Engl J Med, 1993, *329* : 745-752.
6. Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy *In* : PJ Vinken, GW Bruyn, HW Moser. Hanbook of clinical neurology. Amsterdam, Elsevier, 1996 : 447-483.
7. Barkovitch AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. Am J Neuroradiol 1997, *18* :1163-1170.
8. Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders : a series of 27 patients. Ann Neurol, 1998, *44* : 720-730.
9. Baums-Mengerik AM, Majoie CBLM, Duran M et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chrondrodysplasia punctata. Neurology, 2006, *66* : 798-803.
10. Benhamida S, Pflumio F, Dubart-Kupperschmitt A et al. Transduction of mobilized peripheral blood CD34+ cells with HIV vector encoding adrenoleukodystrophy gene mediates long-term engraftment of NOD/SCID mice. Mol Ther, 2003, *7* : 317-324.
11. Diczfalusy U, Kase BF, Alexson SEH et al. Metabolism of prostaglandin F2a in Zellweger syndrome. Peroxisomal b-oxidation is of major importance for in vivo degradation of prostaglandins in humans. J Clin Invest, 1991, *88* : 978-984.
12. Dubois-Dalcq M, Feigenbaum V, Aubourg P. The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy (ALD), a demyelinating peroxisomal disorder. Trends Neurosci, 1999, *22* : 4-12.
13. Eichler FS, Barker PB, Cox C et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. Neurology, 2002, *58* : 901-907.
14. Evrard P, Caviness VS, Prats-Vinas et al. The mechanism of arrest of neuronal migration in the Zellweger malformation and hypothesis based upon cytoarchitectonic analysis. Acta Neuropath (Berlin), 1978, *41* : 109-117.
15. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. Nat Genet, 2000, *24* : 188-191.
16. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PAW et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. Ann Neurol, 2006, *59* : 92-104.
17. Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S et al. Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy. Am J Hum Genet, 2006, *78* : 1046-1052.
18. Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM et al. Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency. Hum Mutat, 2007, *28* : 904-912.
19. Fournier B, Saudubray J-M, Benichou B et al. Large deletion of the peroxisomal acyl-CoA oxidase gene in pseudoneonatal adrenoleukodystrophy. J Clin Invest, 1995, *94* : 526-531.
20. Griffin JW, Goren E, Schaumburg HH et al. Adrenomyeloneuropathy : a probable variant form of adrenoleukodystrophy. Neurology, 1977, *27* : 1107-1113.

21. Harari D, Gibberd FB, Dick JPR et al. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, *54* : 614-617.
22. Houdou S, Takashima S, Suzuki Y. Immunohistochemical expression of peroxisomal enzymes in developing human brain. Mol Chem Neuropathol, 1993, *19* : 235-248.
23. Imamura A, Kamei A, Suzuki Y et al. Developmental immunohistochemistry of bifunctional protein in human brain. Brain Res, 1994, *640* : 236-239.
24. Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S et al. Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. Nat Genet, 1997, *17* : 190-193.
25. Jedlitschky G, Huber M, Völkl A et al. Peroxisomal degradation of leukotrienes by b-oxidation from the omega-end. J Biol Chem, 1991, *266* : 24763-24772.
26. Kelley RI. Review : the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger, morphologic and metabolic aspects. Am J Med Genet, 1983, *16* : 503-517.
27. Kelley RI, Datta NS, Doubyns et al. Neonatal adrenoleukodystrophy : new cases, biochemical studies and differentiation from Zellweger and related peroxisomal polydistrophy syndromes. Am J Med Genet, 1986, *23* : 869-901.
28. Kruse B, Barker PB, Van Zijl PCM et al. Multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in X-linked adrenoleukodystrophy. Ann Neurol, 1994, *36* : 595-608.
29. Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S et al. Adrenoleukodystrophy : correlating MR imaging with CT1. Radiology, 1987, *165* : 497-504.
30. Lee TC. Biosynthesis and possible biological functions of plasmalogens. Biochem. Biophys Acta, 1998, *1394* : 129-145.
31. Maccollin M, De Vivo DC, Moser AB et al. Ataxia and peripheral neuropathy : A benign variant of peroxisome dysgenesis. Ann Neurol, 1990, *28* : 833-836.
32. Martinez M, Mougan I, Roig M et al. Blood polyunsaturated fatty acids in patients with peroxisomal disorders. A multicenter study. Lipids, 1994, *29* : 273-280.
33. Mosser J, Douar AM, Sarde CO et al. Putative X-linked adreno-leukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. Nature, 1993, *361* : 726-730.
34. Moser HW, Raymond GV, Lu SE et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. Arch Neurol, 2005, *62* : 1073-1080.
35. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol, 2007, *3* : 140-151.
36. Motley AM, Brites P, Gerez L et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. Am J Hum Genet, 2002, *70* : 612-624.
37. O'Neill BP, Moser HW, Saxena KM et al. Adrenoleukodystrophy : clinical and biochemical manifestations in carriers. Neurology, 1984, *34* : 789-801.
38. Paul DA, Goldsmith LS, Miles DK et al. Neonatal adrenoleukodystrophy presenting as infantile progressive spinal muscular atrophy. Pediatr Neurol, 1993, *9* : 496-497.
39. Poll-The BT, Saudubray JM, Ogier H et al. Infantile Refsum disease : an inherited peroxisomal disorder. Eur J Pediatr, 1987, *146* : 477-483.
40. Poll-The BT, Maroteaux P, Narcy C et al. A new type of chondrodysplasia punctata associated with peroxisomal dysfunction. J Inherited Metab Dis, 1991, *14* : 361-363.
41. Powers JM, Liu Y, Moser AB et al. The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy : Cells, effector molecules, and pathogenic implications. J Neuropathol Exp Neurol, 1992, *51* : 630-643.
42. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. Neurology, 1989, *39* : 1415-1422.
43. Scotto JM, Hadchouel M, Odievre M et al. Infantile phytanic acid storage disease, a possible variant of Refsum's disease : three cases, including ultrastructural studies of the liver. J Inher Metab Dis, 1982, *5* : 83-90.
44. Shapiro E, Krivit W, Lockman L et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Lancet, 2000, *356* : 713-718.
45. Tauveron I, Thomsen M, Giauque JP et al. Refsum's disease followed up for 25 years. A long-term prognosis transformed by dietary treatment. Presse Med, 1991, *20* : 1232.
46. van den Brink DM, Brites P, Haasjes J et al. Identification of PEX7 as the second gene involved in Refsum disease. Am J Hum Genet, 2003, *72* : 471-477.
47. Van Der Klei IJ, Venhuis M. Peroxisomes : flexible and dynamic organelles. Cur Opin Cell Biol, 2002, *14* : 500-505.
48. Wanders RJA. Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders. Mol Genet Metab, 2004 : *83* : 16-27.
49. Wanders RJA, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. Annu Rev Biochem, 2006, *75* : 295-332.
50. Wanders RJ, Komen JC. Peroxisomes, Refsum's disease and the alpha- and omega-oxidation of phytanic acid. Biochem Soc Trans, 2007, *35* : 865-869.
51. Weller S, Gould S, Valle D. Peroxisome biogenesis disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2003, *04* : 165-211.

EXPRESSION NEUROLOGIQUE DES DÉFICITS ÉNERGÉTIQUES CHEZ L'ENFANT

I. DESGUERRE, B. CHABROL, N. DORISON et G. PONSOT

Le terme de « déficit énergétique » désigne l'ensemble des maladies en rapport avec un dysfonctionnement primitif mitochondrial, qu'il s'agisse du carrefour du pyruvate (PDH et PC), du cycle de Krebs, du métabolisme de la biotine, de la β-oxydation des acides gras et de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le terme de « cytopathies mitochondriales » désigne l'ensemble des maladies dues à une anomalie du fonctionnement de la chaîne respiratoire ou chaîne d'oxydoréduction située dans la membrane interne de la mitochondrie [15]. La chaîne respiratoire a la particularité unique d'être la seule voie métabolique sous un double contrôle génétique nucléaire et mitochondrial [15]. Les cytopathies mitochondriales sont les maladies métaboliques les plus fréquentes, avec une prévalence voisine de 1 pour 5 000 [11, 53, 55].

Cytopathies mitochondriales

Le concept de maladie mitochondriale est né en 1962 avec l'observation d'une patiente ayant un tableau d'hypermétabolisme sans hyperthyroïdie lié à un défaut de couplage des mitochondries [33]. Engel et Cunninghan [17], avec une coloration au trichrome Gomori modifiée, identifient en 1963 des dépôts irréguliers de mitochondries au niveau des fibres musculaires de patients atteints de myopathie, décrite sous le terme « *ragged-red-fibers* » (RRF) : « fibres rouges déchiquetées » (*voir* Planche couleur, Figure 18-16). En microscopie électronique ces mitochondries ont une structure anormale avec la présence d'inclusions paracristallines (Figure 18-17).

Shapira et coll. [51] introduisent le terme d'encéphalomyopathie mitochondriale en 1977, d'autres auteurs lui préférant celui de cytopathies mitochondriales. En 1988, les premières mutations et réarrangements dans les maladies mitochondriales sont identifiées : délétion de l'ADNmt dans les myopathies mitochondriales [24], dans le syndrome de Kearns-Sayre [31] et première mutation ponctuelle dans la maladie de Leber [58].

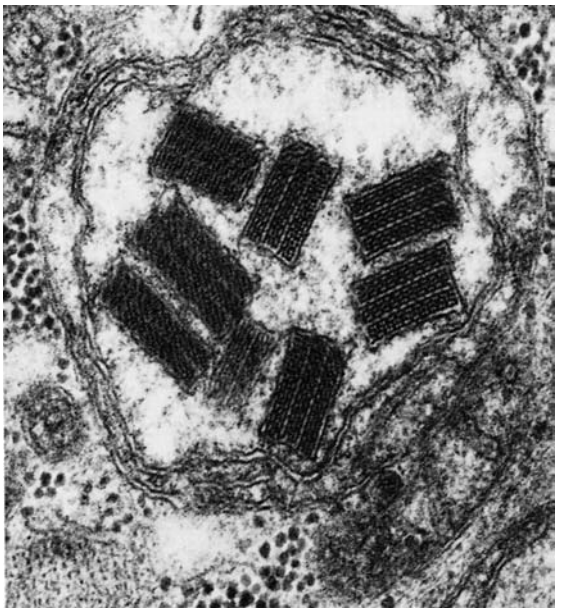


FIGURE 18-17. – Biopsie musculaire. Microscopie électronique. Inclusions para-cristallines dans une mitochondrie (×17 800).

Rappels physiologiques

MITOCHONDRIES [42]

Les mitochondries sont les « centrales énergétiques » de l'organisme qui produisent des molécules très riches en énergie, l'ATP, en oxydant le pyruvate et les acides gras en présence d'oxygène, au niveau de la chaîne respiratoire. Le rendement énergétique de la chaîne d'oxydoréduction est vingt fois plus élevé que celui de la glycolyse anaérobie. Les mitochondries sont présentes à plusieurs milliers de copies dans le cytoplasme de toutes les cellules à l'exception des hématies. Elles sont plus nombreuses dans les tissus à haute activité métabolique, système nerveux central, cœur, muscles, organes neurosensoriels.

Les protéines mitochondriales sont localisées de façon spécifique, génétiquement déterminée, dans chacun des quatre « compartiments » de la mitochondrie. Dans la membrane externe, sont situés les complexes translocasiques des protéines mitochondriales d'origine nucléaire (complexe TOM et SAM), les protéines contractiles de fusion et de division, les facteurs pro-apoptotiques (bax et bcl2). Dans l'espace inter-membranaire, on retrouve le cytochrome C, la protéine OPA1 de fusion, le complexe translocasique des protéines matricielles d'origine nucléaire (complexe TIM), certains facteurs pro-apoptotiques, comme le cytochrome C. Dans la membrane interne, sont localisés les cinq complexes de la chaîne respiratoire et dans la matrice, les enzymes du cycle de Krebs, de la β-oxydation, les facteurs de réplication et de transcription nucléaire de l'ADN mitochondrial, les enzymes du cycle de l'urée, les enzymes de la néoglucogénèse. La très grande majorité des protéines mitochondriales, environ 1 500, sont d'origine nucléaire, et seulement 13 appartiennent aux complexes I, III, IV et V et sont codées par l'ADNmt [48].

CHAÎNE RESPIRATOIRE : FONCTIONNEMENT ET STRUCTURE [15, 16, 58] (Figure 18-18)

La chaîne respiratoire est composée de cinq complexes insérés dans la membrane interne de la mitochondrie. Le complexe I est composé de 45 polypeptides dont 7 (ND1, 2, 3, 4L, 4, 5, 6) sont codés par l'ADNmt et 38 par l'ADN nucléaire ; le complexe II comprend 4 polypep-

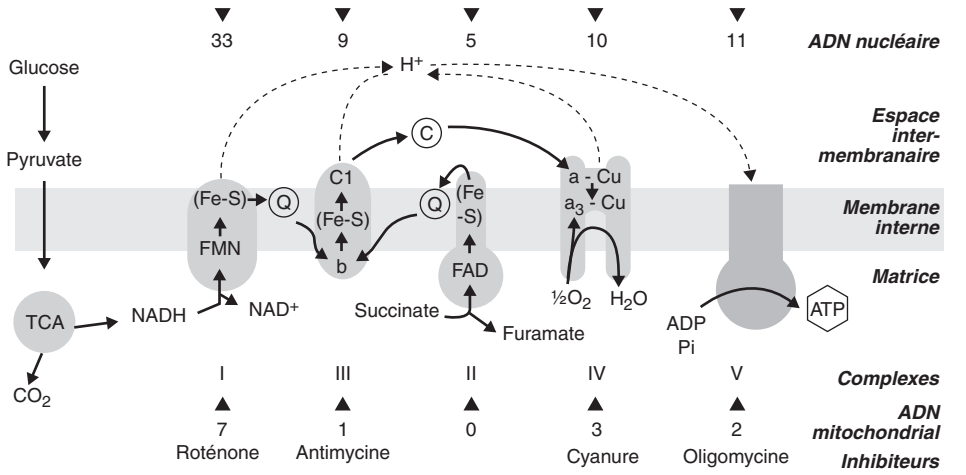


FIGURE 18-18. – Représentation simplifiée des cinq complexes de la chaîne respiratoire indiquant l'origine des protéines les composant, le principe général de la phosphorylation oxydative et les inhibiteurs des divers complexes. ADNn : gènes nucléaires ; ADNmt : gènes mitochondriaux ; complexe I : NADH déshydrogénase ; complexe II : succinate déshydrogénase ; complexe III : ubiquinone cytochrome c-réductase ; complexe IV : cytochrome c-oxydase ; complexe V : ATP synthétase ; Q : ubiquinone ; C : cytochrome c ; TCA : cycle tricarboxylique (Krebs). Les électrons circulent selon les flèches continues entre les complexes I et IV. (D'après Nelson et coll. Délétions de l'ADN mitochondrial dans le syndrome de Kearns-Sayre et autres myopathies avec ophtalmoplégie progressive externe. Médecine/Sciences, 1985, *8* : 472-479.)

tides codés par l'ADN nucléaire ; le complexe III comprend 11 polypeptides dont un (cytochrome b) est codé par l'ADNmt et dix par l'ADN nucléaire ; le complexe IV comprend 13 polypeptides dont 3 (COI, II, III) sont codés par l'ADNmt, et 10 par l'ADN nucléaire ; le complexe V comprend 16 polypeptides dont 2 (ATPase VI et VIII) sont codés par l'ADNmt.

La décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique donne un composé réduit $NADH^+$. Le cycle de Krebs fourni trois $NADH^+$ et un composé $FADH_2$, la β-oxydation des acides gras donne à chaque tour d'oxydation un $NADH^+$ et un $FADH_2$. Les électrons des molécules de $NADH^+$ sont transmis au complexe I et ceux du $FADH_2$ au complexe II. Le coenzyme Q permet le transport des électrons du complexe I et II au complexe III. Le cytochrome C assure le transfert au complexe IV permettant la réduction d'une molécule d'oxygène pour former deux molécules de H_2O. Lors de ce transfert, un gradient électrochimique de protons se constitue et génère au niveau du complexe V de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique. L'ATP matriciel formé est alors échangé avec l'ADP cytosolique au niveau du complexe translocasique. Au cours de ce transfert d'électrons à travers les différents complexes de la chaîne respiratoire, il y a formation d'anions superoxydes O_2^- et H_2O^- au niveau des complexes I et II, toxiques pour les lipides et mutagènes pour l'ADNmt. [15, 16, 59]. Ces anions sont détoxiqués par deux enzymes, la superoxyde dysmutase et la glutathion peroxydase. Tout dysfonctionnement de la chaîne respiratoire quelle qu'en soit la cause, génétique ou acquise, altère ce mécanisme de détoxication avec accumulation de ces anions superoxydes qui, à leur tour, vont aggraver le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire, créant ainsi un véritable cercle vicieux [59].

La mitochondrie a de nombreuses fonctions [16, 59] : 1) production d'énergie sous forme d'ATP très précisément adaptée aux besoins de la cellule et des mitochondries, utilisée pour de multiples fonctions ; 2) génération de radicaux superoxydes O_2^-, H_2O^- ; 3) homéostasie du calcium impliquée dans de très nombreuses fonctions mitochondriales et cellulaires ; 4) mort cellulaire programmée ou apoptose.

ADN MITOCHONDRIAL [18, 59] (Figure 18-19)

L'ADN mitochondrial humain est une molécule circulaire double brin de 16 569 paires de base. Cette molécule contient 37 gènes : 2 gènes ARN, 22 ARN de transfert et 13 gènes codant 13 sous-unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire : 7 du complexe I (ND1 à ND4, ND4L, ND5, ND6), 1 du complexe II (cytochrome b), 3 du complexe IV (cox1, 2, 3) et 2 du complexe V (ATPase VI et VIII). L'ADNmt n'a pas d'intron et la seule région non codante est la boucle D ou D-loop qui contient les deux sites d'initiation de la transcription du brin lourd (HSP1 et 2), le site d'initiation du brin léger (LSP) et l'origine de réplication du brin lourd (OH) [1].

L'ADN mitochondrial est d'origine maternelle, se transmet au hasard aux cellules filles lors des divisions cellulaires successives [16]. Cette ségrégation mitotique

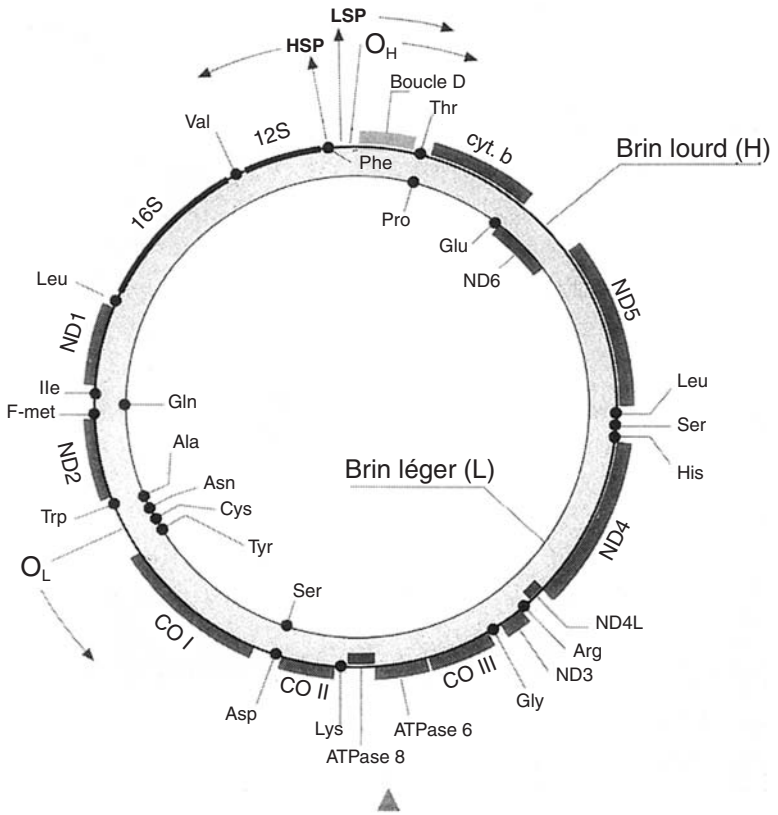


FIGURE 18-19. – Organisation du génome mitochondrial humain. La séquence fut établie par Sanger et son équipe (1981). HSP : promoteur du brin lourd (*heavy strand promotor*) ; LSP : promoteur du brin léger (*light strand promotor*) ; boucle D : boucle de déplacement ; O_H : origine de réplication du brin lourd ; O_L : origine de réplication du brin léger ; 12S et 16S : gènes des ARN ribosomiques mitochondriaux ; CO : cytochrome c-oxydase ; ND NADH déshydrogénase ; ATPase : ATP synthétase. Les points représentent des gènes d'ARNt qui ponctuent les gènes mitochondriaux (en foncé, gènes codant des protéines ; en clair, région non codante). Seul un gène (*ND6*) est représenté sur le brin léger. Les délétions sont siruées entre O_H et O_L dans le sens O_H. (D'après Nelson et coll. Délétions de l'ADN mitochondrial dans le syndrome de Kearns-Sayre et autres myopathies avec ophtalmoplégie progressive externe. Médecine/Sciences, 1985, 8 : 472-479.)

au hasard, en cas d'ADNmt muté, est responsable de la coexistence d'ADNmt muté et normal au sein d'un même tissu, d'ou le phénomène d'hétéroplasmie. Il existe un effet seuil : l'effet pathogène d'une mutation de l'ADNmt n'apparaît que pour un certain pourcentage de molécules d'ADNmt délétées par rapport aux molécules d'ADNmt normales. Ce seuil d'expression est variable suivant les tissus. Il est d'autant plus bas qu'il s'agit de tissus très demandeurs d'énergie comme le cerveau, le muscle, le cœur, les organes neurosensoriels. Dans les tissus à division rapide comme le tissu hématopoïétique, l'élimination progressive de l'ADNmt muté est possible contrairement aux tissus à division lente comme le cerveau, le muscle.

Coopération-communication des génomes mitochondrial (ADNmt) et nucléaire (ADNn) [16, 18, 25, 42, 48, 50]

Il existe une coopération « régulée et indispensable » entre les deux génomes nucléaire et mitochondrial : pour la biogenèse des protéines mitochondriales [42], pour la réplication/réparation, la transcription et la traduction de l'ADN mitochondrial [18, 50] et pour les transformations dynamiques du réseau mitochondrial : division, fusion, migration [25].

Les facteurs d'origine nucléaire indispensables à la réplication de l'ADN mitochondrial peuvent être divisés en deux groupes [18, 50], ceux qui sont directement impliqués dans la réplication de l'ADNmt, POL gamma, POLG, TWINKLE, et ceux qui permettent la synthèse des nucléotides nécessaires à cette réplication : facteurs ANT1, thymidine phosphorylase (ECGF1), mitochondriale thymidine kinase (TK2), désoxyguanosine kinase (DGUOK), déoxynucléotide transporteur (SLC2 5A19), succinyl-CoA synthétase (SUCLA2).

Principales présentations neurologiques de l'enfant en fonction de l'âge [15, 16, 26]

Les maladies mitochondriales ou cytopathies mitochondriales sont les plus fréquentes des maladies métaboliques avec une prévalence de 1/5 000 [11, 53, 55]. Les cytopathies mitochondriales de l'enfant sont le plus souvent pluriviscérales avec une atteinte prédominante du système nerveux, présente dans la moitié des cas au début de la maladie et quasi constante au cours de l'évolution [19, 26]. Chez l'enfant, les maladies mitochondriales sont dues à des anomalies des gènes mitochondriaux dans 10 p. 100 des cas de transmission maternelle, et à des anomalies des gènes nucléaires dans 90 p. 100 des cas de transmission récessive autosomique le plus souvent [12]. Les maladies mitochondriales peuvent commencer à tout âge, mais avec un pic de fréquence important dans la première année de vie. Les présentations cliniques varient avec l'âge mais l'évolution est d'autant plus grave que la maladie a débuté précocement dans les premiers mois de vie [13, 20, 49].

Manifestations anté- et périnatales

Un début anténatal peut être noté avec un RCIU observé dans 22,7 p. 100 des cas (16 p. 100 isolé, 6,7 p. 100 associé), un polyhydramnios, un oligoamnios, une arthrogrypose, une diminution des mouvements fœtaux, une cardiomyopathie hypertrophique. Une dysmorphie faciale particulière est fréquemment observée avec un front haut, un visage rond, un filtrum effacé, des oreilles bas implantées, un cou court. Des malformations cérébrales à type d'agénésie du corps calleux, de micropolygyries ont été décrites. Des tableaux polymalformatifs type VACTERL ont été rapportés [56].

Chez le nouveau-né grand consommateur d'énergie, la pathologie mitochondriale est fréquente (35 p. 100 des cas) et sévère avec 40 p. 100 de mortalité. Le tableau le plus fréquent est celui d'une atteinte multisystémique avec une symptomatologie précoce, sans intervalle libre après la naissance. Les signes neurologiques sont pratiquement constants avec hypotonie, convulsions, coma, troubles de la déglutition, apnées. Il peut s'associer une cardiomyopathie hypertrophique, une insuffisance hépatocellulaire, une tubulopathie, une anémie. Le pronostic est très sévère, lorsque le début des signes est avant l'âge de 3 mois, un taux de 58 p. 100 de décès est rapporté [20]. Il s'agit le plus souvent d'un déficit en complexe IV avec une hérédité récessive autosomique. Une déplétion de l'ADN mitochondrial est fréquemment retrouvée.

À côté de ces formes très graves, il existe un tableau beaucoup plus rare décrit sous le terme de « myopathie bénigne » avec hypotonie globale néonatale, macroglossie, difficultés respiratoires initiales, troubles de la déglutition mais l'évolution est favorable avec acquisitions motrices et marche possible. Il pourrait s'agir d'un déficit en cytochrome oxydase qui serait secondaire à la persistance d'isoformes fœtales déficitaires qui vont être remplacées progressivement par des isoformes matures normales.

Manifestations chez le nourrisson (3 mois-3 ans)

Différents tableaux peuvent être observés.

• **Le syndrome de Leigh.** Le tableau est le même que dans les déficits en PDH. Il s'agit d'une encéphalopathie précoce évoluant par accès de coma lors d'une fièvre ou d'un stress associant hypotonie, troubles oculomoteurs (nystagmus, ptosis, ophtalmoplégie), troubles respiratoires d'origine centrale en rapport avec une souffrance du tronc cérébral [29, 34]. Les lésions cérébrales visualisées en IRM sont des lésions des ganglions de la base, en particulier les putamens et les noyaux caudés, associées à des lésions du tegmentum et de la protubérance avec un pic de lactates en SRM (Figure 18-20). Les déficits en complexes I et IV sont les plus fréquents. Une particularité clinique est la présence d'une neuropathie démyélinisante en cas de mutation SURF1 [54], alors qu'il s'agit d'une neuropathie de type axonal en cas de mutation MLIS/NARP [47]. Initialement décrites dans les Îles Féroé, les mutations SUCLA2 entraînent un tableau d'encéphalomyopathie sévère avec atteinte des noyaux gris à l'IRM mimant un syndrome de Leigh. Il existe une élévation modérée de l'acide méthylmalonique caractéristique et une déplétion de l'ADN mitochondrial [43].

• **Le syndrome d'Alpers.** Dès le premiers mois de vie, il est noté une encéphalopathie rapidement progressive avec tétraparésie spastique, régression psychomotrice, épilepsie partielle continue pharmacorésistante, cécité corticale, voire surdité. Il existe une atteinte hépatique

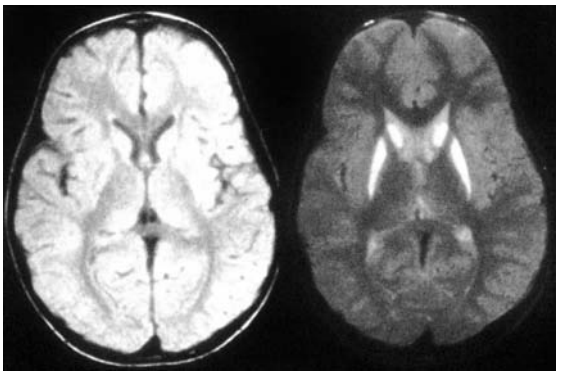


FIGURE 18-20. – IRM cérébrale. Syndrome de Leigh. Hypersignal en T2 des noyaux gris centraux (putamen). (Pr. G. Kalifa, Service de Radiologie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.)

déclenchée ou aggravée par la prise de valproate de sodium. Le déficit de la chaîne respiratoire n'est souvent identifié que dans le foie avec une déplétion de l'ADN mitochondrial. Le plus souvent il est retrouvé une mutation POL gamma responsable d'une déplétion de l'ADN mitochondrial [12, 13].

• **Une myopathie progressive précoce** est liée à des mutations dans le gène *TK2* de la thymidine kinase. Les premiers cas rapportés correspondaient à une myopathie rapidement évolutive débutant vers l'âge de 18 mois avec une élévation des créatine kinases, entraînant une insuffisance respiratoire rapide par paralysie diaphragmatique sans atteinte centrale associée. Des formes simulant une amyotrophie spinale type III plus progressive ou un tableau de *« rigid spine » syndrome* ont également été décrites. La biopsie musculaire met en évidence de nombreuses fibres Cox négatives et des RRF. Il existe une déplétion de l'ADN mitochondrial [44].

• Des **tableaux extrêmement variés** ont également été rapportés chez le nourrisson, se manifestant par une encéphalopathie progressive avec microcéphalie le plus souvent, spasticité, ataxie, associée ou non à une épilepsie qui peut être de tout type. De réels syndromes de West avec des spasmes en flexion au premier plan, révélateurs de la pathologie, ont été rapportés en particulier dans les mutations NARP et dans les déficits en complexe IV [6].

MANIFESTATIONS DE L'ENFANT (> 3 ans)

Des tableaux plus caractéristiques retrouvés également chez l'adulte peuvent s'observer.

• **Neuropathie optique héréditaire de Leber** [15, 16, 19, 58]. Cette neuropathie optique est la cause la plus fréquente de cécité d'origine maternelle (ADNmt) chez les adultes jeunes de sexe masculin.

Elle est caractérisée par une perte de vision d'installation aiguë ou subaiguë touchant principalement les adolescents et jeunes adultes de sexe masculin due à une atrophie optique bilatérale. L'aspect du fond d'œil simule une névrite optique avec œdème papillaire et rétinien avec souvent des hémorragies. L'élément le plus évocateur est la présence d'une microangiopathie télangiectasique prédominant dans la région papillaire.

Dans quelques cas on trouve des symptômes d'atteinte du système nerveux associés au déficit visuel, manifestations évoquant une sclérose en plaques avec des lésions de la substance blanche, signes extrapyramidaux, dystonie, chorée, des troubles cognitifs comme une démence.

Plus d'une douzaine de mutations de l'ADNmt touchant les gènes de structure ont été rapportées dans cette neuropathie optique. Seulement trois mutations sont pathogènes (retrouvées dans plus de 95 p. 100 des cas), affectant toutes les gènes du complexe ND. Il s'agit des mutations A11778G (ND4), A3460G (ND1) et T1448C (ND6). Seulement 50 p. 100 des hommes et 10 p. 100 des femmes ayant l'une de ces trois mutations développeront une neuropathie optique. La pénétrance incomplète et la prédominance masculine suggèrent que des facteurs génétiques et environnementaux, encore inconnus, ont un « rôle modificateur » dans cette neuropathie optique.

• **Le syndrome MERRF** (acronyme pour *myopathy epilepsy ragged red fibers*). Le tableau clinique associe classiquement une épilepsie myoclonique, une ataxie, une surdité, une faiblesse musculaire débutant après l'âge de 10 ans. Il existe une atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale. La mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation A8344G dans un tRNALys [55, 40].

• **Le syndrome MELAS** (*mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like episodes*). Il se constitue progressivement avec apparition dans l'enfance d'un retard statural, d'une surdité, d'épisodes de nausées et vomissements, de crises partielles ou généralisées, de troubles du comportement, de signes psychiatriques, de pseudo-migraines, d'épisodes déficitaires à type d'hémiparésie, d'hémianopsie visuelle mimant une migraine accompagnée ou un accident vasculaire cérébral « *stroke-like* » [27]. À l'IRM, il existe des lésions de type ischémiques mais non limitées aux territoires vasculaires, qui siègent principalement au niveau des aires pariétales et occipitales (Figure 18-21). Une atrophie corticale et cérébelleuse peut apparaître avec le temps. Une atteinte des noyaux gris a été rapportée avec des calcifications visibles sur le scanner. Il peut s'associer un diabète et une surdité, parfois au premier plan chez des mères transmettrices. Au niveau moléculaire il existe chez la plupart des patients une mutation A3243G

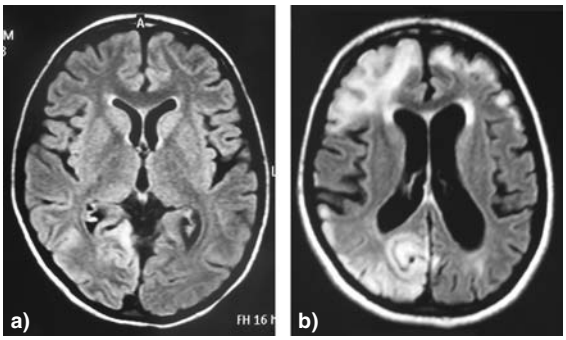


FIGURE 18-21. – **a**) CTscan. Syndrome MELAS. Atrophie cortico-sous-corticale. Lésion hypodense cortico-sous-corticale occipitale droite. Calcification des noyaux gris centraux. **b**) IRM cérébrale. Syndrome MELAS. Lésion hypodense occipitale droite très nette en T2.

[40]. Pour certains [27] les perfusions de L-arginine diminueraient les épisodes déficitaires.

• **Le syndrome NARP** (*neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa*). Il est constitué d'une neuropathie périphérique de type axonal, d'une ataxie et d'une rétinite pigmentaire. Il peut exister initialement un retard psychomoteur non spécifique trompeur, puis il apparaît de façon secondaire une rétinopathie et des lésions des putamens à l'IRM. L'hyperlactatorachie est constante, on peut retrouver une hypocitrullinémie dans la chromatographie des acides aminés sanguins. La mutation retrouvée est la mutation T8993G de l'ADN mitochondrial, responsable également du tableau décrit sous le terme de MILS (*maternally inherited Leigh syndrome*) [47].

• **Le syndrome SANDO** (*sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophtalmoparesis*). Il est évoqué sur la constatation d'une ataxie avec neuropathie périphérique, d'une dysarthrie et/ou d'une dysphagie et d'une ophtalmoparésie. Des mutations PolG ont été rapportées dans ce syndrome [38].

• **Le syndrome MNGIE** (*mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy*). Il débute par des troubles gastro-intestinaux avec des épisodes répétés, souvent dramatiques, de pseudo-occlusions alternant avec des épisodes de diarrhée, des nausées, des vomissements (POIC) conduisant à une dénutrition rapide. Il existe également un ptosis, une neuropathie périphérique démyélinisante. Une atteinte de la substance blanche est mise en évidence chez la plupart des patients à l'IRM cérébrale. Au niveau moléculaire, il s'agit d'une mutation du gène de la thymidine phosphorylase qui entraîne soit une déplétion, soit des délétions ou des mutations ponctuelles multiples de l'ADN mitochondrial [9, 30].

• **Le syndrome de Kearns-Sayre.** Il débute avant l'âge de 20 ans. Dans 10 p. 100 des cas, il est précédé par un syndrome de Pearson avec une anémie ou une pancytopénie arégénérative, un retard staturo-pondéral, puis apparaissent une ophtalmoplégie progressive externe (Figure 18-22), un ptosis, une rétinite pigmentaire. Le tableau s'enrichit progressivement avec une neuropathie, un bloc auriculo-ventriculaire cardiaque nécessitant la pose d'un pacemaker. Il peut exister également une ataxie cérébelleuse, une surdité neurosensorielle, une régression cognitive, des troubles gastro-intestinaux, une néphropathie avec tubulopathie évoluant vers l'insuffisance rénale. L'IRM cérébrale met en évidence une atteinte plus ou moins diffuse de la substance blanche sus- et sous-tentorielle, l'atteinte simultanée des pallidums et de la substance blanche sous-corticale est évocatrice. Le scanner peut révéler des calcifications intracérébrales principalement des noyaux gris centraux. Au niveau moléculaire, il s'agit de larges délétions de l'ADN mitochondrial ou plus rarement de duplication. Tous les cas avec délétion unique sont sporadiques [16, 31].



FIGURE 18-22. – Syndrome de Kearns-Sayre. Ptosis associé à une ophtalmoplégie très caractéristique de ce syndrome.

• **Des tableaux cliniques mélangeant Leigh et MELAS** sont rapportés dans les déficits en complexe I. Il s'agit de tableaux d'encéphalopathie progressive avec des signes s'apparentant au syndrome MELAS d'une part (épisodes déficitaires à rechute) et au syndrome de Leigh d'autre part avec atteinte du tronc cérébral et des noyaux gris. L'IRM met en évidence une atteinte des noyaux gris parfois asymétrique associée à des images pseudovasculaires de la substance blanche. Des nouvelles mutations des gènes mitochondriaux de la sous-unité NADH-déshydrogénase (ND) du complexe I ont été décrites dans ces cas [10, 36].

• **Les déficits en quinones** se présentent comme une ataxie cérébelleuse dès l'âge de 2 ans, une faiblesse musculaire associée à des CK augmentées, une épilepsie-absence plus tardive qui s'aggrave progressivement avec des accès de statut myoclonique ou d'épilepsie partielle continue. L'analyse de la chaîne respiratoire montre un déficit partiel en CII et CIII corrigé par l'adjonction de coenzyme Q in vitro. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébelleuse sévère avec un pic de lactates en SRM. Des mutations dans le gène nucléaire COQ8 ont récemment été identifiées [39]. Le traitement par coenzyme Q améliore le déficit musculaire mais ne modifie pas l'atteinte centrale.

MALADIES HÉRÉDODÉGÉNÉRATIVES ET MITOCHONDRIES

Dans un grand nombre de maladies hérédodégénératives, maladies de Friedreich, paraplégie spastique familiale, chorée de Huntington, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dont certaines peuvent commencer dans l'enfance, on constate qu'il y a une mort cellulaire accélérée en raison de l'activation de la voie de l'apoptose mitochondriale, associée très souvent à une accumulation des anions superoxydes, conduisant à penser qu'un dysfonctionnement mitochondrial est impliqué plus ou moins directement dans ces pathologies [16]. Des anomalies du réseau mitochondrial (fusion, division, mobilité), qui sont impliquées dans l'apoptose, sont très souvent retrouvées dans ces affections neurodégénératives.

Quel bilan pratiquer ?

Dans tous les cas, il est indispensable de rechercher des signes cliniques et biologiques d'atteinte extraneurologique, retard de croissance staturo-pondérale, atteinte digestive variée, hépatique ou pancréatique, atteinte cardiaque, rénale, cutanée, rétinienne, surdité dont l'existence associée à des signes neurologiques est évocatrice d'une pathologie mitochondriale.

Le profil biochimique le plus évocateur des maladies de la chaîne respiratoire est l'hyperlactacidémie avec

augmentation du rapport lactate/pyruvate (L/P) et cétose paradoxale après alimentation (augmentation du rapport bêta-hydroxybutyrate/acétoacétate après le repas). Il est essentiel de faire ces points Redox à jeun et après le repas dans des conditions de prélèvement irréprochables (déprotéinisation au lit du malade, recueil des prélèvements sur un mélange eau/glace, transport immédiat au laboratoire). Ces points Redox doivent être répétés si les premiers sont normaux [26]. Le dosage des lactates et des pyruvates dans le liquide céphalorachidien, s'il existe des signes neurologiques même en cas de prélèvements sanguins normaux, est un examen très sensible dans notre expérience. L'existence d'une lactaturie et des intermédiaires du cycle de Krebs (acides dicarboxyliques) sur la chromatographie des acides organiques est très évocatrice.

L'autre examen essentiel est l'IRM avec toutes les séquences y compris la diffusion, couplée à la spectroscopie de résonance du proton (SRM) pour mettre en évidence un pic de lactate sous forme d'un doublet très reconnaissable (Figure 18-23). L'IRM montre des anomalies variées, parfois associées, lésions des noyaux gris en particulier pallidum et putamen, du tronc cérébral et de la protubérance, leucodystrophie parfois cavitaire [30], lésions de souffrances énergétiques mimant une anoxo-ischémie en diffusion, atrophie cérébelleuse [26].

La normalité de ces examens biologiques et neuroradiologiques n'exclut en rien la possibilité d'une pathologie mitochondriale lorsque la symptomatologie clinique est évocatrice.

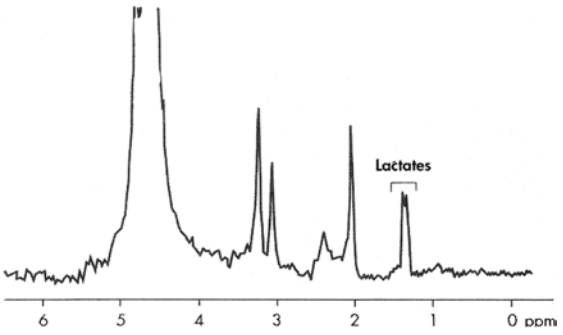


FIGURE 18-23. – Spectroscopie de résonance magnétique de protons (^{1}H) localisée au niveau des noyaux gris centraux (Voxel) d'un cas de syndrome de Leigh qui montre un pic de lactate (1,33 ppm) sous forme d'un doublet à 7 Hz. (P. Jehenson, I. Desguerre. Centre Frédéric Joliot, Orsay, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul). Examen réalisé sur sujet sédaté avec appareil = 1,5 Tesla. Repérage avec coupes coronales et sagitales en IRM cérébrale en T1. Définition d'un Voxel dans différents territoires correspondant au volume cérébral où le spectre est acquis. Après homogénéisation du champ et suppression du signal de l'eau, on obtient un signal spectral pour différents métabolites : choline, créatine, N-acétyl aspartate (NAA), lactate, glutamate. La surface sous la courbe de chacun des métabolites est mesurée. Le NAA paraît un bon marqueur de l'activité neuronale qui diminue de façon significative dans différentes pathologies cérébrales. Un pic de lactates significatif a été rapporté dans des syndromes de Leigh bien corrélé avec l'hyperlactatorachie même si la lactatémie était normale. Le choix du siège du Voxel permet de mettre en évidence un pic de lactate plus élevé dans les noyaux gris. (D'après G Ponsot et coll. Méd Ther, 1995, *1 (5)* : 449-463.)

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse de la chaîne respiratoire sur différents tissus (muscle, peau, lymphocytes, foie), avec étude polarographique en présence de différents substrats et enzymatique (spectrophotométrie de chacun des complexes) [8] et les analyses génétiques qui sont difficiles à réaliser et à interpréter. Les complexes de la chaîne respiratoire les plus souvent atteints dans les maladies mitochondriales sont le complexe I (25 à 30 p. 100 des cas), le complexe IV (20 à 25 p. 100 des cas) et les déficits combinés (10 à 15 p. 100 des cas) [13, 20, 49].

Le diagnostic de maladie mitochondriale reste difficile et doit être évoqué devant toute encéphalopathie inexpliquée, le plus souvent sévère quelle qu'en soit son évolution. Les échelles de critères diagnostiques proposées ne sont pas d'une grande utilité pratique [2]. Se pose également le problème d'un déficit secondaire de la chaîne respiratoire mitochondriale au cours d'autres pathologies.

Génétique des cytopathies mitochondriales [8, 9, 15, 16, 40]

On peut distinguer deux catégories principales : les cytopathies dues à des anomalies de l'ADN mitochondrial (10 p. 100 des cytopathies mitochondriales de l'enfant) et celles dues à des anomalies des gènes nucléaires (90 p. 100 des cytopathies mitochondriales de l'enfant).

CYTOPATHIES DUES À DES ANOMALIES DE L'ADNmt

Elles se répartissent en deux groupes.

• *Les cytopathies mitochondriales dues à des mutations des gènes mitochondriaux altèrant de façon globale la synthèse protéique sont de transmission cytoplasmique ou maternelle.*

Plus de 100 mutations touchant les ARNt ont été décrites ; les deux plus fréquentes sont les mutations de l'ARNt lysine A8344G dans le syndrome de MERRF et la mutation ARNt leucine A3243G dans le syndrome de MELAS. Beaucoup d'autres phénotypes avec mutations ponctuelles des ARNt ont été décrites, associant en proportion variable une atteinte du système nerveux, des organes neurosensoriels, de la croissance staturo-pondérale, etc. Les mutations ponctuelles touchant les ARNr ont été décrites dans des cas de surdité de transmission maternelle.

Les cytopathies mitochondriales dues à des grands réarrangements de l'ADNmt sont essentiellement des délétions uniques donnant des phénotypes variés comme le syndrome de Pearson, le syndrome de Kearns-Sayre, l'ophtalmoplégie progressive avec ou sans atteinte musculaire. La délétion unique la plus habituelle est une délétion de 5 kb qui va du gène *ND5* à l'ATPase 8. Beaucoup plus rarement, il peut s'agir de duplication unique ou de délétion/duplication. Les cytopathies avec délétion unique sont en règle sporadiques, alors que les cytopathies avec duplication ou délétion/duplication sont d'origine maternelle.

• *Les cytopathies mitochondriales dues à des mutations d'un des treize gènes mitochondriaux codant une des treize sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire.*

Les mutations des gènes mitochondriaux des sous-unités du complexe I (*ND1* à *ND6* et *ND4L*) : l'atrophie de Leber, atrophie optique lentement progressive et de début tardif, touche surtout les garçons, avec les muta-

tions principales dans le gène *ND4* (mutation G11778A), dans le gène *ND1* (mutation A3460G), dans le gène *ND6* (mutation 14484). Ces mêmes mutations ont été décrites avec des phénotypes cliniques ressemblant au syndrome de Leigh ou de leucodystrophie.

Les mutations du gène mitochondrial de la sous-unité du complexe III (Cyt b) réalisent des phénotypes variés : atrophie optique de Leber, encéphalomyopathie, cardiomyopathie.

Les mutations des gènes mitochondriaux des sous-unités du complexe IV (COX I, II, III) donnent plusieurs types de phénotypes : syndrome de Leigh, myopathie, rabdomyolyse avec myopathie.

Les mutations des gènes mitochondriaux des sous-unités du complexe V (essentiellement de l'ATPase 6) donnent plusieurs phénotypes : NARP (neuropathie, ataxie, rétinopathie pigmentaire), MLIS, le syndrome de Leigh et la nécrose striatale bilatérale familiale.

Cytopathies mitochondriales dues à des mutations des gènes nucléaires codant les protéines mitochondriales

• *Les cytopathies mitochondriales dues à des mutations des gènes nucléaires codant les sous-unités protéiques des différents complexes de la chaîne respiratoire touchent principalement les complexes I et II.*

Les mutations du complexe I, les plus fréquentes sont : NDUFA, NDUFS1 à S8, NDUFV1 et V2, qui réalisent assez souvent un syndrome de Leigh ou une encéphalopathie avec leucodystrophie [37, 61]. Les mutations du complexe II les plus fréquentes sont SDHA, B, C et D qui réalisent assez souvent chez l'enfant un syndrome de Leigh. Les mutations du complexe III sont nettement plus rares. Il a été décrit la mutation UQCRB qui réalise des phénotypes variés, syndrome de Leigh ou encéphalomyopathie.

• *Les cytopathies mitochondriales dues à des mutations des gènes nucléaires codant les protéines d'assemblage des différents complexes.*

Les plus fréquentes sont celles qui touchent les protéines d'assemblage du complexe IV : mutations SURF1 (syndrome de Leigh), SCO1 et SCO2, COX10 et 15 (encéphalopathie avec ou sans cardiomyopathie, leucodystrophie avec tubulopathie). Parmi les mutations touchant les protéines d'assemblage du coenzyme Q, la mutation APTX (aprataxine) donne une ataxie avec une apraxie oculomotrice. Les mutations PDSS, COQ2 donnent des phénotypes à type de syndrome de Leigh, de syndrome néphrotique. La mutation ATP12 d'une protéine d'assemblage du complexe V a été décrite chez deux nouveaunés appartenant à des familles différentes : l'un avait un phénotype assez semblable au syndrome de COF (atteinte cérébro-oculo-faciale et squelettique) sans la cataracte et l'autre un tableau d'acidose lactique néonatale rapidement létale. La mutation NDUFA12L, qui code une protéine d'assemblage du complexe I récemment décrite, a un phénotype de type leucodystrophie cavitaire.

• *Les cytopathies mitochondriales dues à des mutations des gènes nucléaires codant les facteurs protéiques intervenant dans la coopération/communication entre les deux génomes, nucléaire (ADNn) et mitochondrial (ADNmt).*

Les mutations POL gamma, POL G2 et Twinkle, codant les facteurs protéiques nucléaires indispensables à la réplication, réparation, transcription, traduction de l'ADNmt sont impliquées directement dans la réplication de l'ADN mitochondrial. Elles donnent des phénotypes variés, le plus fréquent est celui d'une ophtalmoplégie progressive, mais aussi un tableau de syndrome d'Alpers ou d'ataxie-neuropathie.

Les mutations TK2, DGUOK, TP, SUCLA2, ANT1 sont des mutations de gènes impliqués dans la synthèse des désoxyribonucléides triphosphates, indispensables à la réplication de l'ADNmt. Elles donnent essentiellement un phénotype d'ophtalmologie externe progressive, un syndrome de MNGIE, associant une pseudo-obstruction intestinale, une cachexie, une neuropathie périphérique et une leucodystrophie (TP) ou un phénotype de myopathie sévère (TK2).

Les mutations des gènes impliqués dans la traduction de l'ADNmt, GFM1, TSFM, TUFM réalisent des phénotypes variés d'atteinte hépatocérébrale, de leucodystrophie cavitaire, de cardiomyopathie.

Les mutations des gènes nucléaires intervenant dans la composition du milieu lipidique de la mitochondrie, en particulier dans la biosynthèse des cardiolipides sont exceptionnelles. Le phénotype clinique le plus anciennement connu, récessif lié au sexe, est le syndrome de Barth (gène tafazzine). Ce syndrome comprend une myopathie associée à une cardiopathie et à un retard de croissance.

Les anomalies des gènes nucléaires codant les facteurs protéiques indispensables à l'importation des protéines mitochondriales d'origine nucléaire sont la mutation TIMM8A, réalisant le syndrome Mohr-Tranebjaerg, qui comprend une surdité associée à une dystonie. La mutation portant sur la chaperone HSP60 est responsable de la paraplégie spastique SPG13.

Les anomalies des gènes nucléaires codant les facteurs protéiques impliqués dans les remaniements du réseau mitochondrial (fusion, division, motilité) ont été décrites dans la paraplégie spastique SPG10 par anomalie de la kinésine, dans l'atrophie optique dominante due à une mutation du gène *OPA1*, dans la paraplégie spastique SPG7 (paraplégine) et dans une forme de neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth 2A due à une mutation MFN2.

Au total la complexité des maladies mitochondriales en termes de mode de transmission génétique rend le conseil génétique complexe et il doit être réalisé par des équipes spécialisées dans ce domaine pour pouvoir proposer, en cas d'identification de mutation de l'ADN mitochondrial ou nucléaire, un diagnostic prénatal fiable.

Déficit en PDH

La pyruvate déshydrogénase permet l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs avec comme cofacteur la thiamine. Cette enzyme d'expression ubiquitaire est composée de trois sous-unités fonctionnelles catalytiques (E1, E2, E3) et d'une unité structurelle, la protéine X ou E3BP. Ces différentes sous-unités sont codées respectivement par les gènes *PDHA1* sur le chromosome X en Xp22.2 et *PDHE2*, *PDHE3* sur des gènes autosomes [4]. Le déficit

en PDH donne uniquement une expression neurologique avec une grande hétérogénéité clinique. Le déficit le plus fréquent est lié à une anomalie sur la fraction E1α codée par *PDHA1* [46]. Les déficits en protéine X sont d'identification plus récente et plus rare, comme les déficits en E2 [22, 52]. Le diagnostic est suspecté sur l'existence d'une hyperlactatémie constamment associée à une hyperpyruvicémie (> 200 micromoles/l) qui est un marqueur beaucoup plus spécifique et sensible avec un rapport L/P < 15. Cette hyperlactatémie est surtout post-prandiale et associée à une hyperalaninémie [3]. Dans notre expérience, les dosages sanguins peuvent être normaux et seule l'élévation des lactates et surtout du pyruvate dans le LCR a permis le diagnostic (100 p. 100 de sensibilité). La confirmation diagnostique se fait par le dosage de l'activité PDH sur lymphocytes ou fibroblastes, par l'étude de la consommation du pyruvate in vitro par rapport à un témoin contrôle du jour. L'analyse en western blot des différentes sous-unités permet d'orienter le diagnostic moléculaire même si le déficit en E1α est de loin le plus fréquent.

Sur une série rétrospective de 26 enfants (17 garçons/9 filles), nous avons retrouvé les différentes présentations cliniques signalées dans la littérature. L'encéphalopathie néonatale (4 cas) est révélée par une hyperlactatémie majeure néonatale avec une dysmorphie faciale et des malformations cérébrales associées (agénésie partielle du corps calleux, hétérotopies, micropolygyries, kystes périventriculaires) témoignant d'un début anténatal [36, 57]. Le second tableau décrit par Demeirler est une encéphalopathie épileptique précoce chez des filles avec microcéphalie et atrophie cortico-sous-corticale sévère (6 cas) [14]. Le troisième tableau classique du nourrisson mais aussi de l'enfant correspond à des malaises récurrents du tronc cérébral avec au maximum un syndrome de Leigh associant des accès paroxystiques de troubles oculomoteurs, apnées centrales, coma et dystonie (8 cas). L'IRM cérébrale retrouve fréquemment des lésions des ganglions de la base (putamen, globi pallidi et thalamus) et noyaux dentelés avec un pic de lactate en spectroscopie RM de protons dans les noyaux gris centraux (*voir* Figure 18-23). Il existe dans la moitié des cas une neuropathie axonale identifiée en électrophysiologie avec abolition des réflexes ostéotendineux et pieds creux. La lésion neuropathologique décrite par Leigh puis Lyon correspond à une encéphalomyélopathie avec des lésions bilatérales et symétriques, associant dégénérescence spongieuse de la substance blanche sustentorielle et prolifération vasculaire et nécrose des noyaux gris (noyaux caudés, putamens et plus rarement thalamus) (Figure 18-24). En sous-tentoriel, des lésions du tegmentum et des noyaux dentelés sont classiques. Il a aussi été décrit une atteinte postérieure bulbaire et médullaire. Ces lésions signent la faillite énergétique dans ces différents territoires qui sont les plus consommateurs [29, 34].

Le quatrième tableau, connu sous le nom d'ataxie à rechute, est en fait une ataxie proprioceptive à rechute lors d'infection ou de charge glucidique involontaire associée à une neuropathie axonale sensitivomotrice. Le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré à rechute, dont le début est plus tardif après 4 ans et parfois à l'âge adulte, est porté à tort (4 cas). La carence énergétique produit un ralentissement du transport axonal expliquant ce tableau

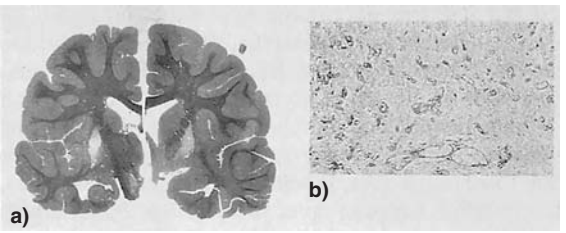


FIGURE 18-24. – Syndrome de Leigh. **a)** Coupe coronale passant par les noyaux gris centraux. Nécrose des deux putamens. **b)** Calotte bulbaire. Coloration trichrome de Masse. Intense prolifération vasculaire et spongieuse. (Dr. O. Robain, Laboratoire de Neuropathologie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul).

paralytique aigu mais réversible. Certaines formes sont d'ailleurs sensibles à la thiamine [41]. L'épilepsie est assez fréquente (40 p. 100 des cas) dans les déficits en PDH, sous la forme d'une épilepsie partielle sur hétérotopies ou micropolygyries ou épilepsie généralisée à type de spasmes en flexion [57] ou absences [6]. Les atteintes sensorielles associées sont rares, limitées à de rares atrophies optiques. Il n'y a pas de surdité décrite ni atteinte d'autres organes (rein, cœur, etc.).

Une fois le diagnostic évoqué, la difficulté réside dans la mesure de l'activité PDH qui peut être faiblement abaissée dans un seul tissu, en particulier chez la fille en cas de déficit en E1α du fait de la lyonisation du gène *PDHA1*, et aucune corrélation n'est possible. Des corrélations phénotype-génotype pour le gène *PDHA1* chez le garçon retrouve un *hot spot* dans les exons 6, 7, 8 pour le syndrome de Leigh [45] et dans les exons 3 et 11 pour les ataxies tardives à rechutes [32, 35]. Les mutations dans le gène *E3BP* méritent d'être spécifiées car il s'agit souvent de parents consanguins, d'un début précoce avec une survie prolongée, un tableau trompeur d'infirmité motrice cérébrale, des lésions modestes des noyaux gris centraux et pour certains des accès de dystonie paroxystiques [5, 23].

Sur le plan thérapeutique, de rares patients sont thiamine-sensibles et il convient de toujours proposer ce supplément vitaminique (10 mg/kg/j) [41]. Le régime cétogène faible (3/1) ou des apports limités en hydrate de carbone permettent de limiter les accès dystoniques, les accès d'ataxie à rechute et de contrôler l'épilepsie dans notre expérience et la littérature [60]. Le dichloroacétate qui active l'activité résiduelle de la PDH permet le contrôle de l'acidose lactique mais n'améliore pas le pronostic neurologique des patients.

Déficit de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras [21, 28]

L'oxydation des acides gras joue un rôle essentiel dans la production d'énergie. Les conséquences d'un déficit de la β-oxydation sont souvent très sévères avec des convulsions hypoglycémiques, une atteinte musculaire, une insuffisance hépatique, une cardiomyopathie, une acidose métabolique. Au moins une douzaine d'anomalies correspondant à chaque étape de la β-oxydation ont été identifiées. Le diagnostic biochimique repose avant tout sur l'analyse du profil des acylcarnitines en phase stable

ou lors d'accès. Une analyse de la β-oxydation sur lymphocytes et/ou fibroblastes sera ensuite réalisée dans un laboratoire spécialisé.

Déficit du transporteur membranaire de la carnitine

Le déficit primitif en carnitine est lié à une mutation du gène *OCTN32* transporteur. L'incidence est de 1/40 000 naissance. Le tableau clinique débute chez le nourrisson avec des difficultés alimentaires, une irritabilité, une léthargie, une somnolence, parfois un coma. Une hépatomégalie est fréquente. Il existe une hyperammoniémie, une hypoglycémie hypokétotique. Une cardiomyopathie progressive a également été rapportée comme manifestation initiale [7]. Des cas de morts subites ont été rattachés à ce déficit. Le diagnostic repose sur la diminution de la carnitine plasmatique et des acylcarnitines, il est confirmé par l'étude du transport de la carnitine sur les fibroblastes en culture. L'apport de carnitine permet de prévenir les décompensations.

Déficit en CACT1

Des formes à début néonatal ont été rapportées avec une hypoglycémie sévère, des convulsions, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque, des apnées souvent déclenchées par le jeûne ou le stress.

Déficit en CPT1 (carnitine-palmitoyl transférase)

Les premiers signes surviennent dés la période néonatale ou dans la petite enfance, le plus souvent après un épisode infectieux ou un jeûne prolongé, caractérisés par des épisodes de coma avec convulsions, associés à une hypoglycémie hypokétotique. Une anomalie du développement psychomoteur peut s'observer au décours de ces épisodes sévères. Au niveau biologique il est noté une hypoglycémie hypokétotique, une hyperammoniémie, une élévation des transaminases, une acidose métabolique modérée ; la carnitine plasmatique est élevée de façon caractéristique, l'acide lactique est normal. Le traitement repose sur une alimentation fractionnée pour diminuer les périodes de jeûne et une supplémentation en acides gras à chaîne moyenne qui ne nécessitent pas la CPT1 pour leur transport.

Déficit en CPT2

C'est l'un des plus fréquents troubles de la β-oxydation. Le début des signes se fait le plus souvent à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, marqué par des épisodes de rhabdomyolyse à l'effort. Ces épisodes sont déclenchés par des efforts prolongés, une infection, le jeûne, le froid. Ils sont marqués par des myalgies, une myoglobinurie et une élévation des CPK. Une insuffisance rénale ou même un arrêt cardiaque ont été rapportés. Cependant il est rarement nécessaire d'avoir recours à une dialyse. Entre les épisodes, les patients sont asymptomatiques. Il existe une forme infantile avec un début entre 6 mois et 2 ans constituée d'accès d'hypoglycémie hypokétotique, une hépatomégalie, des CPK élevées après un jeûne. Ces enfants peuvent présenter une anomalie du développement, des convulsions, des troubles respiratoires, une arythmie cardiaque et une cardiomyopathie. La forme la plus sévère, entraînant souvent le décès, est observée en période néonatale avec une hypoglycémie profonde, une acidose métabolique, des convulsions, une arythmie, une néphromégalie, une hépatomégalie et une cardiomégalie. L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des anomalies de la migration corticale. Des anomalies rénales peuvent également s'observer. Au niveau biochimique, il existe une élévation des acides gras à longues chaînes sur le profil des acylcarnitines. Le diagnostic est confirmé par étude enzymatique sur leucocytes, fibroblastes, biopsie hépatique ou musculaire. Le traitement repose sur l'utilisation d'un régime riche en hydrates de carbone. Une supplémentation en acides gras à chaîne moyenne peut être proposée, ainsi qu'une supplémentation en carnitine. Un nouveau traitement par bézofibrate semble prometteur.

Déficit en très longue chaîne acyl-CoA déshydrogénase (VLCD)

La forme la plus sévère débute à la période néonatale avec une cardiomyopathie hypertrophique, une hypoglycémie hypokétotique sévère, une acidose métabolique, une hépatomégalie, une élévation des transaminases et un décès possible. Il existe une forme à début plus tardif se manifestant par des épisodes d'hypoglycémie hypokétotique lors d'un jeûne, des épisodes de léthargie, parfois un coma, sans cardiomyopathie. Il existe également une forme modérée qui débute en général à l'adolescence avec des épisodes de rhabdomyolyse à l'effort et de myoglobinurie. Le profil des acylcarnitines montre une augmentation des C12:0, C:14:1 et C16:0. Le taux de carnitine sérique est bas ; le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique sur la culture de fibroblastes. Le traitement repose sur la suplémentation en carnitine, la limitation du jeune avec un régime riche en hydrates de carbone et une supplémentation en acides gras à chaîne moyenne.

Déficit en moyenne chaîne acyl-CoA déshydrogénase (MCAD)

C'est le plus fréquent des déficits de la β-oxydation. Il débute le plus souvent chez le nourrisson par un tableau de pseudo-Reye (coma, hypoglycémie hypokétotique, hypertransaminémie) faisant suite à un jeûne ou une infection virale. Le décès peut survenir au cours de ces épisodes, des cas de morts subites ont été rattachés à ce déficit. Au cours de ces accès, il existe outre l'hypoglycémie et l'élévation des transaminases, une acidose métabolique, une hyperammoniémie, une hyperuricémie. La chromatographie des acides organiques urinaires retrouve une élévation de suberglycine et d'hexanoylglycine, le déficit enzymatique est mis en évidence dans les fibroblastes. La mutation la plus fréquente est la mutation A985G. Un certain nombre de patients, découverts lors d'une enquête intrafamiliale ou lors d'un dépistage néonatal systématique mis en place dans quelques pays depuis plusieurs années, restent totalement asymptomatiques.

Déficit en courte chaîne acyl-CoA déshydrogénase

Le début a lieu en général entre 2 mois et 2 ans. Deux tableaux cliniques ont été rapportés : l'un se manifestant par des épisodes d'hypoglycémie hypokétotique, l'autre par un

retard psychomoteur non spécifique. Des formes avec hypotonie, faiblesse musculaire, convulsions, cassure de la courbe de poids, épisodes aigus type pseudo-Reye ont été rapportées ainsi que des cas de morts subites. D'autre part, certains patients dépistés lors d'un dépistage néonatal ne présentent pas de symptomatologie clinique. Au niveau biologique, il existe une élévation des C4 et de la carnitine plasmatique au moment des accès. Au niveau urinaire, une élévation de l'acide éthylmalonique est possible ainsi que des corps cétoniques. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau des fibroblastes.

Déficit en acyl-CoA déshydrogénase 9

Il a été décrit chez 3 patients avec un tableau de pseudo-Reye chez un adolescent, des épisodes d'insuffisance hépatique à répétition chez un deuxième enfant et une cardiomyopathie chez le troisième, associée à des épisodes de rhabdomyolyse. Le déficit enzymatique a été mis en évidence dans les fibroblastes.

Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (HAD)

Il s'agit d'un syndrome très rare associé à un hyperinsulinisme congénital se manifestant par des épisodes d'hypoglycémie hypokétotique, des vomissements, des épisodes de déshydratation.

Déficit en longue chaîne hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (LCHAD)

Les premiers signes peuvent être très précoces dès la période néonatale ou avant 3 mois avec des épisodes d'hypoglycémie hypokétotique quelquefois associés à des convulsions. Une forme moins sévère a été rapportée avec des épisodes d'hypoglycémie hypokétotique, des vomissements, une hypotonie, une hépatomégalie. Une rhabdomyolyse peut survenir. Il peut également exister une neuropathie périphérique et une rétinite pigmentaire. Les mères de ces enfants porteurs d'un déficit LCHAD peuvent présenter des complications particulières lors de leur grossesse à type de HELLP syndrome (hémolyse, augmentation des transaminases, thrombopénie), de stéatose hépatique et de prééclampsie. Chez le fœtus, il existe souvent un RCIU, une prématurité, des morts intra-utérines suggérant que cette enzyme a un rôle fondamental dans le développement fœtal. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau des fibroblastes. La mutation la plus fréquente est la G1528C.

Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)

Il existe une forme néonatale avec hypoglycémie hypokétotique, encéphalopathie hépatique, hypotonie, aréflexie, rhabdomyolyse, cardiomyopathie. Quelques cas de morts subites ont été rapportés. Un début plus tardif avec neuropathie périphérique axonale et/ou myopathie progressive et accès de rhabdomyolyse peuvent également s'observer. Il peut exister une atteinte fœtale avec une haute incidence de prématurité, un retard de croissance intra-utérin, un HELLP syndrome, une cardiomyopathie anténatale avec anasarque.

Déficit en transfert d'électrons des acyl-CoA déshydrogénases

Il existe deux formes. L'une néonatale sévère appelée également acidurie glutarique de type II, caractérisée par une naissance prématurée suivie rapidement de trouble de la conscience puis d'un coma avec hypoglycémie, hyperammoniémie. Il peut exister une dysmorphie faciale, des kystes rénaux, une agénésie du corps calleux, le décès est souvent précoce, une cardiomyopathie apparaît chez les survivants. Les formes à début tardif s'expriment par des comas hypoglycémiques hypokétotiques avec des tableaux de pseudo-Reye, des tableaux de mort subite inexpliquée ont été rapportés. Une atteinte avec lésions de noyaux gris a été également décrite. Quelques patients répondent d'une façon spectaculaire à l'apport de riboflavine.

Au total, devant tout tableau neurologique aigu ou accès récurrent, il convient de faire un bilan métabolique soigneux en urgence et d'instituer rapidement une supplémentation vitaminique et en carnitine en attendant les résultats qui orienteront les investigations biochimiques et génétiques plus complexes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature, 1981, *290* : 457-465.
2. Bernier FP, Boneh A et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. Neurology, 2002, *59* : 1406-1411.
3. Brown GK, Haan EA, Kirby DM et al. "Cerebral" lactic acidosis : defects in pyruvate metabolism with profound brain damage and minimal systemic acidosis. Eur J Pediatr, 1988, *147* : 10-14.
4. Brown GK, Brown RM, Scholem RD et al. The clinical and biochemical spectrum of human pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Ann N Y Acad Sci, 1989, *573* : 360-368.
5. Brown R, Head R, Morris A et al. Pyruvate dehydrogenase E3 binding protein (protein X) deficiency. Dev Med Child Neurol, 2006, *48* : 756-760.
6. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. Neurology, 2001, *56* : 1340-1346.
7. Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, Chabrol B. Carnitine membrane transporter deficiency : a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. Pediatr Cardiol, 2008, *29* : 163-165.
8. Chow CW, Thorburn DR. Morphological correlates of mitochondrial dysfunction in children. Hum Reprod, 2000, *15 (Suppl. 2)* : 68-78.
9. Copeland WC. Inherited Mitochondrial disease of DAN replication. Annu Rev Med, 2008, *59* : 131-146.
10. Crimi M Galbiati S Moroni I et al. A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. Neurology, 2003, *60* : 1857-1861.
11. Danderson S, Green A, Preece A, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the werst Milands, UK. Arch Dis Child, 2006, *91* : 896-899.
12. Darin N, Oldfors A et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood : clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. Ann Neurol, 2001, *49* : 377-383.
13. Debray FG, Lambert M et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochnodrial disease. Pediatrics, 2007, *119* : 722-734.
14. De Meirleir L, Lissens W, Denis R et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency : clinical and biochemical diagnosis. Pediatr Neurol, 1993, *9* : 216-220.

15. DiMauro S. Mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta, 2004, *1658* : 80-88.
16. DiMauro, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu Rev Neurol, 2008, *31* : 91-123.
17. Engel WK, Cunningham CG. Rapid examination of muscle tissue : an improved trichrome stain method for fresh-frozen biopsie sections. Neurology, 1963, *13* : 919-923.
18. Falkenberg M, Larsson NG et al. DNA replication an transcription in mammalian mitochondria. Annu Rev Biochem, 2007, *76* : 679-700.
19. Finsterer J. Central nervous system manifestation s of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand, 2006, *114* : 217-238.
20. Garcia-Cazorla A, De Lonlay P et al. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies : a study of 57 patients. Pediatrics, 2005, *116* : 1170-1178.
21. Gregersen N, Andresen BS, Pedersen CB et al. Mitochondrial fatty acid oxydation defects-remaining challenges. J Inhert Metab Dis, 2008, *31* : 643-657.
22. Head RA, Brown RM, Zolkipli Z et al. Clinical and genetic spectrum of pyruvate dehydrogenase deficiency : dihydrolipoamide acetyltransferase (E2) deficiency. Ann Neurol, 2005, *58* : 234-241.
23. Head RA, de Goede CG, Newton RW et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as dystonia in childhood. Dev Med Child Neurol, 2004, *46* : 710-712.
24. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial miopathies. Nature, 1988, *331* : 717-719.
25. Hoppins S, Lackner L, Nunnari J. The machines that divide and fuse mitochondria. Annu Rev Biochem, 2007, *76* : 751-780.
26. Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children. Pediatr Neurol, 2008, 38 : 305-313.
27. Koga Y, Akita Y, Nishioka J et al. MELAS and L-arginine therapy. Mitochondrion, 2007, *7* : 133-139.
28. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid-oxydation disorders. Semin Pediatr Neurol, 2008, *15* : 140-149.
29. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1951, *14* : 216-221.
30. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Watemberg N et al. White matter involvement in mitochondrial diseases. Mol Genet Metab, 2005, *84* : 127-136.
31. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. Lancet, 1988, 1 : 885.
32. Lissens W, de Meirleir L, Seneca S et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Hum Mutat, 2000, *15* : 209-219.
33. Luft R, Ikkos D, PalmeriI G et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control : a correlated clinical, biochemical, and morphological study. J Clin Invest, 1962, *41* : 1776-1804.
34. Lyon G, Adams R, Kolodny E. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. New York, McGraw Hill, 1996.
35. Mellick G, Price L, Boyle R. Late-onset presentation of pyruvate dehydrogenase deficiency. Mov Disord, 2004, *19* : 727-729.
36. Michotte A, De ML, Lissens W et al. Neuropathological findings of a patient with pyruvate dehydrogenase E1 alpha deficiency presenting as a cerebral lactic acidosis. Acta Neuropathol (Berl), 1993, *85* : 674-678.
37. Malfatti E, Bugiani M, Invernizzi F et al. Novel mutations of ND genes in complex I deficiency associated with mitochondrial encephalopathy. Brain, 2007, *130* : 1894-1904.
38. Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang LY et al. Sensoryataxic neuropathy with ophtalmoparesis caused by POLG mutations Neuromuscul Disord, 2008, *18* : 626-632.
39. Mollet J, Delahodde A, Serre V et al. CABC1 gene Mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. Am J Hum Genet, 2008, *82* : 623-630.
40. Moslemi AR, Darin N. Molecular genetic and clinical aspects of mitochondrial disorders in childhood. Mitochondrion, 2007, *7* : 241-252.
41. Naito E, Ito M, Yokota I et al. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci, 2002, *201* : 33-37.
42. Neupert W, Hermann JM. Translocation of proteins into mitochondria. Annu Rev Biochem, 2007, *76* : 723-750.
43. Oostergaard E, Hansen FJ, Sorensen N et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elevated methymalonic acid is caused by SUCLA 2 mutations. Brain, 2007, *130* : 853-861.
44. Oskoui M, Davidzon G Pascual J et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. Arch Neurol, 2006, *63* : 1122-1126.
45. Robinson B, MacMillan H, Petrova-Benedict R, Sherwood W. Variable clinical presentation in patients with defective E1 component of pyruvate dehydrogenase complex. J Pediatr, 1987, *111* : 525-533.
46. Robinson BH. Lactic acidemia : disorders of pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase. *In* : C Scriver, A Beaudet, W Sly, D Valle. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York, McGraw Hill, 2001 : 2275-2295.
47. Rojo A, Campos Y, Sanchez JM et al. NARP-MILS syndrome caused by 8993T>G mitochondrial DNA mutation : a clinical, genetic and neuropathological study. Acta Neuropathol, 2006, *111* : 610-616.
48. Ryan MT, Hoogenraad NJ. Mitochondrial-nuclear communications. Annu Rev Biochem, 2007, *76* : 701-722.
49. Scaglia F, Towbin JA et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics, 2007, *114* : 925-931.
50. Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. Physiol Rev, 2008, *88* : 611-638.
51. Shapira Y, Harek S, Russel A. Mitochondrial encephalomyopathies : A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. Isr J Med, 1977, *13* : 161-164.
52. Schiff M, Mine M, Brivet M et al. Leigh's disease due to a new mutation in the PDHX gene. Ann Neurol, 2006, *59* : 709-714.
53. Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Bain, 2003, *126* : 1905-1912.
54. Stickler DE, Valenstein E, Neiberger RE et al. Peripheral neuropathy in genetic mitochondrial diseases. Pediatr Neurol, 2006, *34* : 127-131.
55. Thorburn DR. Mitochondrial disorders : prevalence, myths and advances. J Inherit Metab Dis, 2004, *27* : 349-362.
56. Von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, Viot G et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency J Pediatr, 2003, *143* : 208-212.
57. Wada N, Matsuishi T, Nonaka M et al. Pyruvate dehydrogenase E1alpha subunit deficiency in a female patient : evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms. Brain Dev, 2004, *26* : 57-60.
58. Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science, 1988, *242* : 1427-1430.
59. Wallace DC. Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA ? Insights from evolutionary medicine. Annu Rev Biochem, 2007, *76* : 781.
60. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. Neurology, 1997, *49* : 1655-1661.
61. Zafeiriuo DI, Rodenburg RJ, Scheffer H et al. MR spectroscopy and serial magnetic resonance imaging in a patient with mitochondrial cystic leukoencephalopathy due to complex I deficiency and NDUFV1 mutations and mild clinical course. Neuropediatrics, 2008, *39* : 172-175.

LEUCODYSTROPHIES

D. RODRIGUEZ

La définition du terme de « leucodystrophie » (LD) varie suivant les auteurs et s'est modifiée au cours du temps. Habituellement on regroupe sous ce terme les maladies génétiques caractérisées par une atteinte prédo-

minante et présumée primitive de la myéline du système nerveux central (SNC), parfois associée à une atteinte du système nerveux périphérique (SNP). Le caractère prédominant et primitif de l'atteinte myélinique implique une préservation relative des axones.

Cependant cette définition stricte, faisant intervenir des critères neuropathologiques et physiopathologiques, est d'utilisation difficile. En pratique clinique, devant la découverte d'une anomalie de la substance blanche (SB) à l'IRM, il est indispensable d'éliminer les pathologies acquises de la SB, qu'elles soient inflammatoires (SEP, leucoencéphalomyélites aiguës), infectieuses (encéphalite à VIH, maladie de Whipple), vasculaires, néoplasiques ou toxiques, avant de parler de LD ou de leucoencéphalopathies héréditaires.

Le terme de LD rassemble un grand nombre de maladies très hétérogènes dans leur expression et leur physiolopathologie (Tableau 18-XXIX). Si la symptomatologie des LD est dominée par des troubles moteurs (syndrome cérébellospastique) associés à une atteinte cognitive variable, l'âge de début, l'aspect évolutif et la présence de certains signes cliniques (neuropathie, mégalencéphalie, atteinte sensorielle et extraneurologique, etc.) vont néanmoins orienter le diagnostic étiologique. Les potentiels évoqués (PE) sont utiles pour objectiver l'atteinte myélinique du SNC qui se traduit par un allongement des temps de conduction centraux. L'EMG-VCN, l'ERG et les PEA permettent de rechercher une atteinte du SNP, une rétinopathie ou une surdité associées. L'IRM cérébrale est plus sensible que la TDM pour détecter les anomalies de la SB qui apparaissent en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. La topographie des lésions de la SB (T2), leur signal sur les différentes séquences de l'IRM (T1 et FLAIR en particulier), ainsi que la présence de lésions associées permettent également d'identifier des aspects suggestifs de certaines étiologies. Si certaines séquences IRM (T2* et FLAIR*) permettent de détecter la présence de calcifications cérébrales, celles-ci ne sont pas systématiquement réalisées et dans ce cas la TDM peut être utile.

Au terme de l'examen clinique et de ces explorations, on différencie deux grandes catégories de LD :

– les *LD démyélinisantes* débutent, après un développement initial normal ou quasi-normal, par une symptomatologie clinique, électrophysiologique et radiologique s'aggravant au cours du temps et traduisant une perte progressive de la myéline. Dans ces maladies dégénératives, la SB anormale apparaît en hyposignal net sur les séquences pondérées en T1. Les séquences FLAIR sont indispensables, elles permettent de différencier les lésions de démyélinisation ou de gliose apparaissant en hypersignal, des lésions cavitaires apparaissant en hyposignal. Ainsi les lésions excavées ont sur toutes les séquences le même signal que le LCR. La LD métachromatique ou l'adrénoleucodystrophie liées à l'X sont deux bons exemples de LD démyélinisantes. Cependant, lorsque la maladie débute dès le premier mois de vie, la normalité du développement initial peut manquer ;

– les *LD hypomyéliniques*, caractérisées par une myélinisation absente ou insuffisante pour l'âge, se présentent comme un trouble du développement. Les enfants font des progrès lents pendant des années, cependant une dégradation tardive est parfois observée, liée à une atteinte axonale secondaire. L'exemple le plus caractéristique de ce type de LD est la maladie de Pelizaeus-Merzbacher. Dans certaines LD hypomyéliniques, on peut observer une amélioration électrophysiologique et/ou radiologique suggérant un retard de myélinisation, mais la quantité de myéline reste insuffisante pour l'âge ; c'est le cas par exemple des délétions 18q-. Sur les séquences pondérées en T1, le signal de la SB est le plus souvent en hypersignal ou en isosignal par rapport au cortex, beaucoup plus rarement en hyposignal modéré. La SB peut sembler normale sur la TDM.

La plupart des leucoencéphalopathies d'origine métabolique et celles associées aux pathologies musculaires seront traitées dans d'autres chapitres. Certaines LD débutant à l'âge adulte ne seront pas traitées : maladie de Nasu-Hakola, LD dominante débutant chez l'adulte (ADLD), LD avec sphéroïdes neuroaxonaux, maladie à dépôts de polyglucosans, etc.

Nous avons classé les LD en différentes catégories en tenant compte des signes cliniques, neuroradiologiques ou biochimiques qui permettent d'orienter le diagnostic. Certaines leucoencéphalopathies secondaires à une vasculopathie cérébrale d'origine génétique, qui ne sont pas réellement des LD, seront également traitées à la fin de ce chapitre.

Leucodsytrophies hypomyéliniques

Nous avons regroupé sous ce titre les LD se présentant comme un trouble du développement avec à l'IRM un aspect d'hypomyélinisation. Le traitement reste symptomatique pour l'ensemble de ces pathologies.

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher

La prévalence de cette LD caractérisée par un déficit permanent de la quantité de myéline dans le SNC, de transmission récessive liée à l'X, est d'environ 1/400 000.

La symptomatologie, notée dès les premiers mois de vie chez un garçon, associe classiquement un nystagmus précédé ou accompagné d'oscillations de la tête et du tronc, parfois un stridor et une hypotonie. Dans les mois qui suivent s'installent : un syndrome cérébellospastique, des mouvements choréoathétosiques, une dystonie puis une dysarthrie. L'atteinte cognitive est moins sévère que l'atteinte motrice chez ces garçons qui ont un excellent contact mais une grande lenteur. Le retard des acquisitions est net d'emblée mais les enfants font lentement des progrès jusqu'à 10-12 ans [27]. Après une phase en plateau, une dégradation lente est souvent observée après l'adolescence. Une atrophie optique apparaît fréquemment.

Cependant le spectre phénotypique est large, certains patients n'acquièrent jamais la tenue de tête alors que d'autres marchent de façon autonome [8, 27]. Les formes conatales sont sévères, ces garçons n'ont aucune acquisition, des troubles de la déglutition, parfois des crises épileptiques et décèdent dans la première décennie. À l'inverse, les patients atteints de formes modérées acquièrent la marche avec ou sans aide et le tableau est parfois

TABLEAU 18-XXIX. – Principales leucodystrophies ou leucoencéphalopathies traitées dans ce chapitre (à l'exclusion des leucodystrophies métaboliques et des pathologies musculaires traitées dans d'autres chapitres).

	Transmission	*Protéine mutée (mécanisme)*	*S. clinique évocateur*	*S. IRM et TDM évocateur*	*Test diagnostique/gène*
Maladie de Pelizaeus-Merzbacher	Liée à l'X	PLP1 (protéine de structure de la myéline)	Trouble du développement Nystagmus S. pyr. et extrapyr. Atteinte SNP rare	HypoM	- / *PLP1*
SPG2			Paraplégie spastique	HypoM	
LD liée à *GJA12*	AR	Connexine 47 (interactions olidoD/astrocytes)	Pelizaeus-like Atteinte SNP rare	HypoM	- / *GJA12*
LD liée à l'hyccine	AR	Hyccine	Cataracte Neuropathie myélinique		- / *DRCTNNB1A*
LD liée Hsp60	AR	Hsp60			- / *Hsp60* ou *HSPD1*
Syndrome 4H	AR ?	?	Hypodontie Hypogonadisme hypogonadotrophique	HypoM	?
LD liée à *MCT8* (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley)	Liée à l'X	MCT8 (transporteur neuronal des hormones thyroïdiennes)	Hypotonie Dysmorphie S. extrapyr., épilepsie	HypoM Amélioration progressive	T3 élevée / *SLC16A2* ou *MCT8*
Syndrome 18q-	Sporadique	Délétion de MBP (protéine de structure de la myéline)	??	HypoM Amélioration progressive	Caryotype : délétion 18q- / FISH *MBP*
LD liée à *SOX10*	AD	SOX10 (facteur de transcription)	Syndrome de Waardenburg-Hirshsprung Neuropathie myélinique	HypoM	- / *SOX10*
Syndrome H-ABC	Sporadique ?	?	S. extrapyr.	HypoM Atrophie nx gris et cervelet	?
LD avec chondrodysplasie métaphysaire liée à l'X	Liée à l'X	?	Chondrodysplasie métaphysaire	HypoM	? / locus en Xq25-q27
Syndrome de Cockayne	AR	Maladie de la réparation des acides nucléiques couplée à la transcription	Neuropathie myélinique Rétinopathie, surdité Microcépahlie S. extraneurologiques	Calcifications	- / *ERCC6* - / *ERCC8*
Trichothiodystrophie	AR			Calcifications	- / *ERCC2*
Aicardi-Goutières	AR	3'→5' exonucléase Ribonucléase H2	Pseudo-fœtopathie Microcéphalie S. extraneurologiques	Calcifications	Hyperlymphocytose dans le LCR Élévation de IFN-α / *TREX*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*

TABLEAU 18-XXIX (*suite*). – Principales leucodystrophies ou leucoencéphalopathies traitées dans ce chapitre (à l'exclusion des leucodystrophies métaboliques et des pathologies musculaires traitées dans d'autres chapitres).

	Transmission	*Protéine mutée (mécanisme)*	*S. clinique évocateur*	*S. IRM et TDM évocateur*	*Test diagnostique/gène*
LD avec kystes et sans mégalencéphalie	AR	Ribonucléase T2	Pseudo-fœtopathie à CMV	Calcifications, cavitation temporale	- / *RNASET2*
Maladie de Canavan	AR	Aspartoacylase (œdème cérébral et déficit en acétate)	Mégalencéphalie S. visuels Épilepsie	Atteinte globes pâles et thalamus	NAA élevé dans sérum, urines, LCR, liquide amniotique / *ASPA*
Maladie d'Alexander	AD (sporadique ou familiale)	GFAP (protéine de structure astrocytaire)	Mégalencéphalie (forme infantile)	LD antérieure Atteinte noyaux gris Contraste +	- / *GFAP*
LD avec mégalencéphalie et kystes sous-corticaux	AR	MLC1 (protéine membranaire astrocytaire)	Mégalencéphalie Clinique modérée	SB œdémateuse Kystes sous-corticaux (temporaux)	- / *MLC1*
CACH/VWM	AR	eIF2B (synthèse protéique lors du stress, lignage astrocytaire)	Épisodes d'aggravation brutale	SB œdémateuse Cavitation périventriculaire	- / *EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5*
Syndrome LBSL	AR	Aspartyl-t-RNA synthétase mitochondriale	Lentement progressive S. proprioceptifs	Atteinte fasciculaire	- / *DARS2*
Sjögren-Larsson	AR	FALDH (oxydation des alcools gras)	Ichthyose	Retard de myélinisation	Baisse d'activité de FALDH (fibroblastes) / *ALDH3A2*
Xanthomatose cérébro-tendineuse	AR	Stérol 27-hydroxylase	Diarrhée chronique Cataracte Neuropathie périphérique	Atteinte des noyaux dentelés	Augmentation du cholestanol plasmatique / *CYP27A1*
Leucoencéphalopathie liée à COL4A1	AD	COL4A1 (angiopathie cérébro-rétinienne)	S. ophtalmologiques Hématurie Crampes	Porencéphalies Hémorragies	/ *COL4A1*
Microangiopahie cérébro-rétinienne avec kystes et calcifications	AR	?	S. ophtalmologiques S. extraneurologiques	Calcifications Kystes	?

S. : signes ; S. pyr. : signes pyramidaux ; S. extrapyr. : signes extrapyramidaux ; HypoM : hypomyélinisation ; oligoD : oligodendrocyte.

celui d'une paraplégie spastique (SPG2). On observe dans ces SPG2 une grande hétérogénéité intrafamiliale allant d'une paraplégie spastique isolée et modérée à des formes plus classiques de la maladie (spasticité sévère, nystagmus, syndrome cérébelleux et retard mental). Une atteinte du SNP a été décrite chez certains patients atteints de formes modérées [17]. Les femmes hétérozygotes sont habituellement asymptomatiques, mais certaines peuvent présenter à l'âge adulte des troubles lentement progressifs (spasticité, troubles sphinctériens et/ou cognitifs). De très rares cas de filles hétérozygotes avec une forme classique de la maladie dans l'enfance sont rapportés, certaines peuvent s'améliorer de façon spectaculaire avec l'âge [27].

Le diagnostic de cette LD, sans marqueur biochimique, repose, en association avec la clinique, sur l'électrophysiologie et l'IRM qui d'objectivent l'hypomyélinisation. Le profil des PE est en effet très évocateur associant, quel que soit l'âge, une onde I unique aux PEA, une latence de la P100 autour de 150 à 200 ms ou une absence de réponse aux PEV, et une absence des réponses centrales aux PES. Ces anomalies sont cependant moins sévères dans certaines formes SPG2. La TDM cérébrale ne permet pas de détecter l'anomalie de la SB, mais elle peut montrer une atrophie modérée. L'IRM cérébrale retrouve l'hypomyélinisation diffuse et massive sous la forme d'un hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR de l'ensemble de la SB, y compris les structures initialement myélinisées pendant la myélinisation normale (tronc cérébral, SB cérébelleuse, corps calleux et capsules internes). Les séquences pondérées en T1 montrent un isosignal ou un hyposignal modéré de la SB par rapport au cortex dans les régions totalement dépourvues de myéline et un hypersignal des structures partiellement myélinisées (structures initialement myélinisées). En d'autres termes, l'IRM cérébrale des formes classiques est identique à celle d'un nouveau-né ou d'un nourrisson dans les tous premiers mois de la vie (Figure 18-25). Ainsi, une IRM réalisée dans les premiers mois de vie peut être normale et il faudra attendre les IRM ultérieures, montrant l'absence de progrès de la myélinisation, pour que cet examen soit utile au diagnostic, alors que les

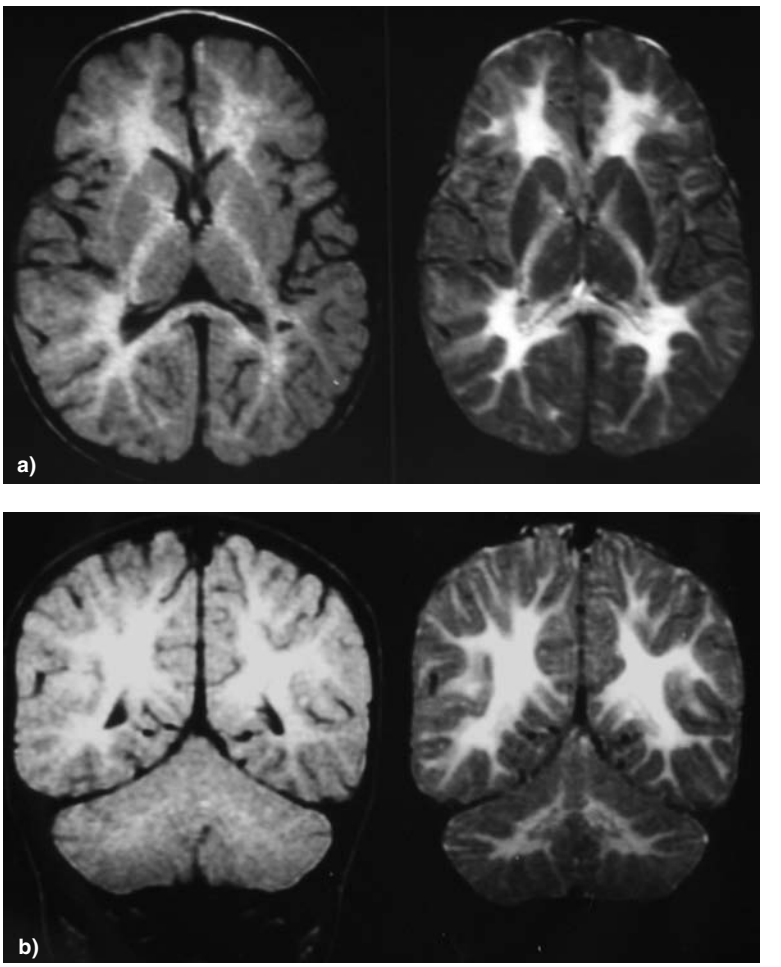


FIGURE 18-25. – Maladie de Pelizaeus-Merzbacher : hypomyélinisation massive et diffuse sur l'IRM cérébrale d'un enfant de 3 ans (densité de proton et T2).

PEA évoqueront le diagnostic dès la naissance. Dans les formes modérées et les formes SPG2, l'hypomyélinisation peut être moins sévère et diffuse [27].

La maladie de Pelizaeus-Merzbacher est liée à des mutations du gène *PLP1* (Xq22) qui code la protéolipoprotéine 1, protéine majoritaire de la myéline du SNC mais également présente dans le SNP [67]. Les mutations de *PLP1* sont responsables d'environ 80 p. 100 des LD hypomyélinisantes chez les garçons. Différentes mutations sont décrites : il s'agit dans deux tiers des cas de duplications responsables de formes classiques, de mutations entraînant une absence de protéine (délétions ou mutations nulles) responsables de phénotypes modérés ; de mutations faux sens responsables de formes sévères lorsqu'elles impliquent *PLP1* et son isoforme DM20, ou à l'inverse de formes modérées ou SPG2 lorsque DM20 est préservée [8, 27]. L'examen neuropathologique retrouve une absence de myéline dans les formes conatales et la préservation d'îlots de myéline périvasculaires dans les formes moins sévères, responsables d'un aspect tigré de la SB, alors que les axones sont préservés. On observe également une raréfaction des oligodendrocytes, une astrogliose et une atrophie cérébelleuse et cérébrale.

Leucodystrophie liée aux mutations de GJA12

On sait depuis longtemps que certains enfants ayant un tableau évocateur de maladie de Pelizaeus-Merzbacher n'ont pas de mutations de *PLP1* et que dans ce groupe d'enfants le sex-ratio est proche de 1.

Des mutations récessives de *GJA12* (1q41-q42) ont été décrites chez 8 p. 100 de ces patients (30 p. 100 des familles consanguines et 15 p. 100 des filles) [23, 56]. Ce gène code la connexine 47 dont l'expression est élevée dans les oligodendrocytes. Les connexines sont des protéines transmembranaires qui forment des jonctions serrées (*gap junctions*) qui sont des canaux intercellulaires permettant le passage d'ions et de petites molécules. Les mutations perturberaient les échanges entre les oligodendrocytes et les astrocytes.

Les premiers symptômes, semblables à ceux de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, sont notés dans la première année de vie. Un tiers des patients acquiert une marche autonome vers 2,5 ans et les fonctions cognitives sont relativement préservées. Si la sévérité initiale semble inférieure à celle des mutations *PLP1*, la dégradation est plus précoce et plus rapide (à partir de 4 à 6 ans), avec une perte de la marche dans la première décennie et ensuite une dégradation du langage. On observe également des crises épileptiques chez un tiers des patients, une atrophie optique parfois, alors que l'atteinte extrapyramidale est rare.

Une atteinte du SNP électrophysiologique très modérée a été rarement signalée [23], l'ensemble des PE est altéré mais moins sévèrement que dans les mutations de *PLP1*. L'IRM est similaire à celle des patients atteints de maladie de Pelizaeus-Merzbacher.

Un phénotype plus tardif et moins sévère a été décrit avec à l'IRM une hypomyélinisation prédominant au niveau des faisceaux corticospinaux et spinothalamiques dans le pont [46].

Leucodystrophie liée aux mutations de l'hyccine

Une nouvelle leucodystrophie hypomyélinique avec cataracte congénitale et atteinte du SNP, liée à des mutations récessives de l'hyccine codée par le gène *DRCTNNB1A* (7p15.3), a été décrite en 2006 [72]. La cataracte bilatérale peut parfois être juvénile [55].

Les premiers signes neurologiques sont détectés vers un an, sous la forme d'un retard des acquisitions. La majorité des patients acquiert une marche aidée, mais une détérioration survient ultérieurement avec un syndrome cérébelleux-pastique et une neuropathie sensitivomotrice myélinique. L'atteinte cognitive est modérée et les crises épileptiques rares. L'IRM met en évidence une hypomyélinisation prédominant en sus-tentoriel, avec parfois des anomalies de la SB périventriculaire plus marquées. Les biopsies de nerfs périphériques retrouvent une diminution de la densité des fibres myélinisées et parfois des gaines de myéline trop fines avec une anomalie de la compaction.

Leucodystrophie liée aux mutations Hsp60

Chez 10 enfants atteints d'une LD hypomyélinisante, issus d'une même famille consanguine, une mutation homozygote du gène *Hsp60* (2q33.1) a été rapportée. La symptomatologie est proche de celle des formes sévères de maladie de Pelizaeus-Merzbacher, aucun patient n'a acquis la tenue de tête et 5 sont décédés avant l'âge de 12 ans [36]. Il est important de signaler qu'une mutation dominante de *Hsp60* a été rapportée dans une famille de paraplégie spastique (SPG13).

Leucodystrophie avec hypomyélinisation, hypodontie et hypogonadisme hypogonadotrophique (syndrome 4H)

Le défaut moléculaire de cette nouvelle entité, de transmission autosomique récessive, demeure inconnu. Le développement initial semble normal avant l'apparition d'une ataxie dans la deuxième année [70]. Le diagnostic est évoqué devant une hypodontie associée à une petite taille et un hypogonadisme hypogonadotrophique. La déficience mentale est légère à modérée. Une détérioration lente apparaît avec le temps, parfois accéléré par des infections intercurrentes. La découverte d'une hypomyélinisation modérée et d'une atrophie cérébelleuse progressive complète le tableau. Des cas avec une ataxie plus tardive sont rapportés [53].

Leucodystrophie liée aux mutations MCT8

La description d'une hypomyélinisation du SNC chez certains patients atteints du syndrome d'Allan-Herndon-Dudley est récente, alors que ce syndrome liée à l'X et décrit depuis 1944 [25].

Ce syndrome est caractérisé par une hypotonie néonatale et une déficience mentale associées à une dysmorphie (visage allongé avec une étroitesse bitemporale, oreilles larges et simplifiées), une dysarthrie, une ataxie, des mouvements choréoathétosiques, une paraplégie

spastique et parfois une microcéphalie postnatale, une épilepsie, un nystagmus et un pectus excavatum. La sévérité du phénotype est variable.

Biologiquement il existe une élévation de la T3 associée à une T4 basse et une TSH normale ou modérément augmentée [13]. Des mutations d'un transporteur des hormones thyroïdiennes (MCT8), codé par le gène *SLC16A2* (Xq13.2) ont été identifiées [13]. L'IRM est proche de celles observées dans la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, cependant il semble exister chez ces patients une amélioration de la myélinisation au cours du temps contrastant avec l'absence d'amélioration clinique [25, 65]. Les PE semblent altérés de façon variable et dissociée. Le traitement par la T4 est inefficace et le phénotype serait lié à un déficit intraneuronal en T3, MCT8 ayant une expression neuronale.

Syndrome 18q-

La délétion du bras long du chromosome 18 est responsable d'une symptomatologie variable associant le plus souvent un retard mental, une petite taille, une microcéphalie, une dysmorphie (hypoplasie de l'étage moyen de la face), une atrésie ou une sténose des conduits auditifs externes avec une surdité [35]. L'IRM retrouve une hypomyélinisation s'améliorant au cours du temps, mais la quantité de myéline reste insuffisante pour l'âge. La délétion emporte le gène de la protéine basique de la myéline (MBP).

Autres leucodystrophies hypomyéliniques

Des anomalies de la myélinisation sont également décrites dans d'autres anomalies chromosomiques.

Une hypomyélinisation sévère du SNC et du SNP associée à un syndrome de Waardenburg-Hirshsprung a été rapportée exceptionnellement chez des patients ayant des mutations dominantes du gène *SOX10* (22q13), codant un facteur de transcription [26].

Une nouvelle entité, dont le défaut moléculaire est inconnu, a été décrite sous le nom de « leucodystrophie hypomyélinisante avec atrophie des noyaux gris et du cervelet » (H-ABC) [61]. Tous les cas rapportés sont sporadiques. Le développement initial est normal ou retardé, puis progressivement s'installent des mouvements anormaux (tremblement, choréoathétose, dystonie) et un syndrome cérébellospastique, parfois un nystagmus, une surdité ou des crises épileptiques. L'atteinte cognitive est variable. L'IRM met en évidence : 1) une hypomyélinisation avec au cours du temps une diminution de la myéline restante ; 2) une petite taille des putamens et de la tête des noyaux caudés contrastant avec la préservation des thalami et des globes pales ; 3) une atrophie cérébelleuse. La neuropathologie confirme l'atteinte myélinique et montre une dégénérescence des putamens, du cortex cérébelleux ainsi qu'une réaction microgliale.

Une hypomyélinisation associée à une chondrodysplasie métaphysaire liée à l'X a été décrite en 2006 dans une famille [44]. Une paraplégie spastique apparaît après l'âge l'acquisition de la marche, puis un tremblement, une ataxie et une atrophie optique. L'IRM évoque une maladie de Pelizaeus-Merzbacher, mais l'implication de *PLP1* a été exclue alors qu'une liaison au locus Xq25-q27 a été identifiée.

Leucoencéphalopathies avec calcifications cérébrales

Les syndromes d'Aicardi-Goutières et de Cockayne ont en commun l'atteinte myélinique et les calcifications qui seraient au moins en partie secondaires à une microangiopathie cérébrale [2, 7, 47]. L'atteinte cérébrale semble liée à un stress inflammatoire chronique dans ces deux entités.

Syndrome de Cockayne

Ce syndrome autosomique récessif appartient, comme le xeroderma pigmentosum et la trichothiodystrophie, au groupe des maladies liées à une anomalie de la réparation des acides nucléiques couplée à la transcription. Son incidence annuelle est proche de 1/200 000 dans les pays européens.

C'est une maladie multisystémique caractérisée par un retard staturo-pondéral, une microcéphalie, une dysmorphie faciale (faciès progéroïde, énophtalmie, oreilles larges, nez fin), un déficit intellectuel, un syndrome cérébellospastique. D'autres signes sont fréquemment associés : surdité de perception, cataracte, rétinopathie pigmentaire, neuropathie périphérique myélinique, photosensibilité, caries dentaires, anomalies du squelette, cheveux secs et fins, etc. Une lipoatrophie sous-cutanée est présente, responsable de l'aspect de vieillissement cutané prématuré [43]. Une HTA et une insuffisance rénale compliquent parfois l'évolution. Le spectre clinique est large. Dans le type I, le plus fréquent, les signes apparaissent après l'âge de 1 an et le décès survient entre 10 et 20 ans. Le type II, également appelé syndrome cérébro-oculo-facial (COFS) ou syndrome de Pena-Shokeir type II, constitue la forme prénatale caractérisée par une microcéphalie, une microphtalmie et une arthrogrypose congénitales. Le type III est le plus modéré et les patients atteignent l'âge adulte. Les patients atteints de syndrome de Cockayne n'ont pas de prédisposition aux cancers ni aux infections.

Il existe parfois une hyperprotéinorachie et des anomalies osseuses. L'électrophysiologie objective la neuropathie myélinique, la rétinopathie et la surdité éventuelles. La TDM cérébrale montre des calcifications dans les noyaux gris et dentelés et souvent une atrophie. L'IRM révèle une hypomyélinisation diffuse mais modérée de la SB, des séquences particulières (T2* et FLAIR*) sont nécessaires pour détecter les calcifications.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un défaut de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides couplée à la transcription sur les fibroblastes du patient après irradiation aux ultraviolets (mesure de la synthèse d'ARN). Ce test est nécessaire avant de rechercher des mutations au niveau des gènes *ERCC6* (codant la *group 6 excision-repair cross-complementing protein*) (10q11) et *ERCC8* (5q11). Aucune corrélation entre les trois types cliniques et les gènes impliqués n'a été établie. Le diagnostic prénatal est possible sur les amniocytes ou les villosités choriales (test aux ultraviolets ou étude moléculaire). L'examen neuropathologique montre une hypomyélinisation tigrée, des calcifications périvasculaires dans les putamens, les thalami et les

noyaux dentelés associées à des oblitérations des microvaisseaux ainsi que des signes en faveur d'une neuroinflammation [47].

Le diagnostic différentiel inclut principalement les maladies mitochondriales, le syndrome d'Aicardi-Goutières et certaines leucoencéphalopathies secondaires à une angiopathie.

La prise en charge des troubles neurologiques est symptomatique et doit être associée à une protection solaire et à l'appareillage auditif.

Une anomalie de la SB a également été rapportée dans la trichothiodystrophie, une autre maladie de la réparation des acides nucléiques couplée à la transcription, autosomique récessive et liée à des mutations d'*ERCC2* [9].

Syndrome d'Aicardi-Goutières

Décrit en 1984 [1], le syndrome d'Aicardi-Goutières est une encéphalopathie progressive, de transmission habituellement autosomique récessive, réalisant un tableau proche de celui des fœtopathies virales.

La maladie débute en général entre 3 et 7 mois, mais parfois dès la naissance. Les premiers signes sont des difficultés d'alimentation, une irritabilité, des secousses oculaires, un retard et/ou une régression psychomotrice [1, 48]. Les symptômes s'enrichissent en quelques mois avec apparition d'une microcéphalie, d'une spasticité et de mouvements dystoniques avant de se stabiliser. Une épilepsie est présente chez 53 p. 100 des patients. Des signes extraneurologiques sont parfois présents : thrombopénie, hépatosplénomégalie, cytolyse hépatique et épisodes fébriles inexpliqués (40 p. 100) suggérant à tort une infection [10, 11]. Des lésions cutanées des extrémités évoquant des engelures (*chilblain*) sont fréquentes (43 p. 100). L'évolution se fait vers un état grabataire et végétatif et aboutit au décès le plus souvent avant l'âge adulte. Des formes plus modérées ont été décrites, débutant après l'âge de 1 an, avec une préservation relative des fonctions cognitives et périmètre crânien normal. Il existe une variabilité phénotypique intrafamiliale.

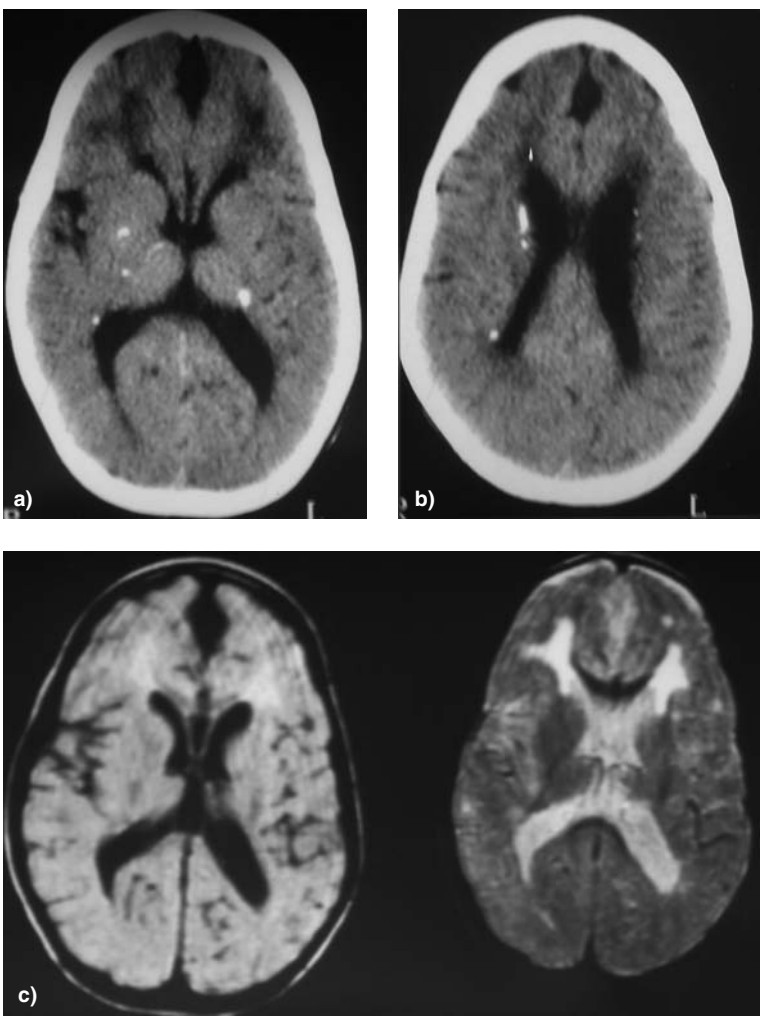


FIGURE 18-26. – Syndrome d'Aicardi-Goutières : calcifications visualisées par la TDM (**a** et **b**) et anomalies de SB sur la TDM (**a** et **b**) et sur l'IRM (**c**, densité de proton et T2).

L'élévation de l'IFN-α et une lymphocytose modérée dans le LCR sont très évocatrices du diagnostic, mais ces anomalies tendent à disparaître avec le temps [31]. Les calcifications des noyaux gris et dentelés, des thalami et de la SB sous-corticale et périventriculaire sont mise en évidence par la TDM ou les séquences T2* ou FLAIR* à l'IRM. Les anomalies de la SB sont le plus souvent diffuses, sus- et sous-tentorielles. L'aspect de la SB à l'IRM peut évoquer une hypomyélinisation, mais est souvent plus complexe avec l'association d'une hypo- et d'une démyélinisation, d'une gliose, de micro-infarctus et d'une atrophie (Figure 18-26).

En 2006 des mutations récessives dans 4 gènes ont été identifiées : l'un codant une 3'→ 5' exonucléase (*TREX1* en 3p21) et les 3 autres pour les sous-unités de la ribonucléase H2 (*RNASEH2A* en 19p13.13, *RNASEH2B* en 13q14.1 et *RNASEH2C* en 11q13.2) [10, 11]. Les mutations de *TREX1* (25 p. 100), *RNASEH2C* (14 p. 100) et *RNASEH2A* (4 p. 100) conduisent volontiers à un phénotype sévère tandis que les mutations de *RNASEH2B* (41 p. 100) sont plutôt responsables de formes modérées [48]. Une mutation dominante de novo de *TREX1* a également été décrite chez un enfant. Aucune mutation n'a été identifiée chez certains patients suggérant l'implication d'au moins un autre gène. La neuropathologie retrouve une démyélinisation hétérogène avec une astrogliose, des calcifications, mais également une microangiopathie avec des micro-infarctus ainsi que des signes inflammatoires [2]. Le déficit d'activité des nucléases TREX1 et ribonucléase H2 entraînerait la persistance et l'accumulation intracellulaire d'intermédiaires de la réplication mimant une infection virale qui seraient à l'origine d'une réponse inappropriée de l'immunité innée, avec une sécrétion d'IFN-α. Cette sécrétion d'IFN-α serait à l'origine de la microangiopathie cérébrale et des signes extraneurologiques.

Les principaux diagnostics différentiels sont les fœtopathies virales et les autres leucoencéphalopathies avec calcifications cérébrales.

Il est important de signaler que des mutations dominantes de *TREX1* ont été identifiées dans le lupus érythémateux disséminé et le lupus érythémateux de type « *chilblain lupus* », ainsi que dans une forme dominante de vasculopathie rétinienne avec leucoencéphalopathie et parfois une atteinte rénale (HERNS) [32, 49].

Autres leucoencéphalopathies avec calcifications

Une LD avec des lésions cavitaires des lobes temporaux responsables d'une encéphalopathie congénitale non progressive, avec fréquemment une microcéphalie, une surdité et une épilepsie, a été décrite [22]. Le diagnostic évoque une fœtopathie virale à CMV, d'autant que des calcifications sont parfois présentes, mais les sérologies virales négatives et une transmission autosomique récessive excluent ce diagnostic. Des mutations récessives de la ribonucléase T2 (*RNASET2* en 6q27) viennent d'être identifiées, rapprochant cette entité du syndrome d'Aicardi-Goutières, bien que l'IFN-α soit normal chez les rares patients testés [24].

D'autres leucoencéphalopathies avec calcifications secondaires à une angiopathie seront traitées plus loin dans ce chapitre.

Leucodystrophies avec mégalencéphalie

Maladie de Canavan ou dégénérescence spongieuse du névraxe

Cette leucodystrophie progressive, récessive autosomique, rapportée en 1931 par M. Canavan, a été reconnue comme une entité en 1949 par L. van Bogaert et I. Bertrand. Si cette maladie est présente dans toutes les ethnies, la majorité des patients sont d'origine juive ashkénaze, dans cette population à risque un programme de dépistage des hétérozygotes (1/40) est mise en place.

Classiquement on distingue trois formes cliniques, congénitale (20 p. 100), infantile (la plus fréquente) et juvénile (rare et débutant après l'âge de 5 ans), mais en fait il existe un large continuum allant des formes les plus sévères, congénitales voire prénatales, aux formes tardives avec survie à l'âge adulte [54]. Les troubles du contact visuel, les difficultés d'alimentation, l'irritabilité et l'hypotonie associés à un retard psychomoteur sont les premiers signes des formes infantiles, notés entre 3 et 6 mois. Une macrocéphalie progressive s'installant au cours de la première année est fréquente (90 p. 100). Une épilepsie est rapportée chez deux tiers des patients, débutant entre la naissance et 15 ans. Une alimentation par sonde nasogastrique ou par gastrostomie est souvent nécessaire en raison de troubles de la déglutition parfois accompagnés de vomissements. Un nystagmus et une atrophie optique sont également signalés. L'évolution est marquée par une régression psychomotrice avec une spasticité et des accès d'opisthotonos et aboutit le plus souvent à un décès précoce dans l'enfance. La TDM met en évidence une hypodensité de la SB. L'IRM retrouve habituellement une anomalie du signal de la SB massive sur les séquences pondérées en T1 et en T2 [6]. En sus-tentoriel, les anomalies prédominent en sous-cortical (fibres en U) et ont une extension centripète ; la SB a un aspect œdémateux initialement puis s'atrophie progressivement. La SB du tronc cérébral et du cervelet n'est pas épargnée. L'atteinte des globes pâles souvent associée à celle des thalamus est très évocatrice du diagnostic (Figure 18-27). Une hyperprotéinorachie peut être présente. Le diagnostic est porté sur l'élévation du N-acétylaspartate (NAA) dans les urines (50 fois la normale), le sérum et le LCR ou sur la SRM.

Certains patients ont un phénotype moins sévère avec des troubles moteurs et cognitifs modérés dans l'enfance, parfois sans macrocéphalie ni épilepsie, et une évolution prolongée. À l'IRM l'atteinte de la SB hémisphérique peut être minime, limitée aux fibres en U alors qu'il existe un hypersignal des noyaux caudés, des putamens, des thalamus, du tronc cérébral et des noyaux dentelés sur les séquences pondérées en T2, sans atrophie [71]. Leur taux de NAA dans les urines est moins élevé.

L'élévation du NAA permet d'éliminer d'autres LD avec mégalencéphalie (maladie d'Alexander, acidurie glutarique de type I, gangliosidoses à GM2, ou LD liées à *MLC1*).

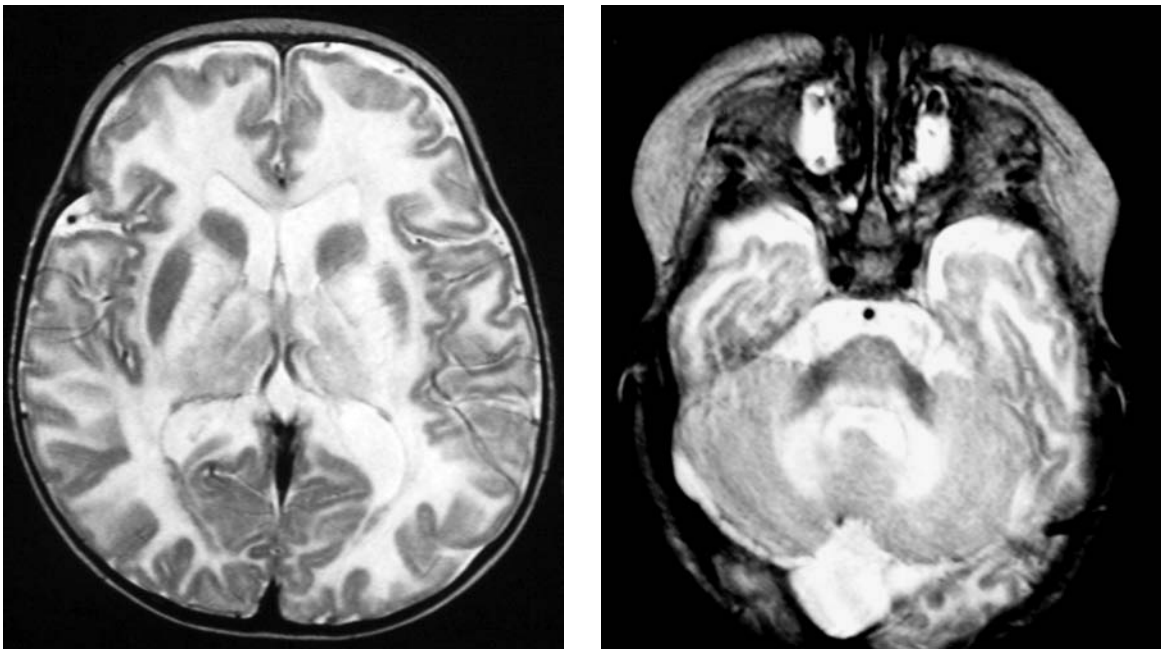


FIGURE 18-27. – Maladie de Canavan : aspect typique sur les séquences pondérées en T2.

Cette maladie est liée à un déficit en aspartoacylase, enzyme qui assure la conversion du NAA en aspartate et acide acétique [37]. Ce déficit peut être mis en évidence sur les fibroblastes des patients. Cette enzyme est codée par le gène *ASPA* (17pter-p13). Deux mutations (A854G et C693A) sont à l'origine de 97 p. 100 des cas observés chez les juifs ashkénazes. Le diagnostic prénatal repose sur la biologie moléculaire ou, lorsque la mutation n'est pas connue, sur le dosage du NAA dans le liquide amniotique. La neuropathologie est caractéristique : augmentation du poids et du volume cérébral, spongiose de la SB cérébrale et cérébelleuse (vacuoles intramyéliniques), raréfaction myélinique intense avec préservation des oligodendrocytes. Le lien entre l'accumulation de NAA dans le SNC et cette dégénérescence spongieuse de la myéline est encore mal connue. Mais on sait actuellement que le déficit en aspartoacylase, qui n'est exprimée dans le SNC que dans les oligodendrocytes, entraîne une accumulation de NAA responsable d'un œdème cérébral (osmolyte) et un déficit en acétate nécessaire à la synthèse des lipides myéliniques.

Actuellement le traitement reste symptomatique, mais différents essais de thérapeutiques sont en cours chez les patients (thérapie génique et traitement par lithium) [28]. Un essai chez l'animal suggère qu'un traitement par glycéryl triacétate pourrait également être utile [38].

Maladie d'Alexander

La maladie d'Alexander a été décrite en 1949, chez un jeune enfant, sur des critères neuropathologiques associant : 1) une prolifération puis une dégénérescence astrocytaires ; 2) un déficit myélinique ; 3) et la présence d'inclusions intra-astrocytaires appelées fibres de Rosenthal qui prédominent dans les régions sous-épendymaires, sous-piales et périvasculaires [39]. Différentes formes cliniques ont depuis été décrites dans cette maladie rare est habituellement sporadique.

La forme infantile débutant dans les 2 premières années est la plus fréquente et sévère. Un retard et/ou une régression des acquisitions psychomotrices sont remarqués le plus souvent vers 6 mois, associés à une macrocéphalie progressive, un syndrome cérébellospastique et des crises convulsives. Les crises sont souvent généralisées, initialement fébriles et volontiers prolongées. Une dégradation lente est observée avec parfois des épisodes d'aggravation avec vomissements évoquant une hypertension intracrânienne. À côté de ces formes classiques, certains cas infantiles se présentent pendant des années comme un retard mental fixé, la mégalencéphalie et l'épilepsie sont inconstantes, avant que ne survienne entre 6 et 10 ans une régression motrice et cognitive. La forme juvénile débute à l'âge scolaire par l'apparition d'une paraplégie spastique, d'une ataxie ou de signes bulbaires, l'atteinte cognitive est modérée. Les formes adultes sont assez proches des formes juvéniles mais l'atteinte cognitive est absente et les myoclonies du voile sont fréquentes.

S'il n'existe pas de marqueur biochimique, l'aspect neuroradiologie est très évocateur dans les formes infantiles [59]. La TDM et l'IRM retrouvent une mégalencéphalie ou plus rarement une hydrocéphalie, des anomalies de la substance blanche et un rehaussement par le produit de contraste de différentes structures. Les anomalies de la SB prédominent en frontal et sont parfois excavées, mais le tronc cérébral et le hile des noyaux dentelés sont souvent atteints. L'IRM peut également montrer un hypersignal T1 et un hyposignal T2 de la SB périventriculaire, ainsi qu'un hypersignal des noyaux gris et parfois des thalami. Dans les formes juvéniles et adultes les lésions sont moins évocatrices, les anomalies de la SB pouvant être plus discrètes,

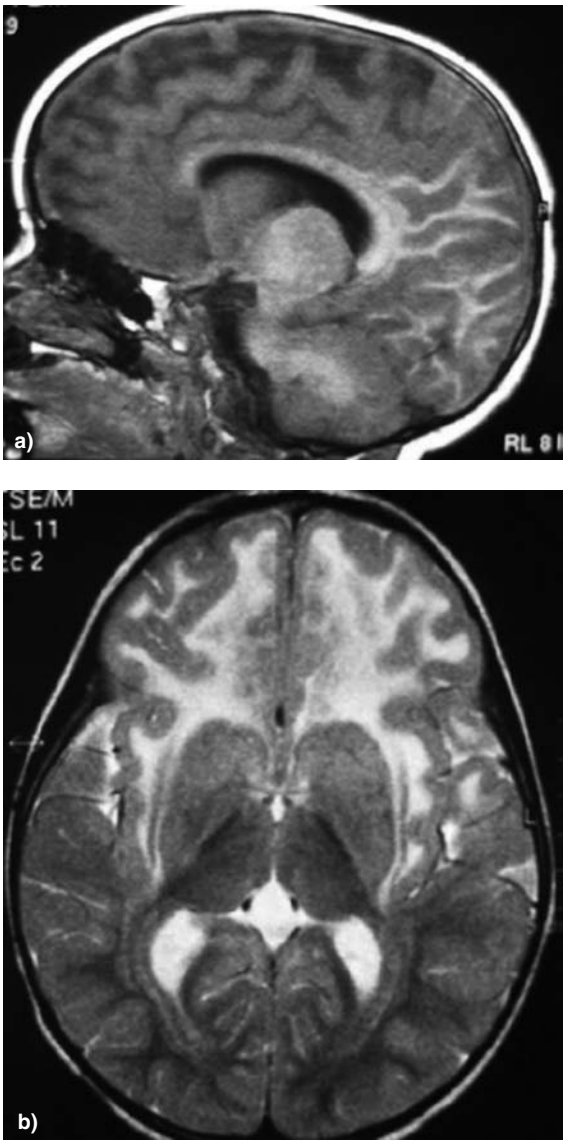


FIGURE 18-28. – Maladie d'Alexander : anomalie de signal de la SB prédominant en antérieur et apparaissant en hyposignal (**a**) et en hypersignal (**b**) sur les séquences pondérées en T1 et T2 respectivement, les noyaux gris apparaissent en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 (**b**).

prédominant dans la fosse postérieure, ou absentes ; l'atteinte des noyaux gris est inconstante, alors que l'atrophie de la fosse postérieure est fréquente (Figure 18-28) [42]. Des lésions tumorales prenant le contraste sont également décrites [40, 64].

Cette affection étant rare et habituellement sporadique, le gène a été identifié grâce à un modèle animal : la souris transgénique surexprimant la GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) et présentant une encéphalopathie précoce avec des fibres de Rosenthal. Depuis, de nombreuses mutations dominantes du gène *GFAP* (17q21) ont été identifiées chez les patients [4]. Ces mutations surviennent le plus souvent de novo, mais des formes familiales dominantes, le plus souvent adultes, sont décrites [42]. Dans les cas de mutations de novo (absente chez les parents), un diagnostic prénatal est proposé en raison du risque de mosaïcisme germinal. La GFAP est le filament intermédiaire majoritaire des astrocytes matures. Chez les patients mutés, l'accumulation de GFAP et de protéines du stress forme les fibres de Rosenthal et l'on observe un dysfonctionnement et une mort astrocytaire.

Le diagnostic fait discuter les autres LD avec mégalencéphalie et en l'absence de mégalencéphalie les causes de retard mental jusqu'à la réalisation de l'IRM. L'étude moléculaire permet d'éviter la biopsie cérébrale nécessaire au diagnostic jusqu'à récemment. Cependant, aucune mutation de la GFAP n'a été identifiée chez de rares patients ayant eu un diagnostic neuropathologique.

Le traitement reste symptomatique bien qu'actuellement différentes drogues soient testées in vitro ou chez des modèles animaux.

Leucoencéphalopathie avec mégalencéphalie et « kystes » sous-corticaux (MLC)

Si quelques cas ont été rapportés préalablement, c'est la description des lésions IRM qui a permis d'identifier cette entité, autosomique récessive, caractérisée par le contraste entre des signes cliniques modérées et une atteinte massive et en partie cavitaire de la SB à l'IRM dès le début de la maladie [18, 45, 57].

Dans la forme infantile, la plus fréquente, la symptomatologie s'installe lentement après un développement normal ou modérément retardé. Une mégalencéphalie apparaissant dans la première année est associée à une ataxie, puis un syndrome pyramidal. Une épilepsie est présente chez 50 p. 100 des patients. L'atteinte cognitive est souvent modérée et tardive. L'évolution est parfois émaillée par des épisodes de dégradation aiguë déclenchés par des traumatismes crâniens, des infections bénignes ou des crises épileptiques. Une perte de la marche dans l'enfance n'est pas exceptionnelle. Cependant des formes sévères avec un retard psychomoteur et une épilepsie dès la première année sont rapportées. À l'inverse, certains patients ne présente aucun trouble moteur ni cognitif jusqu'à l'âge adulte et dans ces cas la mégalencéphalie est inconstante.

La TDM retrouve une hypodensité massive de la SB sus-tentorielle. L'IRM cérébrale est très évocatrice : 1) la SB hémisphérique, massivement atteinte, a un aspect œdémateux refoulant le cortex et dépliant les sillons alors que le corps calleux, les capsules internes et le tronc cérébral sont relativement préservés ; 2) au sein de cette SB anormale il existe des lésions cavitaires ayant le même signal que le LCR sur toutes les séquences (FLAIR en particulier), de topographie sous-corticale et le plus souvent temporale (Figure 18-29). Une atrophie de la SB peut être présente tardivement. Cet aspect IRM conduit directement à l'étude moléculaire et permet d'éviter un bilan métabolique extensif inutile.

Cette entité est liée à des mutations du gène *MLC1* (22q13.33) [33]. De nombreuses mutations sont décrites à ce jour et on observe une grande variabilité phénotypique inter- et intrafamiliale. Cependant, chez 20 p. 100 des patients aucune mutation n'a été identifiée suggérant l'exis-

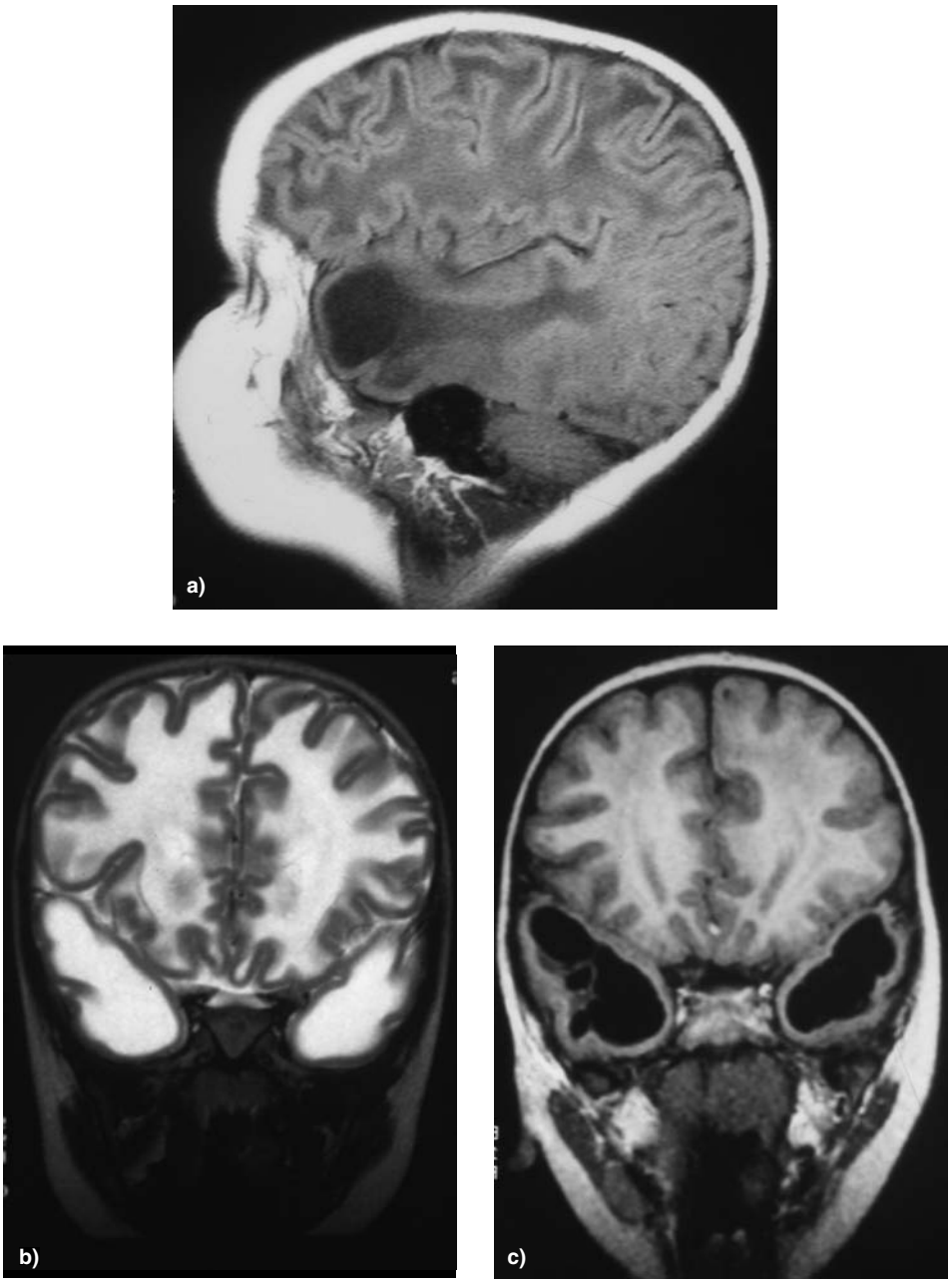


FIGURE 18-29. – MLC : IRM cérébrale d'un patient atteint de MLC âgé de 3 ans, la SB est massivement atteinte avec un aspect œdémateux, apparaissant en hyposignal (**a**) et en hypersignal (**b**) sur les séquences pondérées en T1 et T2 respectivement ; la séquence FLAIR permet de mettre en évidence les lésions cavitaires temporales (**c**).

tence d'au moins un autre gène [45]. La fonction exacte de la protéine MLC1 est inconnue, mais cette protéine transmembranaire est exprimée dans le SNC essentiellement au niveau des pieds astrocytaires, dans les régions périvasculaires, sous-piales et sous-épendymaires, suggérant un rôle au niveau de la barrière hématoencéphalique. De rares biopsies cérébrales ont permis de mettre en évidence un aspect spongiforme de la SB prédominant en sous-cortical et lié à la présence de vacuoles intra-myéliniques externes alors que les axones sont préservés.

L'aspect IRM permet d'éliminer les autres LD avec mégalencéphalies et le traitement reste symptomatique.

Autres LD progressives avec une IRM caractéristique

Syndrome CACH/VWM

Cette nouvelle LD individualisée sur des critères clinique et IRM, de transmission autosomique récessive, a été rapportée sous les noms de *myelinolysis centralis diffusa*

(MCD) en 1993, *childhood ataxia with central nervous system hypomyelination* (CACH) en 1994, puis *vanishing white matter syndrome* (VWM) en 1997 [20, 52, 58].

La forme infantile débute entre de 2 et 5 ans par un trouble de la marche après un développement initial normal ou presque normal. L'examen retrouve un syndrome cérébellospastique et des fonctions cognitives relativement préservées. L'évolution progressive est souvent perturbée par la survenue d'épisodes de décompensation brutale déclenchés par des traumatismes crâniens ou des infections virales bénignes. Ces épisodes aigus se traduisent par des troubles de la conscience, parfois un coma, des vomissements, des crises convulsives associés à une majoration des troubles moteurs et cognitifs. Certains patients peuvent débuter la maladie de cette façon brutale. Le décès survient le plus souvent dans l'enfance au cours de l'un de ces épisodes aigus ou après une dégradation progressive par dysfonction du tronc cérébral. L'identification du défaut moléculaire a permis d'élargir le spectre de la maladie. Il existe des formes congénitales avec un tableau évoquant une fœtopathie, l'atteinte du SNC est alors associée à une atteinte multiviscérale (RCIU, arthrogrypose, cataracte, glaucome, hypoplasie rénale, etc.) [63]. Les formes tardives débutant chez l'adolescent ou chez l'adulte ont une évolution plus lente. Une insuffisance ovarienne (retard pubertaire ou ménopause précoce) peut être associée aux signes neurologiques [15].

Il n'existe aucun marqueur biochimique mais l'IRM permet d'évoquer le diagnostic. Dans les formes infantiles, l'atteinte de la SB est massive avec toutefois une relative préservation des structures initialement myélinisées (corps calleux, capsules internes…) et un aspect œdémateux comme dans les MLC. En revanche, dans ce syndrome les zones de SB cavitaires sont périventriculaires et rapidement extensives au cours de l'évolution (Figure 18-30). Dans les formes tardives, l'atteinte de la SB est plus modérée, l'aspect œdémateux souvent absent et les zones cavitaires discrètes ou absentes au début des symptômes.

Cette entité est liée à des mutations récessives de l'une des cinq sous-unités du complexe d'initiation de la traduction, eIF2B. Des mutations sont identifiées chez les patients : 2 p. 100 dans *EIF2B1* (Chr. 12), 19 p. 100 dans *EIF2B2* (14q24), 4 p. 100 dans *EIF2B3* (1p34.1), 12 p. 100 dans *EIF2B4* (2p23.3) et 68 p. 100 dans *EIF2B5* (3q27) [16, 60]. Cependant aucune mutation n'est identifiée chez 10 à 20 p. 100 des patients. Du point de vue neuropathologique, il s'agit d'une leucodystrophie orthochromatique cavitaire avec augmentation du nombre des oligodendrocytes prenant parfois un aspect spumeux et contrastant avec la rareté des astrocytes [50]. Le complexe eIF2B est exprimé dans toutes les cellules de l'organisme, il permet de diminuer la synthèse protéique en cas de stress cellulaire, pour éviter la synthèse de protéines dénaturées. Les mutations du facteur eIF2B entraveraient ce mécanisme protecteur et aboutiraient à l'accumulation de protéines dénaturées perpétuant le stress cellulaire. D'autre part, eIF2B semble nécessaire au développement de la lignée astrocytaire.

Le diagnostic différentiel est celui des LD progressives, telles que la LD métachromatique. Les épisodes aigus de décompensation conduisent à discuter une urgence neurochirurgicale, une encéphalite aiguë ou une décompensation métabolique. Mais la présence de lésions cavitaires précoces et périventriculaires à l'IRM oriente le diagnostic.

Il n'existe pas de traitement spécifique. Il semble cependant utile d'essayer d'éviter ou de limiter les situations de « stress cellulaire ». Les corticoïdes se sont avérés parfois utiles lors des épisodes aigus.

Leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière et élévation des lactates (LBSL)

C'est un aspect très spécifique des lésions à l'IRM qui a permis d'identifier cette nouvelle entité en 2003 [62]. Les lésions visualisées à l'IRM n'atteignent que la SB, mais leur caractère fasciculaire et très sélectif est inhabituel dans les LD et suggère plutôt une atteinte primitivement axonale, ce qui explique l'utilisation du terme de leucoencéphalopathie.

Les symptômes s'installent progressivement de l'enfance à l'âge adulte (de 3 à 23 ans). Il s'agit initialement d'un tremblement et/ou d'un trouble de la marche. L'examen retrouve un trouble de la sensibilité profonde, des signes cérébelleux et pyramidaux. Un déclin cognitif modéré, des crises épileptiques et une névralgie du trijumeau sont également rapportés. L'évolution est très lentement progressive avec parfois des aggravations lors d'épisodes fébriles ou de traumatismes crâniens.

Les explorations biochimiques sont normales. Les PES sont altérés et des anomalies modérées des VCN sont parfois rapportées [34]. L'IRM met en évidence des anomalies hétérogènes de la SB hémisphérique et surtout une atteinte très sélective, fasciculaire au niveau de la fosse postérieure et de la moelle atteignant les faisceaux pyramidaux et sensitifs, les connexions cérébelleuses, mais aussi les trijumeaux (Figure 18-31). La SRM retrouve une élévation des lactates au niveau de la SB anormale, mais celle-ci est inconstante [29]. L'aspect très caractéristique de l'IRM permet aisément le diagnostic, parfois même chez des patients asymptomatiques [34].

Cette maladie de transmission autosomique récessive est due à des mutations du gène *DARS2* (1q25.1) qui code une aspartyl-t-RNA synthétase mitochondriale [51].

LD avec anomalies du métabolisme

La plupart des LD liées à une anomalie métabolique sont traitées dans d'autres chapitres et la maladie de Canavan est traitée page 612, seules deux d'entre elles seront présentées ici.

Syndrome de Sjögren-Larsson

Cette maladie neurocutanée de transmission autosomique récessive, due à une anomalie du métabolisme des lipides, est rare (prévalence estimée à 1/250 000). Elle est caractérisée par une ichthyose congénitale, un déficit intellectuel et une spasticité dès la petite enfance. L'ichthyose généralisée est présente dès la naissance, prédominant au niveau des zones de flexion, de la nuque, du tronc et des extrémités. Le prurit est très fréquent. À la naissance une érythrodermie transitoire est souvent associée. Un retard psychomoteur est souvent noté dès la première année et

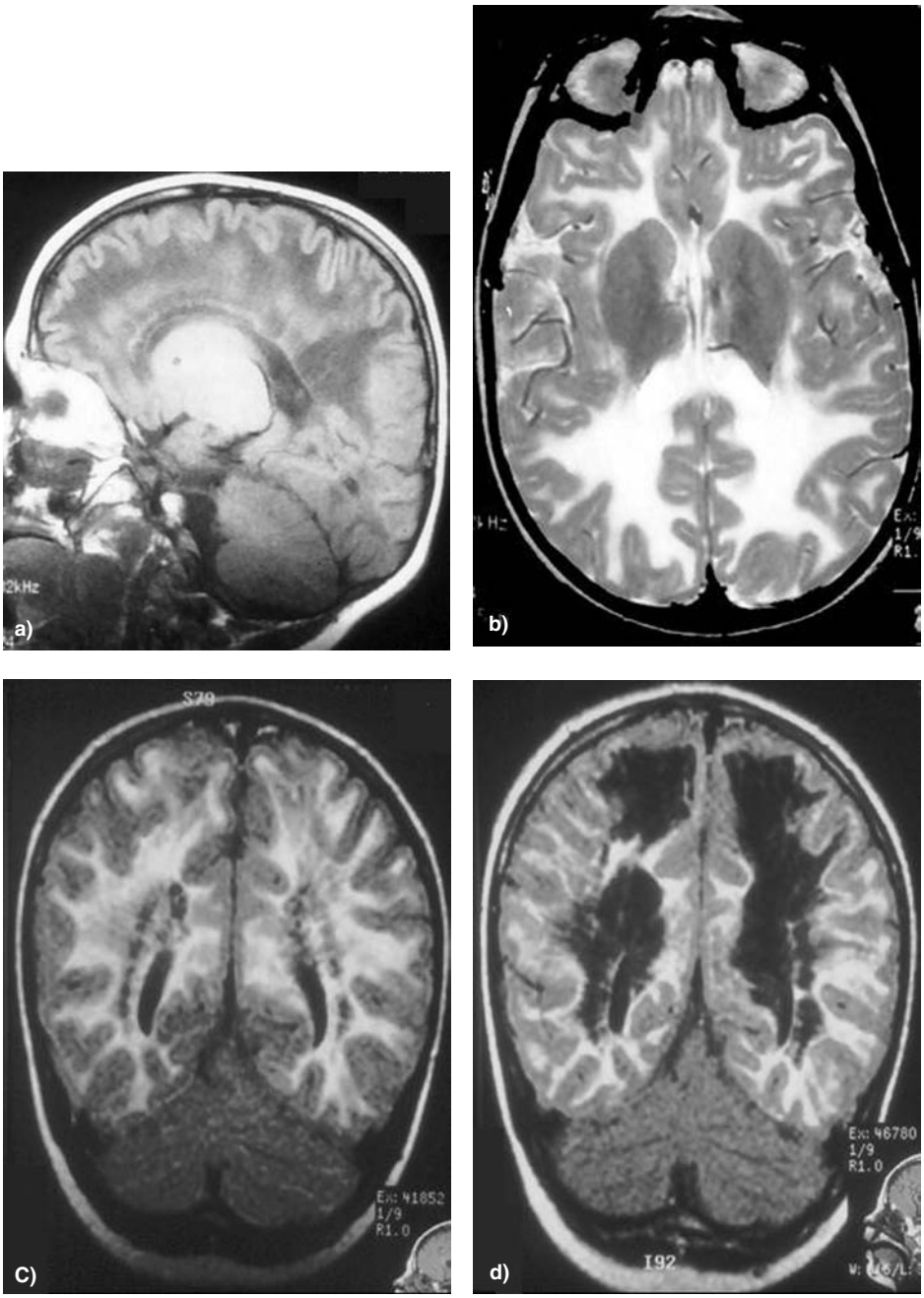


FIGURE 18-30. – Syndrome CACH/VWM : IRM cérébrale d'un patient âgé de 2 ans (**a**, **b**, **c**) et 3 ans (**d**). La SB est diffusément atteinte mais les capsules internes sont préservées. Elle apparaît en hyposignal sur les séquences pondérées en T1 (**a**) et en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 (**b**). Les séquences FLAIR mettent en évidence une cavitation extensive de la SB périventriculaire (**c** et **d**).

l'examen retrouve une paraplégie ou plus rarement une tétraplégie spastique. Le déficit intellectuel est modéré à sévère mais peut être discret. Des crises épileptiques sont fréquentes ainsi qu'une photophobie et un retard statural. Le fond d'œil retrouve fréquemment une dystrophie maculaire (inclusions cristallines). Les signes neurologiques n'évoluent plus après la puberté et les patients atteignent l'âge adulte.

L'IRM met en évidence un retard de myélinisation (fibres en U) et chez certains patients des anomalies de signal de la SB périventriculaire qui ne semblent pas évolutives. La SRM retrouve un pic anormal (1,3 ppm) qui reflèterait l'accumulation de lipides [69].

Cette entité est due à des mutations du gène *ALDH3A2* (17p11.2) codant la *fatty aldehyde dehydrogenase* (FALDH), une enzyme nécessaire à l'oxydation des alcools

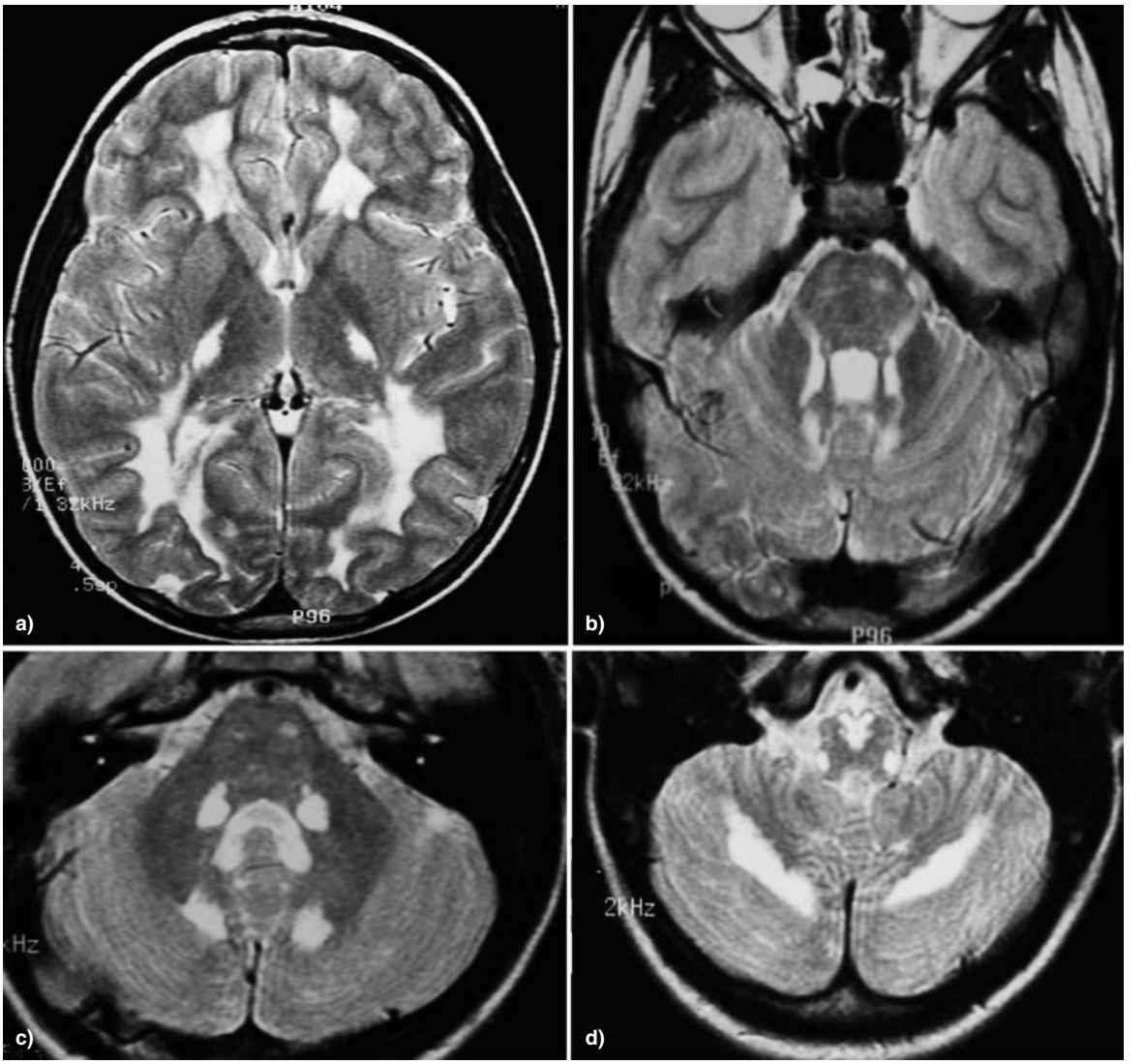


FIGURE 18-31. – LBSL : séquences pondérées en T2 d'un patient de 11 ans atteint d'une LBSL mettant en évidence l'atteinte sélective et fasciculaire.

gras en acides gras [12]. Le diagnostic repose, avant l'étude moléculaire, sur la mesure de l'activité enzymatique de FALDH dans les fibroblastes en culture.

La prise en charge neurologique reste symptomatique. L'ichtyose requiert un traitement dermatologique. Un régime enrichi en acides gras à chaînes moyennes a été testé sans beaucoup d'efficacité. Un inhibiteur de la synthèse des leucotriènes, le zyleuton, semble avoir une efficacité notamment sur le prurit [68].

Xanthomatose cérébrotendineuse

Cette maladie autosomique récessive, rare (prévalence 1-9/1 000 000) est liée à une surcharge lipidique.

La symptomatologie progressive peut débuter par un retard mental chez le jeune enfant, une cataracte juvénile et/ou une diarrhée chronique. À l'âge scolaire des crises épileptiques peuvent survenir, puis après la puberté apparaissent des xanthomes notamment au niveau des tendons d'Achille et des troubles psychiatriques. À l'âge adulte on observe une atteinte pyramidale et cérébelleuse, une neuropathie axonale sentivomotrice, une dégradation cognitive, des crises épileptiques et plus rarement une athérosclérose précoce, une ostéoporose [3, 66]. La cataracte bilatérale est présente chez 90 p. 100 des patients.

L'IRM est très évocatrice lorsqu'elle retrouve un hypersignal des noyaux dentelés. Elle peut également mettre en évidence des anomalies de signal de la SB plus diffuses et une atrophie cérébrale, cérébelleuse et de la moelle épinière. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une élévation du cholestanol plasmatique.

Cette maladie est en effet liée à un déficit en stérol 27-hydroxylase mitochondriale, codée par le gène *CYP27A1* (2q33-qter), nécessaire à la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol. Ce déficit conduit à l'accumulation du cholestanol et du cholestérol dans les tissus, en particulier le SNC, le cristallin et les tendons.

Un traitement associant l'acide chénodésoxycholique à un inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase, diminuant respectivement la synthèse du cholestanol et du cholestérol, permettrait de prévenir, de stopper voire de réduire les signes neurologiques [3].

Leucoencéphalopathies d'origine vasculaire

L'atteinte de la SB dans les vasculopathies cérébrales est bien connue, comme par exemple dans la maladie de Fabry, cependant il ne s'agit pas de LD puisque l'atteinte myélinique est secondaire. À l'IRM l'utilisation de multiples séquences est utile : les séquences pondérées en T1 peuvent montrer des hémorragies récentes ; les séquences FLAIR sont particulièrement utiles pour distinguer une démyélinisation ou une gliose (en hypersignal), des lésions cavitaires (en hyposignal) ; la diffusion permet de détecter des lésions ischémiques récentes ; et les séquences en T2* et FLAIR* permettent d'identifier des dépôts d'hémosidérine et des calcifications.

Le *syndrome de CADASIL* est la mieux connue de ces artériopathies avec leucoencéphalopathie, elle est liée à des mutations dominantes de *NOTCH3* mais débute à l'âge adulte (après 30 ans) [14]. Le *syndrome de CARASIL* est une entité proche de la précédente mais elle s'en différencie par sa transmission récessive et l'existence de signes extraneurologiques (alopécie et spondylose). Elle peut débuter dès 14 ans et tous les patients décrits à ce jour sont japonais. Ce syndrome est lié à des mutations du gène *HTRA1* [21].

Des *mutations dominantes de COL4A1* (13q34), codant la chaîne alpha-1 du collagène de type IV, ont été identifiées récemment dans des formes familiales d'angiopathie cérébrorétinienne pouvant s'exprimer de l'âge fœtal à l'âge adulte. Initialement décrites dans des familles de porencéphalies [19], le spectre clinique de ces mutations s'élargit. Il peut associer des hémorragies cérébrales, une leucoencéphalopathie progressive, des anomalies développementales du segment antérieur de l'œil (syndrome d'Axenfeld-Rieger), des tortuosités des artérioles rétiniennes avec des hémorragies, des hématuries, des kystes rénaux bilatéraux, des anévrysmes carotidiens, des crampes musculaires avec élévation des CPK, un syndrome de Raynaud [41]. L'IRM cérébrale peut montrer des porencéphalies, des hémorragies récentes ou anciennes, des anomalies de la SB et un élargissement des espaces de Virchow-Robin. Le risque hémorragique conduit à la mise en place de mesures préventives chez les patients : éviter les efforts physiques sportifs, les traumatismes crâniens, l'usage des anticoagulants au long cours, et en cas de grossesse une surveillance étroite et un accouchement par césarienne en l'absence de diagnostic anténatal.

Une autre *microangiopathie cérébrorétinienne avec kystes et calcifications* (syndrome COATS plus ou *leukoencephalopathy, brain calcifications and cyts*, LCC), de transmission autosomique récessives, a été décrite [5, 30]. Elle débute souvent par une vasculopathie exsudative de la rétine avec des hémorragies du vitré conduisant à une cécité, puis surviennent une ataxie, une atteinte extrapyramidale et parfois des crises épileptiques. Un déclin cognitif est fréquent. Il existe également une atteinte multisystémique pouvant associer : une hypotrophie néo- ou postnatale, des cheveux épars, une dysplasie unguéale, une atteinte de la moelle osseuse, une ostéopénie et une sclérose avec une prédisposition aux fractures, des saignements rectaux avec des télangiectasies, des varices œsophagiennes avec hypertension portale. Les calcifications cérébrales apparaissent progressivement au niveau des noyaux gris centraux, du noyau dentelé du tronc cérébral et de la SB. L'IRM retrouve des anomalies de la SB progressives. Au cours de l'évolution des kystes peuvent apparaître. Les biopsies cérébrales retrouvent les calcifications, des anomalies des petits vaisseaux qui sont tortueux et ont des parois épaisses et hyalinisées et des fibres de Rosenthal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ann Neurol, 1984, *15* : 49-54.
2. Barth PG. The neuropathology of Aicardi-Goutières syndrome. Eur J Paediatr Neurol, 2002, *6* : A27-31.
3. Berginer VM, Gross B, Morad K et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts : think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics, 2009, *123* : 143-1437.
4. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. Nat Genet, 2001, *27* : 117-120.
5. Briggs TA, Abdel-Salam GM, Balicki M et al. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC). Am J Med Genet A, 2008, *146A* : 182-190.
6. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. Canavan disease : CT and MR imaging of the brain. AJNR Am J Neuroradiol, 1990, *11* : 805-810.
7. Brooks PJ, Cheng TF, Cooper L. Do all of the neurologic diseases in patients with DNA repair gene mutations result from the accumulation of DNA damage ? DNA Repair (Amst), 2008, *7* : 834-848.
8. Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Mimault C et al. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. Eur J Hum Genet, 2000, *8* : 837-845.
9. Chen E, Cleaver JE, Weber CA et al. Trichothiodystrophy : clinical spectrum, central nervous system imaging, and biochemical characterization of two siblings. J Invest Dermatol, 1994, *103* : 154S-158S.
10. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet, 2006, *38* : 910-916.
11. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. Nat Genet, 2006, *38* : 917-920.
12. De Laurenzi V, Rogers GR, Hamrock DJ et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. Nat Genet, 1996, *12* : 52-57.
13. Dumitrescu AM, Liao X-H, Best TB et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. Am J Hum Genet, 2004, *74* : 168-175.
14. Federico A, Bianchi S, Dotti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. Neurol Sci, 2005, *26* : 117-124.
15. Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. Am J Hum Genet, 2003, 7 2 : 1544-1550.
16. Fogli A, Schiffmann R, Bertini E et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. Neurology, 2004, *62* : 1509-1517.

17. Garbern JY, Cambi F, Lewis R et al. Peripheral neuropathy caused by proteolipid protein gene mutations. Ann N Y Acad Sci, 1999, *883* : 351-365.
18. Gorospe JR, Singhal BS, Kainu T et al. Indian Agarwal megalencephalic leukodystrophy with cysts is caused by a common. MLC1 mutation. Neurology, 2004, *62* : 878-882.
19. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. Science, 2005, *308* : 1167-1171.
20. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B et al. Diffuse white matter disease in three children : an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. Neuropediatrics, 1993, *24* : 244-248.
21. Hara K, Shiga A, Fukutake T et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. N Engl J Med, 2009, *360* : 1729-1739.
22. Henneke M, Preuss N, Engelbrecht V et al. Cystic leukoencephalopathy without megalencephaly : a distinct disease entity in 15 children. Neurology, 2005, *64* : 1411-1416.
23. Henneke M, Combes P, Diekmann S et al. GJA12 mutations are a rare cause of Pelizaeus-Merzbacher-like disease. Neurology, 2008, *70* : 748-754.
24. Henneke M, Diekmann S, Ohlenbusch A et al. RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection. Nat Genet, 2009, *41* : 773-775.
25. Holden KR, Zuñiga OF, May MM et al. X-linked MCT8 gene mutations : characterization of the pediatric neurologic phenotype. J Child Neurol, 2005, *20* : 852-857.
26. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease : phenotypes linked by SOX10 mutation. Ann Neurol, 2002, *52* : 836-842.
27. Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders : Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. Neurogenetics, 2005, *6* : 1-16.
28. Janson CG, Assadi M, Francis J et al. Lithium citrate for Canavan disease. Pediatr Neurol, 2005, *33* : 235-243.
29. Labauge P, Roullet E, Boespflug-Tanguy O et al. Familial, adult onset form of leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement : inconstant high brain lactate and very slow disease progression. Eur Neurol, 2007, *58* : 59-61.
30. Labrune P, Lacroix C, Goutières F et al. Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts : a new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy. Neurology, 1996, *46* : 1297-1301.
31. Lebon P, Badoual J, Ponsot G et al. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. J Neurol Sci, 1988, *84* : 201-208.
32. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. Nat Genet, 2007, *39* : 1065-1067.
33. Leegwater PA, Yuan BQ, van der Steen J et al. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Am J Hum Genet, 2001, *68* : 831-838.
34. Linnankivi T, Lundbom N, Autti T et al. Five new cases of a recently described leukoencephalopathy with high brain lactate. Neurology, 2004, *63* : 688-692.
35. Linnankivi T, Tienari P, Somer M et al. 18q deletions : clinical, molecular, and brain MRI findings of 14 individuals. Am J Med Genet A, 2006, *140* : 331-339.
36. Magen D, Georgopoulos C, Bross P et al. Mitochondrial hsp60 chaperonopathy causes an autosomal-recessive neurodegenerative disorder linked to brain hypomyelination and leukodystrophy. Am J Hum Genet, 2008, *83* : 30-42.
37. Matalon R, Michals K, Sebesta D et al. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. Am J Med Genet, 1988, *29* : 463-471.
38. Mathew R, Arun P, Madhavarao CN et al. Progress toward acetate supplementation therapy for Canavan disease : glyceryl triacetate administration increases acetate, but not N-acetylaspartate, levels in brain. J Pharmacol Exp Ther, 2005, *315* : 297-303.
39. Mignot C, Boespflug-Tanguy O, Gelot A et al. Alexander disease : putative mechanisms of an astrocytic encephalopathy. Cell Mol Life Sci, 2004, *61* : 369-385.
40. Mignot C, Desguerre I, Burglen L et al. Tumor-like enlargement of the optic chiasm in an infant with Alexander disease. Brain Dev, 2009, *31* : 244-247.
41. Mine M, Tournier-Lasserve E. Intracerebral hemorrhage and COL4A1 mutations, from preterm infants to adult patients. Ann Neurol, 2009, *65* : 1-2.
42. Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y et al. Identification of GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease. Ann Neurol, 2002, *52* : 779-785.
43. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome : review of 140 cases. Am J Med Genet, 1992, *42* : 68-84.
44. Neubauer BA, Stefanova I, Hübner CA et al. A new type of leukoencephalopathy with metaphyseal chondrodysplasia maps to Xq25-q27. Neurology, 2006, *67* : 587-591.
45. Patrono C, Di Giacinto G, Eymard-Pierre E et al. Genetic heterogeneity of megalencephalic leukoencephalopathy and subcortical cysts. Neurology, 2003, *61* : 534-537.
46. Orthmann-Murphy JL, Salsano E, Abrams CK et al. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. Brain, 2009, *32* : 426-438.
47. Rapin I, Weidenheim K, Lindenbaum Y et al. Cockayne syndrome in adults : review with clinical and pathologic study of a new case. J Child Neurol, 2006, *21* : 991-1006.
48. Rice G, Patrick T, Parmar R et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. Am J Hum Genet, 2007, *81* : 713-725.
49. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. Nat Genet, 2007, *39* : 1068-1070.
50. Rodriguez D, Gelot A, della Gaspera B et al. Increased density of oligodendrocytes in childhood ataxia with diffuse central hypomyelination (CACH) syndrome : neuropathological and biochemical study of two cases. Acta Neuropathol (Berl), 1999, *97* : 469-480.
51. Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. Nat Genet, 2007, *39* : 534-539.
52. Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. Ann Neurol, 1994, *35* : 331-340.
53. Timmons M, Tsokos M, Asab MA et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. Neurology, 2006, *67* : 2066-2069.
54. Traeger EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. Pediatr Neurol, 1998, *18* : 207-212.
55. Ugur SA, Tolun A. A deletion in DRCTNNB1A associated with hypomyelination and juvenile onset cataract. Eur J Hum Genet, 2008, *16* : 261-264.
56. Uhlenberg B, Schuelke M, Rüschendorf F et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. Am J Hum Genet, 2004, *75* : 251-260.
57. van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H et al. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. Ann Neurol, 1995, *37* : 324-334.
58. van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. Neurology, 1997, *48* : 845-855.
59. van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN et al. Alexander disease : diagnosis with MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, *22* : 541-552.
60. van Der Knaap MS, Leegwater PA, Konst AA et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. Ann Neurol, 2002, *51* : 264-270.
61. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, *23* : 1466-1474.

62. VAN DER KNAAP MS, VAN DER VOORN P, BARKHOF F et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. Ann Neurol, 2003, *53* : 252-258.
63. VAN DER KNAAP MS, VAN BERKEL CG, HERMS J et al. eIF2B-related disorders : antenatal onset and involvement of multiple organs. Am J Hum Genet, 2003, *73* : 1199-1207.
64. VAN DER KNAAP MS, SALOMONS GS, LI R et al. Unusual variants of Alexander's disease. Ann Neurol, 2005, *57* : 327-338.
65. VAURS-BARRIÈRE C, DEVILLE M, SARRET C et al. Pelizaeus-Merzbacher-Like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. Ann Neurol, 2009, *65* : 114-118.
66. VERRIPS A, HOEFSLOOT LH, STEENBERGEN GC et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Brain, 2000, *123* : 908-919.
67. WILLARD HF, RIORDAN JR. Assignment of the gene for myelin proteolipid protein to the X chromosome : implications for X-linked myelin disorders. Science, 1985, *230* : 940-942.
68. WILLEMSEN MA, LUTT MA, STEIJLEN PM et al. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjögren-Larsson syndrome. Eur J Pediatr, 2001, *160* : 711-717.
69. WILLEMSEN MA, VAN DER GRAAF M, VAN DER KNAAP MS et al. MR imaging and proton MR spectroscopic studies in Sjögren-Larsson syndrome : characterization of the leukoencephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, *25* : 649-657.
70. WOLF NI, HARTING I, BOLTSHAUSER E et al. Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. Neurology, 2005, *64* : 1461-1464.
71. ZAFEIRIOU DI, KLEIJER WJ, MAROUPOULOS G et al. Protracted course of N-acetylaspartic aciduria in two non-Jewish siblings : identical clinical and magnetic resonance imaging findings. Brain Dev, 1999, *21* : 205-208.
72. ZARA F, BIANCHERI R, BRUNO C et al. Deficiency of hyccin, a newly identified membrane protein, causes hypomyelination and congenital cataract. Nat Genet, 2006, *38* : 1111-1113.

MALADIE DE MENKES

G. PONSOT

La maladie de Menkes est une affection récessive liée à l'X due à une anomalie du système transporteur du cuivre aboutissant à un déficit généralisé du cuivre dans l'organisme. Il s'agit d'une maladie très sévère dont les symptômes commencent dans les deux à trois premiers mois de la vie marqués par une hypotonie axiale, une perte de contact, des crises épileptiques quasi constantes, réfractaires, conduisant à une dégradation psychomotrice rapide et au décès de ces enfants dans les trois premières années.

Génétique. Pathogénie [1, 4, 7]

La maladie de Menkes est due à des mutations du gène *MNK* localisé en Xq13.3 qui code le système transporteur du cuivre P (1B) de type ATPase ATP7A. Ce trouble de transport du cuivre affecte de nombreux tissus. Il est responsable d'un défaut d'absorption intestinale du cuivre et d'une accumulation du cuivre sous sa forme non toxique dans tous les tissus de l'organisme.

Tous les symptômes de cette maladie, neurologiques et extraneurologiques, sont la conséquence d'une part du déficit d'activité des nombreuses enzymes cuivre-dépendantes, et d'autre part du défaut de contrôle de l'homéostasie intracellulaire du cuivre. Les lésions neuronales sont dues à une nécrose ischémique et à un déficit des activités du cytochrome c-oxydase et de la dopamine β-hydroxylase.

Son incidence serait de 1/250 000 naissances d'après l'étude européenne de Tonnesen [6].

Neuropathologie [5]

Dans le système nerveux il y a une destruction neuronale diffuse au niveau du cortex et du cervelet, associée à une gliose et à une démyélinisation. L'atteinte cérébelleuse est très sévère, les cellules de Purkinje restantes montrent une prolifération dendritique inhabituelle avec un aspect en saule pleureur caractéristique. L'étude en microscopie électronique du cerveau met en évidence une désorganisation des mitochondries, retrouvée aussi au niveau du muscle avec présence de *ragged-red fibers*.

Clinique [3]

Les garçons atteints naissent assez souvent prématurés sans anomalies décelables. Les symptômes débutent dans les trois premiers mois par une hypotonie axiale marquée, une modification du contact, des crises épileptiques constantes, fréquentes, réfractaires, généralisées ou focales à caractère myoclonique conduisant à une régression psychomotrice sévère. L'évolution est émaillée d'épisodes d'hypothermie à rechute et d'une grande susceptibilité aux infections. L'anomalie très caractéristique de cette affection est l'atteinte des cheveux et des sourcils. Les cheveux sont décolorés, grisâtres, rares et cassants avec des zones d'alopécie au niveau des tempes et de l'occiput. En microscopie optique les cheveux ont un aspect enroulé en spiral, en «*pili torti*». L'aspect du visage est évocateur : il est joufflu, les lèvres et les joues sont tombantes, les sourcils absents. Ces enfants décèdent dans les trois premières années sans aucun contact, avec une hypotonie axiale majeure et une spasticité très marquée des membres inférieurs.

Le scanner et l'IRM montrent une atrophie corticale et cérébelleuse associée à des zones d'hypodensité corticale. Les collections sous-durales sont fréquentes. Les radios osseuses révèlent une ostéoporose, la persistance des os wormiens et des spicules métaphysaires. L'association de ces signes osseux à un hématome sous-dural peut faire évoquer à tort le syndrome des enfants secoués.

Les artériographies montrent une tortuosité des artères avec des variations de calibre, des dilatations et des rétrécissements localisés.

Biologie [3]

L'effondrement du cuivre et de la céruléoplasmine plasmatique confirme le diagnostic. Les anomalies de captation du cuivre peuvent être démontrées sur culture de fibroblastes. La biologie moléculaire affirme le diagnostic mais les mutations sont difficiles à mettre en évidence car elles sont très nombreuses et le gène est très grand (150 kb). En cas de nouvelle grossesse, le diagnostic anténatal est possible.

Traitement

Le traitement par l'histidinate de cuivre injectable (une perfusion par jour) a une efficacité très relative, voire aucune, en particulier sur l'atteinte neurologique. Toutefois pour certains auteurs [3] un traitement débuté tôt (2 à 3 premières semaines de vie) après un dépistage précoce

(sur le dosage de la dopamine β-hydroxylase) diminuerait voire éviterait les complications neurologiques, en particulier chez les enfants qui ont une activité résiduelle de leur système transporteur du cuivre ATPase.

Formes cliniques [2]

Variante modérée de la maladie de Menkes

Dans les quelques cas décrits les enfants présentent une déficience intellectuelle modérée assez souvent associée à une ataxie, avec les modifications typiques des cheveux et du visage.

Syndrome d'Ehlers-Danlos de type IX ou syndrome des exostoses occipitales (occipital horn syndrome)

Ces patients présentent des anomalies diffuses du tissu conjonctif avec des hernies inguinales, des diverticules vésicaux, une hyperlaxité cutanée et des anomalies osseuses. Les calcifications au niveau de l'attache occipitale des muscles paraspinaux sont caractéristiques.

La variante dite modérée de la maladie de Menkes et le syndrome des exostoses occipitales sont dus à des mutations alléliques du même gène *MNK* (Xq13.3).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bertini I, Rosato A. Menkes disease. Cell Mol Life Sci, 2008, *65* : 89-91.
2. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK et al. Occipital horn syndrome and a mild menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. Nat Genet, 1994, *8* : 195-202.
3. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med, 2008, *358* : 605-614.
4. Liu PC, Chen YW, Cantano J et al. Down regulation of myelination, energy and trans lational genes in menkes disease brain. Mol Genet Metab, 2005, *85* : 291-300.
5. Robain O, Aubourg P, Routon MC et al. Menkes disease : a Golgi and electron microscopic study of the cerebellar cortex. Clin Neuropathol, 1988, *7* : 47-52.
6. Tonnesen T, Horn H, Sondergaard F et al. Measurement of copper in chorionic villi for first trimester diagnosis of menkes disease. Lancet, 1985, *325* : 1038-1039.
7. Tumer Z, Horn N. Mutational spectrum of ATP7A the gene defective in Menkes disease. Adv Exp Med Biol, 1999, *448* : 83-95.

MALADIES MÉTABOLIQUES DE L'HOMOCYSTÉINE, DES FOLATES, DE LA VITAMINE B12 OU COBALAMINES

F. RENALDO

Dans ce chapitre seront étudiées les maladies métaboliques touchant le métabolisme de l'homocystéine, des folates, de la vitamine B12 ou cobalamines, qui ont des interactions métaboliques étroites, et les maladies pédiatriques des neurotransmetteurs.

Ces maladies rares peuvent débuter à tous les âges. Elles sont parfois déclenchées par une infection, une intervention chirurgicale, une déshydratation (stress métabolique). Elles ont des symptômes cliniques qui peuvent être évocateurs. L'association plus ou moins complète de signes neurologiques (ou neuropsychiatriques), hématologiques, digestifs, cutanéo-muqueux, voire osseux, vasculaires et ophtalmologiques doit faire suspecter une anomalie du métabolisme des acides aminés soufrés (méthionine et homocystéine) ou de leur cofacteurs (vitamine B12, folates, vitamine B6). Non traitées ces maladies sont progressives et mettent en jeu le pronostic vital, d'où l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge très précoce.

Physiopathologique [1, 4, 8, 13, 18, 22, 23, 29]

Ces maladies ont en commun :

– l'accumulation anormale d'acide méthylmalonique (AMM) lors de perturbations du métabolisme de la B12 ;

– l'élévation de l'homocystéine plasmatique totale par trouble de reméthylation de l'homocystéine en méthionine ou par défaut de transulfuration (voie de dégradation de l'homocystéine).

La voie de reméthylation majoritairement hépatique a lieu dans tous les tissus et utilise comme substrat et cofacteur les folates et la vitamine B12 respectivement. La voie de transulfuration qui conduit de façon irréversible, tissu-spécifique, à la dégradation de l'homocystéine, est en partie B6-dépendante.

Les troubles de reméthylation sont responsables d'une carence en méthionine, principal donneur de groupement méthyl de l'organisme. Les symptômes neurologiques seraient en partie liés à la carence centrale, intracérébrale, en méthionine et les symptômes digestifs, cutanéo-muqueux et hématologiques rapportés sont secondaires à l'interruption du cycle des folates impliqués dans ce carrefour métabolique.

Dans les pathologies de la voie de transulfuration (homocystinuries classiques), les manifestations neurologiques, vasculaires, ophtalmologiques et osseuses sont liées à l'accumulation toxique d'homocystéine. Par ailleurs l'hyperhomocystéinémie est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque cardiovasculaire et thromboembolique [26]. Elle serait également impliquée dans certaines pathologies neurodégénératives et psychiatriques.

Aspects cliniques. Généralités [23]

Nourrisson

Chez le nourrisson peuvent s'associer :

– des symptômes neurologiques : il peut s'agir d'un tableau d'encéphalopathie précoce (période néonatale) rapidement progressive assez souvent convulsivante ou plus lentement évolutive, comportant un retard de développement psychomoteur avec hypotonie et syndrome pyramidal, mauvais contact oculaire, microcéphalie ;

– des symptômes digestifs : refus de s'alimenter, vomissements, diarrhée, constipation, glossite ;

– un retard de croissance et/ou RCIU, absence de prise de poids ;

– une éruption cutanée : eczéma, desquamation, hyperpigmentation, œdèmes ;

– des troubles hématologiques : anémie macrocytaire arégénérative, ± leuconeutropénie, thrombopénie, mégaloblastose, déficit immunitaire (susceptibilité accrue aux infections, hypogammaglobulinémie) ;

– une défaillance multiviscérale : ++ syndrome hémolytique et urémique (SHU), acidose métabolique, insuffisance hépatocellulaire, pneumopathie interstitielle, pancytopénie, tableau de choc, etc. ;

– des anomalies ophtalmologiques : nystagmus, absence de contact, rétinite pigmentaire.

Grand enfant

Chez le grand enfant il peut s'agir :

– d'un épisode neurologique et/ou psychiatrique aigu ou d'une encéphalopathie progressive (troubles psychiatriques, régression cognitive, installation d'une épilepsie, d'une neuropathie, d'une sclérose combinée de la moelle, d'une démence) qui survient chez un patient sans antécédent ou suivi pour retard mental ;

– d'un épisode thromboembolique artériel ou veineux, sans facteur de risque connu, spontané ou provoqué (intervention chirurgicale par exemple) ;

– d'anomalies ophtalmologiques : glaucome aigu, luxation du cristallin, myopie, rétinite pigmentaire ;

– de déformations osseuses : scoliose, genu valgum, déformations thoraciques, aspect marphanoïde, etc. ;

– moins fréquemment : d'une anémie macrocytaire arégénérative avec mégaloblastose, glossite ; d'une gastrite atrophique, de troubles digestifs.

Examens biologiques « orientant » le diagnostic

Des examens biologiques « simples » peuvent permettre de suspecter ces maladies :

– dosage de l'homocystéine plasmatique totale ;

– dosage de la méthionine (CCA sang) ;

– dosage de l'acide méthylmalonique (CAO urines) ;

– NFS plaquettes (anémie macrocytaire arégénérative, mégaloblastose, leucopénie, thrombopénie) ;

– dosage de la B12 sérique ;

– dosage des folates sériques et érythrocytaires ;

– éventuellement dosage des folates et CAA dans le LCR, dosage de la transcobalamine II (TCII).

Le tableau 18-XXX montre comment s'orienter vers le diagnostic de ces différentes maladies en utilisant ces dosages.

Le diagnostic sera confirmé par mesure de l'activité enzymatique sur culture de fibroblastes (mesure de l'incorporation de méthyl-THF ou propionate) ou par analyse génétique.

Maladies du métabolisme de l'homocystéine : homocystinurie classique [2, 5, 14]

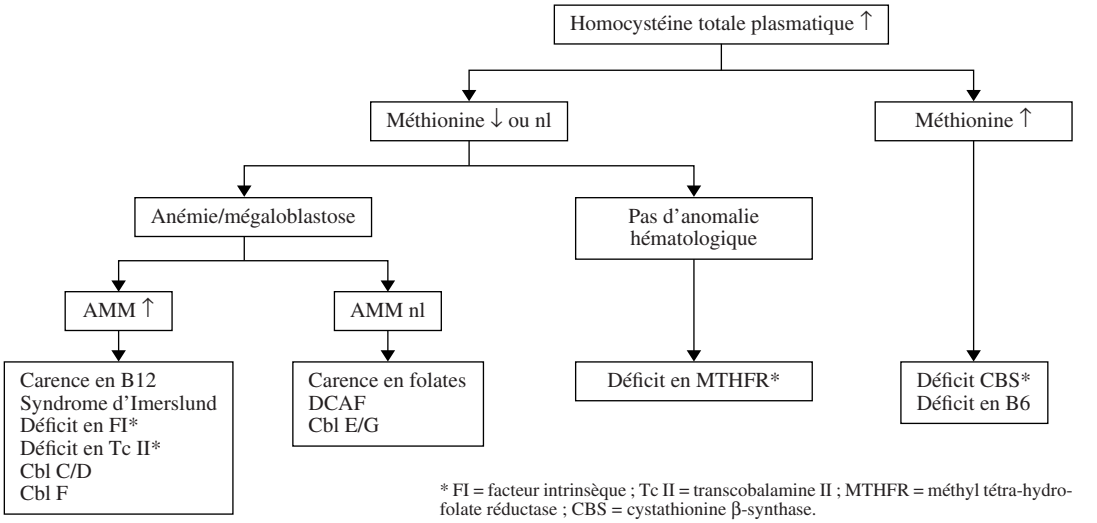
Le déficit en cystathionine bêta-synthétase (CBS) (Figure 18-32), maladie autosomique récessive, est l'étiologie la plus fréquente d'homocystinurie (prévalence : 1/60 000 à 1/150 000 personnes) et la deuxième cause d'encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie.

Le tableau clinique associe un aspect marphanoïde, des signes cutanés (hypopigmentation, cutis marmorosa), des symptômes neurologiques comme une déficience mentale, parfois des troubles du comportement, une atteinte ophtalmologique typique (myopie progressive précoce, luxation des cristallins), des anomalies osseuses (ostéoporose, déformation thoracique type pectus excavatum, cyphoscoliose évolutive, déformations en valgus, accélération de la vitesse de croissance avec avance staturo-pondérale), une atteinte vasculaire (thromboses veineuses et artérielles, embolies, troubles vasculaires périphériques : extrémités froides, cyanose, flush mallaires), des particularités hématologiques (agrégation plaquettaire anormale, diminution du facteur VII). Les anomalies biologiques en faveur du diagnostic sont une hyperhomocystéinémie majeure (> 100 µmol/l) avec homocystinurie, et hyperméthioninémie.

Plus de 130 mutations ont été identifiées pour le gène de la CBS situé en 21q22, la plupart dans la population caucasienne. Certaines mutations semblent corrélées au caractère vitamino-sensible ou vitamino-résistant de cette affection.

Environ 50 p. 100 des patients sont vitamino-sensibles et bénéficient d'un traitement efficace par l'apport de B6 (250 à

TABLEAU 18-XXX. – Synthèse clinicobiologique.



* FI = facteur intrinsèque ; Tc II = transcobalamine II ; MTHFR = méthyl tétra-hydrofolate réductase ; CBS = cystathionine β-synthase.

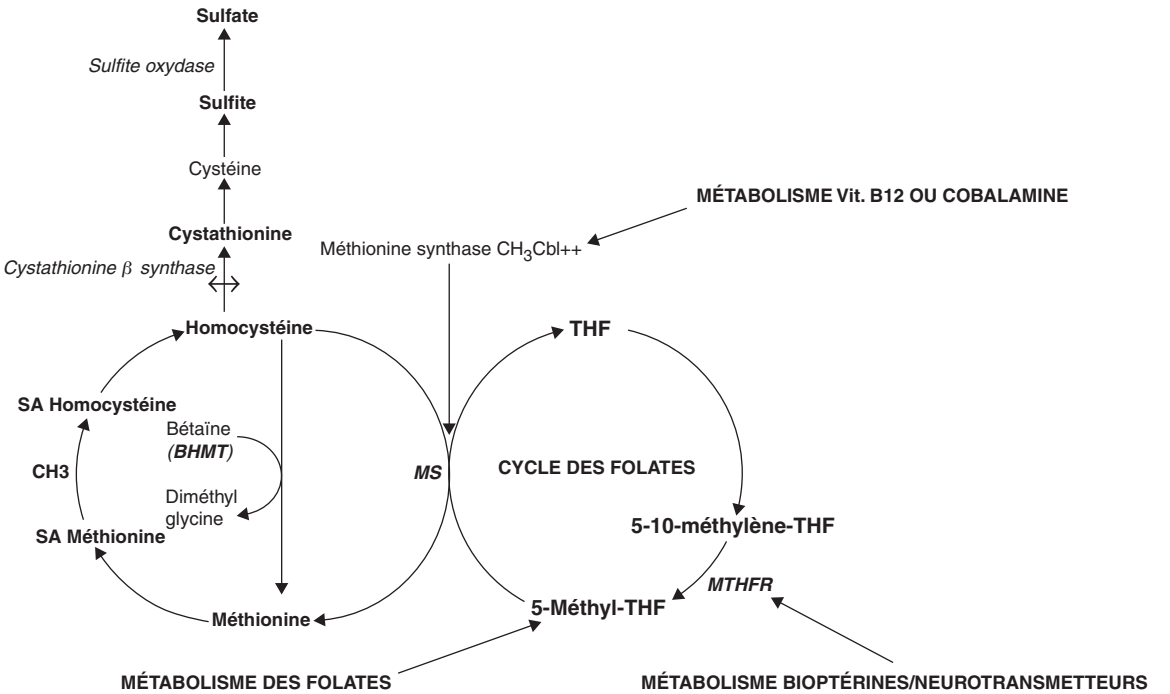


FIGURE 18-32. – Métabolisme de l'homocystéine : homocystinurie classique (déficit en cysthationine β-synthase : ↔)
THF = tétrahydrofolate ; *MTHFR = méthyl tétrahydrofolate réductase ; MS = méthionine synthase ; BHMT = bétaïne homocystéine transférase.*

800 mg/j), folates (foldine 5 mg/j à 5 mg/semaine), hydroxycobalamine (1 mg/j à 1 mg/mois), bétaïne (2 g à 10 g/j) ce qui permet une stabilisation clinique uniquement neurologique et prévient des complications thromboemboliques.

Les patients vitamino-résistants ont un phénotype clinique plus sévère et évoluent moins favorablement. Cependant un dépistage et une prise en charge précoce plus spécifique permettent une nette amélioration des symptômes. Le traitement comprend le Lévocarnil® (100 mg/kg/j), les folates, l'hydroxycobolamine, la bétaïne associés à un régime contrôlé en méthionine (méthionine 400 mg/j au maximum). La réponse biologique guide les adaptations thérapeutiques, l'objectif étant la normalisation des taux sériques de méthionine et d'homocystéine.

Anomalies du métabolisme de la vitamine B12 ou cobalamine (Figure 18-33) [6, 9, 20, 22, 23, 34]

La B12 est une vitamine hydrosoluble stockée au niveau hépatique dont la principale source est alimentaire (viandes, abats, poissons, produits laitiers, œufs, etc.). Elle existe sous forme stable (cyanocobalamine et hydroxycobalamine) circulante, et sous forme activée intracellulaire (méthylcobalamine et adénosylcobalamine). Les cobalamines participent au fonctionnement de deux grandes voies métaboliques : la première, cytosolique, est la voie de reméthylation de l'homocystéine en méthionine où la méthylcobalamine est cofacteur de la méthionine synthase ; la seconde, mitochondriale, conduit à l'isomérisation de l'acide méthylmalonique (AMM) en acide succinique catalysée par la méthylmalonyl-CoA mutase dont le cofacteur est l'adénosylcobalamine. Dans les troubles de reméthylation il existe biologiquement une hyperhomocystéinémie avec hypométhioninémie ; les troubles d'isomérisation entraînent une acidurie méthylmalonique.

Maladies du transport et de l'absorption de la vitamine B12 ou cobalamine [24]

DÉFICIT EN FACTEUR INTRINSÈQUE FI

Le déficit congénital en FI ou anémie pernicieuse congénitale est une affection rare, autosomique récessive, caractérisée par l'absence de FI. Le FI permet l'absorption des cobalamines après fixation au récepteur iléale spécifique du complexe cbl-FI. À l'inverse de la maladie de Biermer, ces patients ont une sécrétion gastrique acide normale et ne présentent aucun signe d'auto-immunité (absence d'anticorps dirigés contre le FI ou les cellules pariétales).

Une centaine de patients ont été décrits dans la littérature, majoritairement des enfants entre 1 et 5 ans mais aussi entre 10 et 50 ans.

Le tableau clinique est souvent celui d'un retard psychomoteur avec anémie mégaloblastique se manifestant par une asthénie avec pâleur, un retard de croissance staturo-pondéral, des vomissements, une constipation, des cheveux cassants, une hypopigmentation, puis s'installe progressivement une sclérose combinée de la moelle. La B12 sérique est effondrée, les folates normaux, l'homocystéine modérément élevée, la méthionine basse, l'AMM anormalement élevé dans les urines. Le diagnostic est confirmé par tubage gastrique et dosage du facteur intrin-

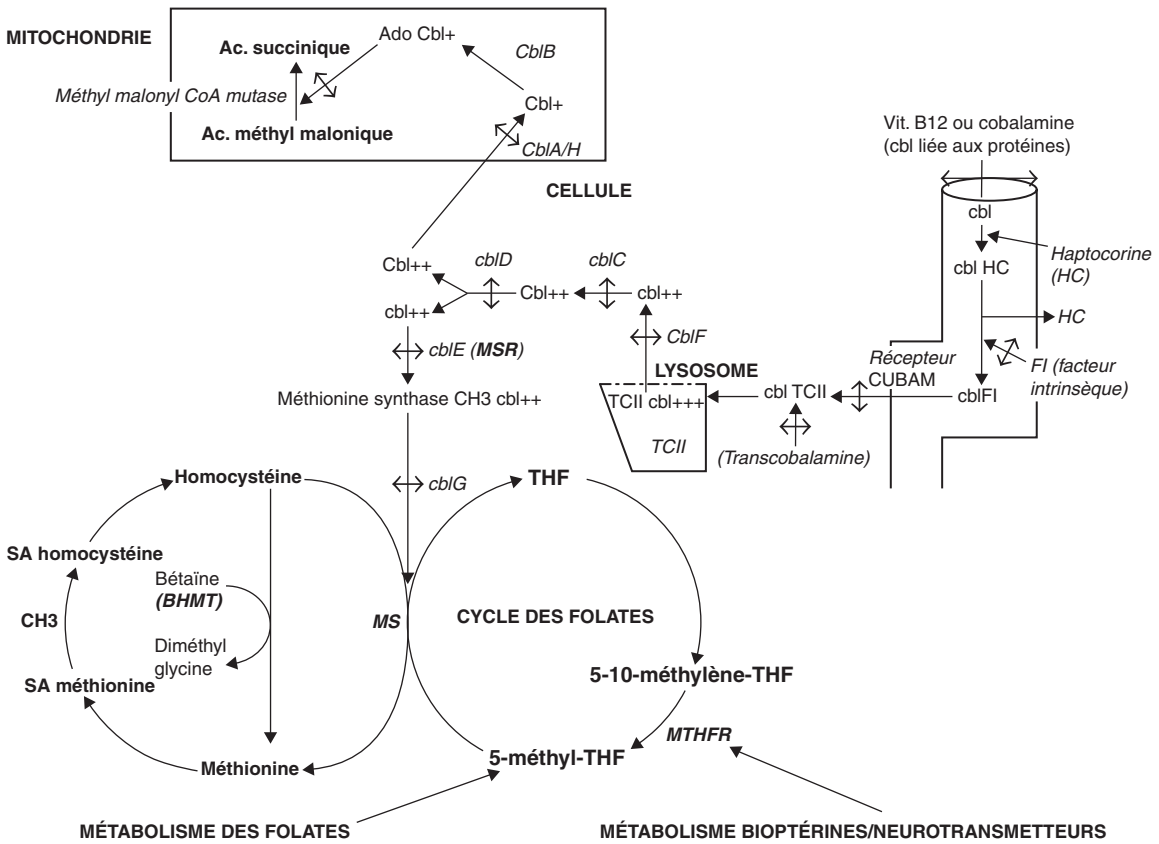


FIGURE 18-33. – Métabolisme Vit B12 ou cobolamine (cbl) avec les blocs métaboliques (↔).
THF = tétrahydrofolate ; *MTHFR = méthyl tétrahydrofolate réductase ; MS = méthionine synthase ; BHMT = bétaïne homocystéine transférase ; MSR = méthionine synthase réductase.*

sèque avant et après injection de pentagastrine, qui est nul. Le gène muté, situé en 11p13, code une protéine, le GIF.

Le traitement consiste en l'apport parentéral d'hydroxycobalamine (100 µg/j en IM pendant 15 jours, puis 100 µg/mois, puis espacement), ce qui permet une correction des valeurs biologiques et une disparition complète des symptômes.

DÉFICIT DU TRANSPORT DE LA COBALAMINE PAR LES ENTÉROCYTES (SYNDROME D'IMERSLUND-GRÄSBECK) [11]

Le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck entraîne une malabsorption de la vitamine B12 qui se révèle entre l'âge de 3 et 10 ans.

Il s'agit d'une anomalie du récepteur spécifique iléal du complexe cobalamine-FI. Ce récepteur appelé CUBAM est constitué de deux protéines, cubiline codée par le gène *CUBM* localisé en 10p10.1 et amnionless codée par le gène *AMN*, en 14q23. Mutée, la cubiline ne permet plus l'endocytose du complexe cobalamine-FI. La deuxième protéine, amnionless, est étroitement liée à la cubiline ; elle est indispensable à sa maturation ainsi qu'à son transport jusqu'à la surface apicale de l'entérocyte ou bordure en brosse. Environ 250 cas ont été rapportés particulièrement regroupés en Finlande et Norvège.

Ce déficit est responsable d'un tableau clinique assez sévère : anorexie, fatigue, pâleur, retard de croissance, parfois des troubles neurologiques, anémie mégaloblastique, susceptibilité aux infections. Le dosage sérique de B12 est effondré, les folates sont normaux, il y a une présence anormale d'AMM. On retrouve une hyperhomocystéinémie modérée avec hypométhioninémie. Il existe également une protéinurie dans 80 p. 100 des cas.

Le traitement qui comprend l'apport parentéral d'hydroxycobalamine (injection IM 100 µg/j durant 15 jours, puis 1 000 µg/mois, puis espacement) est efficace sur les symptômes et permet la correction des anomalies biologiques.

DÉFICIT EN HAPTOCORINE

Il n'a pas d'individualisation certaine.

DÉFICIT EN TRANSCOBALAMINE II

Seule la vitamine B12 liée à la protéine de transport TCII, holotranscobalamine (TC-cbl) (20 p. 100), peut être délivrée aux cellules après fixation à un récepteur spécifique, et participe au métabolisme intracellulaire.

Moins de 50 patients ont été rapportés. Ce déficit sévère se manifeste très tôt dans la petite enfance (1er mois de vie) par des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), un retard de croissance staturo-pondérale, une anémie méga-

loblastique, une plus grande sensibilité aux infections, un retard des acquisitions et d'autres symptômes neurologiques (ataxie, syndrome pyramidal, convulsions). Le profil biologique est le suivant : hyperhomocystéinémie, hypométhioninémie, folates normaux, présence anormale d'AMM dans les urines, le dosage sérique de B12 est normal.

Le gène responsable a été localisé en 22q11.2qter. La transmission est autosomique récessive.

L'apport d'hydroxycobalamine par voie parentérale corrige les paramètres biologiques, mais ne permet pas une récupération clinique complète.

Maladies métaboliques par troubles du métabolisme intracellulaire des cobalamines (cbl mutations) [21]

On connaît à ce jour neuf étapes métaboliques intracellulaires potentiellement impliquées, désignées par une lettre de A à H (CblA, CblB, CblC, CblD variants 1 et 2, CblE, CblF, CblG et CblH, mut pour la méthylmalonyl-CoA mutase) et dont la classification a été établie par analyses de complémentation sur culture de fibroblastes humains. Chaque mutant cobalamine représente un « blocage » enzymatique sur une des étapes intracellulaires (*voir* Figure 18-33).

Dans les erreurs innées du métabolisme intracellulaire, il existe des formes cliniques précoces, rapidement progressives avec un pronostic très sévère, les plus fréquentes, des formes lentement évolutives et d'autres à révélation tardive.

La forme infantile précoce comprend des symptômes neurologiques (hypotonie, hyporéactivité, absence de contact visuel, microcéphalie, retard psychomoteur, convulsions), ophtalmologiques (nystagmus, rétinite pigmentaire), digestifs (anorexie, vomissements), hématologiques (anémie mégaloblastique, pancytopénie), un retard staturo-pondéral. L'évolution peut être lente ou rapidement progressive : altération de l'état général, dégradation neurologique aiguë, microangiopathie diffuse (typique de CblC) responsable de syndrome hémolytique et urémique précoce, de myocardiopathie, d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, de détresse respiratoire, de pneumopathie interstitielle, d'un tableau de choc, d'un coma acidosique, etc. Elle peut conduire au décès ou laisser d'importantes séquelles neurologiques et neurosensorielles. L'imagerie cérébrale peut objectiver une leucodystrophie, une hydrocéphalie évolutive.

Chez l'adolescent ou l'adulte, les manifestations neurologiques rapportées sont : un tableau de démence, une sclérose combinée de la moelle subaiguë, une psychose (épisode aigu suivi d'une dégradation neurologique), une neuropathie périphérique, plus ou moins associées à une anémie mégaloblastique. Le déficit peut aussi se révéler par une thrombose vasculaire (thrombophlébite cérébrale).

Seuls les patients ayant un blocage sur la voie de reméthylation présentent des troubles hématologiques associés (CblC, CblD, CblF, CblG, CblE).

Les anomalies biologiques comprennent une hyperhomocystéinémie ou une acidémie méthylmalonique ou l'association des deux en fonction du niveau du bloc enzymatique. Les dosages sériques de B12 et de folates sont normaux dans tous les cas.

Le traitement a pour objectif de corriger les taux intracérébraux de méthionine dont semble dépendre le pronostic neurologique des patients, de corriger les symptômes associés (hématologiques, digestifs, etc.) et d'abaisser l'homocystéine plasmatique. Il comporte l'administration quotidienne d'acide folinique (5 mg/j), d'hydroxycobalamine per os (1 000 µg/j), par voie intramusculaire tous les mois (1 000 µg/mois), de bétaïne (voie alterne de reméthylation, 250 mg/kg/j ; 3 à 10 g/j) et de carnitine (100 mg/kg/j). Instauré le plus précocement possible, il permet de freiner l'évolution neurologique naturelle de la maladie, corrige les autres symptômes, mais la réponse clinicobiologique reste variable.

Déficit fonctionnel combiné en méthylmalonyl-CoA mutase et en méthionine synthétase (mutants CblC, D et F) [7, 21, 22, 25, 28, 31]

Le mutant CblC est le plus fréquent (environ 300 patients). Son gène a été identifié en 1p34.1, ainsi qu'une mutation récurrente, 271dupA, retrouvée dans 40 p. 100 des cas. Certains auteurs ont pu établir une corrélation génotype-âge de début des symptômes [28].

Le mutant CblD est très peu rapporté. Proche métaboliquement parlant du groupe CblC, il serait responsable d'un tableau moins sévère, avec au sein du groupe une certaine hétérogénéité puisque certains patients présentent une acidémie méthylmalonique isolée (3 cas), d'autres une simple homocystinurie (2 cas), laissant supposer l'existence d'un variant 1 et d'un variant 2. Son gène a été localisé en 2q23.2. Quant au mutant CblF, extrêmement rare, il semble correspondre à un défaut de relargage des cobalamines dans le cytosol, après endocytose et stockage en intralysosomal.

Déficits en méthylcobalamine (mutants CblE et G) [15, 16, 19, 22, 33, 35]

Les groupes CblE et CblG sont responsables d'un défaut de reméthylation sans acidurie méthylmalonique. On les distingue l'un de l'autre par une augmentation de l'activité de la méthionine synthase en présence d'un système réducteur (cas du mutant CblE).

Le mutant CblG est causé par une mutation du gène *MTR* (localisé en 1q43) codant la méthionine synthase, avec une trentaine de cas rapportés dans la littérature.

On compte plus d'une vingtaine de cas de mutant CblE, pour lesquels il existe une mutation du gène *MTRR* codant la méthionine synthase réductase (gène localisé en 5p15.3s-p15.2).

Les symptômes cliniques de la forme infantile et des formes plus tardives, adolescente, adulte, sont ceux décrits plus haut.

Déficits en adénosylcobalamine ou acidurie méthylmalonique isolée B12-sensible (mutants CblA, B et H) [17]

Dans ces trois groupes il existe un trouble isolé sur la voie d'isomérisation avec accumulation d'acide méthylmalonique dans les urines et autres fluides. Le déficit porte sur le cofacteur de la méthylmalonyl-CoA mutase (MCM) avec un phénotype clinique indiscernable du déficit propre en MCM (mut- ; mut0).

Les manifestations cliniques sont précoces. Il s'agit le plus souvent d'une crise métabolique qui survient dans les premiers mois de vie associant des vomissements récurrents, une altération de l'état général avec déshydratation, un retard psychomoteur avec hypotonie, une hépatomégalie, une détresse respiratoire, une évolution vers le coma puis le décès en l'absence de traitement (forme néonatale). On retrouve sur le bilan biologique une acidose mixte (cétosique et lactique), une hyperammoniémie, une hyper- ou hypoglycémie, une hyperglycinémie, une neutropénie. Si l'enfant survit à cet épisode, l'évolution sans traitement est marquée par l'installation d'un handicap neurologique sévère, d'une cardiomyopathie, d'une insuffisance rénale, d'un retard de croissance.

Le traitement comprend l'association d'un régime contrôlé en protéines, plus particulièrement en acides aminés ramifiés, avec suppléments en acides aminés autorisés, de carnitine (épuration du méthylmalonyl-CoA accumulé et compensation des pertes urinaires en acylcarnitine), de folates et B12.

Déficit d'absorption ou anomalie du métabolisme des folates

(Figure 18-34) [3, 6, 9, 23, 24, 34]

Les folates (vitamine B9), vitamine hydrosoluble dont l'unique source est alimentaire (les légumes verts, les oléagineux, les féculents, etc.), sont stockés au niveau hépatique. Les réserves sont faibles, épuisables en quelques mois, rendant le contrôle des apports nécessaire par un système d'absorption intestinale efficace. Leur métabolisme est complexe, au carrefour de réactions biochimiques essentielles concernant notamment la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN et par conséquent la division cellulaire.

Défaillance des systèmes de transport intestinal et cérébral

Malabsorption héréditaire des folates intestinale et cérébrale ou déficit congénital d'absorption des folates [10]

Le déficit congénital d'absorption des folates (DCAF) a été décrit chez une trentaine de patients, se révélant dans les six premiers mois de vie. Ces enfants sont incapables d'absorber le 5-méthyl-THF (acide folique) ou le 5-formyl-THF (acide folinique). Les dosages sériques, érythrocytaires et dans le LCR retrouvent des taux de folates effondrés avec perte du rapport LCR sur sérum (3:1 à l'état physiologique). Cela témoigne non seulement d'une défaillance des systèmes de transport intestinaux, mais également d'une anomalie de passage à travers la barrière hématoencéphalique.

Le tableau initial associe des troubles hématologiques (anémie mégaloblastique sévère, neutropénie et hypogammaglobulinémie) responsables d'infections sévères (type pneumopathie à *Pneumocystis carinii*), des troubles digestifs et neurologiques (retard psychomoteur, épilepsie dans 50 p. 100 des cas, mouvements anormaux extrapyramidaux, troubles psychiatriques secondaires, neuropathie). L'imagerie cérébrale retrouve des calcifications des ganglions de la base et des capsules internes, un

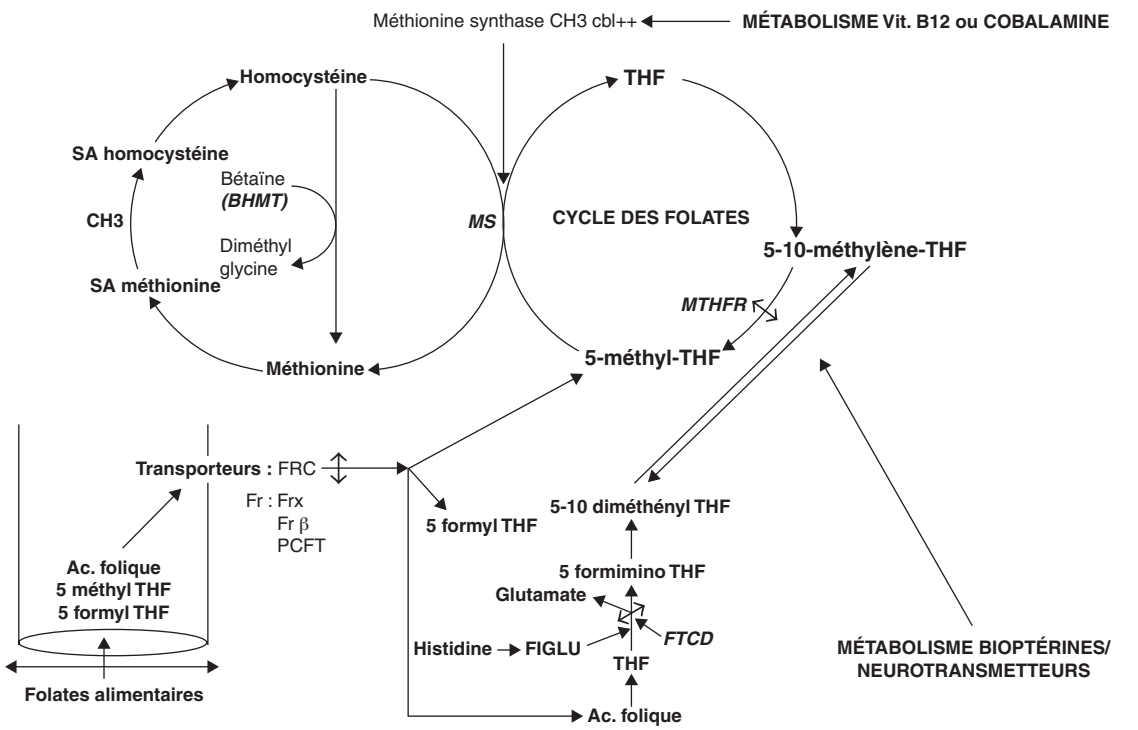


Figure 18-34. – Métabolisme des folates avec les blocs métaboliques (↔).
THF = tétrahydrofolate ; *MTHFR = méthyl tétrahydrofolate réductase ; MS = méthionine synthase ; BHMT = bétaïne homocystéine transférase ; FTCD = glutamate formiminotransférase.*

aspect de leucodystrophie. Malgré un traitement parentéral associé à de fortes doses orales de folates, ces patients conservent des taux dans le LCR très bas. La symptomatologie neurologique régresse avec la correction des taux de méthionine (sang et LCR) ; le reste rentre dans l'ordre sous folates par voie parentérale. L'évolution sans traitement est habituellement marquée par des séquelles neurologiques majeures, voire le décès. Une mutation à l'état homozygote a été retrouvée sur le gène codant le transporteur PCFT (transporteur des folates couplé aux protons), modifiant un des sites d'épissage [24].

DÉFICIT CÉRÉBRAL EN FOLATES : ANOMALIE ISOLÉE DU TRANSPORT DES FOLATES À TRAVERS LA BARRIÈRE HÉMATOENCÉPHALIQUE [12]

Il a été récemment mis en évidence. Les symptômes neurologiques sont semblables à ceux du déficit combiné du transport intestinal et cérébral des folates. Il se caractérise par l'absence d'hyperhomocystéinémie, un taux de folates sériques normal, tandis que les folates dans le LCR (++5-méthyl-THF) ainsi que les neurotransmetteurs 5-HIAA et HVA sont très diminués. Il serait consécutif à la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur de folates FRα, hautement exprimé au niveau des plexus choroïdes. L'acide folinique améliore les signes cliniques et corrige le taux des folates dans le LCR. Cela illustre bien la présence de plusieurs types de transporteurs de folates.

Déficit en glutamate formimino-transférase (FTCD)

Il a été décrit chez moins de 20 patients. Il existe une forme sévère et une forme modérée. Les caractéristiques biologiques de cette pathologie sont l'élévation des folates sériques, et l'augmentation de l'excrétion urinaire de formimino-glutamate (FIGLU) après charge en L-histidine.

Déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [27, 30, 32]

Le déficit en MTHFR à l'état homozygote est responsable d'un tableau précoce et sévère d'hyperhomocystinémie-hyperhomocystinurie (2e cause en fréquence). Le gène localisé en 1p36.3 code une enzyme catalysant de façon irréversible la conversion du 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF, un des substrats de la voie de reméthylation de l'homocystéine. Dans ce désordre métabolique, la cobalamine (vitamine B12) et la méthionine synthase (MS) ne disposent plus du cofacteur issu du cycle des folates pour l'entretien du carrefour métabolique. Cela se traduit donc par une hyperhomocystéinémie avec déficit en méthionine.

Les patients ne présentent pas d'anémie ni de mégaloblastose, pas de symptômes digestifs ni cutanéo-muqueux puisque les voies de synthèse des acides nucléiques sont préservées. Plus de 100 patients et plus de 50 mutations ont été rapportés. Le tableau précoce associe des symptômes neurologiques (apnées récurrentes, retard sévère de développement avec hypotonie, épilepsie, microcéphalie), la forme tardive se révèle par des complications vasculaires (thromboses et embolies) [26], des troubles neuropsychiatriques (régression intellectuelle, troubles de l'équilibre et de la marche, troubles du comportement, épilepsie, dégénérescence combinée de la moelle). L'IRM montre une leucodystrophie.

Le traitement est celui des troubles de reméthylation (*voir* plus haut, vitamine B12).

Il existe une forme de déficit en MTHFR caractérisée par une absence de symptômes neurologiques, une réduction de l'activité enzymatique et une thermolabilité liée à la présence d'un polymorphisme substituant une cytosine à une thymidine en position 677. Cette mutation induit la traduction d'un résidu valine et non plus d'une alanine. Les patients homozygotes pour cette mutation présentent une réduction d'activité enzymatique d'environ 70 p. 100, les hétérozygotes sont autour de 30 p. 100. Ce polymorphisme est le premier facteur de risque décrit et le plus clairement incriminé dans les anomalies de fermeture du tube neural [10, 19]. Il conduit à une hyperhomocystéinémie uniquement en cas d'association à d'autres facteurs de risque.

Conclusion

La sévérité potentielle de ces pathologies est principalement liée aux complications neurologiques et vasculaires qui surviennent en l'absence de prise en charge adaptée. Les cas décrits tendent à prouver que le pronostic de ces affections est également fonction de la rapidité avec laquelle le traitement est mis en route. Il est donc fondamental devant tout signe d'appel de réaliser un bilan spécifique exhaustif de manière à établir un diagnostic précis dont dépend la prise en charge. Ces affections représentent donc des urgences diagnostiques et thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN RH, STABLER SP, SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. Faseb J, 1993, *7* : 1544-1553.
2. BLOOM JH. Genetics determinants of hyperhomocysteinemia : the roles of cystathionine β-synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. Eur J Pediatr, 2000, *159 (Suppl. 3)* : S208-212.
3. BRENT RL, OAKLEY GP. The folate debate. Pédiatrics, 2006, *117* : 1418-1419.
4. CARMEL R, GREEN R, ROSENBLATT DS, WATKINS D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003, 62-81.
5. DE FRANCHIS R, SPERANDEO MP, SEBASTIO G, ANDRIA G. Clinical aspects of cystathionine β-synthase deficiency : how wide is the spectrum ? Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S67-S70.
6. DEPEINT F, BRUCE RW, SHANGARI N et al. Mitochondrial function and toxicity : Role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways. Chemico-Biological Interactions, 2006, *163* : 113-132.
7. ENNS GM, BARKOVICH AJ, ROSENBLATT DS et al. Progressive neurological deterioration and MRI changes in cblC methylmalonic academia treated with hydroxocobalamin. J Inher Metab. Dis, 1999, *22* : 599-607.
8. FINKELSTEIN JD. The metabolism of homocysteine : pathways and regulation. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S40-S44.
9. FOWLER B. Genetic defect of folate and cobalamin metabolism. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S60-66.
10. GELLER J, KRONN D, JAYABOSE S, SANDOVAL C. Hereditary folate malabsorption family report and review of the literature. Medicine, 2002, *81* : 51-68.
11. GRÄSBECK R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). Orphanet J Rare Dis, 2006, *19* : 1-17.

12. Hansen FJ, Blau N. Cerebral folate deficiency : life-changing supplementation with folinic acid. Mol Genet Metab, 2005, *84* : 371-373.
13. Hörster F, Surtees R, Hoffman GF. Disorders of intermediary metabolism : Toxic leukoencephalopathies. J Inherit Metab Dis, 2005, *28* : 345-356.
14. Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine ß-synthase deficiency. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S50-S53.
15. Kvittingen EA, Spangen S, Lindemans J, Fowler B. Methionine synthase deficiency without megaloblastic anemia. Eur J Pediatr, 1997, *156* : 925-930.
16. Labrune P, Zittoun J, Duvaltier I et al. Haemolytic uraemic syndrome and pulmonary hypertension in a patient with methionine synthase deficiency. Eur J Pediatr, 1999, *158* : 734-739.
17. Lerner-Ellis JP, Gradinger AB, Watkins D et al. Mutation and biochemical analysis of patients belonging to the cblB complementation class of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. Mol Genet Metab, 2006, *87* : 219-225.
18. Lövblad KO, Ramelli G, Remonda L et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency : cranial MRI findings. Pediatr Radiol, 1997, *27* : 155-158.
19. Matthews RG, Sheppard C, Goulding C. Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase : biochemistry and molecular biology. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S54-S59.
20. Moras E, Hosack A, Watkins D, Rosenblatt DS. Mitochondrial vitamin B12-binding proteins in patients with inborn errors of cobalamin metabolism. Mol Genet Metab, 2007, *90* : 140-147.
21. Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC) : Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. Mol Genet Metab, 2006, *88* : 315-321.
22. Ogier de Baulny H. Remethylation defects : guidelines for clinical diagnosis and treatment. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S77-S83.
23. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurology, 2006, *5* : 949-960.
24. Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B12 transport systems in the developing infant. J Pediatr, 2006, *149* : S62-S63.
25. Smith SE, Kinney HC, Swoboda KJ, Levy HL. Subacute combined degeneration of the spinal cord in cblC disorder despite treatment with B12. Mol Genet Metab, 2006, *88* : 138-145.
26. Stehhouwer CDA, Jakobs C. Abnormalities of vascular function in hyperhomocysteinemia : relationship to atherothrombotic disease. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S107-S111.
27. Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG et al. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Mol Genet Metab, 2007, *91* : 165-175.
28. SuormalaT, Baumgartner MR, Coelho D et al. The cblD defect causes either isolated or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. J Biol Chemistry, 2004, *279* : 42742-42749.
29. Surtees R. Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. Eur J Pediatr, 1998, *157 (Suppl. 2)* : S118-S121.
30. Tallur KK, Johnson DA, Kirk JM et al. Folate-induced reversal of leukoencephalopathy and intellectual decline in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency : variable response in siblings. Develop Med Child Neurol, 2005, *47* : 53-56.
31. Thiele J, Van Raamsdonk. Gene discovery in methylmalonic aciduria and homocystinuria. Clin Genet, 2006, *69* : 399-403.
32. Tonetti C, Saudubray JM, Echenne B et al. Relations between molecular and biological abnormalities in 11 families siblings affected with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Eur J Pediatr, 2003, *162* : 466-475.
33. WatkinsD, Rosenblatt DS. Genetic heterogeneity among patients with methylcobalamin deficiency. J Clin Invest, 1988, *81* : 1690-1694.
34. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol, 2006, *134* : 125-136.
35. Zavadakova P, Fowler B, Zeman J et al. CblE type of homocystinuria due to methionine synthase reductase deficiency : clinical and molecular studies and prenatal diagnosis in two families. J Inherit Metab Dis, 2002, *25* : 461-476.

PATHOLOGIES DES NEUROTRANSMETTEURS

D. DOUMMAR

Les pathologies des neurotransmetteurs constituent un groupe de syndromes neurométaboliques dus à des désordres du métabolisme primaire des neurotransmetteurs ou de leur transport. Elles comprennent les pathologies de la synthèse des monoamines biogènes (dopamine, sérotonine, adrénaline, noradrénaline), des ptérines, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), de la glycine, et des déficits en transporteurs spécifiques (déficits en transporteur intracérébral du glucose, de l'acide folique).

La reconnaissance de ces affections nécessite le plus souvent des analyses spécifiques dans le LCR qui orienteront l'étude génétique [20].

Un certain nombre de ces maladies sont accessibles à un traitement. Par ailleurs le diagnostic permettra une information génétique.

Synthèse des amines biogènes et ptérines

La synthèse des amines biogènes – dopamine, sérotonine, adrénaline et noradrénaline (Figure 18-35) – s'effectue à partir de 3 acides aminés : la phénylalanine, la tyrosine et le triptophane.

La synthèse de la dopamine résulte de l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase (déficiente dans la phénylcétonurie classique), puis de l'hydroxylation de la tyrosine en L-Dopa par la tyrosine hydroxylase.

La synthèse de la sérotonine résulte de l'hydroxylation du tryptophane en 5OH-tryptophane.

La tétrahydrobioptérine BH4 est le cofacteur commun de ces trois hydroxylases.

La L-Dopa et le 5OH-tryptophane sont décarboxylés par la même enzyme AADC, dont la vitamine B6 est le cofacteur, respectivement en dopamine et sérotonine. Quand la L-Dopa est en trop grande quantité, elle est convertie par la COMT en 3OMD dosable dans le LCR qui est ensuite désaminé en acide vanyl-lactique dosable dans la chromatographie des acides organiques urinaires.

La synthèse des bioptérines se fait par une série de réaction à partir du guanosine triphosphate (GTP) pour donner la tétrahydrobioptérine (BH4) (*voir* Figure 18-35). La régénération de la BH4 passe notamment par la q-dihydronéoptérine (BH2) et nécessite deux enzymes dont la dihydroptérine réductase (DHPR).

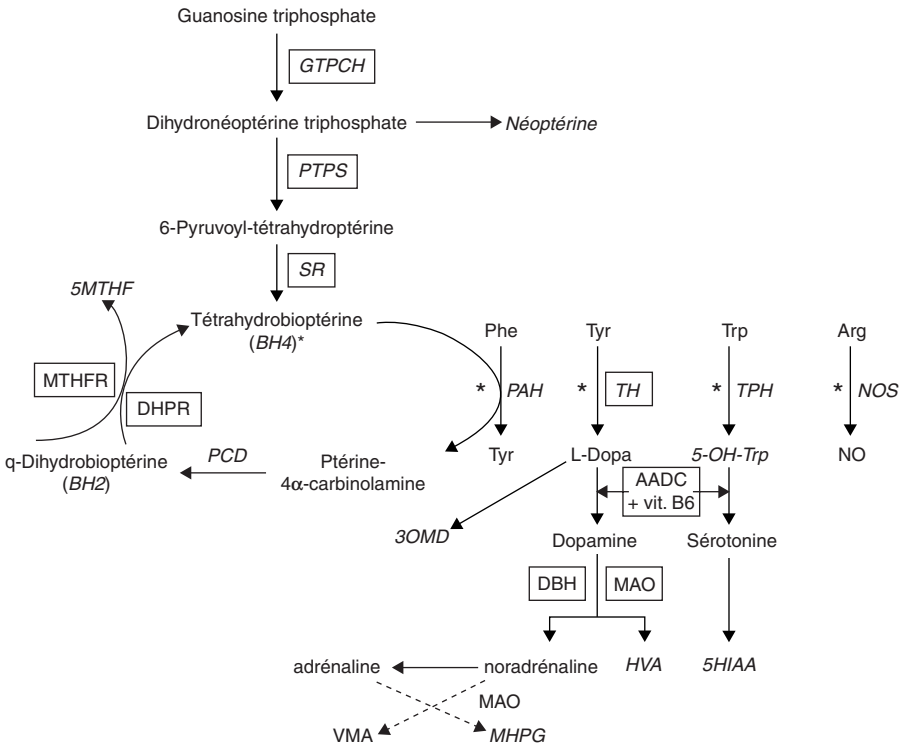


FIGURE 18-35. – Métabolisme des amines biogènes et ptérines. Les déficits enzymatiques connus sont encadrés. Les métabolites notés en italiques sont dosés dans le LCR. BH4 : tétrahydrobioptérine ; BH2 : dihydrobioptérine ; HVA : acide homovanillinique ; MHPG : 3-méthxy-4-hydroxyphénylglycol ; 5HIAA : 5-hydroxyindolacétique ; 3OMD : 3-ortho méthyldopa ; TH : tyrosine hydroxylase ; SR : sépiaptérine rédustase ; DBH : dopamine bêta-hydroxylase ; MAO : monoamine oxydase ; AADC : acide aromatique L-amino-aromatique décarboxylase ; PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ; DHPR : dihydroptéridine réductase ; GTPCH : guanosine triphosphate cyclohydrolase 1.

Signes cliniques

Les formes cliniques de ces affections sont très variées, pouvant associer des troubles non spécifiques (retard mental, épilepsie, troubles du comportement) à des symptômes plus évocateurs :

– le déficit en dopamine est responsable d'une dystonie focale ou généralisée, de crises oculogyres (déviation tonique du regard vers le haut), d'un syndrome parkinsonien, d'une hypersalivation. Les fluctuations diurnes avec amélioration après le repos sont un facteur évocateur ;

– le déficit en sérotonine peut entraîner des troubles de la régulation thermique, une hypersomnie, une hyperphagie, un syndrome dépressif ;

– le déficit en noradrénaline peut être responsable de ptosis, myosis, hypotension orthostatique.

Pathologies des amines biogènes et ptérines

Le tableau 18-XXXI rapporte les anomalies des neurotransmetteurs et des ptérines dans le LCR dans les différentes pathologies primitives.

TABLEAU 18-XXXI. – Anomalies biologiques dans le LCR observées au cours des troubles primitifs du métabolisme des amines biogènes et ptérines.

	Phényl	*5HTP*	*L-Dopa*	*HVA*	*HIAA*	*HVA/HIAA*	*MHPG*	*BH4*	*BH2*	*Néopt*	*3OMD*
GTPCH1	N	N	N	↓	↓	N	↓	↓	↓	↓	N
SR	N	N	N	↓	↓	N	↓	N↓	↑	N↑	N
TH	N	N	N	↓	N	↓	↓	N	N	N	N
AADC	N	↑	↑	↓	↓	N	↓	N	N	N	↑
PTPS	↑	N	N	↓	↓	N	↓	↓	↓	↑	N
DHPR	↑	N	N	↓	↓	N	↓	↓	↑	N	N

En dehors de la phénylalaninémie (phényl), tous les métabolites sont dosés dans le LCR.
3OMD : 3-orthométhyldopa ; 5HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique ; 5HTP : 5-hydroxytryptophane ; AADC : décarboxylase des acides aromatiques ; DHPR : dihydroptéridine réductase ; GTPCH1 : guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 ; HVA : acide homovanyllique ; L-Dopa : L-dihydroxyphénylalanique ; MHPG : 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol ; N : normal ; Phényl : phénylalanine ; PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase ; SR : sépiaptérine réductase ; TH : tyrosine hydroxylase ; ↑ : valeur accrue ; ↓ : valeur diminuée.

Dystonies Dopa-sensibles

Ces dystonies représentent environ 5 p. 100 des dystonies de l'enfant.

Dystonies Dopa-sensibles sans hyperphénylalaninémie

Ces maladies font partie des DYT5 PLUS de la nomenclature des dystonies primaires, PLUS car la dystonie peut s'accompagner d'un syndrome parkinsonien.

Les dystonies Dopa-sensibles sont liées à une mutation hétérozygote GTPCH1 dans environ 60 p. 100 des cas, et à une mutation homozygote TH et SR dans 8 à 9 p. 100 [4bis].

• Formes dominantes

Clinique. Décrites initialement par Segawa en 1976 sous le terme de « dystonie héréditaire avec fluctuations diurnes améliorée de façon spectaculaire par de faible doses de L-Dopa », elles sont liées dans environ 60 p. 100 des cas à une mutation hétérozygote du gène *GCH1* responsable d'un déficit partiel en GTPCH, enzyme permettant la première étape de la synthèse des bioptérines à partir du GTP [21] ; La BH4 a, parmi les hydroxylases, une affinité plus importante pour la TH dont la baisse est responsable d'un déficit sélectif en dopamine plus qu'en sérotonine.

L'affection touche 4 fois plus souvent les femmes que les hommes, la pénétrance est incomplète, le phénotype est âge-dépendant et présente des variations inter- et intrafamiliales [37].

La forme classique survient typiquement chez l'enfant vers 6-7 ans par une dystonie de posture d'un pied en varus équin, puis cette dystonie posturale s'étend aux autres membres de façon ascendante et souvent asymétrique. Les fluctuations diurnes présentes dans plus de 75 p. 100 des cas sont très évocatrices avec amélioration des troubles le matin et après le repos et aggravation en fin de journée. Un tremblement postural des membres supérieurs apparaît dans la deuxième décennie. L'évolution se fait vers une dystonie généralisée touchant les extrémités et les muscles du cou avec parkinsonisme (rigidité et bradykinésie) pouvant être responsable d'une perte de la marche. Elle se stabilise et les fluctuations diurnes disparaissent dans la 4e décennie.

Les formes débutant à l'âge adulte (à rechercher à l'interrogatoire) sont plus souvent focales, évoluant peu et sans variations diurnes (crampe des écrivains, torticolis) ou à type de tremblement et dystonie posturale des mains.

Des formes précoces rares débutent dans la première année avec hypotonie axiale et rigidité des membres, bradykinésie, sans trouble cognitif [29].

Des formes atypiques trompeuses sont décrites simulant une paraplégie spastique avec marche sur la pointe des pieds, réflexes vifs et pseudo-signe de Babinski, ou un syndrome dystonie myoclonique.

Diagnostic. Quand le tableau est typique, le diagnostic moléculaire repose sur l'analyse du gène *GCH1* qui retrouve des mutations ou délétions hétérozygotes variées [15].

Dans les autre cas, l'analyse du LCR (qui nécessite un arrêt de la L-Dopa de plusieurs jours) va orienter l'étude moléculaire en montrant une baisse du HVA, du 5HIAA, des bioptérines et de la néoptérine (*voir* Tableau 18-XXXI).

De larges délétions emportant tout le gène et d'autres gènes contigus sont rapportées avec retard mental.

Le diagnostic différentiel avec le parkinsonisme juvénile autosomique récessif peut se poser : cette affection due à une mutation homozygote du gène de la parkine (*PARK2*) peut débuter dès l'âge de 7 ans par la même symptomatologie, préférentiellement chez les hommes, initialement sensibles à de faibles doses de L-Dopa, mais avec survenue précoce de dyskinésies et aggravation progressive [42, 24].

Traitement. De faibles doses de L-Dopa permettent une disparition spectaculaire des symptômes. Son efficacité est prolongée sans apparition de dyskinésies.

• Formes récessives

Déficit en tyrosine hydroxylase (TH). Décrit pour la première fois en 1995, une trentaine de cas sont rapportés dans la littérature. Le phénotype est variable. On en distingue trois principaux :

– une forme semblable à la dystonie dominante classique survenant dans l'enfance et répondant complètement à la L-Dopa sans dyskinésie [39] ;

– la forme hypotonique hypokinétique ou parkinsonisme infantile est la plus fréquente avec souvent des fluctuations diurnes débutant dans les premiers mois avec hypotonie axiale et dystonie des extrémités, crises oculogyres. Le retard mental est inconstant. La réponse à la Dopa est souvent partielle, limitée par des dyskinésies, justifiant une posologie faible initiale (0,5 mg/kg) suivie d'une augmentation très progressive de la Dopathérapie [8] ;

– une autre forme débute très précocement à type d'encéphalopathie progressive avec retard mental plus ou moins sévère. Les épisodes dysautonomiques avec crises oculogyres, sudation, dysrégulation thermique, hypersalivation, somnolence sont fréquents et évoquent le diagnostic. La réponse à la L-Dopa est nulle ou faible avec dyskinésies [17].

La prolactinémie est élevée secondairement au déficit dopaminergique. L'étude des neurotransmetteurs dans le LCR retrouve typiquement une baisse du HVA et du rapport HVA/5HIAA (*voir* Tableau 18-XXXI). Elle oriente l'étude génétique qui retrouve des mutations variées du gène de la TH.

Les variations phénotypiques sont en lien avec l'importance de la baisse de l'activité résiduelle de la TH. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype.

Déficit en sépiaptérine réductase (SR). Affection rare reconnue en 2001, moins de 25 cas sont rapportés dans la littérature en 2008. Le début précoce, dans le premier mois de vie, se manifeste par un retard moteur avec hypotonie, puis rigidité, dystonie progressive et signes pyramidaux pouvant conduire à une perte de la marche. Souvent un retard mental léger à modéré est associé [9].

Les fluctuations diurnes, les crises oculogyres souvent par accès, et les signes dysautonomiques tels que la sudation excessive, les troubles de la régulation thermique et

la somnolence diurne peuvent orienter le diagnostic et faire réaliser l'étude des neurotransmetteurs dans le LCR, montrant un taux bas de HVA, MHPG, 5HIAA (*voir* Tableau 18-XXXI).

Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'activité de la sépiaptérine réductase dans les fibroblastes et l'étude moléculaire du gène de la SR qui peut retrouver des mutations variées.

Le traitement améliore plus ou moins partiellement les signes moteurs et cognitifs. Les doses de L-Dopa/carbidopa seront augmentées progressivement en raison de fréquentes dyskinésies. Le déficit sérotoninergique responsable notamment des troubles du sommeil et de l'hyper-somnolence diurne peut être amélioré par des sérotoninergiques et la mélatonine [10].

Dystonies Dopa-sensibles avec hyperphénylalaninémie par déficit en BH4

Ces affections sont dépistées à la naissance par le test de dépistage néonatal qui révèle une hyperphénylalaninémie en général modérée, due non pas au déficit en phénylalanine hydroxylase de la phénylcétonurie classique, mais au déficit de son cofacteur, la BH4. Le dosage systématique des bioptérines urinaires permet d'orienter le diagnostic. Ces affections sont décrites en tant qu'« hyperphénylalaninémies malignes ».

Trois dystonies Dopa-sensibles, récessives autosomiques, par déficit en BH4 sont identifiées :

– le déficit en PTPS est le plus fréquent, le dosage des bioptérines urinaires est abaissé [28] ;

– le déficit en DHPR est responsable d'une baisse de l'activité en DHRP sur sang séché, les bioptérines urinaire sont élevées, l'imagerie révèle parfois des calcifications des noyaux gris liées au déficit progressif associé en 5-méthyl-tétrahydrofolate justifiant un traitement par l'acide folinique. Le taux de prolactine sanguin permet d'adapter le traitement [5] ;

– la forme autosomique récessive due au déficit homozygote en GTPCH1 est rare. Le début est précoce, l'hyperphénylalaninémie n'est pas toujours retrouvée. L'étude des ptérines et neurotransmetteurs dans le LCR peut orienter l'étude génétique [19].

Cliniquement, ces trois maladies comportent un retard psychomoteur avec hypotonie, dystonie et choréoathétose. Il faut penser à ces diagnostics quand des enfants nés à l'étranger n'ont pu bénéficier de ce dépistage néonatal.

Le traitement de ces trois affections doit être précoce, le régime hypoprotidique ne suffit pas et nécessite de la L-Dopa, du 5OH-tryptophane et de la BH4.

L'évolution dépend de la précocité du diagnostic et de la mise en route rapide du traitement.

Déficit en acide aromatique L-aminodécarboxylase (AADC)

Cette affection, décrite pour la première fois par Hyland et coll. en 1990, débute dès la naissance par une grande hypotonie axiale, un retard de développement, des accès de crises oculogyres et/ou de mouvements anormaux avec dystonie des extrémités, secousses myocloniques non épileptiques ; des crises épileptiques associées sont possibles ; les troubles dysautonomiques (ptosis, hypersalivation, congestion nasale, somnolence diurne) sont fréquents. Les symptômes présentent souvent des fluctuations diurnes s'améliorant au réveil et après la sieste. De rares patients peuvent acquérir la marche. Des anomalies endocriniennes avec tendance à l'hypoglycémie et élévation de la prolactine sont rapportées. L'attente cognitive est plus ou moins sévère.

Le diagnostic est suggéré par la baisse du HVA et 5HIAA, la normalité des bioptérines dans le LCR et l'élévation de la 3OMD dont le dérivé, l'acide vanyl-lactique, est retrouvé élevé dans la chromatographie des acides organiques dans les urines (*voir* Tableau 18-XXXI).

L'activité AADC est abaissée dans le plasma, et l'étude du gène confirmera le diagnostic.

Les mutations sont variées.

Le traitement associe du pyridoxal-5'phosphate, des agonistes de la dopamine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase et du 5-méthyl-tétrahydrofolate. La réponse au traitement est variable [35, 43].

Déficit en dopamine bêta-hydroxylase

C'est une enzyme cuivre-dépendante dont le déficit entraîne un défaut de conversion de la dopamine en noradrénaline responsable d'une baisse plasmatique de la noradrénaline et de l'augmentation de la dopamine. La période néonatale est compliquée d'une hypotension, hypotonie, hypothermie, hypoglycémie, associées à un blépharoptosis, une hyperlaxité, un palais ogival, une anémie normocytaire modérée. Les enfants ont une mauvaise tolérance à l'effort. Le traitement repose sur la thréo-3,4-dihydroxyphénylsérine. Plusieurs mutations du gène ont été rapportées [38].

Déficit en monoamine oxydase (MAO)

La MAO permet le catabolisme des catécholamines. Brunner rapporte en 1993 une famille de plusieurs garçons présentant un léger retard mental associé à des troubles du comportement en rapport avec une mutation du gène de la MAO. Dans le LCR on retrouve une baisse de HVA, 5HIAA et MHPG [1].

Maladies héréditaires du métabolisme du GABA

L'acide gamma-aminobutyrique ou GABA est un neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central. Plusieurs affections touchant le métabolisme du GABA sont actuellement reconnues (Figure 18-36) [35].

Convulsions pyridoxino-dépendantes

Elles sont dues au déficit en antiquitine ou AASH déshydrogénase par accumulation en acide delta-pipéridine-6-carboxylique (P6C), inhibiteur du pyridoxal de phosphate (PLP). Le PLP est la forme active de la vitamine B6, cofacteur de nombreuses enzymes dont l'acide glutamique déshydrogénase (GAD). Le diagnostic repose sur l'élévation de l'AASH urinaire et l'étude du gène de l'antiquitine. Les convulsions foliniques dépendantes sont en fait des convulsions pyridoxino-dépendantes [11].

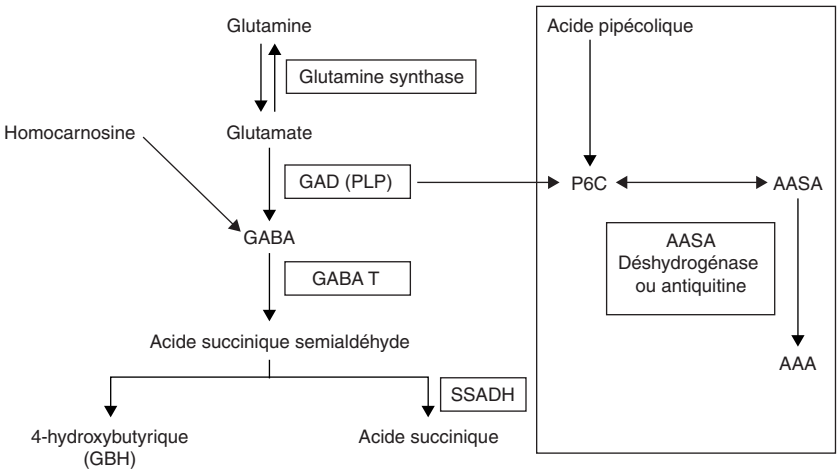


FIGURE 18-36. – Métabolisme cérébral du GABA. GAD : acide glutamique déshydrogénase ; PLP : pyridoxal-5-phosphate ; P6C : pyridoxal-6-carboxylase ; GABA T : GABA transaminase ; SSADH : semialdéhyde succinate déshydrogénase ; AASA : acide aminoadipique semialdéhyde ; AAA : acide aminoadipique.

Encéphalopathie par déficit en pyridoxamine-5'-phosphate oxydase (PNPO)

Affection autosomique récessive rare, elle est due au déficit en PNPO qui permet la synthèse du pyridoxal phosphate (PLP), forme active de la vitamine B6, à partir de la pyridoxine phosphate et pyridoxamine phosphate. Elle est responsable d'une encéphalopathie épileptique sévère dès la période néonatale, avec *suppression-burst* ne répondant pas à la pyridoxine. Quatorze patients prématurés ont été rapportés dans 8 fratries avec des mutations variées du gène PNPO. Le diagnostic est évoqué par l'étude du LCR où la concentration des amines biogènes est variable, parfois identique à celle du déficit en AADC dont le cofacteur est le pyridoxal phosphate, avec élévation du 3OMD et élévation de l'acide vanyl-lactique dans la CAO urinaire [26]. Le déficit en PLP, également cofacteur de la thréonine déshydratase et du système de clivage de la glycine, peut être responsable d'une élévation de la thréonine et de la glycine dans le LCR. Le traitement par le pyridoxal phosphate (30 mg/kg/j) est partiellement efficace [18].

DÉFICIT EN GABA-TRANSAMINASE

Il est très rare, 3 cas rapportés en 1999. Le tableau est celui d'une encéphalopathie convulsivante. Le diagnostic repose sur l'étude de la concentration du GABA dans le LCR [31].

Déficit en semialdéhyde succinate déshydrogénase (SSADH)

Maladie autosomique récessive rare due à un défaut de la dégradation du GABA, ce déficit est responsable d'une accumulation en acide 4-hydroxybutyrique (GBH). Le diagnostic repose sur l'élévation du GBH dans la CAO urinaire et sur la mesure de l'activité du SSADH dans les fibroblastes ou lymphocytes.

Le phénotype est caractérisé par un retard de développement psychomoteur avec hypotonie, ataxie, épilepsie dans environ 50 p. 100 des cas, des troubles du comportement surtout chez l'adolescent et l'adulte à type de troubles psychotiques avec hyperactivité, agressivité, hallucinations, troubles du sommeil.

L'IRM peut montrer un hyposignal T1 et hyper-T2 des globes pales et des noyaux dentelés.

Le traitement de l'épilepsie est difficile : le vigabatrin qui inhibe la formation du GBH mais augmente le GABA, est souvent peu efficace. Les benzodiazépines et la carbamazépine peuvent être utilisées, le valproate est à éviter car il inhibe l'activité de la SSADH [27].

Homocarnosinose

Une seule famille est rapportée en 1976, affectant 3 membres d'une fratrie associant paraplégie spastique, retard mental et rétinite pigmentaire avec augmentation de l'homocarnosine dans le LCR. Cela fait douter de la responsabilité de l'anomalie métabolique retrouvée [40].

Déficit en glutamine synthase

Il a été décrit chez deux nouveau-nés, décédés rapidement à J2 et J0, présentant des malformations cérébrales et une défaillance multiviscérale. La glutamine était absente dans le sang, les urines et le LCR. Une mutation homozygote du gène de la glutamine synthase a été retrouvée chez les deux patients [12].

Défaut du transport intra-mitochondrial du glutamate

Décrite en 2005, cette affection est caractérisée par une épilepsie myoclonique néonatale avec *suppression-burst* associée à une rétinite pigmentaire. Le diagnostic est basé sur le défaut de l'oxydation du glutamate sur fibroblastes et l'étude du gène codant un transporteur spécifique intra-mitochondrial du glutamate [32].

Anomalie du récepteur du GABA

Baulac en 2001 rapporte, pour la première fois, l'implication du gène d'un récepteur du GABA dans l'épilepsie humaine idiopathique [2].

Troubles du métabolisme de la glycine

Hyperglycinémie sans cétose

La glycine est un neurotransmetteur inhibiteur dans la moelle épinière et le tronc cérébral, et un activateur des récepteurs NMDA du glutamate dans le cortex cérébral. L'hyperglycinémie sans cétose est une maladie récessive autosomique, due à un défaut du système de clivage de la glycine, responsable d'une accumulation de la glycine dans le sang et le système nerveux central. Ce système comporte quatre complexes protéiques : les protéines le plus souvent en cause sont la protéine P (80 p. 100) et la protéine T (15 p. 100) codées respectivement par les gènes *GLDC* et *AMT*. La forme classique est de révélation néonatale, se manifestant par une encéphalopathie myoclonique précoce avec *suppression-burst*. Le diagnostic est évoqué par l'élévation de la glycine dans le sang et le LCR avec un ratio LCR/sang supérieur à 0,08 (normal < 0,03) et confirmé par l'étude des gènes.

Les formes à début tardif ou atypiques sont plus rares, corrélées au taux résiduel enzymatique, se révélant par une ataxie, des mouvements choréiques, un syndrome pyramidal, une neuropathie périphérique et parfois un léger retard cognitif [3, 7]. La présentation peut être épisodique, favorisée par des infections ou un traitement par le valproate [33] avec trouble du comportement, ataxie, chorée, paralysie de la verticalité du regard. La glycine est élevée dans le sang et le LCR, mais le ratio LCR/sang est plus bas que dans la forme néonatale et peut être normal entre des accès. L'IRM peut parfois révéler une atteinte de la substance blanche. Les traitements par dextrométorphan (inhibiteur du récepteur NMDA) et benzoate de sodium (qui facilite l'excrétion urinaire de la glycine) ne sont souvent que partiellement efficaces.

Hyperexplexia, maladie des sursauts ou syndrome du bébé raide

Cette affection rare débute dès la période néonatale par une hypertonie généralisée associée à une exagération du réflexe de sursaut, bien mise en évidence lors de stimulus tactiles notamment à la percussion de la pyramide nasale. Des spasmes toniques avec apnées peuvent survenir dans les deux premières années, mettant en jeu le pronostic vital.

Cette affection est hétérogène sur le plan génétique, plusieurs gènes ont été identifiés : gène *GLRA1* impliqué dans environ 80 p. 100 des cas en 5q32 qui code la sous-unité 1-alpha du récepteur de la glycine ; la transmission en est dominante ou récessive. Le deuxième gène identifié, *SLC6A5*, code un transporteur de la glycine GLYT2 responsable d'une maladie récessive [13]. D'autres gènes sont plus rarement impliqués (gène de la sous-unité bêta du récepteur de la glycine, des protéines post synaptiques glycinergiques : géphyrin et collybistin) [16]. Le traitement repose sur les benzodiazépines. L'évolution se fait vers la disparition progressive de l'hypertonie et la persistance de sursauts surtout nocturnes.

Déficit en transport spécifique

Déficit du transport intracérébral du glucose 1

Le transport intracérébral du glucose à travers la barrière hématoméningée se fait par l'intermédiaire d'un transporteur, le GLUT1, codé par le gène *SCL2A1*. Le déficit en GLUT1, décrit par De Vivo en 1991, est une affection autosomique dominante due à une mutation hétérozygote de ce gène, la plupart des cas sont sporadiques liée à des mutations de novo [6].

La forme infantile classique débute souvent dès la première année de vie par des crises épileptiques, parfois réfractaires aux antiépileptiques, survenant de préférence à jeun, puis s'installent un retard psychomoteur, une microcéphalie acquise, des troubles neurologiques associant ataxie, dystonie, choréoathétose, syndrome pyramidal [4]. L'atteinte est peu évolutive. Des troubles paroxystiques non épileptiques à type de somnolence, ataxie, accès dystonique peuvent survenir à jeun ou en préprandial avec une glycémie normale, disparaissant après alimentation.

L'examen clé permettant le diagnostic est l'étude du LCR qui va révéler une hypoglycorachie alors que la glycémie est normale (ratio glycorachie/glycémie < 0,40 ; normale > 0,6). La lactatorachie est basse ou normale.

L'IRM cérébrale est souvent normale.

Des formes atypiques sont notées dans environ 15 à 20 p. 100 des cas. L'épilepsie peut être absente ; le retard mental et les troubles neurologiques plus légers.

Des mouvements anormaux paroxystiques ont été rapportés, à type de dyskinésies non liées au jeûne durant 10 min à 1 h ou de dyskinésies liées à l'effort [44].

Une famille présentait un phénotype modéré associant des dyskinésies à l'effort associées ou non à une épilepsie et un retard mental léger. Le ratio glycorachie/glycémie est ici compris entre 0,4 et 0,6 [41].

Les mutations du gène *SCL2A1* sont très variées. Les variations phénotypiques seraient corrélées au taux de l'activité résiduelle du GLUT1.

Dans les cas de transmission dominante, certains parents peuvent présenter des symptômes plus modérés à type d'épilepsie dans l'enfance, malaises à jeun cédant après repas, retard mental léger voire absent.

Le traitement repose sur le régime cétogène, les corps cétoniques servant de substrat pour le cerveau. Il est surtout efficace sur l'épilepsie et les phénomènes paroxystiques, et à un moindre degré sur les troubles neurologiques [25].

Déficit du transport intracérébral en folates

Ce syndrome, décrit par Ramaekers et coll. en 2001, est défini par l'association de troubles neurologiques à une baisse de la concentration du 5MTHF, métabolite actif des folates, dans le LCR alors que le taux plasmatique et intra-érythrocytaire est normal. Il serait lié à un trouble du transport intracérébral du 5MTHF, transport actif à travers la barrière hématoencéphalique, le 5MTHF se fixant sur des récepteurs situés au niveau des plexus choroïdes. Ramaekers et coll. ont retrouvé des autoanticorps antirécepteurs des folates dans le sérum, suggérant

une cause auto-immune [36]. Steinfeld et coll. ont mis en évidence des mutations dans le gène *folate receptor 1* [40bis]. Le tableau clinique présenté est non spécifique : début dans la première année de vie, retard du développement, ataxie, choréoathétose, signes pyramidaux, épilepsie, microcéphalie acquise puis troubles neurosensoriels. L'IRM montre chez quelques patients un certain degré d'atrophie cérébrale. Le taux des ptérines et amines biogènes dans le LCR est le plus souvent normal.

Le traitement par 1 à 2 mg/kg d'acide folinique peut parfois entraîner une amélioration partielle, alors que le taux de 5MTHF se normalise dans le LCR.

En fait, les diagnostics différentiels de cette baisse intracérébrale en 5MTHF en apparence idiopathique sont nombreux : rupture de la chaîne du froid en premier lieu (le LCR doit être conservé à -80°), déficits secondaires rapportés dans plusieurs affections : mitochondriopathies (où la baisse peut être très importante dans le syndrome de Kearns-Sayre), syndrome d'Aicardi-Goutières, syndrome de Rett, déficit en DHPR, déficit en AADC [12].

Quelle que soit l'affection en cause, le traitement de cette baisse secondaire par de l'acide folinique doit être initié, pouvant parfois être partiellement efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abeling NG, van Gennip AH, van Cruchten AG et al. Monoamine oxidase A deficiency : biogenic amine metabolites in random urine samples. J Neural Transm Suppl, 1998, *52* : 9-15.
2. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the gamma2-subunit gene. Nat Genet, 2001, *28 (1)* : 46-48.
3. Chiong MA, Procopis P, Carpenter K, Wilcken. Late-onset nonketotic hyperglycinemia with leukodystrophy and an unusual clinical course. Pediatr Neurol, 2007, *37 (4)* : 283-286.
4. Cano A, Ticus I, Chabrol B. Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency. Rev Neurol (Paris), 2008, *164 (11)* : 896-901.

4bis. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. Brain, 2009, *132 (pt 7)* : 1753-1763.

5. Concolino D, Muzzi G, Rapsomaniki M et al. Serum prolactin as a tool for the follow-up of treated DHPR-deficient patients. J Inherit Metab Dis, 2008, Apr 15.
6. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. Engl J Med, 1991, *325 (10)* : 703-709.
7. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. Mol Genet Metab, 2005, *86 (1-2)* : 61-69.
8. Doummar D, Clot F, Vidailhet M et al. Infantile hypokinetic-hypotonic syndrome due to two novel mutations of the tyrosine hydroxylase gene. Mov Disorder, 2009, *24 (6)* : 943-945.
9. Echenne B, Roubertie A, Assmann B et al. Sepiapterin reductase deficiency : clinical presentation and evaluation of long-term therapy. Pediatr Neurol, 2006, *35 (5)* : 308-313.
10. Friedman J, Hyland K, Blau N, MacCollin M. Dopa-responsive hypersomnia and mixed movement disorder due to sepiapterin reductase deficiency. Neurology, 2006, *67 (11)* : 2032-2035.
11. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. Ann Neurol, 2009, *65 (5)* : 550-556.
12. Garcia-Cazorla A, Quadros EV, Nascimento A et al. Mitochondrial diseases associated with cerebral folate deficiency. Neurology, 2008, *70 (16)* : 1360-1362.
13. Giménez C, Zafra F, López-Corcuera B, Aragón C. Molecular bases of hereditary hyperekplexia. Rev Neurol, 2008, *47 (12)* : 648-652.
14. Häberle J, Görg B, Toutain A et al. Inborn error of amino acid synthesis : human glutamine synthetase deficiency. J Inherit Metab Dis, 2006, *29 (2-3)* : 352-358.
15. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K et al. High mutation rate in dopa-responsive dystonia : detection with comprehensive GCHI screening. Neurology, 2005, *64 (5)* : 908-911.
16. Harvey RJ, Topf M, Harvey K, Rees MI. The genetics of hyperekplexia : more than startle ! Trends Genet, 2008, *24 (9)* : 439-447.
17. Hoffmann GF, Assmann B, Brautigam C et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. Ann Neurol, 2003, *54* : S56-65.
18. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis, 2007, *30 (1)* : 96-99.
19. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia : evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. Mol Genet Metab, 2008, *94 (1)* : 127-131.
20. Hyland K. Clinical utility of monoamine neurotransmitter metabolite analysis in cerebrospinal fluid. Clin Chem, 2008, *54 (4)* : 633-641.
21. Hyland K, Clayton PT. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. J Inherit Metab Dis, 1990, *13 (3)* : 301-304.
22. Ichinose H, Inagaki H, Suzuki T et al. Molecular mechanisms of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation, Segawa's disease. Brain Dev, 2000, *22 (Suppl. 1)* : S107-110.
23. Jäggi L, Zurflüh MR, Schuler A et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterindeficiency. Mol Genet Metab, 2008, *93 (3)* : 295-305.
24. Khan NL, Graham E, Critchley P et al. Parkin disease : a phenotypic study of a large case series. Brain, 2003, *126 (Pt 6)* : 1279-1292.
25. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. Epilepsia, 2008, *49 (Suppl. 8)* : 46-49.
26. Khayat M, Korman SH, Frankel P et al. PNPO deficiency : an under diagnosed inborn error of pyridoxine metabolism. Mol Genet Metab, 2008, *94 (4)* : 431-434.
27. Knerr I, Pearl PL, Bottiglieri T et al. Therapeutic concepts in succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH, ALDH5a1)deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). J Inherit Metab Dis, 2007, *30 (3)* : 279-294.
28. Liu KM, Liu TT, Lee NC et al. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. Arch Neurol, 2008, *65 (3)* : 387-392.
29. López-Laso E, Camino R, Mateos ME et al. Dopa-responsive infantile hypokinetic rigid syndrome due to dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 deficiency. J Neurol Sci, 2007, *256 (1-2)* : 90-93.
30. Ludecke B, Dworniczak B, Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. Hum Genet, 1995, *95* : 123-125.
31. Medina-Kauwe LK, Tobin AJ, De Meirleir L et al. 4-Aminobutyrate aminotransferase (GABA-transaminase) deficiency. J Inherit Metab Dis, 1999, *22 (4)* : 414-427.
32. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. Am J Hum Genet, 2005, *76 (2)* : 334-339.
33. Morrison PF, Sankar R, Shields WD. Valproate-induced chorea and encephalopathy in atypical nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Neurol, 2006, *35 (5)* : 356-358.

34. Pearl PL, Gibson KM. Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. Curr Opin Neurol, 2004, *17 (2)* : 107-113.
35. Pons R, Ford B, Chiriboga CA et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : clinical features, treatment, and prognosis. Neurology, 2004, *62 (7)* : 1058-1065.
36. Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM et al. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. N Engl J Med, 2005, *352* : 1985-1991.
37. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Brain Dev, 2000, *22 (Suppl. 1)* : S65-80.
38. Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. Orphanet J Rare Dis, 2006, *1* : 7.
39. Schiller A, Wevers RA, Steenbergen GC et al. Long-term course of L-dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency. Neurology, 2004, *63* : 1524-1526.
40. Sjaastad O, Gjessing L, Berstad JR, Gjesdahl P. Homocarnosinosis. 3. Spinal fluid amino acids in familial spastic paraplegia. Acta Neurol Scand, 1977, *55 (2)* : 158-162.
40bis. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency : a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. Am J Hum Genet, 2009, *85 (3)* : 354-363.
41. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain, 2008, *131 (Pt 7)* : 1831-1844.
42. Tassin J, Dürr A, Bonnet AM et al. Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations. Brain, 2000, *123 (Pt 6)* : 1112-1121.
43. Tay SK, Poh KS, Hyland K et al. Unusually mild phenotype of AADC deficiency in 2 siblings. Mol Genet Metab, 2007, *91 (4)* : 374-378.
44. Zorzi G, Castellotti B, Zibordi F et al. Paroxysmal movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome. Neurology, 2008, *71 (2)* : 146-148.

DYSTROPHIE NEUROAXONALE INFANTILE, MALADIE D'HALLERVORDEN-SPATZ ET AUTRES NEURODÉGÉNÉRESCENCES AVEC ACCUMULATION INTRACÉRÉBRALE DE FER

D. RODRIGUEZ, A. GELOT et L. BURGLEN

La dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI) et la maladie d'Hallervorden-Spatz sont des maladies neurodégénératives qui ont en commun la présence de sphéroïdes axonaux. Ces sphéroïdes axonaux sont des dilatations axonales avec accumulation de matériel tubulomembranaire probablement secondaires à des anomalies du transport axonal ou de l'intégrité membranaire [13].

La découverte récente d'une accumulation intracérébrale de fer chez certains patients atteints de DNAI [15] a conduit à inclure la DNAI dans le groupe des neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA). L'accumulation intracérébrale de fer prédominant au niveau des noyaux gris commune à ces NBIA est identifiable à l'IRM sous la forme d'un hyposignal sur les séquences pondérées en T2, T2* ou FLAIR.

Le terme de NBIA regroupe des entités cliniquement et génétiquement hétérogènes, dont la DNAI, la maladie d'Hallervorden-Spatz, la neuroferritinopathie et l'acéruléoplasminémie pour lesquelles les gènes responsables sont connus, mais également d'autres entités dont le défaut moléculaire reste à identifier [8].

Dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI)

Cette encéphalopathie progressive, de transmission autosomique récessive, a été décrite il y a plus de 50 ans [4, 18] sur des critères neuropathologiques : dégénérescence des axones présynaptiques, diffuse à travers le système nerveux central et périphérique, sous la forme de sphéroïdes (Figure 18-37) associée à une perte neuronale prédominant au niveau des pallidums et du cervelet avec un excès de pigment ferrique au niveau pallidal. Les critères diagnostiques ont été définis en 1979 [1], puis précisés après la découverte du défaut moléculaire [7].

Symptomatologie

Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 3 ans (en moyenne vers 1 an, de 6 à 30 mois). Il s'agit d'une régression psychomotrice avec hypotonie axiale souvent associée à un strabisme récent ou à des mouvements oculaires anormaux, et aboutissant à une tétraparésie le plus souvent spastique (70 p. 100), mais parfois aréflexique (30 p. 100), et une régression cognitive. Les crises épileptiques sont présentes chez un tiers des patients.

Devant un enfant présentant une encéphalopathie progressive précoce, certains signes sont particulièrement évocateurs du diagnostic : 1) un tracé neurogène à l'électromyogramme alors que les vitesses de conductions nerveuses sont normales (78 p. 100) ; 2) des rythmes rapides à l'EEG (77 p. 100) (Figure 18-38) ; 3) la présence d'une atrophie optique (79 p. 100) avec altération des potentiels évoqués visuels, cependant son apparition est souvent différée par rapport aux premiers signes.

L'IRM met en évidence une atrophie cérébelleuse dans la grande majorité des cas (95 p. 100) et chez certains

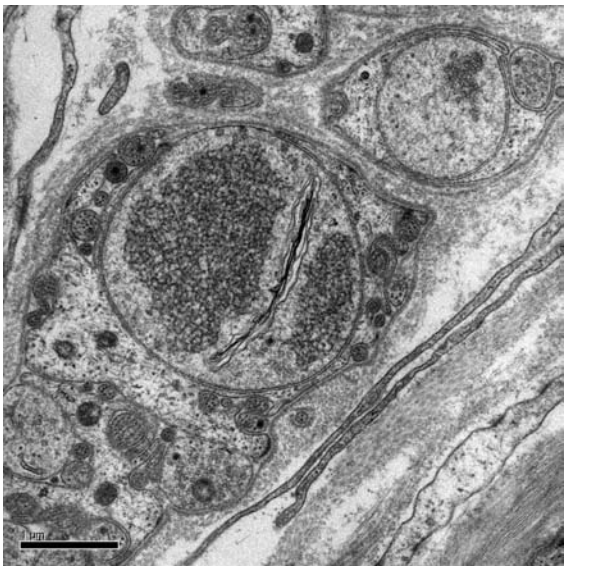


Figure 18-37. – Microscopie électronique d'une biopsie cutanée d'un patient atteint de DNAI. Au sein d'un paquet nerveux d'axones non myélinisés, présence d'un sphéroïde axonal : dilatation axonale majeure remplie par une accumulation de structures tubulo-membranaires avec au centre une formation de réticulum endoplasmique réalisant une fente caractéristique. (Cliché Dr Gelot.)

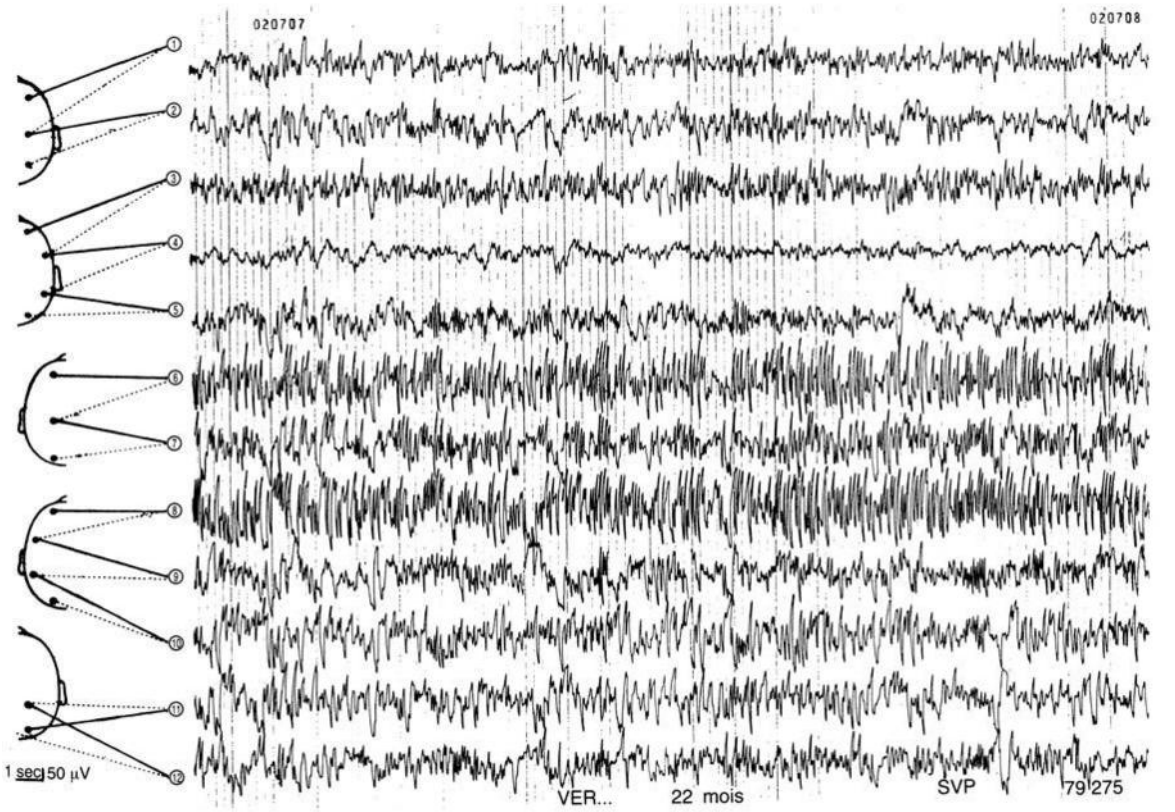


FIGURE 18-38. – Dystrophie neuroaxonale. Envahissement du tracé par des rythmes de fréquence rapide : 12 à 14 Hz.

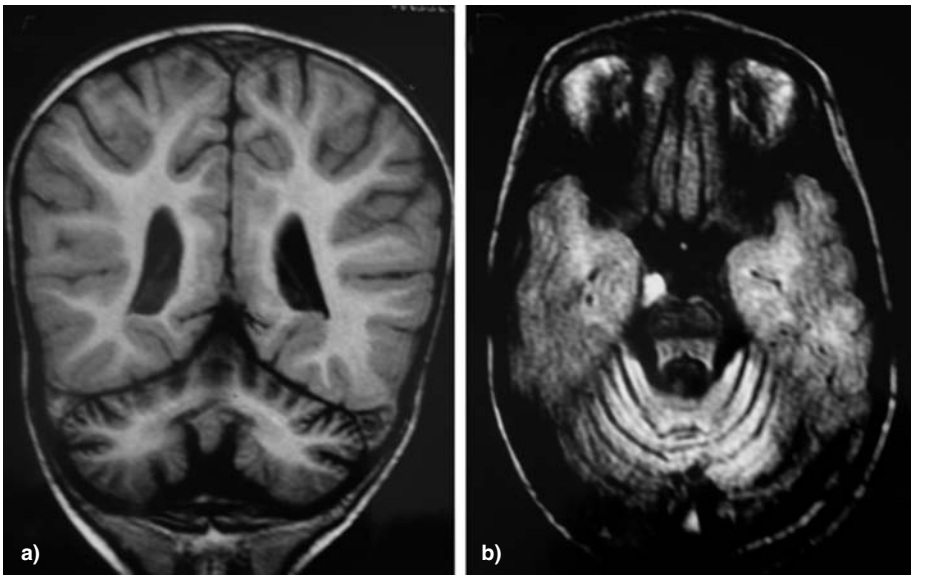


FIGURE 18-39. – Atrophie cérébelleuse (**a**, T1) et hypersignal du cortex cérébelleux (**b**, FLAIR) sur l'IRM d'un patient atteint d'une DNAI avec mutations PLA2G6 identifiées.

patients un hypersignal du cortex cérébelleux sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR [15] (Figure 18-39). Des anomalies de signal modérées de la substance blanche hémisphérique sont également décrites. Un hyposignal inconstant des globes pâles (48 p. 100), et plus rarement de la substance noire, sur les séquences pondérées en T2, T2* et en FLAIR, a été rapporté plus récemment [7, 15].

L'évolution aboutit à une tétraparésie avec atteinte cognitive massive et un décès vers l'âge de 10 ans. Le décès est le plus souvent lié à l'apparition de troubles de la déglutition, de troubles respiratoires, d'accès d'opisthotonos et pauses respiratoires. Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique, mais la prise en charge symptomatique de ces patients augmente leur durée de vie.

Diagnostic

Il n'existe aucun marqueur biochimique et le diagnostic reposait jusqu'à récemment sur la biopsie cutanée ou conjonctivale (plus rarement nerveuse ou rectale). Celle-ci permet le diagnostic chez 87 p. 100 des patients, en retrouvant la présence des sphéroïdes axonaux présynaptiques (*voir* Figure 18-37). Cependant cet examen peut être négatif. Actuellement le diagnostic moléculaire peut être proposé lorsque la clinique et les explorations complémentaires sont évocatrices.

Défaut moléculaire

Des mutations récessives du gène *PLA2G6*, en 22q12.3-q13.2, codant la calcium-indépendante Groupe IV phospholipase A2 (iPLA2-VI), ont été identifiées chez 80 p. 100 des patients diagnostiqués neuropathologiquement en 2006 [13]. Des mutations ont également été identifiées chez des patients pour lesquels la biopsie cutanée n'avait pas retrouvé de sphéroïdes. Il s'agit de mutations faux sens, de mutations non-sens ou de délétions interrompant ou non le cadre de lecture. L'absence de mutation chez certains patients peut être due aux limites des techniques employées ou à l'implication d'un autre gène.

L'iPLA2-VI permet l'hydrolyse des glycérophospholipides générant un acide gras libre, habituellement l'acide arachidonique, et un lysophospholipide. Elle est active sous la forme d'un tétramère et a un rôle présumé dans le remodelage des phospholipides, la libération d'acide arachidonique, la synthèse des leukotriènes et des prostaglandines et l'apoptose. Les iPLA2 ont un rôle important dans l'homéostasie des membranes cellulaire et leurs anomalies pourraient expliquer les lésions axonales.

Diagnostic différentiel

Le tableau clinique et les explorations complémentaires permettent de différencier cette entité d'autres encéphalopathies progressives débutant au même âge (leucodystrophie métachromatique, syndrome de Leigh infantile, etc.).

La description d'une fratrie issue de parents consanguins ayant un phénotype de DNAI et un déficit en α-N-acétyl galactosaminidase (NAGA) en 1989 a soulevé de nombreuses hypothèses [17]. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée par la suite et la proximité sur le chromosome 22 des gènes *PLA2G6* et *NAGA* pourrait expliquer l'association de ces deux pathologies monogéniques dans cette famille [20].

Autres phénotypes liés aux mutations de PLA2G6

L'étude de liaison génétique des patients atteints de DNAI et d'une grande famille de NBIA, rapportée sous le nom de Karak syndrome [14], a permis d'identifier un locus commun, 22q12-q13. La présence de mutations récessives de *PLA2G6* dans cette famille de Karak syndrome a permis de confirmer que ces deux entités sont alléliques [13]. Cette forme de dystrophie neuroaxonale atypique débute autour de 4,4 ans (1,5 à 6,5) par un trouble de la marche ou des troubles cognitifs (troubles du langage ou des interactions sociales), puis s'installe une tétraparésie parfois associée à une dystonie. L'atrophie optique est présente chez deux tiers des patients, l'atteinte de la corne antérieure chez un tiers, alors que les rythmes rapides à l'EEG ne sont pas retrouvés. Une atrophie cérébelleuse est présente chez 83 p. 100 des patients. L'autopsie d'un de ces patients muté, décédé à 23 ans, a retrouvé une atrophie sévère du cortex cérébral, des noyaux gris, de la substance blanche et du cervelet. L'accumulation de fer a été retrouvée au niveau des globes pâles et de la substance noire et les sphéroïdes dans le cortex cérébral, le striatum, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle. Mais les sphéroïdes n'ont pas été retrouvés dans les biopsies rectales et cutanées. Ce phénotype associé à des mutations de *PLA2G6* serait responsable de 20 p. 100 des NBIA.

Des mutations de *PLA2G6* ont également été identifiées dans deux familles de dystonie-parkinsonisme débutant entre 10 et 26 ans et répondant à la lévodopa [16]. L'IRM de ces patients retrouve une atrophie cérébrale et cérébelleuse et parfois des anomalies de la substance blanche mais pas de signe de dépôts ferriques au niveau des noyaux gris.

Maladie de Hallervorden-Spatz, actuellement rebaptisée neurodégénérescence liée aux mutations *PANK2* ou « PKnopathie »

Cette maladie neurodégénérative, de transmission autosomique récessive, est caractérisée par un dysfonctionnement extrapyramidal progressif et une accumulation intracérébrale de fer. La neuropathologie retrouve une dégénérescence bilatérale des globes pâles et de la pars reticulata de la substance noire avec des dépôts de fer, et de façon plus diffuse la présence de sphéroïdes axonaux, mais qui dans cette entité sont limités au système nerveux central [6].

La découverte de l'anomalie moléculaire et des raisons éthiques historiques ont conduit à rebaptiser cette entité [19].

Symptomatologie

La forme classique, débute en moyenne vers 3,4 ans (de 6 mois à 12 ans, avant 6 ans dans 88 p. 100 des cas) par des troubles de la marche ou des postures [10]. La symptomatologie associe une dystonie, une rigidité, une dysarthrie, une choréoathétose s'aggravant rapidement. Une rétinopathie (68 p. 100), une dégradation intellectuelle (30 p. 100) et une atteinte pyramidale (25 p. 100) peuvent également être présentes.

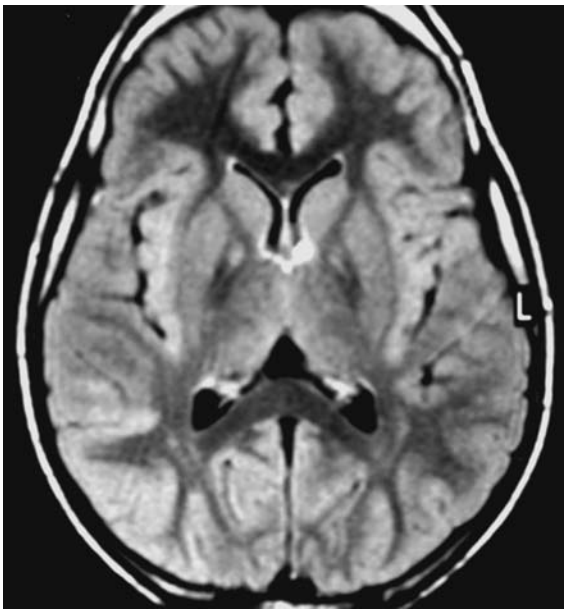


FIGURE 18-40. – Aspect caractéristique à l'IRM des mutations PANK2 : « œil de tigre » (T2).

Une acanthocytose est parfois présente (8 p. 100). L'IRM cérébrale met en évidence cette surcharge ferrique sous la forme d'une image très caractéristique appelée « œil de tigre », il s'agit d'un hypersignal entouré d'un hyposignal dans les globes pales sur les séquences pondérées en T2, T2* et FLAIR (Figure 18-40) [12].

L'évolution aboutit à une perte de la marche 15 ans après les premiers signes chez 85 p. 100 des patients et à un décès au cours de la deuxième ou troisième décennie. Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique.

Diagnostic

L'aspect en « œil de tigre » à l'IRM semble spécifique et précoce, pouvant même être présent avant l'apparition des signes cliniques. Cet aspect permet de poser l'indication de l'étude moléculaire.

Défaut moléculaire

Le gène responsable de cette entité a été identifié en 2001, il s'agit du gène *PANK2* localisé en 20p13 [22] codant une nouvelle pantothénate kinase qui joue un rôle clé dans la biosynthèse du coenzymeA. Les mutations entraînent l'accumulation de substances neurotoxiques et un œdème qui précède l'accumulation de fer dans des régions normalement riches en fer. Des mutations récessives du gène *PANK2* ont été identifiées chez tous les patients ayant l'aspect caractéristique en « œil de tigre » à l'IRM et vice versa [11]. Ce gène serait ainsi responsable de 50 p. 100 des NBIA [8].

Autres phénotypes liés à des mutations de PANK2

Des formes atypiques ont été décrites débutant plus tardivement (13,7 ans en moyenne, de 1 à 28 ans) et ayant une évolution plus lente.

L'association d'une hypoprébêtalipoproteinémie (diminution ou absence des VLDL), d'une acanthocytose, d'une rétinopathie pigmentaire et d'une dégénérescence pallidale caractérise le syndrome HARP. On sait maintenant que ce syndrome est une forme allélique de la neurodégénérescence liée aux mutations *PANK2* [2].

Neuroferritinopathie

Cette maladie rare, autosomique dominante, responsable d'une atteinte extrapyramidale est due à des mutations de la chaîne légère de la ferritine [5]. Elle débute habituellement à l'âge adulte, par une chorée ou une dystonie focale plus rarement par un syndrome parkinsonien, un blépharospasme ou une crampe de l'écrivain. Cependant, quelques cas débutant avant 20 ans sont rapportés [3]. L'IRM est évocatrice lorsqu'elle met en évidence une surcharge ferrique au niveau de la substance noire, des noyaux rouges et des globes pâles, puis du noyau dentelé, des noyaux gris, des thalamus et du cortex cérébral. Les anomalies en T2 et T2* s'accompagnent d'un hypersignal en T1 des putamens et des globes pâles et parfois tardivement d'une dégénérescence cavitaire [12]. La ferritinémie est le plus souvent basse chez les hommes et les femmes après la ménopause. La majorité des patients conserve une marche autonome 20 ans après le début de la maladie. Le diagnostic fait discuter une maladie de Huntington ou de Parkinson.

Acéruléoplasminémie

L'atteinte neurologique de cette maladie rare, autosomique récessive, n'a actuellement été décrite que chez l'adulte. Elle est liée à des mutations du gène de la céruléoplasmine [9, 21]. La céruléoplasminémie est basse ou nulle et le fer s'accumule dans le système réticuloendothélial et dans le cerveau entraînant diabète, atteinte extrapyramidale, troubles cognitifs et rétinopathie.

BIBLIOGRAPHIE

1. AICARDI J, CASTELEIN P. Infantile neuroaxonal dystrophy. Brain, 1979, *102* : 727-748.
2. CHING KH, WESTAWAY SK, GITSCHIER J et al. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Neurology, 2002, *58* : 1673-1674.
3. CHINNERY PF, CROMPTON DE, BIRCHALL D et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. Brain, 2007, *130* : 110-119.
4. COWEN D, OLMSTEAD EV. Infantile neuroaxonal dystrophy. J Neuropathol Exp Neurol, 1963, *22* : 175-236.
5. CURTIS ARJ, FEY C, MORRIS et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. Nature Genet, 2001, *28* : 350-354.
6. DOOLING EC, SCHOENE WC, RICHARDSON EP Jr. Hallervorden-Spatz syndrome. Arch Neurol, 1974, *30* : 70-83.
7. GREGORY A, WESTAWAY SK, HOLM IE et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). Neurology, 2008, *71* : 1402-1409.
8. GREGORY A, POLSTER BJ, HAYFLICK SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J Med Genet, 2009, *46* : 73-80.
9. HATANAKA Y, OKANO T, ODA K et al. Aceruloplasminemia with juvenile-onset diabetes mellitus caused by exon

skipping in the ceruloplasmin gene. Intern Med, 2003, *42* : 599-604.
10. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. N Engl J Med, 2003, *348* : 33-40.
11. Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation : from genes to pathogenesis. Semin Pediatr Neurol, 2006, *13 (3)* : 182-185.
12. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. Neurology, 2008, *70 (18)* : 1614-1619.
13. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. Nat Genet, 2006, *38* : 752-754.
14. Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D et al. Karak syndrome : a novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. J Med Genet, 2003, *40* : 543-546.
15. Nardocci N, Zorzi G, Farina L et al. Infantile neuroaxonal dystrophy : clinical spectrum and diagnostic criteria. Neurology, 1999, *52* : 1472-1478.
16. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. Ann Neurol, 2009, *65* : 19-23.
17. Schindler D, Bishop DF, Wolfe DE et al. Neuroaxonal dystrophy due to lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. N Engl J Med, 1989, *320 (26)* : 1735-1740.
18. Seitelberger F. Eine unbekaunte Form von infantiler Lipoid-speicher-Krankheit des Gehirns. *In* : Proceedings of the Ist Congress of Neuropathology, Rome. Turin, Rosenberg and Sellier, 1952, Vol. 3 : 323-333.
19. Shevell M. Racial hygiene, active euthanasia, and Julius Hallervorden. Neurology, 1992, *42* : 2214-2219.
20. Westaway SK, Gregory A, Hayflick SJ. Mutations in PLA2G6 and the riddle of Schindler disease. J Med Genet, 2007, *44* : e64.
21. Yoshida K, Furihata K, Takeda S et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. Nat Genet, 1995, *9* : 267-272.
22. Zhou B, Westaway SK, Levinson B et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. Nat Genet, 2001, *28* : 345-349.

PORPHYRIES AIGUËS CHEZ L'ENFANT

G. PONSOT

Généralités

Les porphyries sont des maladies métaboliques très rares chez l'enfant dues à des déficiences enzymatiques de la biosynthèse de l'hème, d'origine génétique [1, 6].

Dans ce chapitre, nous ne décrirons que les porphyries qui comportent des signes neurologiques, symptômes qui apparaissent sous forme de crises d'où le nom de porphyries aiguës. Elles sont au nombre de quatre, la porphyrie aiguë intermittente qui est la moins rare et la plus grave, la coproporphyrie héréditaire, la porphyrie variegate et l'exceptionnelle porphyrie δ-aminolévulinique déshydratase déficiente [1, 6].

Pathogénie

Le tableau 18-XXXII résume les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques des huit porphyries connues [1, 5, 6].

La biosynthèse de l'hème se fait dans deux types de cellules, pour 80 p. 100 dans les cellules érythrocytaires où l'hème sert à former l'hémoglobine et pour 20 p. 100 dans les cellules hépatiques où la synthèse de l'hème sert principalement à la fabrication des cytochromes.

La pathogénie des signes neurologiques de ces porphyries aiguës est incomplètement connue, ce serait les précurseurs de l'hème, acide δ-aminolévuline et porphobilinogène qui seraient neurotoxiques par des mécanismes variés [1, 5, 6].

Trois des porphyries aiguës sont autosomiques dominantes (AD), la porphyrie aiguë intermittente, la coproporphyrie héréditaire et la porphyrie variegate, avec une faible pénétrance puisque seulement 10 p. 100 des porteurs de l'anomalie génétique sont symptomatiques [1, 5, 6].

La porphyrie δ-aminolévulinique déshydratase déficiente a une transmission autosomique récessive (AR).

Aspects cliniques. Diagnostic

La prévalence des porphyries varie entre 0,5 à 10 pour 100 000 en fonction des ethnies.

Très rares chez l'enfant, les porphyries se voient avec une égale fréquence chez les garçons et les filles avant 10 ans, après cet âge et comme à l'âge adulte, elles prédominent chez les filles. Elles débutent principalement après la puberté [2-4].

Clinique

Lorsque la crise aiguë est complète, ce qui est rare en particulier chez l'enfant, elle comporte des douleurs abdominales diffuses quasi constantes (90 p. 100 des cas) associées très souvent à des nausées, vomissements et à une constipation (50 à 80 p. 100 des cas), plus rarement à une diarrhée (10 p. 100 des cas) [2-4].

Il est assez fréquent que ces manifestations abdominales soient associées à des modifications légères de la conscience, obnubilation et à des troubles du comportement, agitation, agressivité, troubles du sommeil. La crise se résume souvent à ces symptômes en particulier chez l'enfant [2-4]. D'autres douleurs peuvent se voir, céphalées, algies dorsales, du cou, des membres, de la poitrine (50 p. 100 des cas).

Dans 40 p. 100 des cas, un déficit musculaire témoin d'une neuropathie sensitivomotrice s'installe plus ou moins rapidement [7]. Il est symétrique et prédomine dans la région proximale des membres inférieurs, une atteinte asymétrique est possible mais beaucoup plus rare. L'évolution vers une atteinte respiratoire (diaphragme) est rare, ainsi qu'une paralysie des paires crâniennes. Une tachycardie avec ou sans hypertension, témoin de la neuropathie touchant le système nerveux autonome, est fréquente.

Des symptômes centraux, troubles de la conscience et du comportement, crises convulsives, se voient dans 10 à 20 p. 100 des cas [7]. Associées aux autres symptômes, ces manifestations centrales donnent un caractère « insolite » à ces crises aiguës qui pourraient aider à suspecter le diagnostic.

La crise évolue favorablement dans la majorité des cas et reste souvent limitée aux manifestations abdominales [2-4].

TABLEAU 18-XXXII. – Porphyries : biochimie, biologie, clinique, génétique.

Maladies	*Biochimie*	*Enzyme*	*Signes cliniques*			*Anomalies biologiques*			*Hérédité/Gène*
			Signes hémato-logiques	*Signes cutanés*	*Signes neurologiques**	*ALA*	*PBG*	*Précurseurs porphyriniques (urines, selles, plasma)*	
	Glycine + Succinyl CoA ↓ Ac δ-aminolévulinique (ALA)	Synthase δ-aminolévulinique							
Porphyrie ALA déshydratase déficiente	↓ Porphobilinogène (PBG)	ALA déshydratase (ALAD)	–	–	+++	↑	Nl	↑ Protoporphyrine	AR ; 9q34
Porphyrie aiguë intermittente	↓ Uroporphyrinogène I	PBG déaminase	–	–	+++	↑	↑	↑ Porphobilline Coproporphyrine I	AD ; 11q23.3
Porphyrie érythropoïétique congénitale	↓ Uroporphyrinogène III	Uroporphyrinogène synthase	++	++	–	↑	↑	↑ Uroporphyrine I	AR ; 10q25.2
Porphyrie cutanée tardive (PCT)			–	+++	–	↑	↑		
		Uroporphyrinogène décarboxlase						↑ Uroporphyrine III Isocoproporphyrine	AD ; 1p34
Porphyrie hépato-érythropoïétique (PHE)			–	++	–	↑	↑		
Coproporphyrie héréditaire	↓ Coproporphyrinogène III	Coproporphyrinogène oxydase	–	++	+++	↑	↑	↑ Coproporphyrine III	AD ; 3q12
Porphyrie variegate	↓ Protoporphyrinogène IX	Protoporphyrinogène oxydase	–	++	+++	↑	↑	↑ Coproporphyrine III Protoporphyrine III	AD ; 1q22
Protopophyrie érythropoïétique	↓ Protoporphyrine IX ↓ Hème	Ferrochélatase	±	++	–	↑	↑	↑ Protoporphyrine	AD ; 18q21.3

* Signes neurologiques = douleurs abdominales, neuropathie, crises convulsives, trouble de la conscience.

Les décès, en rapport avec un trouble aigu du rythme cardiaque, sont très rares.

L'atteinte respiratoire n'est pas exceptionnelle et impose que ces enfants soient étroitement surveillés et proches d'un service de réanimation.

L'évolution vers un déficit moteur résiduel permanent est rare, souvent dû à des accès répétés et négligés en raison d'une méconnaissance diagnostique.

La particularité de ces crises aiguës est qu'elles sont très souvent déclenchées par différents facteurs en particulier médicamenteux, qu'il convient absolument de connaître et de faire connaître à l'enfant et à ses parents [1, 5, 6]. Les facteurs déclenchants sont variés (consulter le site : **www.porphyria-europe.com**) : médicaments, hormones, cigarettes, alcool, stress divers. Les médicaments à risque sont d'autant plus importants à connaître qu'ils peuvent être utilisés pour essayer de contrôler certains symptômes de la crise aiguë comme les barbituriques dans les crises convulsives. Ces médicaments « déclenchants » favorisent les attaques aiguës en augmentant la synthèse hépatique de l'hème indispensable à la biosynthèse des enzymes cytochromes par activation de l'enzyme ALA synthétase.

Deux des quatre porphyries aiguës comportent des signes cutanés, la porphyrie variegate et la coproporphyrie héréditaire [1, 5, 6]. Les manifestations cutanées peuvent survenir en même temps que les symptômes neurologiques ou en dehors, ce qui est le cas le plus fréquent. Les signes cutanés sont chroniques, plus importants en été et en automne, ils apparaissent habituellement quelques jours après une exposition solaire. Il s'agit de lésions bulleuses, lichénoïdes, cicatricielles avec une grande fragilité de la peau qui est amincie et œdèmatiée. Ces lésions de photosensibilité prédominent au niveau du dos des mains. Des lésions bulleuses, pigmentaires, d'hypertrichose peuvent apparaître sur la face.

Cette photosensibilité est due à l'action conjointe du soleil qui interagit avec les dérivés porphyriniques circulant en excès dans les vaisseaux sous-cutanés.

La lésion histologique primitive est localisée au niveau de ces vaisseaux.

Diagnostic biologique [1, 5, 6]

Le diagnostic biologique des porphyries aiguës se fait sur l'identification des précurseurs de l'hème, porphobilinogène (PBG), acide δ-aminolévulinique (ALA) et précurseurs porphyriniques qui sont éliminés en excès dans ces porphyries aiguës au niveau des urines et des selles.

Les précurseurs de l'hème, PBG et ALA et les précurseurs porphyriniques sont éliminés en excès lors des crises aiguës dans les quatre porphyries aiguës, sauf dans la porphyrie δ-aminolévulinique déshydratase déficiente ou il n'y a pas de PBG (*voir* Tableau 18-XXXII). Ils sont surtout élevés dans la porphyrie aiguë intermittente. Chez l'enfant les taux sont moins élevés même lors des crises aiguës, des taux faibles voire normaux ne doivent pas faire éliminer le diagnostic devant des symptômes cliniques évocateurs.

La méthode diagnostique de première intention, la plus simple et la plus rapide à pratiquer dès le début de la crise, est le dosage du porphobilinogène (PBG) sur une miction urinaire par le « Trace Kit PBG ». Il permet de suspecter trois des quatre porphyries aiguës : la porphyrie aiguë intermittente, la coproporphyrie héréditaire et la porphyrie variegate [1]. Il est à compléter par le test quantitatif de Mauzard et Granick qui dose l'ALA et le PBG dans les urines et permet ainsi de diagnostiquer la très rare porphyrie acide δ-aminolévulinique par déficit en déshydratase ou seule l'ALA est augmentée.

Si ces premiers tests sont positifs, il faut commencer le traitement sans attendre [1].

Les examens biologiques de « deuxième intention » sont ceux qui dosent les précurseurs phoryriniques (uroporphyrines et coproporphyrines) principalement dans les urines et les selles, parfois dans le plasma, et qui permettent d'identifier les différentes porphyries aiguës [1, 5, 6] (*voir* Tableau 18-XXXII) mais on ne doit pas attendre leurs résultats pour débuter la thérapeutique.

Le dosage des activités enzymatiques ainsi que les études génétiques doivent être faits mais sans urgence.

L'étude génétique (*voir* Tableau 18-XXXII) est fondamentale pour dépister les porteurs sains, les plus nombreux (90 p. 100), afin de leur proposer les moyens efficaces de prévention.

Diagnostic différentiel [1, 5, 6]

Il se pose avec de nombreuses autres affections :

– toutes les causes de syndrome abdominal aigu ;

– les polyradiculonévrites comme le syndrome de Guillain-Barré ;

– les pathologies responsables de manifestations psychiatriques, avec en particulier certaines maladies métaboliques comme l'homocystinurie classique, le déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase, certains déficits en cobolamine, et surtout l'intoxication au plomb et la tyrosinémie héréditaire de type I qui entraînent un déficit en ALA déshydratase et peuvent donner des symptômes neurologiques très semblables (neuropathie) à ceux des crises aiguës rencontrées dans les porphyries.

Traitement

Traitement préventif [1]

Il est fondamental car il va permettre à ces enfants ayant déjà eu un accès aigu, les plus rares (10 p. 100), et à tous les porteurs sains de mener une vie normale.

Ces enfants et leurs familles doivent connaître et posséder par écrit la liste de tous les facteurs déclenchants. Par ailleurs, il est indispensable qu'ils aient sur eux une carte indiquant la nature de leur porphyrie et les facteurs de risque afin que les personnels soignants amenés à les prendre en charge pour une raison médicale quelconque prennent les précautions nécessaires.

Traitement curatif [1, 5, 6]

Traitement des crises aiguës

Un enfant ou un adolescent en crise aiguë doit être hospitalisé proche d'un service de réanimation pour la surveillance et le traitement.

Une surveillance étroite, musculaire, cardiaque, respiratoire doit être mise en place dès le début. Un bilan hydroélectrolytique complet doit être pratiqué en urgence.

Dès le résultat des tests biologiques simples pratiqués sur une miction urinaire (Kit PBG et test quantitatif de Mauzard et Granick) montrant une élévation des taux de PBG et ALA, il faut mettre en route le traitement. Il comporte la compensation de la déshydratation par du sérum glucosé à 10 % et la correction des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypomagnésémie). La perfusion de glucose à 10 % peut suffire à enrayer les crises d'intensité légère et moyenne et permet d'attendre le traitement spécifique par l'hémine visant à compenser la déficience en hème, à faire par voie intraveineuse à la dose de 3 à 4 mg/j pendant au moins 4 jours.

Les crises convulsives sont difficiles à traiter car la majorité des antiépileptiques, en particulier les barbituriques, l'acide valproïque, ne peuvent pas être employés. La gabapentine, le Sabril® et les benzodiazépines sous surveillance peuvent être utilisés.

Une fois la crise jugulée, ce qui est le cas le plus fréquent, il conviendra de voir ou de revoir avec l'enfant et ses parents les moyens préventifs.

Traitement des signes cutanés dans la coproporphyrie héréditaire et la porphyrie variegate

La mesure essentielle à prendre est la photoprotection.

Les ponctions veineuses pour diminuer les précurseurs porphyriniques ou la chloroquine (dose de 125 à 250 mg deux fois par semaine) employées dans les autres porphyries cutanées ne paraissent pas indiquées dans ces deux porphyries.

Conclusion

La connaissance des principaux symptômes des porphyries aiguës par les médecins, une coopération efficace entre médecin traitant et médecin spécialiste, l'explication des mesures préventives et leur observance vont permettre à ces enfants, adolescents et à leurs familles de mener une vie normale dans la majorité des cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovcsky HL et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. Ann Intern Med, 2005, *142* : 439-450.
2. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A. Acute intermittent porphyria in childhood : a population-based study. Acta Paediatr, 2003, *92* : 562-568.
3. Iftikhar A. Childhood Porphyrias. Mayo Clin Proc, 2002, *77* : 825-836.
4. Kaplan P, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy : a case report and review of the literature. J Child Neurol, 1986, *1* : 38-45.
5. Kauppinen R. Porphyrias. Lancet, 2005, *365* : 241-252.
6. Shigeru S. Modern diagnosis and management of the porphyries. Br J Haematol, 2006, *135* : 281-292.
7. Solinas C, Vajda FJE. Neurological complications of porphyria. J Clin Neurosc, 2008, *15* : 263-268.

ANOMALIES CONGÉNITALES DE LA GLYCOSYLATION

P. DE LONLAY, T. DUPRÉ, V. VALAYANNAPOULOS et N. SETA

Les anomalies congénitales de la glycosylation forment un nouveau groupe d'erreurs innées du métabolisme, affectant la glycosylation ou synthèse des chaînes glycannes des glycoprotéines [14]. La glycosylation représente la modification post-traductionnelle la plus courante. Ces erreurs innées concernent jusqu'à maintenant la synthèse de sucres activés, le transfert des sucres activés du cytosol au réticulum endoplasmique ou à l'appareil de Golgi, le trafic inter-organelles et les enzymes permettant l'ajout (glycosyltransférase) ou le retrait (glycosydase) des sucres sur la chaîne glycanne [7]. L'activité de ces deux types d'enzymes est très spécifique, en termes de substrat accepteur ou donneur, de type de liaison formée, etc. Les conséquences d'anomalies de glycosylation sont variables selon la fonction des glycoprotéines affectées et le rôle des chaînes glycannes dans cette fonction. Différents types de structures des glycannes sont retrouvées chez l'homme, la plus connue étant la N-glycosylation, mais aussi la O-glycosylation, l'autre grand type de structures glycannes.

La synthèse des glycannes des N-glycoprotéines consiste en un assemblage séquentiel et organisé de résidus glycosyls pour former dans un premier temps un oligosaccharide unique qui est transféré sur la chaîne peptidique en cours de synthèse dans le réticulum endoplasmique, au niveau d'un site de glycosylation formé d'un tripeptide de séquence Ans-X-Thr/Ser ; les chaînes glycannes de la glycoprotéine néoformée sont modifiées jusqu'à maturation, selon la glycoprotéine qui la porte, dans l'appareil de Golgi, puis sont dirigées vers leur destination finale. Les anomalies affectant la N-glycosylation forment les *congenital disorders of glycosylation* (CDG), dont il existe deux sous-groupes, en fonction de l'étape de la synthèse : 1) les CDG I correspondant aux erreurs affectant la synthèse et le transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique ; quatorze différents sous-types sont actuellement décrits, nommés selon leur ordre chronologique de découverte, CDG Ia à CDG In [9, 10] ; et 2) les CDG II correspondant à la maturation de la chaîne glycanne portée par la glycoprotéine néoformée, il s'agit d'un groupe d'au moins huit types, comprenant depuis peu des erreurs liées au transport vésiculaire [14]. Les N-glycoprotéines, que sont un grand nombre de protéines sériques et membranaires, ont de multiples fonctions dans le métabolisme cellulaire. Une anomalie de synthèse de leurs chaines glycannes peut donc avoir de multiples conséquences cliniques et biologiques au point que tous les organes peuvent être atteints.

La O-glycosylation est le second grand type de glycosylation, comprenant plusieurs structures différentes classées selon le premier résidu glycosyl de la chaîne glycanne formant la liaison avec la chaîne peptidique. La synthèse peut débuter dans le réticulum endoplasmique et se poursuit dans l'appareil de Golgi. Plusieurs maladies

y sont rattachées, au cours desquelles une glycosyltransférase spécifique de la O-glycosylation est affectée. Un exemple en est les alpha-dystroglycanopathies associées à des anomalies de O-mannosylation [22]. Les anomalies des mucines sont en cours de caractérisation, avec en particulier les anomalies de l'apolipoprotéine CIII.

Enfin, il existe des anomalies de la N- et de la O-glycosylation comme les déficits affectant le trafic golgien.

Défauts de la N-glycosylation

Présentation clinique

Individualisés depuis peu, les CDG regroupent déjà un nombre important de patients (700-1 000 cas répertoriés dans le monde ; plus de 100 familles décrites en France à ce jour). Parmi les CDG I, le plus fréquent est le CDG Ia (70 p. 100 des CDG I), associé à un déficit en activité cellulaire phosphomannomutase (PMM) [14]. Le CDG Ic, avec environ 50-70 patients décrits de par le monde, correspond à un déficit en une des glucosyltransférases [14]. Les autres types de CDG I et les CDG II sont rares, avec moins de 10 patients décrits chaque fois.

Le tableau clinique du CDG I associe des manifestations neurologiques à des atteintes multiviscérales rappelant ainsi les cytopathies mitochondriales (Tableau 18-XXXIII), et incitant à rechercher ce syndrome devant tout tableau clinique inexpliqué [4].

CDG Ia

Il existe deux présentations cliniques du CDG Ia [4] : l'une avec une forme neurologique prédominante et l'autre avec une forme multiviscérale associée à l'atteinte neurologique et de pronostic plus sévère.

L'atteinte neurologique touche le système nerveux central et périphérique [21]. Les premiers symptômes sont une hypotonie généralisée précoce et un strabisme d'abduction qui existent dès la naissance, souvent repérés par les parents vers l'âge de trois mois. Le syndrome cérébelleux est constant et existe probablement depuis la naissance, mais il est repéré après 6 mois de vie. Cliniquement, il existe une atteinte cinétique et statique d'allure fixée : le syndrome cérébelleux ne s'aggrave pas avec le temps. En revanche sur le plan radiologique, on note une atrophie et une hypoplasie cérébelleuse progressives (Figure 18-41), qui peuvent manquer dans les premières semaines de vie mais qui sont constantes en fin de première année [5]. Le cervelet apparaît de très petite taille et très atrophique avant l'âge de 10 ans. Les atrophies modérées sont rares. Le retard intellectuel est variable et peut être modéré à sévère [8]. Les patients ont dans tous les cas une bonne insertion sociale car ils sont très joviaux. Une rétinite pigmentaire et une neuropathie sont également constantes mais d'apparition différée après quelques mois de vie. Les réflexes ostéotendineux ne sont pas perçus. Les convulsions sont fréquentes mais facilement contrôlées. Des maux de tête semblent fréquents et des accidents vasculaires ou pseudo-vasculaires cérébraux (*stroke-like*) peuvent compliquer l'évolution fixée de ces CDG [24, 26]. Ils sont révélés par des convulsions ou tout autre signe neurologique anormal, et semblent être favorisés par des épisodes infectieux, une immobilisation ou

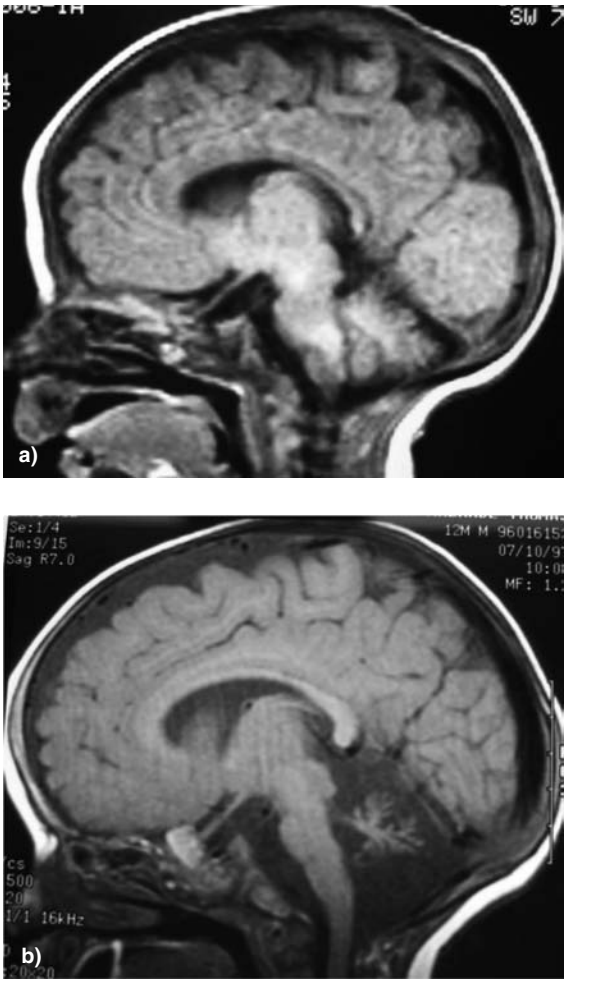


FIGURE 18-41. – Atrophie progressive et hypoplasie du cervelet typique du CDG Ia (déficit en phosphomannomutase), à 1 mois (**a**) et 13 mois (**b**).

un cathéter, et par les troubles de l'hémostase. Ils sont le plus souvent transitoires et nécessitent probablement une prévention par l'aspirine après un premier accident. Les hémorragies sont rares. D'autres signes cliniques sont évocateurs, mais inconstants : une dysmorphie faciale, une atteinte cutanée avec une mauvaise répartition des graisses et des mamelons ombiliqués. L'adolescente se caractérise par une absence de puberté.

L'atteinte neurologique peut être associée à des atteintes multisystémiques qui surviennent dans les deux premières années de vie [4]. Les enfants avec atteinte multi-viscérale peuvent être vus par tous les spécialités de pédiatrie. On sait ainsi dès les premières semaines de vie, si le CDG est sévère (atteinte viscérale) ou « modéré » (atteinte neurologique seule cliniquement). L'atteinte hépatique est très fréquente avec une cytolyse modérée, même dans les atteintes modérées, mais aussi parfois une hépatomégalie et/ou des œdèmes liés à une hypoalbuminémie et enfin une fibrose [17]. L'atteinte digestive est également fréquente [17]. Les difficultés alimentaires entraînent des retards staturo-

TABLEAU 18-XXXIII. – Différents types de CDG concernant la N-glycosylation actuellement répertoriés [14, 15].

Anomalies spécifiques de la N-glycosylation			
Type	*Gène/Localisation/MIM*	*Protéine/EC*	*Principaux symptômes*
CDG Ia	PMM2/16p13.3-p13.2 */601785*	Phosphomannomutase/ EC. 5.4.2.8	Retard psychomoteur, épilepsie, hypotonie, atrophie/hypoplasie cérébelleuse, anomalies de répartition des graisses, mamelons inversés, dysmorphie
CDG Ib	MPI/15q22/*154550*	Phosphomannose isomérase/ EC. 5.3.1.8	Entéropathie exsudative, fibrose hépatique, hypoglycémie-hyperinsulinisme
CDG Ic	ALG6/1p22.3/*604560*	Dol-P-Glc : Man9GlcNAc2-PP-Dol α-1,3-Glc Transférase (hALG6)/ EC. 2.4.1.-	Proche du CDG Ia, épilepsie
CDG Id	ALG3/3q27.1/*608750*	Dol-P-Man : Man5GlcNAc2-PP-Dol α-1,3-Man Transférase (hALG3)/ EC. 2.4.1.-	Proche du CDG Ia mais plus sévère, arthrogrypose, atrophie optique, colobome
CDG Ie	DPM1/20q13.13/*603503*	Dol-P-Man Synthase/ EC. 2.4.1.83	Proche de CDG Ia, épilepsie, anasarque fœtal, dysmorphie, cardiopathie hypertrophique obstructive
CDG If	MPDU1/17p13.1-p12 */604041*	Dol-P-Man utilisation factor	Retard mental sévère, icthyose, retard de croissance, rétinopathie
CDG Ig	ALG12/22q13.33/*607144*	Dol-P-Man : Man7GlcNAc2-PP-α-1,6-Man Transférase (hALG12)/ EC. 2.4.1.-	Proche de CDG Ia, hypo-immunoglobulinémie G, hypogénitalisme mâle
CDG Ih	ALG8/11pter-p15/608103	Dol-P-Glc : Glc1Man9GlcNAc2-PP Dol α-1,3-Glc Transférase (hALG8)/ EC. 2.4.1.119	Retard mental inconstant, entéropathie exsudative, thrombocytopénie, néphropathie
CDG Ii	ALG2/9q22/607905	GDP-Man : Man1GlcNAc2-PP-α-1,3-Man Transférase (hALG2)/EC. 2.4.1.-	Proche de CDG Ia, colobome, épilepsie
CDG Ij	ALG7(DPGAT1)/11q23.3 */191350*	UDP-GlcNAc : Dol-P-GlcNAc-phosphotransférase/ EC. 3.5.3.1	Proche de CDG Ia, mais retard mental sévère
CDG Ik	ALG1/16p13.3/*605907*	GDP-Man : GlcNAc2-PP-β-1,4-Man Transférase (hALG1)/EC. 2.4.1.-	Proche de CDG Ia mais plus sévère, syndrome néphrotique, épilepsie
CDG Il	ALG9/11q23/*606941*	Dol-P-Man : Man(6)(8)GlcNAc2-PP-α-1,2-Man Transférase (hALG9)/EC. 2.4.1.-	Microcéphalie sévère, hypotonie, hépatomégalie, péricardite, maladie kystique rénale, épilepsie
CDG Im	DK1/9q34.11/*610746*	Dol-kinase/EC. 2.7.1.108	Microcéphalie, hypotonie, ichtyose, hyperkératose, tétraplégie, cardiomyopathie dilatée
CDG In	RFT1/3p21/*052859*	Flipase ou RFT1	Retard mental, hypotonie, épilepsie, hépatomégalie
CDG IIa	MGAT2/14q21/*602616*	UDP-GlcNAc : α-6-D-Man-β-1,2-GlcNAc Transférase/ EC. 2.4.1.-	Retard psychomoteur, épilepsie, dysmorphie, coxa valga, stéréotypies
CDG IIb	GLS1/2p13-p12/*601336*	α-1,2 glucosidase I/ EC. 3.2.106	Maladie hépatique sévère, dysmorphie, hypotonie, épilepsie, décès précoce
CDG IIc/ LAD II	FUCT1(SLC35C1)/11p11.2 */605881*	GDP-fucose transporteur I/ EC. 2.7.1.38	Retard psychomoteur, hypotonie, déficit immunitaire, dysmorphie, microcéphalie
CDG IId	B4-GALT1/9q13/*137060*	UDP-Gal : β-GlcNAc-β-1,4-Gal transférase/ EC. 2.4.1.143	Retard mental, élévation des CPK, myopathie, macrocéphalie, hypotonie
CDG IIf	SLC35A1/6q15/*605634*	CMP-acide sialique transporteur	Macrothrombocytopénie, hémorragies, pas d'atteinte neurologique

(suite p. 646)

TABLEAU 18-XXXIII (*suite*). – Différents types de CDG concernant la N-glycosylation actuellement répertoriés [14, 15].

Anomalies conjointes de la N- et la O-glycosylation type mucine			
Type	*Gène/Localisation/MIM*	*Protéine/EC*	*Principaux symptômes*
CDG IIe/II COG7	COG7/16p12.1/*606978*	Sous-unité 7 de COG	Dysmorphie, hypotonie, infections, hépatomégalie, diarrhée, cardiopathie, épilepsie
CDG IIg/II COG1	COG1/17q25.1/*606973*	Sous-unité 1 de COG	Retard mental, macrocéphalie, rhizomélie, hypoplasie/atrophie cérébrale et cérébelleuse
CDG IIh/II COG8	COG8/16q22.1/*606979*	Sous-unité 8 de COG	Encéphalopathie aiguë, retard mental, atrophie cérébelleuse, élévation des CPK, microcéphalie
CDG IIi	ATP6V0A2/12q24/*611716*	Sous-unité vésiculaire H^+-ATPase	Retard mental, hypotonie, épilepsie inconstante

COG : *conserved oligomeric Golgi complex* ; Dol : dolichol.

pondéraux parfois sévères, alors que les mensurations à la naissance sont normales. Les études histologiques ont montré soit des muqueuses normales, soit des atrophies villositaires, soit des entéropathies exsudatives. L'atteinte cardiaque, essentiellement une péricardite ou une myocardiopathie, est également fréquente [18]. Tout comme l'atteinte rénale : hyperéchogénicité rénale qui traduit de multiples microkystes du parenchyme rénal [11], tubulopathie proximale, glomérulopathie et plus rarement syndrome néphrotique.

Les décès surviennent dans 20 à 30 p. 100 des cas, le plus souvent avant trois ans et sont dus à des défaillances hépatiques ou cardiaques, à des infections, plus rarement à un état de mal convulsif ou une atteinte rénale.

CDG Ib

À l'inverse, le CDG Ib (déficit en phosphomannose isomérase, PMI) n'est pas une maladie neurologique, en dehors d'une hypotonie liée à l'hypotrophie [3, 23] et de ce fait, fait exception parmi les anomalies de la N-glycosylation. Le tableau clinique est très homogène après une naissance normale. Le foie et l'intestin sont les deux principaux organes atteints. Une hépatomégalie est toujours présente, liée à une fibrose hépatique [20]. Il existe un retard staturo-pondéral, parfois des œdèmes liés à une hypoalbuminémie, des accidents thrombotiques et des hypoglycémies liées à un hyperinsulinisme. Plusieurs enfants sont décédés dans un tableau d'hépatopathie et d'atteintes digestives sévères [28].

CDG Ic et autres CDG I

Le tableau clinique du CDG Ic [16] associe un retard psychomoteur et des convulsions inconstantes. Les autres CDG I [9] associent un retard mental, souvent une épilepsie, une dysmorphie, parfois des atteintes viscérales comme une atteinte cardiaque ou hépatique (*voir* Tableau 18-XXXIII). Une atteinte cérébelleuse est possible.

CDG II

De rares familles avec différents CDG II ont été rapportées (*voir* Tableau 18-XXXIII). Le tableau clinique est très variable, avec retard psychomoteur, hypotonie, dysmorphie faciale, micro- ou macrocéphalie, hépatomégalie, fibrose hépatique, myopathie [9]. Des convulsions, une atteinte rétinienne et parfois une atteinte cérébelleuse ont également été notées. Le petit nombre de patients ne permet pas encore de dresser un tableau clinique évocateur.

Au total, l'atteinte neurologique est fréquente dans les CDG : retard mental, ataxie cérébelleuse (constante dans le CDG Ia, mais non pathognomonique), épilepsie a priori non spécifique, neuropathie [9].

Présentation biologique

L'atteinte biologique est relativement constante dans les CDG. L'association d'une cytolyse hépatique modérée à des anomalies caractéristiques de l'hémostase permet d'évoquer rapidement ce diagnostic. L'hémostase est constamment perturbée [26] : allongement du TCA, diminution franche de la concentration en facteur XI et plus modérée en facteur IX, parfois en facteur XII (types Ix et II), des protéines S, C et de l'antithrombine III. Enfin, la glycosylation des N-glycoprotéines d'origine hépatique, en particulier, est perturbée [12].

Le diagnostic biologique du CDG débute par un dépistage des anomalies de glycosylation de glycoprotéines sériques, selon deux approches, avec mise en évidence :

– des différences de charge électrique portées essentiellement par l'acide sialique terminal des chaînes glycannes, par iso-électrofocalisation de la transferrine sérique, électrophorèse capillaire, chromatographie échangeuse d'ions, etc., permettant de dépister les CDG I et CDG II hormis le CDG IIb, mais avec un nombre de faux positifs important [13] ;

– du changement de masse moléculaire due à la perte de chaines glycannes, par électrophorèse en gel de polyacrylamide-sodium dodécyl sulfate (PAGE-SDS), permettant de dépister les CDG I et CDG IIa et IIb seulement [25].

Les profils de glycosylation sont aussi perturbés, quelque soit la méthode, lors d'alcoolisme, d'une part, et de galactosémie et de fructosémie congénitales que l'on peut considérer comme des CDG secondaires d'un point de vue métabolique.

Tous les sous-types du CDG I sont caractérisés par la même anomalie de glycosylation des N-glycoprotéines se caractérisant par la perte totale à partielle des chaînes glycannes des N-glycoprotéines, qui conservent une struc-

ture par ailleurs normale [6, 14]. Le typage du CDG I se poursuit par le dosage des enzymes PMM et PMI leucocytaires ou fibroblastiques selon la présentation clinique, ou encore par des études métaboliques cellulaires permettant d'identifier l'étape bloquante et de remonter à la protéine et au gène en cause.

Dans le cas des patients CDG II, l'observation biochimique est spécifique de l'erreur métabolique en cause. La structure des glycannes présentes sur les glycoprotéines varie donc d'un sous-type à l'autre, restreinte à la N-glycosylation, ou associant la N- et la O-glycosylation.

Génétique

Les CDG connus sont tous de transmission autosomique récessive et de répartition géographique large. La liste des protéines déficitaires dans les différents CDG I et II se trouve dans le tableau 18-XXXIII.

Le CDG Ia se caractérise par le déficit en PMM, associé à un grand nombre de mutations différentes sur *PMM2* [19], rendant la corrélation phénotype-génotype difficile à établir. La majorité des patients CDG Ia est hétérozygote composite pour la mutation R141H (40 p. 100 des allèles). La mutation R141H existe à l'état hétérozygote chez 1 p. 100 de la population générale mais n'ayant jamais été observée à l'état homozygote, malgré sa fréquence, l'homozygotie pour cette mutation est considérée comme létale.

Le déficit en PMI caractéristique du CDG Ib est associé à des mutations sur *PMI* [23, 28].

Le CDG Ic est associé à un déficit en une des glucosyltransférases [16], encore appelée ALG6 codée par le gène *ALG6*, ALG pour *asparagine-linked-glycosylation*, dénomination donnée aux différentes enzymes intervenant dans la glycosylation chez la levure.

La description de chaque nouveau type de CDG comprend la protéine concernée ainsi que le gène correspondant (*voir* Tableau 18-XXXIII).

Le diagnostic anténatal se fait par la recherche chez le fœtus des mutations observées chez le proposant. Il n'est donc possible que dans les CDG où le déficit est clairement établi.

Traitement

Seul le CDG Ib est actuellement traitable, par l'apport exogène de mannose libre. Actuellement un nombre très limité de patients CDGS type Ib sont traités par mannose oral avec succès, avec un recul limité de 8 ans [20]. Les doses sont d'environ 0,2 g/kg/prise toutes les 4 à 6 heures, afin d'obtenir des valeurs de mannosémie de 100-150 µmol/l.

Défaut de la O-glycosylation

La O-glycosylation, l'autre grand type de glycosylation chez l'homme, concerne différents types de protéines, selon le premier résidu glycosyl de la chaîne : les mucines (glycoprotéines sécrétées ou membranaires dont l'apolipoprotéine CIII), les groupes sanguins (Lewis, Sialyl-Lewis), les protéoglycanes (dermatan-, chondroïtine-, kératan-sulfate), les collagènes, l'alpha-dystroglycan, ou encore les facteurs de croissance épidermiques (EGF). Plusieurs maladies y sont rattachées [14].

Alpha-dystroglycanopathies

(Figure 18-42)

Les alpha-dystroglycanopathies font partie des dystrophies musculaires congénitales [22], qui sont associées à des anomalies de glycosylation de l'alpha-dystroglycan mises en évidence en immunohistochimie et en PAGE-SDS de la protéine musculaire. Les formes neurologiques sont les syndromes oculo-cérébro-musculaires comportant les syndromes de Walker-Warburg, la présentation clinique la plus grave, de *muscle-eye-brain disease* et de *Fukuyama congenital muscular dystrophy* (FCMD). L'atteinte neurologique est sévère, avec une lissencéphalie de type II en relation avec une ectopie neurogliale, une hydrocéphalie, une agyrie, une hypoplasie cérébelleuse, avec ou sans encéphalopathie, et des anomalies oculaires et gonadiques [27]. Il s'agit donc de maladies sévères, de révélation anténatale, hétérogènes et de transmission autosomique récessive. À ce jour, six gènes sont impliqués (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *Fukutin/FCMD*, *FKRP* et *LARGE*), mais la moitié au moins des patients ne porte pas de mutations sur ces gènes [1, 27]. De plus, ces gènes sont aussi impliqués dans d'autres alpha-dystroglycanopathies sans atteinte neurologique, comme les maladies des ceintures (LGMD2I, *limb girdle muscular dystrophy 2I*).

Autres anomalies de la O-glycosylation

Les autres anomalies de la O-glycosylation sont mal connues ou bien n'appartiennent pas aux maladies neurologiques : la calcinose tumorale familiale (glycosylation type mucine), l'exostose multiple ou encore le syndrome de Ehlers-Danlos dans sa forme progéroïde (O-xylosylation) [14].

Défauts de N- et de O-glycosylation

Actuellement, ces défauts concernent la N- et la O-glycosylation type mucine seulement. La mise en évidence de cette dernière anomalie se base sur l'étude de la glycosylation de l'apolipoprotéine CIII sérique, par iso-électrofocalisation ou encore électrophorèse bidimensionnelle [2, 29].

Les déficits en *conserved oligomeric Golgi* (déficit en COG7/CDG IIe, COG1, COG8) entrent dans ce cadre et donnent des tableaux cliniques variés mais toujours peu spécifiques : un retard mental, en particulier une atrophie cérébelleuse, un retard staturo-pondéral, une dysmorphie, une atteinte hépatique (COG7) et une atteinte cardiaque [30].

Une autre anomalie conjointe de la N- et de la O-glycosylation a été très récemment associée à des mutations sur le gène de la sous-unité vésiculaire de l'H^+-ATPase (*ATP6V0A2*) : les patients présentent un tableau clinique dans lequel l'atteinte hépatique semble dominer : syndrome de Reye, cytolyse hépatique, fibrose hépatique. Des atteintes neurologiques comme un retard mental, une hypotonie, une épilepsie inconstante, et hématologiques sont également décrites, ainsi qu'un cutix laxa et des extrémités courtes [15].

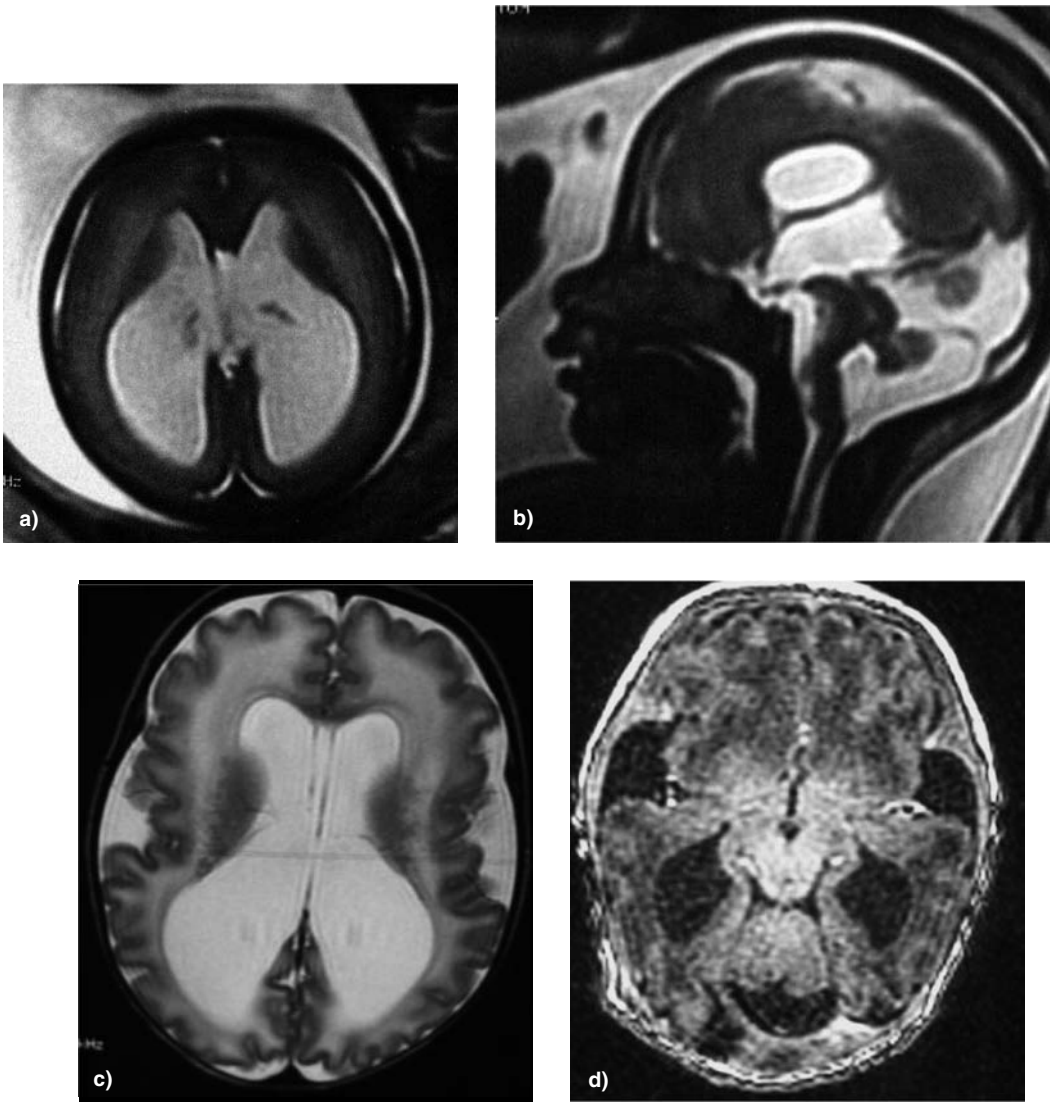


FIGURE 18-42. – Giration et anomalie de la substance blanche dans le cadre d'anomalies de la O-glycosylation. **a** et **b)** Walker-Warburg : lissencéphalie et anomalie de la substance blanche. **c** et **d)** MEB : polymicrogyrie et anomalie de la substance blanche.

Conclusion

Les anomalies de glycosylation sont des maladies hétérogènes tant dans leur présentation clinique que dans les glycoprotéines impliquées. L'atteinte neurologique est très fréquente, en particulier un retard mental, une atrophie cérébelleuse, une neuropathie, une myopathie, une lissencéphalie, voir des accidents cérébraux thrombotiques, plus rarement hémorragiques. Tout comme les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, il faut rechercher un CDG devant une atteinte multisystémique d'organes inexpliquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUCHET C, GONZALES M, VUILLAUMIER-BARROT S et al. Molecular heterogeneity in fetal forms of type II lissencephaly. Hum Mutat, 2007, *28* : 1020-1027.
2. BRUNEEL A, ROBERT T, LEFEBER D et al. Two-dimensional gel electrophoresis of apoliprotein C-III and other serum glycoproteins for the combined screening of human congenital disorders of O- ans N-glycosylation. Proteomics Clin Appl, 2007, *1* : 321-324.
3. DE LONLAY P, CUER M, VUILLAUMIER-BARROT S et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency : A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. J Pediatr, 1999, *135* : 379-383.
4. DE LONLAY P, SETA N, BARROT S et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I : a series of 26 cases. J Med Genet, 2001, *38* : 14-19.
5. DROUIN-GARRAUD V, BELGRAND M, GRUNEWALD S et al. Neurological presentation of a congenital disorder of glycosylation CDG-Ia : implications for diagnosis and genetic counseling. Am J Med Genet, 2001, *101* : 46-49.
6. DUPRE T, LAVIEU G, MOORE S, SETA N. Inherited disorders of protein glycosylation. Med Sci (Paris), 2004, *20* : 331-338.

7. Freeze HH. Congenital disorders of glycosylation : CDG-I, CDG-II, and beyond. Curr Mol Med, 2007, *7* : 389-396.
8. Giurgea I, Michel A, Le Merrer M et al. Underdiagnosis of mild congenital disorders of glycosylation type Ia. Pediatr Neurol, 2005, *32* : 121-123.
9. Grunewald S. Congenital disorders of glycosylation : Rapidly enlarging group of (neuro)metabolic disorders. Early Hum Dev, 2007, *83* : 825-830.
10. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. Am J Hum Genet, 2008, *82* : 600-606.
11. Hertz-Pannier L, Dechaux M, Sinico M et al. Congenital disorders of glycosylation type I : a rare but new cause of hyperechoic kidneys in infants and children due to early microcystic changes. Pediatr Radiol, 2006, *36* : 108-114.
12. Jaeken J, Carchon H. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes : an overview. J Inherit Metab Dis, 1993, *16* : 813-820.
13. Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation : the rapidly growing tip of the iceberg. Curr Opin Neurol, 2001, *14* : 811-815.
14. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation : a rapidly expanding disease family. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2007, *8* : 261-278.
15. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H+-ATPase subunit ATP6V0A2. Nat Genet, 2008, *40* : 32-34.
16. Korner C, Knauer R, Holzbach U et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type V : deficiency of dolichyl-P-Glc : Man9GlcNAc2-PP-dolichyl glucosyltransferase. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, *95* : 13200-13205.
17. Kristiansson B, Borulf S, Conradi N et al. Intestinal, pancreatic and hepatic involvement in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998, *27* : 23-29.
18. Kristiansson B, Stibler H, Conradi N et al. The heart and pericardial effusions in CDGS-I (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I). J Inherit Metab Dis, 1998, *21* : 112-124.
19. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). Hum Mutat, 2000, *16* : 386-394.
20. Mention K, Lacaille F, Valayannopoulos V et al. Development of liver disease despite mannose treatment in two patients with CDG-Ib. Mol Genet Metab, 2008, *93* : 40-43.
21. Miossec-Chauvet E, Mikaeloff Y, Heron D et al. Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type ia*. Neuropediatrics, 2003, *34* : 1-6.
22. Muntoni F, Brockington M, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in congenital muscular dystrophies. Curr Opin Neurol, 2004, *17* : 205-209.
23. Niehues R, Hasilik M, Alton G et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. J Clin Invest, 1998, *101* : 1414-1420.
24. Pearl PL, Krasnewich D. Neurologic course of congenital disorders of glycosylation. J Child Neurol, 2001, *16* : 409-413.
25. Seta N, Barnier A, Hochedez F et al. Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. Clin Chim Acta, 1996, *254* : 131-140.
26. Van Geet C, Jaeken J, Freson K et al. Congenital disorders of glycosylation type Ia and IIa are associated with different primary haemostatic complications. J Inherit Metab Dis, 2001, *24* : 477-492.
27. van Reeuwijk J, Brunner HG, van Bokhoven H. Glyc-O-genetics of Walker-Warburg syndrome. Clin Genet, 2005, *67* : 281-289.
28. Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, de Lonlay P et al. Protein-losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Québec is congenital disorder of glycosylation type Ib. J Med Genet, 2002, 39 : 849-851.
29. Wopereis S, Grunewald S, Morava E et al. Apolipoprotein C-III isofocusing in the diagnosis of genetic defects in O-glycan biosynthesis. Clin Chem, 2003, *49* : 1839-1845.
30. Zeevaert R, Foulquier F, Jaeken J, Matthijs G. Deficiencies in subunits of the Conserved Oligomeric Golgi (COG) complex define a novel group of Congenital Disorders of Glycosylation. Mol Genet Metab, 2007, *93* : 15-21.

DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DU GLUCOSE, DÉFICIT EN CRÉATINE, TROUBLES DU MÉTABOLISME DES ACIDES NUCLÉIQUES

B. CHABROL et A. CANO

Déficit en transporteur de glucose

Il s'agit d'un défaut de transport du glucose au niveau cérébral, transport assuré par la protéine GLUT-1.

Clinique

Depuis la première description de cette pathologie en 1991 [5], une centaine de cas de déficits en GLUT-1 ont été rapportés. Il existe une certaine hétérogénéité dans les différents types de présentations et trois phénotypes différents sont décrits [2, 28]. Dans la forme classique, l'histoire anténatale et périnatale des sujets atteints ne présente pas de particularité. Les patients développent ensuite une encéphalopathie convulsivante avec microcéphalie acquise associée à un retard psychomoteur ainsi qu'à une ataxie, une dysarthrie et une spasticité [4]. Les crises convulsives apparaissent habituellement entre 3 semaines et 4 mois de vie [28] et sont le premier signe de dysfonctionnement du système nerveux central. Bien que d'aspect non spécifique elles sont rarement généralisées chez le petit nourrisson chez lequel des manifestations à type de mouvements oculaires anormaux chaotiques et épisodiques, d'accès d'apnées, de cyanose ou de crises atoniques prédominent. Plus tard, chez le grand nourrisson et l'enfant, les crises sont myocloniques et généralisées [15]. La fréquence des manifestations épileptiques varie d'un individu à l'autre : les crises peuvent être pluriquotidiennes ou occasionnelles (parfois espacées de plusieurs semaines). Des cas de déficit en GLUT-1 sans crise convulsive sont également décrits [15, 20]. D'autres événements paroxystiques qui ne sont pas d'origine épileptique sont rapportés, à type d'ataxie intermittente, de somnolence ou de troubles du sommeil (nombreux réveils, périodes d'agressivité nocturne), d'épisodes de confusion, d'hémiparésie, de dystonies, de céphalées. Ces symptômes sont fluctuants et souvent observés au réveil le matin à jeun ou en préprandial avec une résolution après l'alimentation. L'atteinte cognitive devient manifeste dans l'enfance, allant de simples difficultés à l'apprentissage de la lecture chez certains patients à un retard mental profond chez d'autres. Les enfants atteints d'un déficit en transporteur du glucose sont décrits comme sociables et ayant un bon contact. Des troubles du langage (compréhension et expression) de degrés divers sont présents chez tous les enfants atteints. À côté de cette présentation dite « classique », deux autres phénotypes ont été décrits : association

d'un retard mental, d'une dysarthrie et d'une ataxie intermittente, sans épilepsie [20, 28] ou mouvements anormaux choréoathétosiques associés à une dystonie [6].

Physiopathologie

Les membranes cellulaires étant imperméables aux sucres, le transfert du glucose à travers la barrière hémoméningée (BHM) est assuré par un transporteur membre de la famille des protéines de transport du glucose [11, 19]. Le transport initial du glucose au niveau de la BHM est médié exclusivement par GLUT-1. Un déficit de transport du glucose au niveau de la BHM sera donc responsable d'une hypoglycorachie. Le risque de manifestations cliniques en cas de défaut de transport du glucose est bas pendant la vie fœtale et à la naissance (taux d'utilisation du glucose bas) et augmente ensuite chez le nourrisson et l'enfant (période pendant lesquelles le taux d'utilisation du glucose au niveau cérébral est maximal). Le gène codant la protéine GLUT-1 est situé sur le bras court du chromosome 1. Une cinquantaine de mutations, pour la plupart des mutations de novo ont été identifiées. Ces mutations sont le plus souvent privées même si plusieurs mutations «*hotspots*» ont été décrites. Des cas de transmission autosomique dominante ont été observés dans 3 familles différentes.

Moyens diagnostiques

L'étude du liquide céphalorachidien est le premier examen à faire en cas de suspicion de déficit en GLUT-1, montrant une hypoglycorachie. Il est primordial de doser la glycémie de manière concomitante, le ratio glycorachie/glycémie étant de meilleure valeur que le seul taux de glucose dans le LCR dans la définition d'une hypoglycorachie. La moyenne de ce ratio est normalement de 0,6, alors qu'elle varie de 0,06 à 0,49 chez les patients rapportés [15, 28]. Les conditions dans lesquelles doit être réalisée la ponction lombaire sont les suivantes : après un jeûne de 4 à 6 heures et avec une détermination de la glycémie sur un prélèvement sanguin réalisé juste avant la ponction lombaire (risque d'augmentation de la glycémie par le stress induit par la ponction lombaire). En cas d'hypoglycorachie, une étude du gène *SLC2A1* en biologie moléculaire permet de détecter une mutation chez 80 p. 100 des individus atteints. Une imagerie cérébrale est à réaliser dans le cadre du bilan étiologique, essentiellement afin d'éliminer un autre diagnostic. Un aspect de lésions multiples, de petites tailles, sous-corticales et hyperintenses en T2 a été décrit comme étant spécifique du déficit en GLUT-1 [12]. L'étude du cerveau par tomographie par émission de positron couplée au scanner (PET-scan) retrouve chez plusieurs patients un hypométabolisme cortical au niveau cérébral temporo-mésial et cérébelleux avec un signal relativement augmenté au niveau des ganglions de la base [7]. L'étude de la captation par les globules rouges du 3-O-méthyl-D-glucose permet d'apporter des éléments intéressants mais est peu utilisée en pratique clinique.

Traitement

Le régime cétogène est le seul traitement ayant montré une efficacité dans le cadre du déficit en GLUT-1. Les corps cétoniques générés par ce régime pénètrent facilement à travers la BHM fournissant au cerveau une autre source d'énergie que le glucose. Le régime cétogène est efficace dans le contrôle des crises convulsives et des autres phénomènes paroxystiques mais son effet sur les anomalies cognitives semble être moins probant [3, 13]. Par ailleurs, tous les inhibiteurs de GLUT-1 sont à éviter : éthanol, méthylxanthines (caféine), inhibiteurs de la tyrosine kinase, analogues du GTP, antidépresseurs tricycliques, certains anesthésiques [15]. De plus, certains anticonvulsivants tels les barbituriques, le diazépam ainsi que le chloralhydrate sont aussi des inhibiteurs du transport du glucose par GLUT-1 dans les érythrocytes. Ainsi les traitements antiépileptiques à recommander, si le régime cétogène est insuffisant sont la carbamazépine et la phénytoïne, substances pour lesquelles aucun effet inhibiteur n'a été retrouvé in vitro [14, 16].

Déficit en créatine

Le syndrome de déficit en créatine correspond à trois déficits enzymatiques distincts : le déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT), le déficit en arginine glycine amidinotransférase (AGAT) et le déficit en transporteur membranaire de la créatine (CRTR).

La créatine joue un rôle dans le stockage intracellulaire de l'énergie sous forme de phosphocréatine. La créatine a une double origine alimentaire et endogène. Elle passe dans la circulation sanguine puis il existe un passage intracellulaire grâce au transporteur SLC6A8 présent au niveau musculaire et cérébral en particulier.

Déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT)

Il s'agit du premier syndrome décrit par Stockler en 1994 [25]. L'hérédité est récessive autosomique. Le déficit en GAMT entraîne un déficit en créatine au niveau cérébral et musculaire et une accumulation du précurseur de la créatine : le guanidoacétate. Un phénotype sévère a été décrit avec un retard de développement majeur, des mouvements extrapyramidaux sévères, une épilepsie réfractaire. À l'EEG, il peut exister des décharges bilatérales ou multifocales de pointes-ondes. D'autres phénotypes ont été rapportés avec des troubles du comportement parfois à type d'autisme, des automutilations, un retard de développement modéré, associé à une épilepsie facilement traitable. Il existe de façon pratiquement constante un retard de langage portant essentiellement sur le versant expressif. Il n'existe ni neuropathie, ni troubles auditifs ou visuels. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque, rénale, ou hépatique. Le périmètre crânien est normal. L'IRM est normale ou peut montrer des hypersignaux en T2 des pallidums et de la région périaqueducale. La SRM cérébrale montre une absence totale de créatine/phosphocréatine. L'accumulation majeure de guanidinoacétate (GAA) dans le plasma, les urines, le LCR associée à une diminution de la créatine dans le plasma et le liquide céphalorachidien permet de porter le diagnostic. Il est confirmé par la mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes et la recherche de mutation dans le gène *GAMT* [8].

Le traitement consiste en l'apport de créatine per os à la dose de 400 mg/kg/j. Les bénéfices cliniques en sont

variables. Pour certains [24], la diminution de l'apport en arginine et une supplémentation en ornithine permet une réduction du taux de guanidoacétate et la disparition des crises épileptiques. Les effets du traitement peuvent être suivis en SRM cérébrale avec la mise en évidence d'une augmentation du pic de créatine [1].

Déficit en arginine glycine amidinotransférase (AGAT)

Il est autosomique récessif. Le tableau clinique est constitué par un retard mental modéré associé à un retard de langage sévère, des troubles du comportement, une hypotonie modérée, des mouvements stéréotypés des mains, une microcéphalie [9]. L'IRM est normale. La SRM retrouve un déficit cérébral complet en créatine/phosphocréatine. Le taux urinaire de GAA est diminué. L'étude en biologie moléculaire permet de mettre en évidence des mutations dans le gène AGAT et de confirmer le diagnostic. Le traitement repose sur l'apport de créatine per os avec de bons résultats et des progrès rapides au niveau psychomoteur.

Déficit en transporteur de la créatine (CRTR) [23]

Il est lié à une mutation du gène *SLC6A8* situé en Xq28, la transmission est liée à l'X. Cliniquement, il existe un retard développemental modéré dès les premiers mois de vie, accompagné d'un retard de langage sévère, d'une épilepsie, d'une hypotonie modérée, d'un trouble du comportement souvent décrit comme autistique. Les femmes conductrices sont asymptomatiques ou présentent des troubles des apprentissages. L'IRM est normale ou montre des anomalies non spécifiques, à type d'atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse, de lésions de la substance blanche. La SRM retrouve un déficit cérébral complet en créatine/phosphocréatine. La créatine urinaire et sérique est augmentée, la concentration urinaire et sérique de GAA est normale. Le diagnostic est confirmé par l'étude de la captation de la créatine par les fibroblastes en culture et par la recherche de mutations du gène SLC6A8. Le traitement repose sur une supplémentation par la créatine, mais les effets sont très limités. Il n'y a pas de restauration du taux de créatine au niveau cérébral. La prévalence de ce déficit parait comparable à celle du syndrome de l'X fragile parmi les retards mentaux liés à l'X [17].

Déficits secondaires en créatine cérébrale

Ils ont été décrits dans les déficits en ornithine aminotransférase [26], le syndrome triple H (hyperornithinémie, hyperammoniémie, homocitrullinémie) et le déficit en ptyrroline 5-carboxylase synthétase (p5c).

Troubles du métabolisme des acides nucléiques

Il s'agit des troubles du métabolisme des purines et pyrimidines 9. Les anomalies du métabolisme des purines et pyrimidines ont des présentations cliniques hétérogènes pouvant comporter des manifestations neurologiques mais aussi rénales, articulaires (trouble du métabolisme de l'acide urique), musculaires ou hématologiques. Seules celles présentant une atteinte neurologique prédominante seront abordées ici.

Troubles du métabolisme des purines

Les troubles du métabolisme des purines concernent les troubles de synthèse du guanosine monophosphate (GMP) et de l'adénosine monophosphate (AMP) à partir du ribose-5-P puis de l'inositol monophosphate (IMP) (synthèse de novo), les troubles du catabolisme de l'AMP et du GMP (produisant l'acide urique) et les troubles du recyclage des bases libres en purines (voie d'épargne) [27]. Le déficit en adénylosuccinate lyase est un trouble de synthèse des purines [10]. L'adénosuccinate lyase (ou adénylosuccinase) catalyse la conversion du succinylamino-imidazole carboxamide ribotide (SAICAR) en AICAR et la conversion de l'adénylosuccinate (S-AMP) en AMP. Un déficit entraîne une accumulation dans le liquide céphalorachidien et les urines de succinylpurines (SAICA-riboside et succinyladénosine). L'expression clinique du déficit en adénylosuccinate lyase est hétérogène : certains patients présentent un retard psychomoteur modéré à sévère associé fréquemment à une épilepsie (débutant après la première année de vie) et un comportement autistique. Parfois s'y associent un retard de croissance et une faiblesse musculaire. Le deuxième type de tableau clinique décrit comporte un retard mental modéré associé à une hypotonie importante. Des cas de déficits en adénylosuccinate lyase se manifestant par une épilepsie néonatale sont également décrits. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une élévation de SAICA-riboside et de succinyladénosine dans les urines. Le gène codant l'adénylsuccinase est connu et une quarantaine de mutations ont été décrites. Le pronostic des patients est variable. Les patients ayant un retard mental modéré peuvent atteindre l'âge adulte tandis que ceux présentant une épilepsie néonatale décèdent dans la première année de vie. Des traitements par adénine et allopurinol sont décrits, sans grande efficacité clinique à l'exception d'une amélioration de la courbe staturopondérale. Une réduction de la fréquence des crises convulsives a été rapportée chez une patiente sous ribose oral et un traitement par uridine pourrait avoir quelques effets bénéfiques [21, 22]. Un cas d'AICA-ribosidurie a été décrit. Il s'agit d'une patiente présentant un retard mental profond associé à une dysmorphie et une cécité congénitale. Un déficit en AICAR transformylase/IMP cyclohydrolase a été retrouvé chez cette patiente [18]. Le syndrome de Lesch-Nyhan (déficit en hypoxanthine guanine phosphoribosyltranférase), abordé dans un autre chapitre, est également un trouble du métabolisme des purines.

Troubles du métabolisme des pyrimidines

Les troubles du métabolisme des pyrimidines comportent les troubles de synthèse des nucléotides pyrimidiques (déficit en UMP synthase), et trois déficits du catabolisme des pyrimidines : déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), en dihydropyrimidinase (DHP) et en pyrimidine 5'-nucléotidase. Plus récemment des déficits en uréidopropionase, une hyperactivité de la nucléotidase, des

déficits en thymidine phosphorylase, en thymidine kinase, pouvant être à l'origine de cytopathies mitochondriales, ont été décrits. Les manifestations neurologiques pouvant être retrouvées dans ces déficits sont les suivantes : retard psychomoteur, microcéphalie, épilepsie ataxie et/ou dystonie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R et al. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes : a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, *28* : 548-554.
2. Cano A, Ticus I, Chabrol B. Déficit en transporteur du glucose. Rev Neurol (Paris), 2008, *164* : 896-901.
3. De Vivo DC, Garcia-Alvarez M, Ronen G, Trifiletti R. Glucose transporter protein deficiency : an emerging syndrome with therapeutic implications. Int Pediatr, 1995, *10* : 51-56.
4. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. J Child Neurol, 2002, *17 (Suppl. 3)* : 3S15-23, discussion 13S24-15.
5. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. N Engl J Med, 1991, *325* : 703-709.
6. Friedman JR, Thiele EA, Wang D. Early onset dystonia/choreoathetosis/ataxia secondary to GLUT-1 deficiency, responsible to Ketogenic diet. Mov Disord, 2002, *17* : S125.
7. Fujii T, Ho YY, Wang D et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Brain Dev, 2007, *29* : 92-97.
8. Gordon N. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency (GAMT). Brain Dev, 2009 March 14 (on line).
9. Item CB, Stockler-Ipsiroglu S, Stromberger C et al. Arginine:Glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency : the third inborn error of creatine metabolism in humans. Am J Hum Genet, 2001, *69* : 1127-1133.
10. Jaeken J, Wadman SK, Duran M et al. Adenylosuccinase deficiency : an inborn error of purine nucleotide synthesis. Eur J Pediatr, 1988, *148* : 126-131.
11. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators : nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). Mol Membr Biol, 2001, *18* : 247-256.
12. Katsumi I, Keiko Y, Noriko K et al. MRI Studies in epilepsy with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). Multiple small subcortical T2 hyperintensity lesions as specific and helpful findings for diagnosis. Epilepsia, 2005, *46* : 50.
13. Klepper J, Wang D, Fischbarg J et al. Defective glucose transport across brain tissue barriers : a newly recognized neurological syndrome. Neurochem Res, 1999, *24* : 587-594.
14. Klepper J, Fischbarg J, Vera JC et al. GLUT1-deficiency : barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. Pediatr Res, 1999, *46* : 677-683.
15. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome : impaired glucose transport into brain-- a review. Eur J Pediatr, 2002, *161* : 295-304.
16. Klepper J, Florcken A, Fischbarg J, Voit T. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport in GLUT1 deficiency syndrome in vitro. Eur J Pediatr, 2003, *162* : 84-89.
17. Lion-François L, Cheillan D, Pitelet G et al High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. Neurology, 2006, *67* : 1713-1714.
18. Marie S, Heron B, Bitoun P et al. AICA-ribosiduria : a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC. Am J Hum Genet, 2004, *74* : 1276-1281.
19. Mueckler M, Hresko RC, Sato M. Structure, function and biosynthesis of GLUT1. Biochem Soc Trans, 1997, *25* : 951-954.
20. Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D et al. GLUT-1 deficiency without epilepsy--an exceptional case. J Inherit Metab Dis, 2003, *26* : 559-563.
21. Salerno C, D'Eufemia P, Finocchiaro R et al. Effect of D-ribose on purine synthesis and neurological symptoms in a patient with adenylosuccinase deficiency. Biochim Biophys Acta, 1999, *1453* : 135-140.
22. Salerno C, Crifo C, Curatolo P, Ciardo F. Effect of uridine administration to a patient with adenylosuccinate lyase deficiency. Adv Exp Med Biol, 2000, *486* : 75-78.
23. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect : a new creatine-deficiency syndrome. Am J Hum Genet, 2001, *68* :1497-1500.
24. Schulze A, Ebinger F, Rating D et al. Improving treatment of guanidoacetic methylltransferase deficiency : reduction of guanidoacetic acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. Mol Genet Metab, 2001, *74* : 413-419.
25. Stockler S, Holzbach U, Hanefeld F et al. Creatine deficiency in the brain : a new treatable inborn error of metabolism. Pediatr Res, 1994, *36* : 409-413.
26. Valayannopoulos V, Boddaert N, Mention K et al Secondary creatine deficiency in ornithine delta-aminotransferase deficiency. Mol Genet Metab, 2009, *97* : 109-113.
27. Van den Berghe G, Vincent MF, Marie S. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In : Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabc Dis, 2006 : 435-447.
28. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. Glut-1 deficiency syndrome : clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol, 2005, *57* : 111-118.

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

ATAXIES CÉRÉBELLEUSES PROGRESSIVES

I. DESGUERRE

Il s'agit de maladies débutant dans la première ou deuxième décennie, affectant les voies neuronales du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle et conduisant à un tableau clinique d'ataxie progressive associée à un trouble de coordination des mouvements appelé classiquement dégénérescence spinocérébelleuse. Une classification en fonction du mode d'hérédité, récessif ou dominant, a été proposée [15] mais on peut aussi envisager ces pathologies en fonction des mécanismes lésionnels et des gènes impliqués : régulation de la transcription, fonction mitochondriale (Friedreich, AVED, MERFF, PDH, etc.), voies de signalisation médiées par le calcium (SCA6), transport axonal et réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie, AOA1, AOA2). On peut aussi parler de maladie par expansion de triplets (Friedreich, SCA1, etc.), par dysfonction des protéines chaperones ou de facteurs de croissance [18].

Cliniquement les patients présentent un syndrome cérébelleux statique (instabilité à la marche sur une ligne, au demi-tour, à la station debout avec danse des jambiers antérieurs), un syndrome cérébelleux cinétique (dysmétrie,

adiadococinésie, tremblement des mains au maintien d'attitude, à l'écriture, voix scandée ou explosive). Il peut s'associer un trouble oculomoteur qui peut être un nystagmus, une asynergie oculocéphalique, une apraxie oculocéphalique, une paralysie oculomotrice [17]. Une atteinte de la voie pyramidale et extrapyramidale est fréquente ainsi qu'une dysarthrie. On recherchera des arguments pour une neuropathie associée soit sensitivomotrice axonale soit purement sensitive, majorant l'ataxie statique par une ataxie proprioceptive (signe de Romberg, trouble de la pallesthésie). Les tests de FARS et ICARS permettent de mesurer l'importance de ces symptômes [8, 10, 41]. Une atteinte sensorielle avec une rétinopathie, une atrophie optique ou une surdité ainsi qu'une cardiomyopathie sera dépistée. Les investigations comprennent donc une imagerie cérébrale (IRM) mais aussi un électromyogramme, un électrorétinogramme, des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, une échographie cardiaque [36]. Le bilan biochimique sera orienté par la clinique du patient : vitamine E, triglycérides, cholestérol, VLDL et HDL, recherche d'acantocytes, albumine, alphafœtoprotéine, immunoglobulines et sous-classes d'Ig, points rédox.

Ataxies métaboliques

Les ataxies métaboliques regroupent différentes pathologies dont l'ataxie de Friedreich est la plus fréquente, mais aussi les ataxies par troubles du métabolisme de la vitamine E (AVED, abêtalipoprotéinémie), les autres maladies métaboliques parfois révélées par l'ataxie (MERRF, NARP, PDH, Niemann Pick type C).

Ataxie de Friedreich

Il s'agit d'une dégénérescence spinocérébelleuse débutant avant l'âge de 20 ans dont la prévalence est estimée à 1/50 000. C'est une affection récessive autosomique due à une expansion de triplet CAA dans le gène de la frataxine localisé en 19q13. L'expansion de triplets est retrouvée sur les deux allèles dans 96 p. 100 des cas avec des mutations ponctuelles sur un des deux allèles dans 4 p. 100 des cas. La fréquence des hétérozygotes est estimée à 1/120 et c'est donc une affection fréquente [39, 41].

Le mécanisme lésionnel est lié au déficit en frataxine, protéine impliquée dans la régulation du contenu mitochondrial en fer. Le déficit en frataxine induit secondairement un déficit en aconitase, enzyme du cycle de Krebs, et de trois complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces quatre enzymes sont des protéines complexes fer-soufre. L'excès de fer produit un excès de radicaux libres qui sont toxiques pour les neurones et les cardiomyocytes. Des essais in vitro de protection par des *scavengers* de radicaux libres tels que l'ibidénone ont permis de restaurer in vitro la fonction du complexe II de la chaîne respiratoire et de l'aconitase [37]. Par ailleurs, la chélation du fer par *déféripox* in vitro des fibroblastes de patients Friedreich restaure la fonction de l'aconitase jusqu'à un point inverse où la déplétion induit une dysfonction de l'aconitase et une mort cellulaire [14, 16].

Sur le plan neuropathologique, il existe une perte importante des cellules ganglionnaires sensitives des noyaux dorsaux du tronc, des fibres médullaires de la colonne dorsale et des fibres larges myélinisées sensitives du nerf. Il existe aussi une dégénérescence du faisceau spinocérébelleux, du faisceau latéral et antérieur corticospinal ainsi que des cellules de Betz dans le gyrus précentral. Certains noyaux du tronc peuvent être affectés. Les cellules de Purkinje cérébelleuses sont diminuées en nombre ainsi que les neurones des noyaux dentelés. Des dépôts de fer dans les neurones des noyaux dentelés ont été rapportés et seraient le marqueur d'une dysfonction précoce et d'une souffrance des neurones des noyaux dentelés [19, 47].

Sur le plan clinique, l'âge de début est classiquement vers 10 ans mais des débuts plus précoces à 2 ans ou plus tardifs après 20 ans sont possibles. Il s'agit d'une ataxie statique et cinétique avec une dysarthrie, souvent un nystagmus et un trouble des saccades oculaires. Il existe une abolition des réflexes avec une majoration du trouble de l'équilibre à l'occlusion des yeux, des pieds creux témoignant de la neuropathie sensitive et un signe de Babinski attestant l'atteinte pyramidale associée. Il existe parfois des mouvements dyskinétiques ou choréiques associés témoignant de l'atteinte de la voie extrapyramidale. Il n'y a pas d'atteinte cognitive et seuls les troubles de la motricité fine, de la phonation et la fatigabilité des patients nécessitent des aménagements scolaires [35]. La perte de la marche survient en moyenne 5 à 10 ans après le début des symptômes du fait de l'ataxie [18]. Il peut exister des troubles de déglutition et des complications respiratoires secondaires. L'âge moyen de survie est estimé à 35 ans dans les séries historiques et la cause du décès est l'insuffisance cardiaque [15].

La cardiomyopathie, qui est une cardiomyopathie obstructive, est longtemps asymptomatique même si elle est toujours présente à l'échographie cardiaque même précoce. On retrouve des altérations précoces de l'ECG avec des anomalies du segment ST et une inversion de l'onde T. Des troubles du rythme peuvent survenir ainsi qu'une défaillance cardiaque qui sont les causes de décès. Le traitement précoce par ubiquinone paraît améliorer le pronostic cardiaque [29].

Les complications orthopédiques sont d'une part des pieds creux qui nécessitent une chirurgie dans 50 p. 100 des cas et surtout une scoliose survenant dans 65 p. 100 des cas avant l'âge de 13 ans avec une aggravation malgré le port d'un corset et conduisant à une arthrodèse du rachis dans un tiers des cas [30].

La précocité et la sévérité clinique de la maladie sont corrélées entre elles ainsi qu'au nombre d'amplification de triplets avec un âge de début à 10 ans, une perte de marche à 20 ans si les CAA sont supérieurs à 500 alors que les patients débutant après 20 ans ont tous moins de 300 triplets [20, 39]. La neuropathie sensitive est constante. Les anomalies cérébrales à l'IRM sont tardives avec une atrophie cérébelleuse globale, une atrophie médullaire et une atrophie du tronc plus rare [18, 20]. En revanche récemment une surcharge précoce en fer dans le cervelet a été identifiée par une séquence pondérée T2* qui pourrait servir de biomarqueur dans les essais thérapeutiques [4].

Des thérapeutiques pharmacologiques ont été envisagées depuis 10 ans, après la compréhension du mécanisme

des lésions neuronales par dysfonction de la frataxine, par des thérapies antioxydantes chélatant les radicaux libres (ibidénone) ou plus récemment le fer (*déféripox*) [16]. Des évaluations précises sont nécessaires [10]. Pour l'ibidénone, il apparaît qu'à la dose de 5 mg/kg/j, un effet protecteur cardiaque est admis, attesté par la surveillance échographique et plus récemment en IRM [2]. Pour obtenir un effet sur les symptômes neurologiques, certaines équipes préconisent des apports élevés de coenzyme Q, jusqu'à 20 mg/kg, qui permettraient d'obtenir un passage et une concentration dans le liquide céphalorachidien de coenzyme Q thérapeutique [1, 40]. La piste de la chélation du fer intramitochondrial par *déféripox* est une option en cours d'évaluation mais on sait que le traitement par *déféripox* de patients Friedreich permet une diminution de la quantité de fer dans les noyaux dentelés mesurée par IRM cérébrale [4, 16].

Ataxie par troubles du métabolisme de la vitamine E : AVED, abêtalipoprotéinémie

L'ataxie par déficit en vitamine E (AVED) est une affection récessive autosomique en rapport avec des mutations dans le gène codant une protéine assurant le transport de la vitamine E (α-*tocopherol transfer protein* ou αTTP) situé sur le chromosome 8 en 8q13. La présentation clinique des patients décrits tout d'abord par Benhamida en Tunisie est proche de la maladie de Friedreich, avec un âge de début dans la première décennie. C'est une ataxie cérébelleuse associée à une ataxie proprioceptive en rapport avec une neuropathie sensitive. Cliniquement, on retrouve un syndrome cérébelleux statique et cinétique, une abolition des réflexes ostéotendineux et un signe de Babinski. L'amélioration des symptômes par une supplémentation en vitamine E (5 à 10 mg/kg/j) est constante mais incomplète. Chez 44 patients génotypés, des différences remarquables par rapport à l'ataxie de Friedreich ont été rapportées : la cardiomyopathie n'est présente que dans 19 p. 100 des cas, des mouvements d'oscillation de la tête sont notés dans 30 p. 100 des cas et une dystonie est au premier plan dans 13 p. 100 des cas [7]. Une rétinopathie et une diplégie spastique se développent malgré la supplémentation en vitamine E dans certains cas [27]. Le dosage plasmatique de la vitamine E est toujours bas et une baisse de l'apolipoprotéine A1 est parfois associée. La série récente marocaine insiste sur la nécessité d'un traitement précoce par la vitamine E mais aussi sur la grande variabilité clinique des patients pour la cardiomyopathie, la rétinopathie avec l'existence de troubles de la régulation hypothalamo-hypophysaire [28]. La mutation la plus fréquente dans le Maghreb est la 744delA, alors que les patients européens sont souvent des hétérozygotes composites. Certaines mutations faux sens donnent des phénotypes cliniques moins sévères [27].

Les abêtalipoprotéinémies sont dues à des mutations dans le gène *MTP* localisé en 4q22-24, codant la protéine microsomale de transfert des triglycérides. Les premières manifestations sont digestives avec une stéatorrhée, une distension abdominale et des vomissements durant la petite enfance. Entre 5 et 10 ans apparaissent un trouble de la marche, une incoordination motrice puis une ataxie et une dysarthrie. La neuropathie est un peu plus tardive avec une amyotrophie distale, une aréflexie, des troubles proprioceptifs, des pieds creux et une scoliose. Les vitesses de conduction nerveuses motrices et sensitives sont basses à l'électromyogramme et les potentiels évoqués sensitifs très perturbés. Il s'y associe une ophtalmoplégie supranucléaire verticale, parfois un ptosis et une amyotrophie de la langue. Une rétinopathie est constante sans malvoyance durant longtemps avec une altération précoce de l'électrorétinogramme. Il n'y a pas d'atteinte cognitive durant longtemps. Une cardiomyopathie est aussi fréquemment rapportée avec des troubles du rythme. Le diagnostic est évoqué sur la présence d'acantocytes sur le frottis sanguin et un dosage bas du cholestérol et des triglycérides. L'absence de VLDL et LDL dans le plasma ainsi qu'un dosage effondré des vitamines liposolubles (A, E et K) confirment ce diagnostic. À la biopsie jéjunale il n'existe pas d'atrophie villositaire mais des gouttelettes de lipides sont présentes dans la muqueuse. Les lésions cérébrales sont une perte neuronale dans les hémisphères cérébelleux touchant les cellules de Purkinje, les cellules des grains et les faisceaux spinocérébelleux. Le traitement consiste en un apport en fortes doses de vitamines E (5 000 à 10 000 mg/j) qui ont un effet remarquable sur les symptômes neurologiques. Un régime adapté avec une supplémentation pour les autres vitamines liposolubles est indispensable.

Ataxies en rapport avec un déficit énergétique

Un certain nombre d'ataxies sont en rapport avec un déficit énergétique impliquant la chaîne respiratoire mitochondriale, directement ou non.

Récemment, l'équipe de Koenig a décrit une ataxie de transmission récessive autosomique en rapport avec une mutation d'épissage dans le gène *ADCK3* (*aarF-domain-containing kinase 3*). Ces patients présentent une ataxie progressive isolée avec un déficit en coenzyme Q dans le muscle, dans les fibroblastes et les lymphocytes et une élévation inconstante des lactates dans le sang. *ADCK3* joue un rôle de régulateur dans la synthèse de l'ubiquinone par une boucle rétroactive de la production d'ATP [21].

D'autres maladies mitochondriales débutent par une ataxie associée à d'autres signes neurologiques. Les déficits en coenzyme Q liés à une mutation dans le gène *COQ8* associe une ataxie cérébelleuse, une fatigabilité musculaire avec élévation des créatine kinases et une épilepsie myoclonique. Le syndrome MERRF débute dans la deuxième décennie par une ataxie associée à une épilepsie myoclonique, une surdité et un déficit de la chaîne respiratoire dans le muscle avec des *ragged red fibers* en histologie. Une mutation de l'ADN mitochondrial confirme le diagnostic. Dans le déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH), les phénotypes tardifs débutent par une ataxie à rechute avec une neuropathie axonale sensitivomotrice. L'augmentation des lactates et des pyruvates dans le sang et le liquide céphalorachidien évoque le diagnostic, qui sera confirmé par le dosage de l'activité PDH sur lymphocytes ou fibroblastes et la recherche de mutation dans le gène *PDHA1*.

Certaines maladies lysosomales dans leur forme tardive peuvent débuter par un tableau d'ataxie associée à

une paralysie oculomotrice de la verticalité comme des maladies de Gaucher tardives ou des maladies de Niemann-Pick, qui sont traitées dans d'autres chapitres.

Ataxies en rapport avec un trouble de réparation de l'ADN

Quatre ataxies, l'ataxie télangiectasie (AT) [5], l'ataxie-télangiectasie *like disorder* [22, 32], l'ataxie précoce avec apraxie oculocéphalique et hypoalbuminémie (EAOH) plus récemment appelée ataxie avec apraxie oculaire type 1 (AOA1) [24] et l'ataxie avec apraxie oculomotrice type 2 (AOA2) [23] sont associées avec une apraxie oculomotrice qui est un défaut des saccades oculaires à l'initiation du mouvement. Sur le plan neuropathologique, il existe une perte importante des cellules de Purkinje, une pâleur myélinique des colonnes postérieures et une perte modérée des neurones des ganglions dorsaux et antérieurs de la moelle épinière. Classiquement, les cellules de Purkinje stimulent le noyau fastigial et suppriment l'omnipause des neurones qui initient les saccades oculaires. La perte précoce des cellules de Purkinje serait donc la cause de l'apraxie oculomotrice et de la perte du réflexe vestibulo-oculaire [17, 33]. Ces pathologies associent une ataxie, des mouvements involontaires et une neuropathie. Les gènes impliqués interviennent tous dans le système de contrôle de la réparation de l'ADN monobrin et conduisent à une perte neuronale sélective [13]. Ce sont des affections récessives autosomiques débutant dans la petite enfance qui associent une dégénérescence spinocérébelleuse et des dysfonctions immunitaires [12].

Ataxie télangiectasie

Il s'agit de la plus fréquente de ces affections. Elle associe une dégénérescence spinocérébelleuse, un déficit immunitaire humoral et cellulaire, une susceptibilité aux cancers, une instabilité génomique et une sensibilité aux radiations ionisantes. AT est due à des mutations qui inactive la protéine kinase ATM dont le gène est situé en 11q22-23. Les mécanismes physiopathologiques du déficit protéique sont primitivement immunologiques. La protéine kinase ATM est l'activateur principal de la réponse cellulaire au dédoublement de l'ADN double brin. Le thymus est peu développé et il existe histologiquement une déplétion en thymocytes avec absence des corpuscules d'Hassall, une réduction du nombre de lymphocytes et une absence de follicules germinaux dans les ganglions lymphatiques. Des cellules géantes et des noyaux dysmorphiques (aneuploïdie, polyploïdie) sont observés dans tous les tissus, nerveux (cellules de Schwann, ganglions spinaux) et autres (cellules satellites, foie, adénohypophyse). Les lésions neuropathologiques sont peu spécifiques et expliquent mal la sémiologie des patients : diminution du nombre de cellules de Purkinje et de cellules des grains du cervelet mais respect des ganglions de la base [12, 22].

Sur le plan neurologique, le développement psychomoteur est normal la première année de vie et c'est à l'acquisition de la marche que sont notés les premiers signes. La démarche est hésitante, instable, parasitée par des mouvements involontaires qui restent difficiles à caractériser sur le plan séméiologique car il coexiste une ataxie cérébelleuse et une composante choréoathétosique avec une proportion variable chez les enfants des deux dysfonctionnements neurologiques. L'atteinte cérébelleuse comme la choréoathétose peut être isolée dans un premier temps. Cette instabilité est majorée par la fatigue et le stress favorisant les chutes. En position assise, au repos, il existe une instabilité du tronc avec des mouvements d'oscillation du tronc et des secousses des racines plutôt choréiques, ainsi que des mouvements de balancement latéral de faible amplitude de la tête. Ces mouvements persistent même en position allongée au repos. Lors du mouvement volontaire, on peut retrouver un tremblement intentionnel et une dysynergie mais aussi des mouvements choréiques voire athétosiques qui parasiteront les gestes précis et l'amplitude du mouvement. La contraversion oculaire, qui est un trouble de la motricité oculaire assez caractéristique dans cette pathologie, est précoce. Les saccades oculaires sont diminuées en amplitude (hypométrie) et la latence augmentée. Pour le regard latéral, le patient fait un mouvement de rotation rapide de la tête, le regard reste fixé de façon controlatérale dans un premier temps et ensuite les yeux fixent la cible latérale. Cette asynergie oculocéphalique est très caractéristique : les yeux ne suivent pas les mouvements de la tête mais sont bloqués de façon tonique dans le regard opposé. Les mouvements oculaires spontanés sont plus fluides que ceux sur commande. Le nystagmus optocinétique est aboli [17]. Il n'y a pas de nystagmus, ni paralysie oculomotrice, ni ptosis. La vitesse d'élocution est diminuée, associée à une dysarthrie alors que la compréhension est bonne. Il peut exister des signes pyramidaux discrets ou parfois une neuropathie dans l'évolution. Les télangiectasies oculaires sur la ligne équatoriale, classiques sont plus tardives après 6 ans. D'autres manifestations cutanées plus tardives sont signalées avec des télangiectasies cutanées, des bandes de pigmentation sur les membres, une peau fine avec une poïkilodermie, des phénomènes de vieillissement avec des cheveux fins et gris prématurément. Sur le plan général, la courbe staturopondérale est médiocre avec des infections bronchopulmonaires et des otites fréquentes. L'atteinte respiratoire peut conduire à des bronchectasies et une insuffisance respiratoire avec un hippocratisme digital. Les ganglions cervicaux, axillaires fréquents au début de la maladie deviennent rapidement atrophiques. Un hypogénitalisme est aussi fréquent. L'évolution est souvent fatale [5]. La majorité des enfants sont en fauteuil dans la deuxième décennie avec installation de troubles de la déglutition qui majorent les risques de pneumopathies. Certaines formes évoluent de façon plus lente et chronique. Des indices de mesures de gravité ont été identifiés par une analyse multiparamétrique sur une série de 52 sujets de 2 à 29 ans. Neuf items principaux permettent de définir un score qui implique différentes régions fonctionnelles cérébrales et des profils évolutifs différents : rapport poids/taille, difficultés d'alimentation, troubles de déglutition, mouvements oculaires, possibilité de tenir debout, marche, mouvements de la tête, mouvements des membres et neuropathie [8]. Les risques oncogéniques sont

importants avec un risque relatif de leucémie multiplié par 180 et une évolution tumorale dans 38 p. 100 des cas (lymphomes B et T, leucémie et tumeurs épithéliales chez les patients plus âgés). Le risque de cancer du sein chez les femmes hétérozygotes est aussi plus élevé [12].

Le diagnostic repose sur l'augmentation de l'alphafœtoprotéine dans le sérum (95 p. 100 des cas), une diminution des immunoglobulines en IgG et IgA, et en particulier des sous-classes IgG1 et IgG4. Il existe aussi un déficit de l'immunité cellulaire avec des tests de transformation lymphoblastique aux antigènes vaccinaux diminués. L'existence de translocations spontanées t7-14 sur le caryotype avec une radiosensibilité et des cassures chromosomiques après exposition à une irradiation est un second argument [5].

L'ataxie, le trouble de la posture et les mouvements anormaux chez les patients AT suggèrent une dysfonction de la voie extrapyramidale. L'imagerie cérébrale par IRM est longtemps normale, en particulier chez les jeunes enfants, même si l'ataxie est déjà sévère et empêche la marche (à propos de 19 enfants) [46]. Une atrophie modérée du vermis supérieur apparaît secondairement puis une atrophie plus globale. La mesure par spectro-RM de protons des ganglions de la base et de la fosse postérieure retrouve une diminution des trois métabolites – NAA, choline et créatine – dans les hémisphères cérébelleux, mais aucune anomalie dans les ganglions de la base [25].

Sur le plan thérapeutique, pour l'atteinte neurologique, seul un traitement symptomatique peut être proposé associant des rééducations, une prise en charge en ergothérapie, des mesures préventives orthopédiques car le risque de scoliose est important. Les mouvements anormaux sont parfois améliorés par la xénasine ou le propranolol. Pour le déficit immunitaire, la substitution d'immunoglobulines diminue le risque infectieux et améliore la survie. Une équipe italienne rapporte un effet bénéfique transitoire de la dexaméthasone sur les mouvements anormaux et les troubles de l'équilibre chez un enfant de 4 ans traité pour une bronchite [6]. Le traitement oncologique lors des manifestations tumorales est très complexe car les patients ne supportent pas la radiothérapie et bon nombre de chimiothérapies conduisent à une impasse thérapeutique [34].

Sur le plan génétique, l'incidence de la maladie est de 1/20 000 et plus de 500 mutations sont connues. Les formes les plus modérées gardent une activité résiduelle de l'ATM. Les mutations ponctuelles sont le plus fréquemment des mutations tronquantes qui conduisent à une perte de fonction complète de l'ATM protéine. Les formes les plus modérées sur le plan neurologique sont aussi celles le plus atténuées sur le plan de la radiosensibilité, avec préservation d'une activité résiduelle de la protéine ATM [3]. Des déficits immunitaires avec ataxie ou diplégie spastique sont connus même si l'atteinte neurologique de ces patients est généralement mal décrite, comme les déficits sur la voie des purines phosphorylases [44] ou le syndrome de Nijmegan avec une microcéphalie, une ataxie, des malformations et une fragilité chromosomique à l'exposition aux radiations [42].

D'autres ataxies avec apraxie oculocéphalique ont été rapportées avec une transmission autosomique récessive [22]. Deux gènes ont été identifiés à ce jour : *AOA1* codant l'apraxine en 9q13.3 et *AOA2* en 9q34 codant une hélicase.

Ataxie avec apraxie oculomotrice type 1

C'est une dégénérescence spinocérébelleuse récessive autosomique en rapport avec des mutations dans le gène de l'apraxine. Sur le plan physiopathologique, l'apraxine interagit avec les protéines (XRCC1) de réparation de l'ADN après exposition aux rayons dans les délétions de l'ADN monobrin ou SSBR (*single strand breaks reparation*). L'exposition des fibroblastes de patients mutés à une irradiation au laser, qui normalement provoque des lésions exclusivement réparées par le mécanisme SSBR, montre un stress oxydatif induisant la mort cellulaire [45]. Des thérapeutiques antioxydantes pourraient être intéressantes de ce fait. Sur le plan clinique, dans une série de 14 patients avec 5 mutations différentes (W279X, A198V, D267G, W279R, IVS5+1), l'âge de début était de 6,8 ans (2-18 ans), l'ataxie était associée à une apraxie oculomotrice (86 p. 100), une hypoalbuminémie (83 p. 100) et une hypercholestérolémie (75 p. 100) [24]. Il existait une neuropathie axonale sensitivomotrice et une atrophie cérébelleuse à l'IRM. Les mouvements choréiques étaient fréquents au début de la maladie (79 p. 100) mais peuvent être masqués par la neuropathie sévère évolutive chez les jeunes adultes au cours de l'évolution, en dehors d'une mutation (A198V) particulièrement choréique [11, 31]. Il n'y a pas de signes pyramidaux. Une atteinte cognitive modérée est constante. L'initiation des saccades oculaires est normale mais leur durée est augmentée par la succession de multiples saccades hypométriques. L'existence d'une choréoathétose suggère la participation des ganglions de la base, même si l'examen neuropathogique ne visualise pas de lésions. L'analyse de la densité des transporteurs de la dopamine (DAT) en 2-bêta-carbométoxy-3-bêta-(4-iodophényl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FPCIT)-SPECT chez 4 patients mutés montre une diminution franche bilatérale et symétrique de la fixation du transporteur de la dopamine dans le noyau caudé et le putamen [38].

Ataxie avec apraxie oculocéphalique type 2

Elle est liée une affection récessive autosomique en rapport avec des mutations dans le gène *AOA2* codant une hélicase. Elle débute plus tardivement (15 ans ± 3 ans), associe une ataxie et des mouvements choréodystoniques, une apraxie oculocéphalique (56 p. 100) avec une augmentation de la latence des saccades horizontales, une hypométrie et augmentation de l'alphafœtoprotéine (100 p. 100). Cette pathologie est plus fréquente en Afrique du Nord et en Inde [23].

Ataxie autosomique dominante ou SCA (*spino cerebellar ataxia*)

Les SCA correspondent à une dégénérescence spinocérébelleuse associée à une atteinte d'autres structures neurologiques centrales ou périphériques de transmission autosomique dominante. Elles débutent pour la plupart

à l'âge adulte, mais certaines formes peuvent débuter dans l'enfance avec une évolution rapidement défavorable. L'arbre généalogique sera évocateur d'une transmission familiale dominante le plus souvent. À l'heure actuelle 25 locus sont connus et 10 gènes identifiés qui correspondent dans la majorité des cas à un mécanisme d'amplification de triplets CAG dans la région codante du gène. Ce phénomène d'amplification de triplets favorise le mécanisme d'anticipation, avec une aggravation de la sévérité au cours des générations corrélée à l'augmentation du nombre de triplets. Pour certains variants, l'hérédité paternelle favorise la survenue de forme infantile ou juvénile pour des maladies survenant habituellement à l'âge adulte. Le signe clinique commun est donc une ataxie cérébelleuse avec une anomalie des saccades oculaires associée. Il peut être précédé durant plusieurs années par un tremblement, une dysarthrie modérée ou un nystagmus. Les signes secondaires dépendent du type de SCA : signes pyramidaux, signes extrapyramidaux (myoclonus, chorée, dystonie, syndrome parkinsonien), neuropathie, signes bulbaires avec dysphagie et troubles de la déglutition, atteinte de la corne antérieure, troubles cognitifs et démence, rétinopathie. L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse progressive avec une atteinte du tegmentum dans un certain nombre de cas. L'examen neuropathologique retrouve des inclusions intranucléaires dans les neurones qui semblent être des agrégats de complexes polyglutaminiques. Les formes les plus fréquemment rencontrées en pédiatrie restent exceptionnelles.

SCA2 a été retrouvé dans 4 cas sur 25 d'ataxie débutant dans la deuxième décennie [26]. L'ataxie SCA3 ou syndrome de Machado-Joseph peut débuter dans l'enfance et évolue rapidement vers une dystonie avec une rigidité parkinsonienne et une démence. SCA6 peut débuter par des accès d'ataxie épisodique durant l'enfance, SCA7 par une rétinopathie dans la deuxième décennie, SCA10 par une épilepsie. Les mécanismes physiologiques impliqués sont peu clairs, en dehors de SCA6 où la répétition de triplet se situe sur un gène codant un canal calcique (CACNA1A).

BIBLIOGRAPHIE

1. Artuch R, Aracil A, Mas A et al. Cerebrospinal fluid concentrations of idebenone in Friedreich ataxia patients. Neuropediatrics, 2004, *35 (2)* : 95-98.
2. Artuch R, Aracil A, Mas A et al. Friedreich's ataxia : idebenone treatment in early stage patients. Neuropediatrics, 2002, *33 (4)* : 190-193.
3. Alterman N, Fattal-Valevski A, Moyal L et al. Ataxia-telangiectasia : mild neurological presentation despite null ATM mutation and severe cellular phenotype. Am J Med Genet, 2007, *143A (16)* : 1827-1834.
4. Bott L, Thumerelle C, Cuvellier JC et al. Ataxia-telangiectasia : a review. Arch Pediatr, 2006, *13 (3)* : 293-298.
5. Buoni S, Zannolli R, Sorrentino L, Fois A. Betamethasone and improvement of neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. Arch Neurol, 2006, *63 (10)* : 1479-1482.
6. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia : biologic and clinical implications. Blood, 2007, *110 (1)* : 401-408.
7. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency : heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. Am J Hum Genet, 1998, *62 (2)* : 301-310.
8. Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. Neurology, 2000, *54 (7)* : 1505-1509.
9. D'Arrigo S, Riva D, Bulgheroni S et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1) : clinical and neuropsychological features in 2 new patients and differential diagnosis. J Child Neurol, 2008, *23 (8)* : 895-900.
10. Delatycki MB. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. J Neurol, 2009, *256 (Suppl. 1)* : 36-41.
11. Ferrarini M, Squintani G, Cavallaro T et al. A novel mutation of aprataxin associated with ataxia ocular apraxia type 1 : phenotypical and genotypical characterization. J Neurol Sci, 2007, *260 (1-2)* : 219-224.
12. Gueven N, Chen P, Nakamura J et al. A subgroup of spinocerebellar ataxias defective in DNA damage responses. Neuroscience, 2007, *145 (4)* : 1418-1425.
13. Hirano M, Yamamoto A, Mori T et al. DNA single-strand break repair is impaired inaprataxin-related ataxia. Ann Neurol, 2007, *61 (2)* : 162-174.
14. Guillon B, Bulteau AL, Wattenhofer-Donzé M et al. Frataxin deficiency causes upregulation of mitochondrial Lon and ClpP proteases and severe loss of mitochondrial Fe-S proteins. FEBS J, 2009, *276 (4)* : 1036-1047.
15. Harding AE. Friedreich's ataxia : a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain, 1981, *104 (3)* : 589-620.
16. Kakhlon O, Manning H, Breuer W et al. Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation. Blood, 2008, *112 (13)* : 5219-5227.
17. Khan AO, Oystreck DT, Koenig M, Salih MA. Ophthalmic features of ataxia telangiectasia-like disorder. J AAPOS, 2008, *12 (2)* : 186-189.
18. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B et al. The natural history of degenerative ataxia : a retrospective study in 466 patients. Brain, 1998, *121 (Pt 4)* : 589-600.
19. Koeppen AH, Michael SC, Knutson MD et al. The dentate nucleus in Friedreich's ataxia : the role of iron-responsive proteins. Acta Neuropathol, 2007, *114 (2)* : 163-173.
20. Lamont PJ, Davis MB, Wood NW. Identification and sizing of the GAA trinucleotide repeat expansion of Friedreich's ataxia in 56 patients. Clinical and genetic correlates. Brain, 1997, *120 (Pt 4)* : 673-680.
21. Lagier-Tourenne C, Tazir M, López et al. LCADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. Am J Hum Gene, 2008, *82 (3)* : 661-672.
22. Larnaout A, Belal S, Ben Hamida C et al. Atypical ataxia telangiectasia with early childhood lower motor neuron degeneration : clinicopathological observation in three siblings. J Neurol, 1998, *245 (4)* : 231-235.
23. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2 : a clinical and genetic study in 18 patients. Brain, 2004, *127 (Pt 4)* : 759-767.
24. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1 : clinical and genetic studies. Brain, 2003, *126 (Pt 12)* : 2761-2772.
25. Lin DD, Crawford TO, Lederman HM, Barker PB. Proton MR spectroscopic imaging in ataxia-telangiectasia. Neuropediatrics, 2006, *37 (4)* : 241-246.
26. Mao R, Aylsworth AS, Potter N et al. Childhood-onset ataxia : testing for large CAG-repeats in SCA2 and SCA7. Am J Med Genet, 2002, *110 (4)* : 338-345.
27. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M et al S. Ataxia with isolated vitamin E deficiency : neurological phenotype, clinicalfollow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. Neurol Sci, 2004, *25 (3)* : 130-137.
28. Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on alpha-TTP gene : genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. Eur J Med Genet, 2005, *48 (1)* : 21-28.
29. Meyer C, Schmid G, Görlitz S et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia-assessment by cardiac MRI. Mov Disord, 2007, *22 (11)* : 1615-1622.

30. Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA. Friedreich's ataxia and scoliosis : the experience at two institutions. J Pediatr Orthop, 2008, *28 (2)* : 234-238.
31. Ochsner F, Le Ber I, Said G et al. Mutation of the aprataxin gene presenting with Charcot-Marie-Tooth-like neuropathy and cerebellar ataxia. Rev Neurol (Paris), 2005, *161 (3)* : 331-336.
32. Onodera O. Spinocerebellar ataxia with ocular motor apraxia and DNA repair. Neuropathology, 2006, *26 (4)* : 361-367. [Review]
33. Paula-Barbosa MM, Ruela C, Tavares MA et al. Cerebellar cortex ultrastructure in ataxia-telangiectasia. Ann Neurol, 1983, *13 (3)* : 297-302.
34. Pritchard J. Leukoencephalopathy after prophylactic radiation for leukaemia in ataxia telangiectasia. Arch Dis Child, 1989, *64 (5)* : 761-762.
35. Rance G, Fava R, Baldock H et al. Speech perception ability in individuals with Friedreich ataxia. Brain, 2008, *131 (Pt 8)* : 2002-2012.
36. Rossini PM, Cracco JB. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in neurodegenerative system disorders. Eur Neurol, 1987, *26 (3)* : 176-188.
37. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K et al. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia : a preliminary study. Lancet, 1999, *354 (9177)* : 477-479.
38. Salvatore E, Varrone A, Criscuolo C et al. Nigrostriatal involvement in ataxia with oculomotor apraxia type 1. J Neurol, 2008, *255 (1)* : 45-48.
39. Santoro L, Perretti A, Lanzillo B et al. Influence of GAA expansion size anddisease duration on central nervous system impairment in Friedreich's ataxia : contribution to the understanding of the pathophysiology of the disease. Clin Neurophysiol, 2000, *111 (6)* : 1023-1030.
40. Schulz JB, Di Prospero NA, Fischbeck K. Clinical experience with high-dose idebenone in Friedreich ataxia. J Neurol, 2009, *256 (Suppl. 1)* : 42-45.
41. Schulz JB, Boesch S, Bürk K et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia : a European perspective. Nat Rev Neurol, 2009, *5 (4)* : 222-234.
42. Seeman P, Gebertová K, Paderová K et al. Nijmegen breakage syndrome in 13 p. 100 of age-matched Czech children with primary microcephaly. Pediatr Neurol, 2004, *30 (3)* : 195-200.
43. Shahwan A, Byrd PJ, Taylor AM et al. Atypical presentation of ataxia-oculomotor apraxia type 1. Dev Med Child Neurol, 2006, *48 (6)* : 529-532.
44. Soutar RL, Day RE. Dysequilibrium/ataxic diplegia with immunodeficiency. Arch Dis Child, 1991, *66 (8)* : 982-983.
45. Sugawara M, Wada C, Okawa S et al. Purkinje cell loss in the cerebellar flocculus in patients with ataxia withocular motor apraxia type 1/early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. Eur Neurol, 2008, *59 (1-2)* : 18-23.
46. Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT et al. Ataxia-telangiectasia : the pattern of cerebellar atrophy on MRI. Neuroradiology, 2003, *45 (5)* : 315-319.
47. Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedrich's ataxia. Ann Neurol, 1999, *46 (1)* : 123-125.

MOUVEMENTS ANORMAUX DE L'ENFANT : SYNDROMES PRIMITIFS ET MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

A. ROUBERTIE et B. ECHENNE

Des mouvements anormaux s'observent chez l'enfant dans diverses situations. Classiquement, on divise les mouvements anormaux en deux groupes :

• les syndromes hypokinéto-rigides : ralentissement de l'initiation ou de l'exécution du mouvement, hypertonie avec résistance uniforme à la mobilisation passive (par opposition à la spasticité) ;

• les syndromes hyperkinétiques, caractérisés par un excès de mouvement, qui incluent :

– la dystonie : contraction musculaire tonique, involontaire et soutenue, entraînant des mouvements répétitifs de torsion ou des postures anormales (Figure 18-43) ;

– l'athétose : mouvements lents, sinueux, reptiformes, irréguliers, prédominants aux extrémités des membres ou au niveau de la face (*voir* Figure 18-43) ;

– la chorée : mouvements involontaires arythmiques, asymétriques, soudains, brefs, imprévisibles, survenant au repos ou parasitant les mouvements volontaires, se propageant d'une partie du corps à l'autre ;

– le ballisme : mouvement involontaire brusque de très grande amplitude, prédominant à la racine des membres ;

– le tremblement : oscillation rythmique d'une partie du corps autour d'une position d'équilibre ;

– les tics : mouvements stéréotypés, soudains, inopportuns, intempestifs, récurrents, non rythmiques, temporairement contrôlés par la volonté ;

– les myoclonies : contraction brusque, brève, involontaire d'un muscle ou groupe de muscle.

Les syndromes hypokinéto-rigides sont rares chez l'enfant, tics et dystonies étant les mouvements anormaux les plus fréquents [6] dans cette tranche d'âge. Fréquemment, divers types de mouvements anormaux sont intriqués, au point de réaliser des situations difficiles à analyser cliniquement (choréodystonie, dystono-myoclonies par exemple).

Les mouvements anormaux sont des symptômes dont l'identification suscite une analyse sémiologique minutieuse : topographie du mouvement anormal (axial/appendiculaire, distal/proximal), extension (focal/multifocal/généralisé), caractère permanent ou intermittent, circonstances de survenue (au repos/lors de la réalisation d'un mouvement comme écrire ou marcher), facteurs déclenchants (émotions, mouvement brusque, fatigue), caractère « pur » ou intriqué à d'autres types de mouvements anormaux. La stratégie diagnostique devra intégrer caractéristiques sémiologiques, âge de début, modalités évolutives, association à d'autres symptômes neurologiques ou extra-neurologiques. Les progrès de l'imagerie cérébrale (IRM morphologique, mais aussi spectroscopie) et de la génétique (diagnostic disponible en routine pour la dystonie DYT1, DYT11, maladie de Huntington, et d'autres maladies neurodégénératives) prodiguent au clinicien de nouveaux outils dans cette approche diagnostique.

Les mouvements anormaux peuvent s'intégrer à une grande variété de pathologies de l'enfant ; nous n'aborderons pas ceux qui sont secondaires aux lésions cérébrales anoxo-ischémiques (évoqués dans le chapitre sur le handicap), aux lésions cérébrales focales (tumorales, vasculaires, inflammatoires), ou s'intégrant dans le cadre des dystonies dopa-sensibles ou liées à un trouble du métabolisme des neurotransmetteurs (un chapitre spécifique leur étant consacré).

Une large part de ce chapitre sera consacré aux formes primitives de mouvements anormaux, notamment de



FIGURE 18-43. – **a)** Posture dystonique du pied gauche à la marche. **b)** Crampe de l'écrivain. **c)** Athétose de la main gauche.

dystonie ; il s'agit cependant de situations rares, les formes secondaires étant de loin les plus fréquentes. Ainsi, les patients IMC dystoniques (post-lésions anoxo-ischémiques anté-, péri- ou postnatales), représentent une grande partie de ces formes secondaires. Les maladies hérédodégénératives sont également plus fréquentes que ces formes primitives. Un certain nombre d'arguments feront évoquer la possibilité d'une maladie neurodégénérative ou métabolique chez un enfant présentant des mouvements anormaux : ils sont résumés dans le tableau 18-XXXIV [32] ; les données de l'imagerie cérébrale et des investigations complémentaires apporteront des arguments supplémentaires. Dans un certain nombre de maladies neurodégénératives, les mouvements anormaux dominent le tableau clinique. Nous nous consacrerons essentiellement à ces pathologies-là, qui représentent le prototype de maladie hérédodégénérative avec mouvement anormal chez l'enfant (déficit en PKAN, maladie de Lesch-Nyhan). Nous

TABLEAU 18-XXXIV. – Éléments orientant vers une maladie hérédodégénérative chez un enfant ayant des mouvements anormaux.

Syndrome akinéto-rigide
Syndrome dystonique débutant avant 3 ans
Coexistence de plusieurs types de mouvements anormaux
Dystonie avec atteinte axiale prédominante ou dystonie laryngée
Dystonie d'emblée généralisée
Signes neurologiques associés : retard des acquisitions antérieures, détérioration cognitive, syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, neuropathie
Anomalies sensorielles associée : déficit auditif, troubles visuels (atrophie optique, anneau de Kayser-Fleischer)
Signes extraneurologiques : hépatosplénomégalie, télangiectasies, cardiomyopathie, tubulopathie
Anomalies de l'IRM

évoquerons également les formes pédiatriques de certaines pathologies avec mouvement anormal classiquement décrites chez l'adulte, en soulignant les particularités de ces formes à début précoce (maladie de Huntington, maladie de Wilson). Cependant, cytopathies mitochondriales, aciduries organiques, maladies lysosomales avec mouvements anormaux sont beaucoup plus courantes. Ailleurs, les mouvements anormaux sont noyés dans un tableau neurologique sévère, cependant l'identification des mouvements anormaux dans ces situations peut être importante pour la prise en charge du patient, mais aussi pour la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie (mouvements anormaux dans les ataxies héréditaires par exemple).

Syndromes primitifs

Dystonies primitives

Les syndromes dystoniques sont dits primitifs lorsqu'aucune cause exogène n'est identifiée (traumatisme, anoxie péri ou post-natale), lorsqu'il n'y a aucun argument en faveur d'une maladie métabolique ou neurodégénérative ; un tremblement ou des myoclonies sont parfois associés, mais il n'y a pas d'autre signe neurologique (en particulier, il n'y a pas de détérioration mentale) [11, 32]. Les dystonies primitives sont des dystonies génétiques, dont la classification (Tableau 18-XXXV) inclut par ailleurs les dystonies paroxystiques (abordées

TABLEAU 18-XXXV. – Nomenclature des syndromes dystoniques génétiquement définis.

Symbole	*Clinique*	*Mode de transmission*	*Locus*	*Protéine*
DYT1	Début dans l'enfance au niveau d'un membre ; plus fréquent dans la population juive ashkénaze	AD, pénétrance incomplète	9q34	Torsine A
DYT2	Forme familiale de dystonie décrite dans quelques familles de tsiganes espagnols	AR	Non connu	Non identifiée
DYT3	Dystonie de Lubag : atteinte généralisée ou oromandibulaire associée à des signes parkinsoniens, débutant chez les adultes jeunes ; observée chez les individus originaires des Philippines	Récessif lié à l'X	Xq13.1	TATA binding protein associated factor 1 (TAF1)
DYT4	Dystonie avec atteinte laryngée prédominante (décrite dans une seule famille australienne)	AD	Non connu	Non identifiée
DYT5	Dystonie héréditaire progressive avec fluctuations diurnes ; début dans la première décennie	AD, pénétrance incomplète	14q22	Guanosine triphosphate cyclohydroxylase-1 (GCH 1)
DYT6	Dystonie mixte débutant dans l'enfance ou à l'âge adulte avec atteinte appendiculaire, crâniale et dysphonie ; forme décrite dans deux familles d'origine mennonite	AD	8p21-q22	Thanatos associated protein 1 (THAP1)
DYT7	Dystonie focale héréditaire débutant chez l'adulte	AD	18p	Non identifiée
DYT8	Choréoathétose paroxystique non kinésigénique	AD	2q33	Protéine régulatrice de la myofribrillogenèse (MR1)
DYT9	Choréathétose épisodique avec spasticité	AD	1p21	Non identifiée
DYT10	Dystonie paroxystique kinésigénique	AD	16p11	Non identifiée
DYT11	Dystonie myoclonique sensible à l'alcool ; début dans la première ou deuxième décennie	AD, pénétrance incomplète	7q21	Epsilon-sarcoglycan
DYT12	Dystonie avec signes parkinsoniens de début rapide ; début à l'adolescence le plus souvent	AD	19q13	Sous-unité α3 de l'ATPase Na^+/K^+
DYT13	Dystonie crâniocervicale et des membres supérieurs débutant dans l'enfance ou chez l'adulte jeune	AD	1p36	Non identifiée
DYT14	Dystonie Dopa-sensible	AD	14q13	Non identifiée
DYT15	Dystonie myoclonique	AD	18p11	Non identifiée
DYT16	Dystonie avec signes parkinsoniens de début précoce	AR	2q31	Protéine kinase PRKRA

dans le chapitre sur les mouvements anormaux paroxystiques) et certaines formes de dystonies secondaires héréditaires.

Dystonie DYT1

C'est la forme la plus fréquente des dystonies primitives débutant dans l'enfance (90 p. 100 des cas chez les juifs ashkénazes, 60 p. 100 chez les non-juifs). En France, une étude récente a estimé la fréquence de la mutation à 0,17:100 000 [7]. L'âge moyen de début est de 12,5 ans, au niveau d'un membre dans 94 p. 100 des cas [11, 32] ; le plus souvent, il s'agit d'une posture anormale du pied à la marche (varus avec équin), d'un trouble intermittent de la marche avec crampes, ou de difficultés à l'écriture (main crispée sur le stylo, crampes à l'écriture). Les mouvements anormaux et les postures anormales disparaissent durant le sommeil. La dystonie peut s'étendre à d'autres parties du corps, devenant multifocale ou généralisée chez environ 70 p. 100 des enfants, en 5 à 10 ans. Le handicap fonctionnel peut être sévère et est lié à la topographie de l'atteinte durant ces premières années et aux complications orthopédiques, la progression étant ensuite beaucoup plus lente. L'évolution peut être émaillée de périodes de rémission spontanée ou d'aggravation brutale pouvant mettre en jeu le pronostic vital (*dystonic storm*, qui comporte des mouvements anomaux incessants, avec myolyse et hyperthermie). La dystonie est isolée, il n'y a pas d'autre signe neurologique, et en particulier les compétences cognitives des patients sont préservées. Les résultats de l'imagerie cérébrale conventionnelle sont normaux ou peuvent montrer de discrètes anomalies en hypersignal T1, hyposignal T2 au niveau du putamen ou des pallidums [10, 11, 32].

La dystonie DYT1 est transmise sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète d'environ 30 p. 100 et une variabilité phénotypique intrafamiliale. Cette dystonie est liée à une mutation unique qui correspond à une délétion de trois paires de bases (c.907delGAG) au sein du gène *TOR1A* localisé sur le chromosome 9 [2]. Ce gène code une protéine appelée torsine A, qui appartient à la famille des ATPases qui ont un rôle de protéine chaperone, c'est-à-dire de protéine entraînant des changements conformationnels de ses protéines cibles.

Cette mutation doit être recherchée chez tout enfant présentant un syndrome dystonique isolé sans étiologie évidente [32].

Autres dystonies primitives non DYT1

Il existe d'autres dystonies primitives, familiales ou sporadiques, dont certaines débutent dans l'enfance ou à l'adolescence. Chez quelques familles, une localisation génétique a pu être précisée (dystonie DYT6, chromosome 8, dystonie DYT7, chromosome 18, dystonie DYT13, chromosome 1), mais aucun gène n'est identifié [11].

Chorée héréditaire bénigne

La chorée héréditaire bénigne est une pathologie autosomique dominante caractérisée par un début précoce (souvent avant 5 ans), des mouvements involontaires choréiques qui touchent typiquement la partie distale des membres, la face et le tronc. L'atteinte est généralement stable, avec parfois une amélioration progressive ; il n'y a pas de détérioration cognitive. Des mutations du gène *TITF-1* (*thyroid transcription factor-1*) localisé sur le chromosome 14 ont été identifiées chez quelques familles [2], un nouveau locus vient d'être rapporté, sur le chromosome 8.

Mouvements anormaux secondaires

Syndromes dystoniques-plus

Dystonies dopa-sensibles

Ces formes rares de dystonie et les formes atypiques sont décrites dans un chapitre spécifique.

Dystonie myoclonique

La dystonie myoclonique est une forme rare de syndrome dystonique-plus caractérisé par des myoclonies touchant les membres supérieurs, le cou, le tronc (les membres inférieurs sont le plus souvent respectés) et des mouvements dystoniques des membres supérieurs et de l'axe (crampe de l'écrivain, torticolis), ces manifestations étant isolées ou associées, avec des degrés de sévérité divers. L'âge de début est variable (première ou deuxième décennie). L'amélioration progressive de la dystonie a été décrite chez certains patients [34]. Les myoclonies sont sensibles à l'alcool, et une addiction œnolique ou des troubles psychiatriques ont été décrits chez des patients adultes.

Les mutations du gène codant l'epsilon-sarcoglycan (chromosome 7, DYT11) rendent compte d'environ 30 p. 100 des dystonies myocloniques et représentent 60 p. 100 des cas si l'on considère uniquement les formes familiales. La transmission est autosomique dominante, avec une expressivité variable et un phénomène d'empreinte parentale (transmission par le père dans la plupart des cas, avec une pénétrance réduite lors de la transmission paternelle) [34]. Récemment un autre locus a été identifié sur le chromosome 18 [13].

Dystonie avec signes parkinsoniens de début rapide (*rapid-onset dystonia parkinsonism*, DYT12)

Il s'agit d'une forme rare de syndrome dystonique-plus qui débute à l'adolescence ou chez les adultes jeunes. En quelques heures à quelques jours s'installe un tableau neurologique sévère associant postures dystoniques des membres avec gradient rostro-caudal, bradykinésie, perte des réflexes de posture, signes d'atteinte bulbaire [1]. Le tableau clinique reste ensuite relativement stable. L'imagerie cérébrale est normale. Le mode de transmission est autosomique dominant, des cas sporadiques ont également été décrits ; le gène impliqué code la sous-unité catalytique d'une ATPase Na/K [5].

Dystonie avec signes parkinsoniens de début précoce (DYT16)

Cette forme rare de syndrome dystonique-plus, de transmission autosomique récessive liée à des mutations du gène *PRKRA*, vient d'être décrite chez deux familles d'origine brésilienne. Le début est dans l'enfance, avec

un tableau progressif de dystonie généralisée avec atteinte prédominant au niveau de l'axe, des signes parkinsoniens, une atteinte oromandibulaire avec un sourire sardonique, une dystonie laryngée [3].

Syndrome de dystonie fixée

Ce syndrome a été décrit à partir d'une centaine de patients par Bathia ; le début survient chez les adultes jeunes, parfois à la fin de l'adolescence, précédé par un traumatisme focal minime. L'atteinte concerne les membres dans la majorité des cas, les postures fixées sont associées à une douleur. Les auteurs soulignent certaines caractéristiques communes de ce syndrome de dystonie fixée avec celles du syndrome d'algodystrophie réflexe, ou des dystonies psychogènes [35].

Maladies hérédodégénératives

Neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA)

Les maladies neurodégénératives avec accumulation de fer dans le cerveau représentent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation de fer dans le cerveau, essentiellement dans les noyaux gris centraux, et par une dystrophie axonale. La forme classique de déficit en panthoténate kinase (PANK2) débute généralement vers 2-3 ans par une maladresse et des troubles de la marche. Progressivement, un tableau sévère avec dystonie, syndrome akinéto-rigide, spasticité s'installe, associé à une dysarthrie, à des troubles du comportement, et parfois à une rétinopathie. L'IRM cérébrale montre les stigmates à la fois d'accumulation de fer mais aussi de lésions de souffrance tissulaire au niveau des pallidums, réalisant l'image en « œil de tigre » [14].

Certains patients, ayant un tableau extrapyramidal similaire associé à un syndrome cérébelleux (syndrome de Karak) ont des mutations du gène *PLA2G6*. Des mutations de ce gène sont également impliquées dans la dystrophie neuroaxonale, forme infantile de NBIA, dont le tableau clinique comporte également des éléments extrapyramidaux, qui ne sont cependant pas au premier plan [25].

Maladie de Wilson

Il s'agit d'une affection autosomique récessive caractérisée par l'accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement au niveau hépatique, mais aussi au niveau cérébral et péricornéen. Elle est due à des mutations du gène de l'ATP7B, assurant le transport du cuivre dans l'hépatocyte, son incorporation à l'apocéruloplasmine, et son excrétion biliaire. La maladie se révèle exceptionnellement avant 3 ans ; les formes neurologiques se révèlent après l'âge de 10 ans [21].

Les troubles neurologiques s'installent insidieusement, avec des troubles du comportement inauguraux qui peuvent rester isolés pendant plusieurs mois (troubles anxieux, dépression, colères immotivées, désintérêt pour la scolarité ou difficultés scolaires), puis maladresse, modifications de l'écriture, troubles de l'élocution [21]. Plus tardivement, un syndrome dystonique généralisé va s'installer, caractérisé par des postures dystoniques avec rigidité, associé à une akinésie, un tremblement postural, une ataxie réalisant une marche enraidie et instable. L'atteinte buccofaciale est précoce, avec une dysarthrie importante, un bavage, un faciès figé avec bouche entrouverte et hypertonie des muscles péri-buccaux donnant un aspect de sourire sardonique. Les troubles du mouvement sont particulièrement exacerbés par les émotions. Les manifestations hépatiques de la maladie de Wilson sont polymorphes : hépatomégalie isolée, élévation isolée des enzymes hépatiques, cirrhose progressive, hépatite aiguë mettant parfois en jeu le pronostic vital. La maladie de Wilson est une pathologie multisystémique, avec une atteinte ophtalmologique (anneau vert de Kayser-Fleischer présent chez 100 p. 100 des patients ayant une atteinte neurologique), néphrologique (tubulopathie), ostéoarticulaire [37].

L'IRM cérébrale montre des anomalies chez les patients ayant des signes neurologiques, mais également chez certains patients asymptomatiques ou ayant une atteinte hépatique isolée : lésions symétriques en hyposignal T1 hypersignal T2 impliquant noyau caudé, putamen, pallidum, thalamus, noyau dentelé, substance grise périaqueducale, substance noire (l'atteinte mésencéphalique réalise un aspect de « face de panda géant »). Des anomalies corticales ont été rapportées, de même qu'une atrophie cérébrale diffuse.

Dans les formes avec atteinte neurologique, le diagnostic est orienté par l'examen à la lampe à fente et les résultats de l'IRM. Le taux de céruloplasmine sérique est diminué, voire effondré ; la cuprémie est basse, la cuprurie est augmentée. Le dosage du cuivre hépatique n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic des formes neurologiques, mais peut être indiqué dans certaines formes hépatiques [37].

Le traitement repose sur les mesures diététiques, mais surtout sur les chélateurs du cuivre : D-pénicillamine (Trolovol®) ou trientine (Trien®) ou les compétiteurs de l'absorption digestive du cuivre, en particulier le zinc (Wilzin®). Une aggravation neurologique est possible en début de traitement par D-pénicillamine. L'amélioration neurologique est progressive, les anomalies de l'imagerie peuvent également diminuer. La greffe hépatique est réservée aux formes avec hépatite fulminante, ou aux formes résistant au traitement médical.

Chorée de Huntington

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative autosomique dominante liée à une amplification anormale du triplet CAG au niveau du premier codon du gène codant une protéine appelée huntingtine (individu normal : moins de 35 triplets). Classiquement, c'est une pathologie débutant durant la troisième ou quatrième décennie, mais un début juvénile avant 20 ans survient chez 10 p. 100 des patients et avant 14 ans chez 5 p. 100 environ [12] ; un début aussi précoce qu'à deux ans et demi a été rapporté [36]. Dans 75 à 85 p. 100 des cas débutant avant 15 ans la transmission est paternelle, mais il n'y a pas de corrélation stricte entre âge de début et taille de l'expansion [30].

La maladie débute le plus souvent par des troubles cognitifs, surtout chez les patients entrant dans la maladie avant 10 ans : détérioration du langage, difficultés

scolaires, troubles du comportement (hyperactivité, comportement oppositionnel). Des signes de dysfonctionnement oropharyngé sont notés précocement (dysphagie, dysarthrie). Des troubles de la marche avec une rigidité, un syndrome cérébelleux sont observés ; des crises épileptiques peuvent survenir. À cette phase initiale, il n'y a pas de chorée [12], l'akinésie domine le tableau clinique.

La phase d'état réalise un tableau neurologique sévère. Divers types de mouvements anormaux sont intriqués, dominés par un syndrome akinéto-rigide avec un faciès peu expressif, une rigidité, une grande akinésie avec diminution de la motricité volontaire. Des mouvements anormaux dystoniques sont associés, parfois il peut y avoir des tremblements ; environ la moitié des patients ont également des mouvements choréiques. L'atteinte oropharyngée est sévère, il peut y avoir des troubles oculomoteurs, et environ un tiers des patients présentent des crises épileptiques (le plus souvent crises généralisées tonicocloniques, mais aussi myoclonies, absences atypiques). Les patients présentent une détérioration intellectuelle. L'évolutivité de la maladie est variable, avec une durée moyenne de survie de 9 ans chez les patients avec une forme juvénile de chorée de Huntington.

L'imagerie cérébrale peut montrer une atrophie du noyau caudé, du putamen. Les données de l'imagerie ne sont pas spécifiques ; en l'absence d'histoire familiale, le tableau clinique des formes juvéniles peut être trompeur, car bien différent de celui des formes adultes classiques. Le diagnostic est confirmé par l'analyse génétique.

Maladie de Lesch-Nyhan

Il s'agit d'un trouble du métabolisme des purines de transmission liée à l'X, dû à un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase. Les premiers signes neurologiques apparaissent entre 6 et 18 mois, avec un retard psychomoteur. Des mouvements anormaux de type dystonique (dystonie d'action) et choréoathétosique s'installent progressivement, associés à une hypotonie de fond et à une déficience mentale [18]. Les conduites d'automutilations apparaissent vers 3-4 ans. L'atteinte extraneurologique est en rapport avec l'hyperuricémie (calculs rénaux, goutte). Les taux urinaire et sérique d'acide urique sont élevés. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique (détermination de l'activité en HPRT dans un hémolysat sanguin, des érythrocytes ou des fibroblastes). L'allopurinol permet de réduire la surproduction d'acide urique, mais n'influence pas les troubles neurologiques.

Maladie des ganglions de la base sensible à la biotine

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare décrite uniquement dans la population moyen-orientale, débutant entre 3 et 10 ans. Le tableau s'installe de façon subaiguë, avec vomissements, confusion, dysarthrie, dysphagie, et évolue vers une encéphalopathie sévère avec dystonie, rigidité, crises épileptiques, quadriparésie, pouvant évoquer le diagnostic d'encéphalite infectieuse ou post-infectieuse. L'imagerie cérébrale montre précocement une nécrose bilatérale des noyaux caudés. Le taux sérique de biotine est normal. L'administration de biotine permet la résolution des symptômes en quelques jours si elle est donnée tôt [28]. Le gène impliqué a été récemment identifié, il code une protéine faisant partie de la grande famille des transporteurs de folate réduit [38].

Parkinson juvénile

Ce syndrome est défini par un début avant l'âge de 40 ans, et quelques cas débutant entre 7 et 20 ans, voire plus tôt, ont été rapportés [16]. Les premières manifestations sont habituellement des troubles de la marche (dystonie d'un pied) ; un syndrome dystonique postural domine le plus souvent le tableau clinique, alors que les symptômes parkinsoniens (faciès figé, tremblement, bradykinésie) sont modérés. Il s'agit d'une authentique pathologie dégénérative d'évolution lente touchant les neurones dopaminergiques nigro-striés, liée à des mutations d'un gène appelé *parkine* (chromosome 6) [22]. D'autres syndromes voisins, précoces, restent à mieux caractériser.

Cytopathies mitochondriales

Les cytopathies mitochondriales sont parmi les plus fréquentes des maladies hérédodégénératives de l'enfant ; les mouvements anormaux en sont un symptôme fréquent.

Le syndrome de Leigh relève de divers déficits enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale, et associe une nécrose des noyaux gris centraux se traduisant à l'IRM par un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2. Dans la série de Macaya, un syndrome dystonique est observé à la phase d'état chez 86 p. 100 des patients présentant un syndrome de Leigh [23]. Le syndrome dystonique est fréquemment multifocal d'emblée, avec aggravation progressive ; il peut être le symptôme inaugural de la maladie.

Des mouvements anormaux de type dystonique sont décrits chez des patients ayant un trouble du fonctionnement de la chaîne respiratoire sans syndrome de Leigh. Ainsi, on peut citer le syndrome de Morh-Tranejberg, de transmission liée à l'X, caractérisé par une surdité précoce et progressive, associé à une dystonie apparaissant après quelques années, à une détérioration visuelle progressive et à une dégradation intellectuelle. Ce syndrome est lié à des mutations du gène *DDP1/TIMM8A*, impliqué dans le transport des protéines mitochondriales [31].

Des syndromes akinéto-rigides ont également été rapportés, pouvant même faire évoquer un tableau d'anomalie du métabolisme des neurotransmetteurs [8]. Tremblements, myoclonies peuvent également être observés dans les pathologies mitochondriales.

Parfois, les mouvements anormaux sont isolés, mais souvent ils sont associés à d'autres signes neurologiques ou extraneurologiques, spécifiques ou non d'un syndrome (atrophie optique de Leber avec dystonie par exemple). Les données biochimiques et de l'imagerie cérébrale (morphologique et spectroscopie) permettront d'orienter le diagnostic et conduiront à l'étude de l'activité des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale (*voir* chapitre Cytopathies mitochondriales).

Maladies lysosomales

Des mouvements anormaux de type dystonique sont fréquents dans les formes infantiles de maladies lysosomales ; la maladie de Krabbe se caractérise par des accès de dystonie axiale postérieure très douloureux ; dans les autres maladies lysosomales de début infantile, les dystonies sont noyées dans un tableau neurologique complexe et sévère avec syndrome pyramidal, ataxie, dégradation cognitive (leucodystrophie métachromatique, gangliosidoses, Niemann-Pick type C, céroïdes lipofuscinoses). On peut souligner quelques particularités : accès de cataplexie de la maladie de Niemann-Pick type C, myoclonies spontanées ou réflexes des céroïdes lipofuscinoses ou gangliosidoses.

Dans les formes à début juvénile, les mouvements anormaux peuvent être le symptôme prédominant (forme juvénile de gangliosidose à GM2, leucodystrophie métachromatique). La gangliosidose à GM1 de type 3 est une pathologie rare due à un déficit en β-galactosidase, surtout décrite dans la population japonaise. L'âge de début est extrêmement variable, entre 1 et 40 ans. Le tableau clinique est dominé par les mouvements anormaux, de type dystonique, avec akinésie et rigidité. L'évolution est lente mais aboutit à un tableau de dystonie généralisée avec atteinte faciale importante, dysarthrie [26]. Les radiographies osseuses montrent des signes de surcharge. L'IRM montre de façon inconstante des hypersignaux des putamens sur les séquences T2 [26].

Acidurias organiques

L'acidurie glutarique de type 1 se caractérise par la survenue brutale durant la première année de vie d'un tableau pseudo-encéphalitique, avec persistance d'une grande hypotonie avec mouvements anormaux dystono-choréiques. Plus rarement, l'installation des troubles neurologiques est progressive et insidieuse, sans décompensation aiguë, avec retard moteur et dystonie. La macrocranie est fréquente. L'évolution peut être relativement stable, avec un tableau de syndrome dystonique généralement sévère, alors que d'autres patients présentent des épisodes de décompensation mettant en jeu le pronostic vital [20].

L'évolution de l'acidurie méthylmalonique est souvent émaillée d'épisodes aigus de décompensation, avec lésions des noyaux gris centraux et installation d'un syndrome dystono-choréique ou dystono-myoclonique sévère [15]. Des mouvements anormaux ne sont pas exceptionnels chez les patients atteints d'acidurie propionique, 3-méthylglutaconique, ou 4-hydroxybutyrique.

Ataxies héréditaires

Les ataxies héréditaires représentent un groupe hétérogène de pathologies ; la survenue de mouvements anormaux n'est pas exceptionnelle, bien que leur diagnostic soit souvent difficile, au sein du syndrome cérébelleux. Cependant, les mouvements anormaux peuvent être le signe inaugural de la maladie. Ainsi, une dystonie du tronc peut être le premier symptôme de l'ataxie télangiectasie [observations personnelles] ; l'ataxie avec apraxie oculomotrice débute chez presque la moitié des patients par un syndrome choréo-dystonique, le tableau se complétant par une ataxie, puis une apraxie oculomotrice alors que, au cours de l'évolution, les mouvements anormaux s'améliorent généralement. Les formes précoces d'ataxie spinocérébelleuse type 3 (SCA3) débutent par des mouvements anormaux de type choréique ou dystonique, pouvant même réaliser un tableau de dystonie généralisée [9].

À la phase d'état, l'existence de mouvements anormaux est très fréquente chez les enfants ayant une ataxie télangiectasie (dystonies distales, mouvements choréiques de la face, myoclonies), une ataxie de Friedreich ou une ataxie par déficit en vitamine E (dystonie, tremblement) [9].

Autres maladies neurodégénératives ou métaboliques

Le déficit en transporteur du glucose GLTU1 se révèle dès les premiers mois de vie par une épilepsie pharmacorésistante associée à un retard de développement avec microcéphalie progressive. Les patients présentent un tableau de mouvements anormaux complexes, avec intrication d'ataxie, de dystonie et de spasticité [19]. Le phénotype des patients présentant un trouble de la synthèse ou du transport de la créatine associe de façon variable une épilepsie, une déficience mentale et des mouvements anormaux de type dystonique, ballique ou choréoathétosique. Le déficit en guanidino-méthyltransférase est la forme la plus sévère, la moitié des patients ont des mouvements anormaux [24].

Des mouvements anormaux sont observés chez les patients atteints de maladies neurodégénératives diverses : déficit en triose phosphate isomérase (associant anémie hémolytique, neuropathie périphérique, retard psychomoteur, dyskinésies, cardiomyopathie), leucodystrophies, maladie de Pelizeus-Merzbacher, hémiplégie alternante (mouvements choréoathétosiques, dystonies à un stade tardif), syndrome d'Aicardi-Goutières, maladie des inclusions neuronales intranucléaires diagnostiqué par la mise en évidence d'inclusions éosinophiles intranucléaires sur la biopsie rectale (tableau progressif associant une ataxie, des mouvements anomaux avec choréoathétose, dystonie et une atteinte de la corne antérieure), syndrome de Rett (stéréotypies, mais aussi myoclonies, choréodystonie, akinésie).

Pseudo-maladies neurodégénératives

Les mouvements anormaux secondaires à des lésions cérébrales s'installent généralement après un intervalle libre, réalisant certes une évolutivité clinique, mais ne reflétant pas un processus neurodégénératif. Ainsi, les mouvements anormaux survenant après les accidents vasculaires cérébraux ou après les encéphalites s'installent quelques semaines ou mois après l'épisode aigu.

Les modalités évolutives des patients IMC avec mouvements anormaux (lésions anoxo-ischémiques anté- ou périnatales) illustrent également ce concept de pseudo-évolutivité. En effet, les premiers mois de vie sont marqués par une grande hypotonie globale qui persiste, alors que d'autres patients développent une hypertonie périphérique. Les mouvements anormaux (dystoniques, dystono-athétosiques) s'installent de façon décalée, généralement

durant le second semestre de vie ; leur apparition peut même être différée de plusieurs années (*delayed-onset dystonia* des Anglo-Saxons). Cette évolution peut amener à discuter une maladie neurodégénérative, notamment si l'anamnèse du patient n'est pas claire (chez les nourrissons, on évoquera particulièrement une pathologie des neurotransmetteurs, ou une maladie mitochondriale).

Chez le grand enfant ou l'adolescent, les mouvements anormaux peuvent être la traduction de phénomènes de somatisation ; le diagnostic de troubles fonctionnels doit bien entendu être un diagnostic d'élimination.

Traitement

Parfois, les mouvements anormaux de l'enfant s'intègrent dans une pathologie justifiant un traitement spécifique : ces situations exceptionnelles doivent être rapidement identifiées (maladie de Wilson, déficit en créatine, certaines aciduries organiques nécessitant un régime alimentaire particulier, etc.) [17].

Dans la grande majorité des cas, le traitement des syndromes extrapyramidaux de l'enfant est symptomatique. La prise en charge en kinésithérapie, en ergothérapie, la mise en place d'appareillage (attèles, synthétiseur vocal) sont essentielles. Les objectifs théoriques du traitement sont de diminuer les mouvements anormaux, d'améliorer les capacités fonctionnelles et d'atténuer les manifestations douloureuses parfois associées. Les choix thérapeutiques dépendent de l'étiologie, de l'âge du patient, de la localisation des mouvements anormaux et du risque potentiel d'effets secondaires.

Un essai de traitement par L-dopa peut être réalisé chez tout enfant présentant un syndrome dystonique ou akinéto-rigide. La suspicion de dystonie dopa-sensible sera confirmée par les résultats de l'analyse du LCR, réalisée avant même l'essai de L-dopa. Les dystonies dopa-sensibles répondent habituellement à de faibles doses de dopa ; les patients atteints de Parkinson juvénile sont également bien améliorés par la L-dopa (avec fréquemment des dyskinésies dopa-induites).

Les syndromes akinéto-rigides de l'enfant s'avèrent souvent peu accessibles aux traitements : anticholinergiques, benzodiazépine peuvent être utiles, alors que la tétrabénazine peut aggraver.

En ce qui concerne les syndromes dystoniques, plusieurs molécules peuvent être utilisées :

– les anticholinergiques, dont le plus utilisé est le trihexiphénidyl, bloquent l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques centraux. Le traitement doit être débuté à faible dose (1 mg par jour), puis il est progressivement augmenté par pallier de 2 mg par semaine (jusqu'à 15 à 30 mg). Cette titration progressive permet de contrôler les effets secondaires, qui peuvent limiter l'utilisation de ce médicament (bouche sèche, flou visuel, somnolence, hallucinations). Selon une métaanalyse récente, le trihexyphénidyl est le seul médicament dont l'efficacité dans le traitement des dystonies de l'enfant ait été scientifiquement prouvée [33] ;

– la tétrabénazine est un dépléteur dopaminergique présynaptique ; son efficacité chez l'enfant est suggérée par des observations isolées et par une étude rétrospective réalisée chez 19 patients [Roubertie, communication personnelle]. Son utilisation est limitée par ses effets secondaires, essentiellement somnolence chez l'enfant, mais parfois aussi syndrome parkinsonien et syndrome dépressif ;

– le baclofène est un agoniste des récepteurs GABAb. Par voie orale, son efficacité est inconstante, il peut aggraver de façon majeure l'hypotonie du tronc chez les patients avec dystonie secondaire. En intrathécal, son efficacité est bien démontrée et est optimale lorsqu'un syndrome pyramidal est associé (dystonies secondaires) ;

– d'autres substances peuvent être utilisées, le plus souvent en association, avec des résultats variables : benzodiazépine, antispasmodiques, antalgiques, neuroleptiques.

En France, chez l'enfant de 2 à 12 ans, l'utilisation de toxine botulique est restreinte par l'autorisation de mise sur le marché à la spasticité dans le cadre de l'infirmité motrice cérébrale ; les injections peuvent être utiles dans les dystonies focales, ou en cas d'hypertonie focalisée importante.

La stimulation du pallidum est une alternative thérapeutique mise au point et proposée dans les dystonies depuis le milieu des années 1990. De très bons résultats sont obtenus chez les enfants, en particulier chez ceux présentant une dystonie généralisée primitive (amélioration du score de Burke de 50 à 90 p. 100 selon les séries). Les résultats fonctionnels sont également spectaculaires. Il s'agit d'une procédure conservatrice, adaptable, réversible ; la tolérance est excellente, le taux de complications est bas (infection, rupture du matériel). Son indication concerne les formes généralisées ou multifocales avec gêne fonctionnelle importante. Chez ces patients, l'intervention doit être précoce, avant les complications orthopédiques irréversibles [4]. Il s'agit cependant d'un traitement purement symptomatique, dont les mécanismes d'action ne sont pas encore entièrement appréhendés.

Concernant les mouvements anormaux s'intégrant dans une maladie hérédodégénérative, l'efficacité de la stimulation pallidale est très inconstante. Si l'amélioration des manifestations douloureuses a été constatée chez tous les patients, le bénéfice fonctionnel est variable. Des résultats intéressants ont été rapportés de façon isolée (PKAN, aciduries organiques, gangliosidose, maladie de Lesh-Nyhan), cependant les sous-groupes de patients candidats à cette procédure sont encore mal définis et l'indication doit se discuter par une équipe multidisciplinaire au cas par cas [27].

BIBLIOGRAPHIE

1. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguilar P et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. Brain, 2007, *130* : 828-835.
2. Breedveld GJ, van Dongen JW, Danesino C et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. Hum Mol Genet, 2002, *11* : 971-979.
3. Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder : identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol, 2008, *7* : 207-215.

4. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N et al. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet, 2000, *24* : 2220-2221.
5. de Carvalho Aguilar P, Sweadner KJ, Penniston JT et al. Mutations in the Na+/K+-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. Neuron, 2004, *43* : 169-175.
6. Fernandez-Alvares E. General concept. *In* : E Fernandez-Alvarez, J Aicardi. Movement disorders in children. London, Mac Keith Press, 2001 : 1-23.
7. Frédéric M, Lucarz E, Monino C et al. First determination of the incidence of the unique TOR1A gene mutation, c.907delGAG, in a Mediterranean population. Mov Disord, 2007, *30* : 884-888.
8. Garcia-Cazorla A, Duarte S, Serrano M et al. Mitochondrial diseases mimicking neurotransmitter defects. Mitochondrion, 2008, *8* : 273-278.
9. Garcia Ruiz PJ, Mayo D, Hernandez J et al. Movement disorders in hereditary ataxias. J Neurol Sci, 2002, *202* : 59-64.
10. Gavarini S, Vayssière N, Delort P et al. Stereotactic MRI in dyt1 dystonia : focal signal abnormalities in the basal ganglia do not contraindicate deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg, 2008, *86* : 245-252.
11. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. Lancet Neurol, 2006, *5* : 780-790.
12. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease : report of 12 patients and review of the literature. J Child Neurol, 2006, *21* : 223-229.
13. Grimes DA, Han F, Lang AE et al. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. Neurology, 2002, *59* : 1183-1186.
14. Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation : from genes to pathogenesis. Semi Pediatr Neurol, 2006, *13* : 182-185.
15. Hörster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria-recent advances and new challenges. Pediatr Nephrol, 2004, *19* : 1071-1074.
16. Ishikawa A, Takahashi H. Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism. J Neurol, 1998, *245* : 4-9.
17. Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol, 2006, *5* : 864-872.
18. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. Brain, 2006, *129* : 1201-1217.
19. Klepper J, Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome - 2007 update. Dev Med Child Neurol, 2007, *49* : 707-716.
20. Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). J Inherit Metab Dis, 2007, *30* : 5-22.
21. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong MC. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. Pediatr Neurol, 2006, *35* : 284-286.
22. Lücking CB, Durr A, Bonifati V et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. N Engl J Med, 2000, *342* : 1560-1567.
23. Makaya A, Munell F, Burke RE, De Vivo DC. Disorders of movement in Leigh syndrome. Neuropediatrics, 1993, *24* : 60-67.
24. Mercimek-Mahmutoglu S, Stoeckler-Ipsiroglu S et al. GAMT deficiency : features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. Neurology, 2006, *67* : 480-484.
25. Morgan NV, Westaway SK, Morton JEV et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. Nat Genet, 2006, *38* : 752-754.
26. Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneski C et al. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis : report of three Indian patients and review of 40 cases. Mov Disord, 2004, *19* : 1334-1341.
27. Ostrem J, Starr P. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. Neurotherapeutics, 2008, *5* : 320-330.
28. Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M et al. Biotin-responsive basal ganglia disease : a novel entity. Brain, 1998, *121* : 1267-1279.
29. Ozelius L, Hewett J, Page C et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. Nat Genet, 1997, *17* : 40-48.
30. Rasmussen A, Macias R, Yescas P et al. Huntington disease in children : genotype-phenotype correlation. Neuropediatrics, 2000, *31* : 190-194.
31. Roesch K, Curran SP, Tranebjaerg L, Koehler CM. Human deafness dystonia syndrome is caused by a defect in assembly of the DDP1/TIMM8a-TIMM13 complex. Hum Mol Genet, 2002, *11* : 477-486.
32. Roubertie A, Rivier F, Humbertclaude V et al. Les dystonies de l'enfant : étiologies et stratégie diagnostique. Rev Neurol, 2002, *158* : 413-424.
33. Roubertie A, Leydet J, Demonceau N, Echenne B. Pharmacological treatment of childhood dystonia. *In* : N nardoci, E Fernandez-Alvarez. Movement disorders in children : a clinical update with vidéo recordings. Milan, John Libey Eurotext, 2007 : 77-82.
34. Roze E, Apartis E, Clot F et al. Myoclonus-dystonia : clinical and electrophysiologic pattern related to SGCE mutations. Neurology, 2008, *70* : 1010-1016.
35. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia : an evaluation of 103 patients. Brain, 2004, *127* : 2360-2372.
36. Vargas AP, Carod-Artal FJ, Bomfim D et al. Unusual early-onset Huntingtons disease. J Child Neurol, 2003, *18 (6)* : 429-432.
37. Woimant F, Chaine P, Favrole P et al. Wilson disease. Rev Neurol (Paris), 2006, *162* : 773-781.
38. Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierо JS Jr et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. Am J Hum Genet, 2005, *77* : 16-26.

PARAPLÉGIES SPASTIQUES HÉRÉDITAIRES

G. PONSOT

Généralités

Les paraplégies spastiques héréditaires (PSH), encore appelées paraplégies spastiques familiales ou maladie de Strumpell-Lorrain, constituent un groupe de maladies neurodégénératives génétiquement hétérogènes, le plus souvent dominantes autosomiques, touchant principalement les neurones de la moelle épinière.

Cliniquement elles sont caractérisées par une paraplégie spastique d'installation et d'évolution subaiguës affectant surtout les membres inférieurs [10].

Il s'agit de maladies rares dont la prévalence est comprise entre 3 et 10 cas pour 100 000 en Europe [8], débutant à des âges variés de la petite enfance à la huitième décennie et posant de difficiles problèmes diagnostiques en l'absence d'antécédents familiaux.

Clinique

Cliniquement, on distingue les PSH « pures » quand la spasticité touchant les membres inférieurs est isolée, et « compliquées » quand la spasticité est associée à d'autres symptômes neurologiques et extraneurologiques [10]. En fait cette distinction n'est pas toujours aussi tranchée, un même type de PSH pouvant avoir les deux phénotypes

et même au sein d'une famille les sujets atteints peuvent avoir des phénotypes différents [17].

L'âge de début est variable avec le type de PSH ; dans 20 à 30 p. 100 des cas elles débutent dans la première décennie voire dans la petite enfance [3, 5, 13, 14, 16]. Dans la grande majorité des cas l'installation est progressive, marquée par l'apparition d'une raideur des jambes avec des difficultés pour se chausser. Puis l'hypertonie spastique devient de plus en plus intense, souvent accompagnée de douleurs alors que la force musculaire est relativement préservée, en particulier dans les formes à début précoce [10].

PSH « pures »

La paraplégie spastique est isolée ou au moins largement prédominante car il n'est pas rare de voir apparaître en cours d'évolution dans ces PSH « pures » quelques signes neurologiques comme des troubles urinaires à type de mictions impérieuses (50 p. 100 des cas), des pieds creux et assez souvent une régression modérée des fonctions cognitives. L'atteinte des membres supérieurs est très discrète, à type d'hyper-réflectivité, et il est exceptionnel qu'il y ait une atteinte des paires crâniennes.

Les PSH « pures » sont les plus fréquentes et le plus souvent dominantes autosomiques [16, 17].

PSH « compliquées »

L'âge et le mode de début sont semblables à ceux des PSH « pures » ; un retard mental peut marquer le début de certaines PSH « compliquées ».

Les PSH « compliquées » sont plus rares et souvent récessives autosomiques [16, 17]. Les symptômes neurologiques associés sont divers : amyotrophie le plus souvent distale, signes cérébelleux à type d'ataxie progressive, symptômes extrapyramidaux (dystonie ou syndrome parkinsonien), atteinte oculaire, rétinite pigmentaire ou atrophie optique, surdité, régression psychomotrice avec ou sans démence, neuropathie périphérique, épilepsie. Des symptômes extraneurologiques peuvent se rencontrer dans certains types de PSH : ichthyose, reflux gastro-œsophagien, retard staturo-pondéral [16,17].

Examens complémentaires

L'IRM est l'examen indispensable. Elle peut être normale surtout au début et dans les PSH « pures ». L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est une atrophie médullaire cervico-thoracique. D'autres anomalies sont retrouvées en particulier dans les PSH « compliquées », dont certaines sont assez évocatrices comme l'amincissement du corps calleux présent dans 90 à 95 p. 100 des PSH SPG11 et l'hypersignal T2 du bras postérieur de la capsule interne ; moins fréquentes sont les lésions périventriculaires de la substance blanche, l'atrophie corticale, l'atrophie cérébelleuse en particulier vermienne [4, 11].

L'électromyogramme et la vitesse de conduction nerveuse sont normaux dans la plupart des PSH « pures ». Dans les PSH « compliquées » des tracés de dénervation avec des vitesses de conduction incalculables peuvent se voir au bout de plusieurs années d'évolution ou dans les PSH avec neuropathie associée [16].

Les autres examens biologiques, en particulier l'étude du LCR, ne montrent pas d'anomalies.

Évolution

L'évolution est variable avec le type de PSH, mais également pour une même PSH, et il n'est pas rare qu'au sein d'une même famille l'évolution diffère chez les sujets atteints, certains ayant juste une simple hyperréflectivité au niveau des membres inférieurs alors que d'autres présentent une paraplégie spastique invalidante. La progression des symptômes est toujours lente et un certain nombre de patients perdent la marche et doivent avoir recours au fauteuil roulant au bout de 15 à 30 ans d'évolution. Dans la PSH la plus fréquente, SPG4, 15 à 20 p. 100 des sujets atteints sont en fauteuil roulant au bout de ce délai. Les patients sont surtout gênés par l'intensité de la spasticité très souvent accompagnée de douleurs et de crampes au niveau des membres inférieurs, de contrôle difficile. Il convient de rechercher systématiquement les troubles urinaires à type de mictions impérieuses qui peuvent être très gênants dans la vie quotidienne afin de proposer une thérapeutique adaptée. Dans les formes compliquées certains symptômes nécessitent une prise en charge particulière comme l'épilepsie et surtout les difficultés d'apprentissage, voire un retard mental, qui ne sont pas rares dans les PSH débutant dans l'enfance [3, 5, 7, 13, 14, 18].

Génétique des PSH [16, 17]

La génétique moléculaire a permis actuellement de localiser 47 PSH et de cloner 17 gènes. La majorité des PSH qui ont été localisées sont rares, voire très rares, décrites dans moins de 10 familles et même souvent dans une seule famille. La mise au point de tests génétiques permet de dépister près de 50 p. 100 de PSH pures dominantes autosomiques en « testant » les deux gènes les plus fréquents, *SPG4* et *SPG3A*, évitant ainsi des examens complémentaires coûteux et plus invasifs.

Les PSH sont transmises suivant trois modes, autosomique dominant le plus fréquent, récessif autosomique et lié au sexe.

PSH autosomiques dominantes
[16, 17] (Tableau 18-XXXVI)

Elles représentent 70 p. 100 des PSH.

La plus fréquente est la PSH avec déficit en spastine (SPG4), qui représente 40 à 50 p. 100 des PSH dominantes. Elle peut débuter à tous les âges, la moitié des sujets porteurs de cette anomalie génétique ne commencent leurs symptômes qu'après l'âge de 30 ans. Il s'agit habituellement d'un phénotype « pure ». Une présentation complexe a été rapportée dans plusieurs familles avec ataxie, épilepsie, retard mental et à l'IRM amincissement du corps calleux. Une régression cognitive avec démence n'est pas rare après 40-50 ans.

La deuxième PSH autosomique dominante la plus fréquente est la PSH avec déficit en alastine (SPG3A) ; elle représente environ 10 p. 100 des PSH dominantes autosomiques. Le plus souvent il s'agit d'une forme pure qui débute plus tôt que la précédente, généralement avant l'âge de 10 ans. Elle est habituellement lentement évolutive.

La PSH « pure » avec la mutation de la protéine REEP1 (SPG31), dont l'âge de début est variable, serait assez

TABLEAU 18-XXXVI. – Principales PSH autosomiques dominantes. Aspects génétiques et cliniques.

Type de PSH	*Localisation*	*Protéine*	*Âge de début*	*Principaux symptômes cliniques*	*Fréquence*
SPG3A	14q12-q21	Atlastine	Enfant, adolescent	PSH « pure », évolution lente	10 p. 100 des PSH AD
SPAST (SPG4)	2p22	Spastine	Enfant à adulte	PSH « pure » surtout	40 p. 100 des PSH AD
NIPA1(SPG6)	15q11-2q12	Protéine 1 région Prader-Willi/ Angelman	Adulte	PSH « pure »	< 10 familles
KIAA0196 (SPG8)	8q24	Strumpelline	Adulte	PSH « pure » très spastique	< 10 familles
SPG9	10q23-3q24-2	?	Adulte	PSH « compliquée » : neuropathie motrice, cataracte, reflux gastro-œsophagien, anomalies squelettiques	1 famille
KIF5A (SPG10)	12q13	Protéine de la famille kinésine	Adolescent/jeune adulte	PSH « pure » avec parfois une amyotrophie distale	< 10 familles
SPG12	19q13	?	Adolescent/adulte jeune	PSH « pure »	< 10 familles
HSPD1 (SPG13)	2q24-q34	Protéine *heat shock 60*	Adulte	PSH « pure »	< 10 familles
BSCL2 (SPG17)	11q12-q14	Selpine	Enfant à adulte	PSH avec amyotrophie distale des mains > pieds	< 20 familles
SPG19	9q33-q34	?	Adulte	PSH « pure »	1 famille
SPG29	1p31-p21	?	Adulte	PSH « compliquée » : pieds creux, hernie hiatale, hyperbilirubinémie	1 famille
REEP1 (SPG31)	2p12	Récepteur protéine 1	Enfant à adulte	PSH « pure »	8 p. 100 des PSH « pures » AD
SPG38	4p16-p15	?	Adulte	PSH « pure » avec amyotrophie distale	1 famille

fréquente ; elle représenterait près de 8 p. 100 des PSH pures après avoir éliminé les PSH SPG4 et SPG3A.

Les autres PSH autosomiques dominantes sont beaucoup plus rares (*voir* Tableau 18-XXXVI), décrites parfois dans une seule famille. Certaines ont des phénotypes assez particuliers.

La PSH due à la mutation de la protéine mitochondriale *heat shock 60* donne typiquement une PSH pure de début tardif. Récemment il a été rapporté une mutation particulière (Asp29Gly) altérant cette protéine dans une population bédouine israélienne qui, à l'état homozygote, a entraîné une maladie neurodégénérative précoce et rapidement létale ayant un phénotype de type maladie de Pelizaeus-Merzbacher [12].

La PSH SPG10 de transmission autosomique dominante est souvent compliquée par une neuropathie périphérique avec amyotrophie distale associée à un retard mental et/ou un rétinite pigmentaire. Elle ne serait pas rare en Europe avec un début qui peut se faire dans l'enfance [9].

PSH récessives autosomiques

[16, 17] (Tableau 18-XXXVII)

Elles sont plus rares et plus souvent « compliquées », même s'il existe des variations de phénotype pour une même PSH.

Une des plus fréquentes débutant principalement dans l'enfance (âge moyen < 15 ans) est la PSH due à une mutation du gène de la protéine spatascine (SPG11) [2, 4, 18] qui a le plus souvent un phénotype « compliqué » avec des signes extrapyramidaux, un retard mental, une neuropathie motrice et à l'IRM dans plus de 90 p. 100 des cas un amincissement du corps calleux associé à d'autres anomalies retrouvées dans près de 50 p. 100 des cas : lésions de la substance blanche périventriculaire, hypersignal T2 du bras postérieur de la capsule interne, atrophie corticale et cérébelleuse. L'atteinte du corps calleux avec une PSH compliquée sporadique ou récessive autosomique doit faire rechercher une mutation du gène de la spastascine [17].

D'autres PSH récessives autosomiques sont associées à un retard mental et à une neuropathie périphérique comme la PSH due à une mutation du gène *ZFYVE26* (SPG15) qui comporte, en plus du retard mental, une rétinite pigmentaire, des signes cérébelleux, une amyotrophie distale (syndrome de Kjellin).

Les PSH récessives autosomiques peuvent être pures ou avoir les deux phénotypes, « pures » et « compliquées », comme : la PSH SPG5A due à une mutation du gène *CYP7B1* qui est pure avec un âge de début variable ; la PSH SPG7 pouvant se présenter avec des phénotypes « pure » et « compliquée » due à des mutations du gène nucléaire de la paraplégine, protéine mitochondriale, et qui représenterait 5 p. 100 des PSH récessives autosomiques.

TABLEAU 18-XXXVII. – Principales PSH autosomiques récessives. Aspects cliniques et génétiques.

Type de PSH	*Localisation*	*Protéine*	*Âge de début*	*Symptômes cliniques*	*Fréquence*
SPG5A (CYP7B1)	8p	Cytochrome P 450-7B1	Enfant à adulte	PSH « pure »	Environ 20 familles
SPG7	16q	Paraplégine	Enfant à adulte	PSH « compliquée » : signes cérébelleux, atrophie optique, neuropathie	Environ 30 familles
SPG11	15q	Spatacsine	Enfant à adulte jeune	PSH « compliquée » : retard mental, neuropathie, signes extrapyramidaux, amincissement du corps calleux	Nombreuses familles
SPG15 (ZFYVE26)	14q	Spastizine	Adolescent	PSH « compliquée » : retard mental, rétinite pigmentaire, signes cérébelleux (syndrome de Kjellin)	< 10 familles
SPG20	13q	Spartine	Enfant	PSH « compliquée » : retard mental, signes cérébelleux, amyotrophie (syndrome de Troyer)	Mutation fondatrice communauté Amish
SPG 21	15q	Maspardine	Adulte jeune	PSH « compliquée » : régression mentale, signes cérébelleux et extrapyramidaux, corps calleux mince (syndrome de Mast)	Mutation fondatrice communauté Amish
SPG23	1q24-q32	?	Enfant	PSH « compliquée » : anomalies pigmentaires cutanées, dysmorphies faciales, régression mentale, tremblement, anomalies squelettiques (syndrome de Lison)	1 famille
SPG24	13q14	?	Enfant	PSH « pure » avec signes pseudobulbaires	1 famille
SPG27	10q22.1-q24.1	?	Enfant à adulte	PSH « compliquée » : microcéphalie, retard mental, neuropathie, signes cérébelleux	2 familles
SPG28	14q21.3-q22.3	?	Enfant à adulte jeune	PSH « pure »	1 famille
SPG32	14q12-q21	?	Enfant	PSH « compliquée » : retard mental, corps calleux mince, dysraphie pontique	1 famille
SPG35	16q21-q23	?	Enfant	PSH « compliquée » : régression mentale, épilepsie	1 famille
SPGS39	19p13	Estérase	Enfant	PSH « compliquée » : amyotrophie distale des 4 membres	2 familles

Il existe d'autres PSH récessives autosomiques qui ont un phénotype « compliqué » particulier comme les PSH SPG20 (syndrome de Troyer), SPG21 (syndrome de Mast), SPG23 (syndrome de Lison). Les deux premières ont été décrites dans la communauté Amish (mutation fondatrice), la troisième est très rare, décrite dans une seule famille (*voir* Tableau 18-XXXVII).

PSH récessives liées au sexe [16, 17]

Elles sont rares, compliquées et de début très précoce.

Les PSH dues à des mutations du gène *L1CAM* ont trois phénotypes principaux : une hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius, associée à une paraplégie spastique des deux membres inférieurs, un retard mental et des pouces en flexus adductus ; une paraplégie spastique associée à un retard mental avec aphasie et des pouces adductus (syndrome MASA) ; une paraplégie spastique avec agénésie du corps calleux.

La PSH PLP1 (SGP2) due à des mutations du gène de la protéolipoprotéine 1 est parfois associée à une neuropathie. D'autres mutations de ce gène *PLP1* (souvent des duplications) sont responsables de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher qui débute très tôt par une hypotonie congénitale, une régression psychomotrice avec apparition au cours de l'évolution d'une dystonie et des signes cérébelleux (*voir* p. 605). Ces deux phénotypes seraient dus à l'action de mutations différentes sur deux isoformes de la protéine, protéolipoprotéine 1 et DM20.

Une forme rare de HSP (SPG16) liée au sexe a été décrite en 1997 donnant un phénotype « compliquée » comportant : quadriplégie, aphasie motrice, amblyopie et troubles sphinctériens.

Paraplégies spastiques « isolées » [5, 13, 14, 16, 17]

Elles sont fréquentes et posent de difficiles problèmes, tant diagnostiques que pour l'information génétique.

Il peut s'agir :

– de PSH dominantes dues à une mutation de novo, ou en rapport avec une transmission dominante de pénétrance ou d'expression variables, ou non reconnues, en raison de l'apparition tardive des symptômes de la PSH chez le parent atteint après la découverte de la maladie de l'enfant, ou parce que les symptômes sont discrets et négligés par les parents ;

– d'une PSH récessive autosomique ou récessive liée au sexe ;

– d'une affection neurométabolique ou dégénérative différente.

La recherche d'antécédents familiaux et personnels de l'enfant (prématurité, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë bien documentée), associée à un

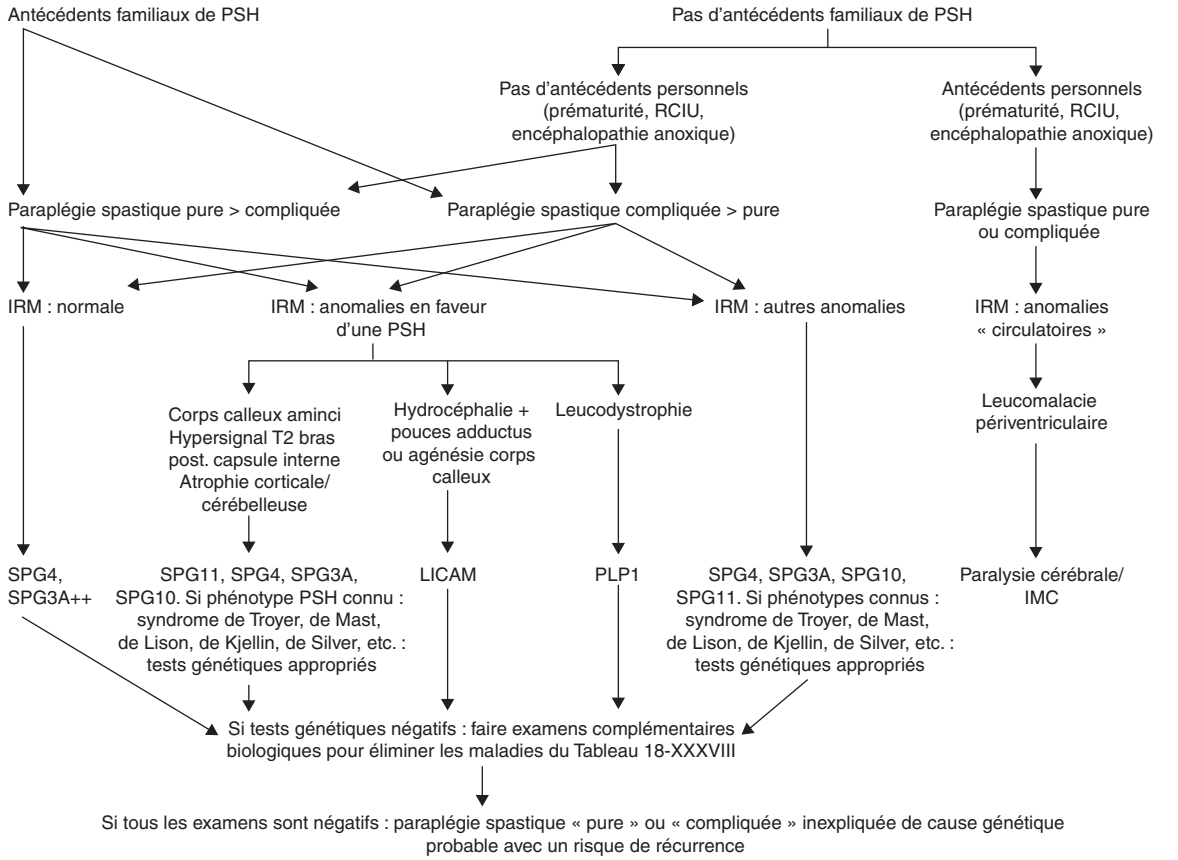


FIGURE 18-44. – PSH « pures » et « compliquées ». Arbre décisionnel.

examen de l'enfant et des parents (après explication et accord) est indispensable pour demander avec discernement les examens complémentaires pour éliminer une autre pathologie et les tests génétiques de PSH actuellement disponibles (SPG4, SPG3A) (Figure 18-44).

Diagnostic anténatal

L'hétérogénéité clinique et génétique des PSH rend le diagnostic anténatal difficile et éthiquement discutable. Il est réalisable dans les familles ou le gène muté est identifié. Chaque cas doit être envisagé de façon particulière.

Aspects diagnostics [16]

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les PSH qu'elles soient pures ou compliquées posent de difficiles problèmes diagnostiques en l'absence d'antécédents familiaux.

Il est indispensable, devant une PSH en apparence isolée chez un enfant, de rechercher les antécédents familiaux et ses antécédents personnels (prématurité, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë bien documentée), de faire un examen complet de l'enfant et des parents (après explication et accord), d'avoir une histoire bien documentée de la maladie afin de demander avec discernement les examens complémentaires ou l'IRM occupe une place fondamentale pour éliminer les nombreuse autres étiologies pouvant donner chez l'enfant une paraplégie spastique pure ou compliquée (Tableau 18-XXXVIII).

Le diagnostic de paralysie cérébrale ou infirmité motrice d'origine circulatoire est très souvent retenu devant ces paraplégies spastiques de l'enfant en apparence isolée [14].

Devant une paraplégie spastique isolée, un risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse ne doit pas être écarté comme cela a été signalé plus haut (*voir* Figure 18-44).

TABLEAU 18-XXXVIII. – PSH chez l'enfant. Diagnostic différentiel.

Paralysie cerébrale/IMC (prématurité, RCIU, encéphalopathie anoxique nouveau-né à terme)
Malformations médullaires (malformation d'Arnold-Chiari)
Tumeurs intramédullaires (rachis raide et douloureux)
Maladie de Krabbe juvénile
Leucodystrophie métachromatique
Gm1/Gm2 tardives
Déficit en arginase
Adrénomyéloneuropathie
HTLV1 (pays tropicaux)
Syndrome de Sjögren-Larsson (ichtyose)

Neuropathologie [16]

La principale caractéristique neuropathologique des PSH est la dégénérescence axonale de la partie terminale des faisceaux descendants et ascendants (cordons postérieurs) de la moelle épinière, associée à une dégénérescence plus modérée des faisceaux spino-cérébelleux et des cellules de Betz de la couche 5 du cortex moteur.

Physiopathologie [16] (Figure 18-45)

La dégénérescence des faisceaux descendants et ascendants caractérisant les PSH est due à des anomalies du renouvellement des différents constituants de l'axone (microtubules, neurofilaments, myéline) et de leur « maintenance » (croissance, réparation) responsables d'une perturbation du transport axonal antérograde et rétrograde entre le corps cellulaire du neurone et l'extrémité terminale de l'axone.

Mécanismes

Deux mécanismes principaux interviennent pour apporter les molécules, les signaux divers, les organelles indispensables pour le renouvellement et la maintenance des axones : le trafic membranaire couplé au transport axonal et la fourniture de l'énergie par les mitochondries.

Trafic membranaire/transport axonal

Le trafic membranaire entre les différentes structures de la cellule permet d'une part de capter à partir de l'extérieur (endocytose) le matériel nécessaire et d'autre part d'accumuler les protéines synthétisées à l'intérieur des cellules (sécrétion) à partir du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, indispensables au renouvellement et à la maintenance des axones.

Le transport axonal bidirectionnel, antérograde rapide propulsé par le « moteur protéique kinésine » et rétrograde impulsé par le « moteur protéique dynéine », permet d'amener jusqu'à la partie terminale de l'axone les molécules, les différents signaux et les organelles nécessaires.

Mitochondries

Les mitochondries apportent l'énergie nécessaire pour le bon fonctionnement du trafic membranaire et du transport axonal.

Conséquences des mutations protéiques caractérisant les PSH (*voir* Figure 18-45)

Les conséquences sont variées en fonction des mutations sur ces deux mécanismes et encore incomplètement identifiées.

Trafic membranaire/transport axonal

La mutation de la chaîne lourde de la kinésine de la PSH KIF5A ou SPG10 entraîne un dysfonctionnement du « moteur protéique kinésine » responsable du transport axonal rapide.

Les mutations de la spastine (SPG4), de la protéine NIPA1 (SPG6), de la spastizine (SPG15), de la spartine (SPG 20) et de la maspardine (SPG21) sont responsables de perturbations du trafic membranaire et du transport axonal rétrograde par atteinte du moteur protéique dynéine.

Les mutations L1CAM perturbent la guidance des neurones au cours du développement du système nerveux, et celles de PLP1 altèrent le transport axonal.

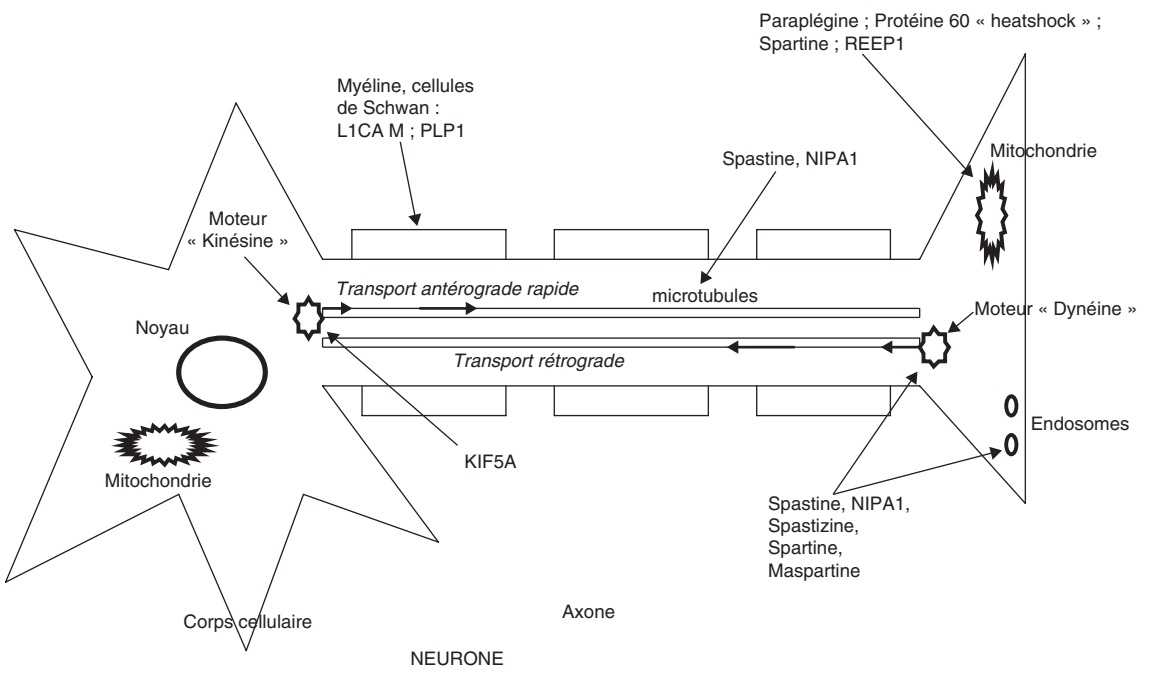


Figure 18-45. – Sites des mécanismes pathogéniques des protéines « mutées » des PSH.

FONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL

Les mutations des trois protéines mitochondriales responsables de PSH, la paraplégine (SPG7), la protéine *heat shock 60* (SPG13) et la protéine REEP1 (SPG31), sont responsables, par des mécanismes différents, d'une diminution de la production énergétique mitochondriale retentissant sur le trafic membranaire et le transport axonal.

Surveillance. Traitement

Il est essentiel que ces enfants ayant une pathologie compliquée avec un risque d'évolution progressive (affection de longue durée, ALD) et leurs parents aient un suivi régulier par le pédiatre spécialiste (neuropédiatre). Ce dernier doit donner une information très complète aux parents et à l'enfant (à adapter) sur ce qu'est cette maladie, son évolution, les possibilités thérapeutiques, les modalités de la surveillance et la transmission génétique. La remise d'un document écrit aux familles est très souhaitable. Il est également essentiel que cette information soit connue du médecin traitant et également du personnel technique (kinésithérapeute, ergothérapeute) qui va assurer la physiothérapie. Un suivi par un chirurgien orthopédiste spécialisé dans les problèmes neuro-orthopédiques est très souhaitable.

Le traitement des PSH est actuellement uniquement symptomatique et repose sur la physiothérapie et les médicaments antispastiques.

La kinésithérapie est basée sur l'étirement des triceps associé à des exercices adaptés visant à contrôler la spasticité et à calmer les douleurs et les crampes.

Les principales substances antispastiques utilisées sont le baclofène, le diazépam, la tizanidine, la gabapentine et le dantrolène. Elles doivent être utilisées avec une posologie très progressivement croissante et pendant une durée assez prolongée (6 à 8 semaines) pour pouvoir juger de leur efficacité ou non. Leurs principaux effets secondaires sont la somnolence et surtout la diminution de la force musculaire très préjudiciable à la mobilité fonctionnelle de ces patients. Leur efficacité est variable [6, 15] mais assez souvent elles améliorent et complètent les résultats de la physiothérapie.

En cas de difficultés importantes de la marche liées à des pieds équins ou varus équins très spastiques, les injections sélectives de toxine botulique dans les muscles responsables peuvent améliorer de façon sensible la spasticité et permettre la pose d'orthèses anti-équin.

Le baclofène intrathécal en service spécialisé peut être envisagé dans les cas de spasticité très invalidante et résistante à toutes les thérapeutiques antispastiques orales, après analyse bénéfices/risques [1, 15].

Les troubles urinaires fréquents et invalidants rencontrés dans les PSH peuvent être très améliorés par les drogues anticholinergiques.

Les progrès importants réalisés dans la physiopathologie des PSH permettent d'espérer de pouvoir disposer un jour de thérapeutiques spécifiques qui, actuellement, n'existent pas [19].

BIBLIOGRAPHIE

1. AMSTRONG RW, STEINBOK P, COCHRANE DD et al. Intrathecally administrated baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. J Neurosurg, 1997, *83* : 409-414.
2. ANHEIM M, LAGIER-TOURENNE C, STEVANIN G et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. J Neurol, 2009, *256* : 104-108.
3. BIEN-WILLNER R, SAMBUUGHIN N, HOLLEY H et al. Childhood-onset spastic paraplegia with NIPA1 gene mutation. J Chold Neurol, 2006, *21* : 974-977.
4. BOUKHRIS A, STEVANIN G, FEKI I et al. Hereditary spastic paraplegias with mental impairment and thin corpus callosus in tunisia,SPG11,SPG 15 and further heterogeneity. Arch Neurol, 2008, *65* : 393-402.
5. BROCKMANN K, SIMPSON MA, FABER A et al. Complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosus (HSP-TCC) and childhood onset. Neuropediatrics, 2005, *36* : 274-278.
6. DARIO A, TOMEI G. A benefit-risk assessment of bacofen in severe spinal spasticity. Drug Saf, 2004, *27* : 799-818.
7. DURR A, CAMUSAT A, COLIN E et al. Atlastin 1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. Arch Neurol, 2004, *61* : 1867-1872.
8. ERICKSEN AK, KOHL J, STRAY-PEDERSEN A et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway : a population based study. Brain, 2009.
9. GOIZET C, BOUKHRIS A, MUNDWILLER E et Al. Complicated forms of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia are frequent in SPG10. Human Mutat, 2009, *30* : 376-385.
10. HARDING AE. Hereditary spastic paraplegia. Semin Neurol, 1993, *13* : 333-336.
11. HOURANI R, EL-HAJJ T, BARADA WH et al. MRI imaging findings in autosomal recessive hereditary spastic paraplegia. AJNR Am J Neuradiol, 2009.
12. MAGEN D, GEORGOPOULOS C, BROSS P et al. Mitochondrial Hsp60 Chaperonopathy causes an autosomal-recesive neurodenerative disorder linked to brain hypomyelinationand leukodystrophy. Am J Human Genet, 2008, *83* : 30-42.
13. MARCIA A, BLAIR BS, MEGAN E et al. Infantile onset of hereditary spastic paraplegia poorly predicts the genotype. Pediatric Neurol., 2007, *36* : 382-386.
14. RAINIER S, SHER C, REISH O et al. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. Arch Neurol, 2006, *63* : 445-447.
15. SCHEUER KH, SVENSTRUP K, JENNUM P et al. Double-blind crossover trial of gabapentine in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. Eur J Neurol, 2007, *14* : 663-666.
16. SALINAS S, PROUKAKIS C, CROSBY A et al. Hereditary spastic paraplegia, clinical features and pathogenic mechanisms. Lancet Neurol, 2008, *7* : 1127-1138.
17. STEVANIN G, RUBERG M, BRICE A. Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, *3* : 198- 210.
18. STEVANIN G, AZZEDINE H, DENORA P et al. Brain mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor degeneration. Brain, 2008, *131* : 772-784.
19. ZUCHNER S. The genetics of hereditary spastic paraplegia and implications for drug therapy. Expert Opin Pharmcother, 2007, *8* : 1433-1439.

MALADIES DE LA RÉPARATION DE L'ADN

V. LAUGEL et V. DES PORTES

L'ADN des cellules subit continuellement des altérations structurales dues à l'action d'agents génotoxiques exogènes (rayons ultraviolets, rayonnements ionisants, agents chimiques alkylants) ou endogènes (radicaux libres issus du métabolisme aérobie, erreurs de réplication). D'indispensables mécanismes de réparation se sont déve-

loppés au fil de l'évolution afin d'assurer la conservation de l'information génétique initiale et le fonctionnement de chaque cellule. Des anomalies de ces mécanismes de réparation sont classiquement impliquées chez l'homme dans la cancérogenèse (comme dans le xeroderma pigmentosum) mais aussi dans une famille de maladies neurologiques dégénératives de l'enfant regroupant notamment le syndrome de Cockayne et l'ataxie-télangiectasie. Les cellules post-mitotiques comme les neurones sont en effet particulièrement sensibles aux effets délétères de l'accumulation de lésions non réparées [13, 23, 29].

Mécanismes de réparation de l'ADN

Plusieurs voies de réparation de l'ADN sont impliquées dans des maladies neurologiques (Tableau 18-XXXIX). Le déchiffrage de ces mécanismes fondamentaux doit beaucoup à l'étude des maladies humaines correspondantes et les protéines impliquées portent souvent le nom de ces maladies (protéines ATM pour *ataxia-telangiectasia mutated*, CS pour *Cockayne syndrome*, XP pour xeroderma pigmentosum). Certaines de ces maladies sont hétérogènes sur le plan génétique et une stratégie classique de complémentation par fusion cellulaire a permis de déterminer plusieurs groupes au sein de chaque maladie. Deux patients, atteints par la même maladie, appartiennent au même sous-groupe génétique lorsque la fusion in vitro de leurs cellules respectives ne permet pas la correction de leur défaut de réparation. Deux patients appartiennent à des groupes génétiques distincts lorsque la fusion cellulaire permet la correction du défaut de réparation, puisque dans ce cas chaque type cellulaire apporte le facteur manquant dans l'autre lignée. Il existe au moins deux groupes de complémentation pour le syndrome de Cockayne (groupes CS-A et CS-B) et sept pour le xeroderma pigmentosum (XP-A à XP-G). À chaque groupe correspondent un gène et une protéine qui portent le nom du groupe de complémentation.

La réparation par excision de nucléotides (*nucleotide excision repair*, NER) permet de corriger un grand nombre de lésions qui provoquent une distorsion de la double hélice d'ADN, notamment celles induites par les rayons UV ainsi que par d'autres agents génotoxiques [30]. Cette voie peut être mise en jeu selon deux modalités différentes en fonction de l'état transcriptionnel de l'ADN à réparer (Figure 18-46). L'ADN activement transcrit est réparé en premier, par un mécanisme de réparation préférentielle qui recrute les facteurs de réparation de la voie commune de la NER en cas de blocage de la transcription (*transcription-coupled NER*, TC-NER). L'ADN non transcrit est réparé plus lentement, par un mécanisme de réparation globale qui inspecte systématiquement l'ensemble du génome et déclenche l'action de la voie commune de la NER en cas d'identification d'une lésion distordant l'ADN (*global genome NER*, GG-NER). La voie commune de la NER et sa mise en œuvre par la GG-NER repose essentiellement sur les protéines XP. Les protéines CS sont essentielles au fonctionnement de la voie TC-NER qui est par ailleurs intimement intriquée avec les mécanismes de la transcription proprement dite (fonctionnant en dehors de toute lésion de l'ADN) [28].

La réparation des cassures double brin peut être effectuée par les voies de la recombinaison homologue (*homologous recombination*) ou de la religation non homologue (*non-homologous end-joining*), intimement liées avec les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, de la réplication et de l'apoptose cellulaire [26]. La reconnaissance des cassures double brin et la mise en œuvre de ces voies de réparation nécessitent principalement l'intervention d'un complexe protéique autour des protéines MRE11 et NBS1 qui active ensuite la protéine ATM. La protéine ATM est une protéine-kinase ubiquitaire qui joue un rôle de pivot pour, en cas de cassures double brin, stopper la progression du cycle cellulaire et permettre la réparation. Une autre protéine-kinase, ATR (*ataxia-telangiectasia and Rad-3 related*), complète avec ATM un réseau complexe de contrôle du cycle cellulaire en réponse à de nombreuses lésions de l'ADN [33].

La réparation par excision de base (*base excision repair*, BER) permet la réparation des lésions oxydatives induites par les radicaux libres. Cette voie se décline selon diverses modalités en fonction de la nature biochimique exacte de la lésion initiale. Une des fonctionnalités de cette voie est utilisée pour la réparation des cassures simple brin (*single-strand break repair*, SSBR) [1].

Une dernière voie de réparation permet de corriger les erreurs d'appariement de bases (*mismatch repair*) : des anomalies de cette voie jouent un rôle important dans la cancérogenèse et dans certains cancers familiaux mais ne sont pas impliquées dans des maladies neurologiques.

Les « maladies de la réparation » peuvent être classées en fonction du type du principal défaut de réparation, mais beaucoup de ces maladies combinent en réalité des défauts dans plusieurs de ces voies. Un défaut de réparation des cassures double brin et la présence de cassures chromosomiques identifiables en cytogénétique permettent de distinguer les maladies dites « cassantes » (comme l'ataxie-télangiectasie) des autres maladies de la répara-

TABLEAU 18-XXXIX. – Principales voies de réparation de l'ADN et maladies humaines correspondantes.

Lésion de l'ADN	*Voie de réparation*	*Maladies de la réparation*
Lésion induisant une distorsion de la double hélice	Réparation par excision de nucléotides (NER)	Syndrome de Cockayne Xeroderma pigmentosum Trichothiodystrophie
Cassures double brin/liaisons covalentes inter-brin	Recombinaison homologue/ religation non homologue	Ataxie-télangiectasie et autres maladies cassantes
Lésions oxydatives/cassures simple brin	Réparation par excision de bases (BER/SSBR)	Autres ataxies récessives
Erreurs d'appariement de bases	*Mismatch repair*	Cancers familiaux

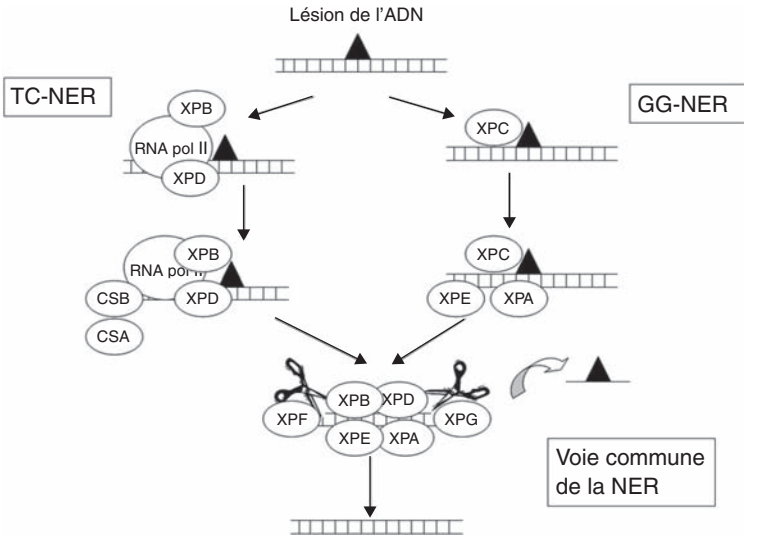


FIGURE 18-46. – Schéma de la voie de réparation par excision de nucléotides (NER). Réparation préférentielle des gènes activement transcrits (TC-NER) : le blocage de la RNA-polymérase II en cours de transcription induit le recrutement des facteurs CSB et CSA. L'action de ces deux protéines associées aux hélicases XPB et XPD du facteur de transcription TFIIH permet l'activation des endonucléases XPF et XPG de la voie commune de la NER. Ces enzymes excisent le brin lésé, puis un nouveau brin d'ADN est synthétisé face au brin complémentaire avant que la ligation du brin nouvellement synthétisé ne permette la restauration complète du segment d'ADN. Réparation globale (GG-NER) : la lésion est reconnue directement par un complexe associant notamment les facteurs XPC, XPE et XPA qui induit l'activation de la voie commune de la NER. Les dernières étapes se déroulent ainsi de la même façon que dans la TC-NER.

tion sans fragilité chromosomique (comme le syndrome de Cockayne).

Maladies de la réparation et/ou de la transcription sans fragilité chromosomique

Syndrome de Cockayne

Sir Edward Cockayne a décrit en 1936 un « nanisme cachectique » de transmission autosomique récessive, associant retard de croissance, microcéphalie, retard psychomoteur, cataracte, rétinopathie pigmentaire, surdité et photosensibilité cutanée [4]. Les études cellulaires ont ensuite permis de mettre en évidence une diminution de la survie des fibroblastes des patients après irradiation aux ultraviolets, puis de relier cette sensibilité cellulaire à un défaut de récupération de la transcription après irradiation, c'est-à-dire à une anomalie spécifique de la voie de réparation TC-NER [18, 32]. L'étude moléculaire des patients atteints de ce syndrome a permis le décryptage de cette voie de réparation et l'identification des deux principaux gènes de la maladie, *CSB* en 1992 et *CSA* en 1995 [11, 39].

DESCRIPTION CLINIQUE DE LA FORME CLASSIQUE

La forme classique de la maladie débute généralement à la fin de la première année ou au courant de la deuxième année de vie par une cassure de la courbe staturo-pondérale puis du périmètre crânien, avec une stagnation des acquisitions. Parfois une hypotonie axiale a pu être notée dans les premiers mois de vie. L'évolution est marquée par l'apparition d'un syndrome cérébelleux précoce avec ataxie, dysmétrie et tremblement d'action, associé par la suite à un syndrome pyramidal avec une hypertonie spastique prédominant initialement aux membres inférieurs. Des rétractions articulaires progressives apparaissent en quelques années au niveau des genoux, des hanches et des coudes notamment. La combinaison de ces anomalies explique les troubles de la marche, qui est parfois comparée à l'attitude d'un « cavalier à cheval » (élargissement du polygone, flexum de genoux et des hanches), puis la perte de la station debout dans les formes les plus sévères. Les réflexes ostéotendineux peuvent être vifs au début de l'évolution puis sont généralement diminués voire absents au fil de l'installation d'une neuropathie périphérique, constante dans ce syndrome. L'atteinte cognitive est toujours présente mais de sévérité variable : un quart des patients environ n'acquièrent jamais le langage. Néanmoins, les capacités d'interaction sociale de ces patients sont relativement préservées et le contact reste toujours possible, même à un stade avancé de la maladie. Les crises convulsives sont rares.

Une cataracte peut apparaître dans les premières années d'évolution ou être présente dès la naissance. Une rétinopathie pigmentaire est presque constamment présente à l'électrorétinogramme après quelques années d'évolution mais n'est que difficilement décelable cliniquement. Une surdité de perception est fréquente et peut bénéficier d'un appareillage.

Le retard staturo-pondéral et la microcéphalie s'aggravent au fil de l'évolution pour se situer constamment en dessous de -3 DS et souvent en dessous de -5 DS. Ce retard de croissance postnatal prédomine sur le poids et peut donner lieu à un aspect cachectique avec une fonte du tissu adipeux, notamment au niveau orbitaire. La dysmorphie faciale tient principalement à cette disparition du tissu adipeux, avec un visage « en tête d'oiseau », un nez busqué et une énophtalmie caractéristique (Figure 18-47).



FIGURE 18-47. – Syndrome de Cockayne : dysmorphie faciale avec énophtalmie.

Une diminution de la sudation et de la sécrétion lacrymale est souvent notée, de même que des anomalies de la vascularisation périphérique avec des extrémités froides et cyanosées. La photosensibilité cutanée, importante sur le plan physiopathologique, est inconstante au niveau clinique. Elle se traduit par l'apparition de « coups de soleil » fréquents même en cas d'exposition limitée au soleil : elle ne nécessite que des mesures simples de protection solaire. Il n'y a pas d'anomalies pigmentaires ni de cancers cutanés. La fréquence des cancers n'est pas augmentée dans le syndrome de Cockayne par rapport à la population générale. Il existe des anomalies dentaires et des caries fréquentes.

Le syndrome de Cockayne entraîne un décès précoce, souvent au cours de la deuxième décennie, par surinfection pulmonaire notamment.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'IRM cérébrale révèle les premiers signes de la maladie au niveau de la substance blanche : il s'agit d'un retard puis d'un arrêt de la myélinisation, qui se limite aux zones myélinisées précocement (corps calleux, capsule interne, pédoncules cérébelleux). L'évolution se fait ensuite vers une atrophie majeure de toute la substance blanche, tandis que le cortex montre une atrophie plus limitée. Il existe constamment une importante atrophie du cervelet (notamment du vermis) et, dans une moindre mesure, du tronc cérébral (Figure 18-48).

Le scanner cérébral permet de mettre en évidence des calcifications cérébrales qui n'apparaissent qu'après quelques années d'évolution. Ces calcifications concernent principalement les noyaux gris centraux et tout particulièrement les putamens : il s'agit le plus souvent de calcifications fines et symétriques qui occupent précisément tout le volume des putamens. Il peut aussi s'agir, plus rarement et plus tardivement, de calcifications des noyaux dentelés du cervelet et parfois de calcifications sous-corticales notamment dans les régions frontales.

Le fond d'œil peut révéler une rétinopathie pigmentaire « poivre et sel » et une pâleur papillaire. L'électrorétinogramme démontre l'atteinte des photorécepteurs avec une altération des réponses photopiques et scotopiques. L'étude des vitesses de conduction montre constamment une neuropathie démyélinisante sensitivomotrice des quatre membres qui constitue un bon élément diagnostique complémentaire. Les signes biologiques sont discrets : il existe souvent une hyperprotéinorachie et une cytolyse hépatique. Il n'y a pas de cassures chromosomiques.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Des critères diagnostiques cliniques ont été publiés par Nance et Berry en 1992 (Tableau 18-XL) [22]. Le diagnostic de syndrome de Cockayne reste encore méconnu avec une incidence actuellement estimée à 1 cas pour 300 000 naissances en Europe occidentale [14].

SPECTRE CLINIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Si les caractéristiques du syndrome de Cockayne sont relativement stéréotypées, l'évolutivité et la sévérité de la maladie sont variables et ont permis d'identifier trois sous-groupes de patients. La forme clinique classique décrite

TABLEAU 18-XL. – Critères diagnostiques du syndrome de Cockayne (d'après Nance et Berry [22]).

Signes obligatoires
Retard staturo-pondéral
Retard psychomoteur
Microcéphalie
Signes facultatifs (au moins 3 sur 5)
Photosensibilité cutanée
Rétinopathie pigmentaire
Surdité de perception
Anomalies dentaires/caries
Dysmorphie en « tête d'oiseau »/énophtalmie
Critère biologique
Anomalie de la réparation de l'ADN dans la voie TC-NER

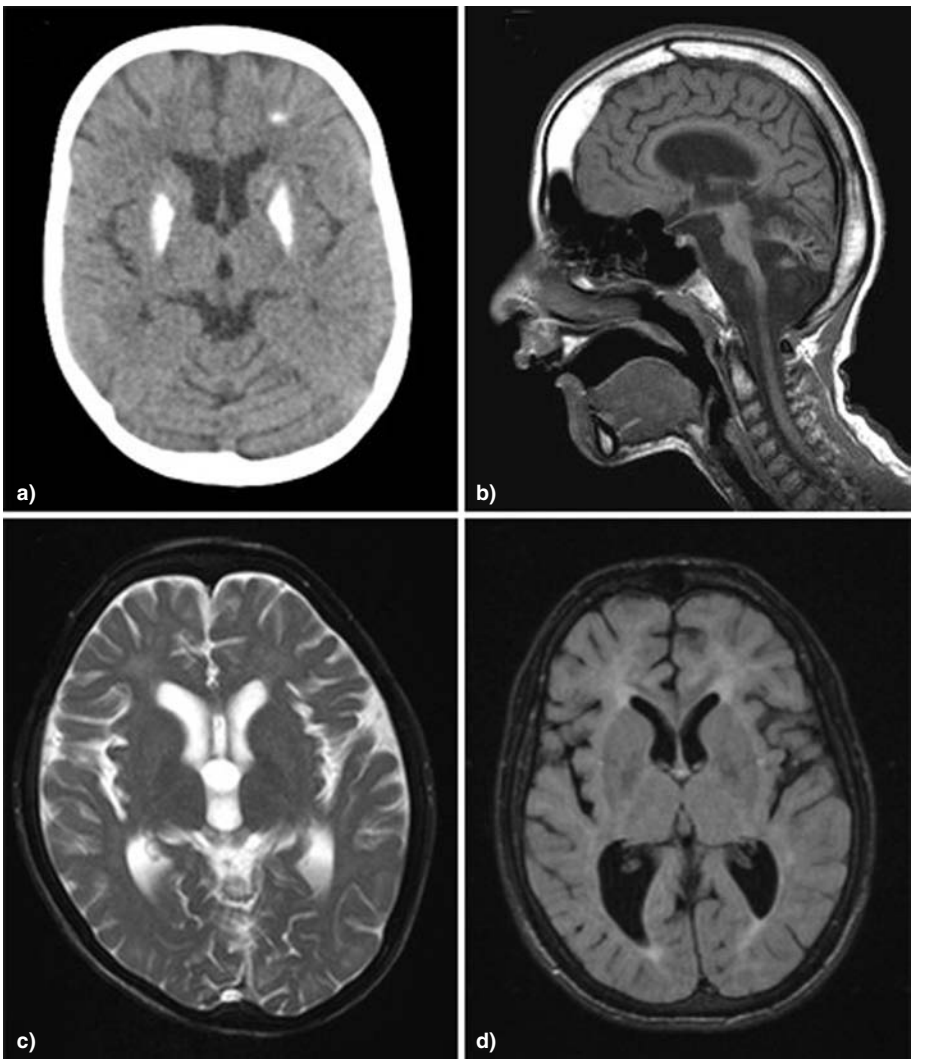


FIGURE 18-48. – Neuro-imagerie dans le syndrome de Cockayne. **a)** Calcifications des putamens et calcification sous-corticale visibles au scanner chez un patient âgé de 6 ans. **b)** Atrophie du cervelet et du tronc cérébral visible en IRM T1 chez un patient âgé de 15 ans. **c)** et **d)** Anomalies de signal et atrophie de la substance blanche en IRM T2 et FLAIR chez des patients âgés de 6 et 8 ans.

plus haut correspond au syndrome de Cockayne de type I. Une forme clinique plus précoce, dénommée syndrome de Cockayne de type II, est définie par la présence de signes cliniques dès la naissance, qui sont autant de facteurs de mauvais pronostic : microcéphalie congénitale, retard de croissance intra-utérin ou cataracte congénitale notamment. Le type II est associé à une évolution neurologique particulièrement sévère et conduit au décès dès la première décennie. À l'inverse, des formes plus tardives débutant après l'âge de 2 ans autorisent une survie jusqu'à l'âge adulte, exceptionnellement jusqu'à 60 ans (type III). En réalité, l'ensemble de ces formes cliniques témoigne de l'existence d'un continuum dans le spectre de gravité, le pronostic étant intimement lié à la précocité des symptômes.

Ce spectre peut encore être étendu en y ajoutant deux syndromes alléliques au syndrome de Cockayne. Le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), associant arthrogrypose, microcéphalie congénitale, cataracte congénitale, microphtalmie, retard psychomoteur sévère, retard de croissance et dysmorphie faciale, est caractérisé par la même anomalie de réparation de la voie TC-NER que le syndrome de Cockayne et peut être causé par des mutations dans le gène *CSB* [19]. À bien des égards, le syndrome de COFS peut donc être considéré comme une forme « prénatale » de Cockayne. Il est lié à une mortalité importante dès les deux premières années de vie. À l'autre extrémité du spectre, des patients présentant uniquement une photosensibilité cutanée sans anomalie neurologique (syndrome UV-sensible ou UVSS) peuvent aussi présenter des mutations dans le même gène *CSB* et le même défaut de la voie TC-NER [34].

Diagnostic différentiel

Les cytopathies mitochondriales peuvent présenter des tableaux neurosensoriels similaires, avec calcifications cérébrales, mais il n'y a pas d'élévation des lactates dans le syndrome de Cockayne et l'étude de la chaîne respiratoire est normale. Le syndrome d'Aicardi-Goutières montre parfois un tableau neurologique et une imagerie cérébrale très proches du syndrome de Cockayne, mais l'élévation de l'interféron alpha dans le LCR ainsi que l'absence d'atteinte rétinienne ou auditive sont discriminantes.

Diagnostic cellulaire et moléculaire

Le diagnostic du syndrome de Cockayne nécessite une biopsie cutanée et repose sur la mise en évidence, sur les fibroblastes en culture, du défaut spécifique de la réparation par TC-NER. Le test utilisé évalue la reprise de la transcription après irradiation aux UV (*recovery of RNA synthesis*, RRS) en mesurant le taux d'intégration d'uridine marquée dans les cellules. Les cellules Cockayne sont incapables de relancer leur activité transcriptionnelle après irradiation.

La recherche de mutations dans les gènes *CSB* et *CSA* permet de confirmer le diagnostic au niveau moléculaire. Environ 80 p. 100 des patients Cockayne sont porteurs de mutations dans le gène *CSB*.

Le diagnostic prénatal est accessible soit par le test fonctionnel de réparation effectué sur cellules amniotiques soit, plus rapidement et avec plus de sécurité, par la recherche de mutations sur l'ADN fœtal.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques exacts du syndrome de Cockayne restent encore mal compris. La seule anomalie de réparation des lésions induites par les UV ne peut évidemment expliquer l'atteinte neurologique ou le retard de croissance. Au-delà du défaut classique de la voie TC-NER, il a été démontré que les cellules de patients Cockayne présentaient également une anomalie de la réparation des lésions oxydatives qui n'existe pas chez les patients UVSS (pourtant porteurs de mutations dans le même gène) et qui pourrait rendre compte au moins partiellement de la dégénérescence rétinienne ou neuronale [7, 34]. Il existe aussi chez les patients Cockayne un défaut de la transcription basale de gènes non lésés qui pourrait être impliqué notamment dans les anomalies de la myélinisation [15]. Le syndrome de Cockayne, comme la trichothiodystrophie, pourrait ainsi être une maladie de la réparation et de la transcription.

Traitement

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif du syndrome de Cockayne, même si certains médicaments antioxydants sont peut-être porteurs d'espoir pour l'avenir. Le traitement symptomatique fait appel à la prise en charge kinésithérapique et/ou chirurgicale de la spasticité et des rétractions. La mise en place d'une alimentation par gastrostomie permet parfois de lutter contre la cachexie. La prévention et le traitement des infections broncho-pulmonaires doivent être menés avec attention. L'appareillage d'une éventuelle surdité et le traitement chirurgical d'une cataracte doivent être proposés aussi précocement que possible.

Xeroderma pigmentosum

Le xeroderma pigmentosum est une affection génétique de transmission autosomique récessive dont le tableau clinique est dominé par les anomalies dermatologiques. L'incidence du xeroderma pigmentosum est estimée entre 1/250 000 et 1/300 000 en Europe et en Amérique du Nord et jusqu'à 1/40 000 au Japon, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient [14]. Ce syndrome est caractérisé par une photosensibilité extrême aux rayons UV et une très forte incidence des cancers cutanés [21]. Il n'y a pas d'atteinte cutanée à la naissance et les premiers signes (sécheresse cutanée et taches pigmentées) apparaissent entre 6 mois et 3 ans, puis s'aggravent avec l'exposition au soleil. L'âge moyen d'apparition des cancers de la peau est de 8 ans et le risque de développer une lésion cutanée maligne est environ 2 000 fois plus important chez ces patients que dans la population générale. Les manifestations oculaires associent des tumeurs bénignes ou malignes des paupières surtout inférieures, des lésions cornéennes et des anomalies conjonctivales concentrées dans l'espace inter-palpébral [8].

Il existe une atteinte neurologique, de gravité variable, chez 20 à 30 p. 100 des patients XP. Le groupe A est associé aux présentations neurologiques les plus sévères et les plus précoces. Le groupe C est le seul à ne jamais comporter d'atteinte neurologique. Une neuropathie périphérique est le signe le plus fréquent : il s'agit d'une neuropathie axonale, sans démyélinisation, pouvant entraîner la disparition des réflexes ostéotendineux. Une surdité de perception est retrouvée dans 7 à 18 p. 100 des cas. Un retard de développement psychomoteur peut exister dans l'enfance : l'évolution initiale des capacités cognitives peut être faussement rassurante, avant l'apparition secondaire d'une détérioration mentale progressive, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Une ataxie d'origine mixte, cérébelleuse et périphérique, peut conduire à de graves troubles de la marche et nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le tableau neurologique complet peut, à l'extrême, constituer le syndrome de De Sanctis-Cacchione, à début prénatal, avec microcéphalie congénitale, retard mental sévère, neuropathie axonale sévère et retard staturo-pondéral. Il existe aussi de rares formes mixtes XP/CS, cumulant les signes cliniques du xeroderma pigmentosum et du syndrome de Cockayne.

L'imagerie cérébrale montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse, avec dilatation des ventricules, mais sans anomalie de la substance blanche ni calcification.

Le diagnostic clinique est généralement évident à la phase d'état de la maladie en raison des signes dermatologiques. Il peut être confirmé au niveau moléculaire par l'étude de la réparation de l'ADN sur les fibroblastes en culture. Dans 80 p. 100 des cas, il existe une anomalie de la voie GG-NER qui définit le syndrome XP classique : il peut s'agir d'une atteinte isolée de la voie GG-NER dans le groupe XP-C ou d'une atteinte conjointe de la voie TC-NER et de la voie GG-NER pour les autres groupes XP. Un groupe XP-variant (XP-V), comptant pour 20 p. 100

des cas environ, ne présente pas de défaut de la réparation proprement dite mais un défaut de réplication de l'ADN lésé : le syndrome XP-V est en effet lié à des mutations de l'ADN-polymérase eta qui permet la réplication correcte d'un ADN comportant des lésions mutagènes induites par les UV (synthèse d'ADN translésionnelle).

L'absence d'atteinte neurologique dans le groupe XP-C qui est le seul à ne pas comporter d'anomalie de la voie TC-NER suggère l'importance de cette voie dans la physiopathologie des symptômes neurologiques. Il a été proposé que certaines lésions oxydatives bloquant la transcription puissent être électivement réparées par cette voie et que leur accumulation chez les patients XP soit à l'origine de la dégénérescence neuronale.

La prise en charge du XP repose sur des mesures drastiques de protection solaire qui permettent de limiter les conséquences dermatologiques et carcinologiques de la maladie. Aucun traitement n'est efficace à ce jour sur les complications neurologiques.

Trichothiodystrophie

Le terme de trichothiodystrophie (TTD), proposé en 1980 par Price [27], regroupe plusieurs syndromes neuroectodermiques de transmission autosomique récessive, sur la base commune d'une dysplasie pilaire particulière. L'incidence de la TTD est d'environ 1/1 000 000 en Europe [14]. Les cheveux des patients atteints présentent toujours un aspect caractéristique en « queue de tigre » en microscopie polarisée et un appauvrissement de leur contenu en soufre par diminution de certaines protéines structurales riches en cystéine. Cliniquement, les cheveux des patients (mais aussi les cils et sourcils) sont particulièrement fins, secs et cassants. Ce signe clinique peut s'observer en combinaisons variables avec plusieurs autres symptômes résumés sous l'acronyme « PIBIDS » : P pour photosensibilité, I pour ichtyose, B pour *brittle hair* (cheveux cassants), I pour *intellectual impairment* (retard mental), D pour *decreased fertility* (diminution de la fertilité), S pour *short stature* (petite taille) [12]. Cataracte et surdité peuvent aussi être observées. Environ la moitié des cas de trichothiodystrophie comporte une photosensibilité clinique, correspondant à un défaut de la voie de réparation de l'ADN par NER. Il n'y a pas d'anomalie de la pigmentation cutanée ni de prédisposition aux cancers de la peau.

L'atteinte neurologique peut comporter une microcéphalie progressive, un retard intellectuel (plus modéré que dans le syndrome de Cockayne), des troubles de la marche par ataxie cérébelleuse et spasticité des membres inférieurs, des rétractions musculo-tendineuses. L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des anomalies de la substance blanche par hypomyélinisation, parfois associées à un certain degré d'atrophie cérébrale et cérébelleuse.

Le diagnostic de TTD repose sur la mise en évidence de l'anomalie des cheveux en microscopie polarisée, qui constitue le véritable marqueur de la maladie. Un dosage du soufre dans les cheveux peut être réalisé dans certains laboratoires spécialisés pour confirmation. L'étude de la réparation de l'ADN doit être effectuée sur fibroblastes en culture et permet de retrouver dans 50 p. 100 des cas un déficit conjoint, généralement modéré, de la TC-NER et de la GG-NER.

Dans ces formes photosensibles avec anomalie de la NER, le gène *XPD* est le plus souvent impliqué, le type de mutation déterminant le phénotype XP ou TTD. Les gènes *XPB* ou *TTDA* sont impliqués dans de rares cas. Tous ces gènes codent pour des protéines du facteur de transcription TFIIH. L'inactivation de ces gènes chez les patients TTD se traduit, en plus du défaut de réparation, par un défaut de la transcription basale qui pourrait être la véritable cause des anomalies cliniques. Il a ainsi été démontré que la limitation de la transcription du gène bêtaglobine était à l'origine d'un trait thalassémique asymptomatique chez les patients TTD ; un mécanisme similaire est proposé pour expliquer les anomalies de la myélinisation. Des mutations dans un autre gène, *TTDN1*, ont été identifiées dans certaines formes non photosensibles.

Maladies « cassantes »

Ataxie-télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie a été décrite par D. Louis-Bar en 1941 [17], après une première observation par Syllaba et Heller en 1926 [37]. Il s'agit d'une affection génétique, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) et dont l'incidence est estimée à environ 1/40 000 naissances [31]. Le tableau clinique associe une atteinte neurologique progressive, des télangiectasies cutanées, une sensibilité accrue aux infections par déficit immunitaire, un risque élevé de cancers [3, 25].

Histoire naturelle

Il n'y a pas de signe clinique à la naissance. La maladie débute généralement vers l'âge de 1 à 2 ans par des troubles de la marche : la marche est souvent d'emblée anormale, ébrieuse, avec des chutes fréquentes. Parfois, une instabilité notée dès l'acquisition de la position assise peut être retrouvée a posteriori. Ces anomalies s'accompagnent parfois de mouvements oculaires anormaux et de dysarthrie, qu'il peut être difficile de mettre en évidence chez le jeune enfant. Ce début précoce est souvent méconnu car les signes ont tendance à se stabiliser voire à s'estomper transitoirement au fil du développement neurologique des premières années. Ce n'est que vers l'âge de 4 ou 5 ans que le diagnostic devient plus évident avec un tableau neurologique plus complet et l'apparition tardive des télangiectasies cutanées. L'atteinte neurologique progressive entraîne généralement la perte de la marche vers 10 à 12 ans. L'évolution est encore aggravée par la répétition des infections, notamment respiratoires et par le risque carcinologique.

Signes cliniques

• **Signes neurologiques.** L'ataxie cérébelleuse statique domine généralement au début de la maladie, avec une ataxie précoce du tronc et de la tête et une marche très instable. Le tableau se complète par la suite par une ataxie cinétique, avec dysmétrie, troubles de la coordination et tremblement d'action, qui peut se manifester par des difficultés graphiques et à la préhension du crayon. La dysarthrie cérébelleuse avec une voix lente et scandée peut être perceptible précocement : elle devient une gêne

considérable à l'expression orale après quelques années d'évolution.

Des signes extrapyramidaux sont associés aux signes cérébelleux dans 60 à 90 p. 100 des cas. Des mouvements anormaux choréoathétosiques sont fréquents dès le début de l'évolution, notamment au niveau de la tête et du cou. On peut observer des attitudes dystoniques ainsi qu'une hypertonie plastique à la mobilisation passive. Il existe des formes cliniques purement choréoathétosiques ou purement dystoniques, sans ataxie, qui sont particulièrement trompeuses et constituent des pièges diagnostiques classiques.

Les signes oculomoteurs sont très évocateurs. Les mouvements volontaires des yeux manquent de précision, de rapidité et de fluidité : l'examinateur peut ainsi observer que le déplacement des globes oculaires vers une cible est ralenti et se déroule par saccades (apraxie oculomotrice). Il existe de plus une dissociation entre les mouvements de la tête et des yeux : lors d'un mouvement de rotation, les yeux suivent le déplacement de la tête avec retard et peuvent dépasser leur objectif (asynergie oculocéphalique). Un nystagmus horizontal peut apparaître.

Une diminution des réflexes achilléens peut parfois être notée mais il n'y pas d'atteinte de la sensibilité. La force musculaire est normale et il n'y a pas d'atteinte pyramidale.

L'intelligence est habituellement normale, mais il peut exister des difficultés d'apprentissage ou un retard mental léger à modéré chez une minorité de patients.

• **Signes cutanés.** Les télangiectasies oculocutanées qui donnent leur nom à la maladie n'apparaissent que secondairement, souvent vers 3 à 5 ans voire seulement à l'adolescence, et peuvent passer inaperçues. Les télangiectasies conjonctivales sont les plus précoces : elles siègent principalement dans les régions équatoriales des conjonctives bulbaires, de manière symétrique, et s'arrêtent au bord du limbe scléro-cornéen (*voir* Planche couleur, Figure 18-49). Les télangiectasies cutanées doivent être recherchées sur le lobe et le pavillon des oreilles ainsi que sur les paupières et les régions sous-palpébrales. Elles peuvent aussi s'observer au niveau du palais, du cou, de la face antérieure des jambes et des avant-bras, du dos des mains et des pieds. Des taches café-au-lait et d'autres anomalies pigmentaires (zones d'hypo- ou d'hyperpigmentation) peuvent être observées, ainsi que des signes de vieillissement de la peau et des phanères : perte d'élasticité cutanée, canitie précoce (cheveux blancs).

• **Autres signes.** Il existe dans la plupart des cas un déficit immunitaire mixte sévère prédominant sur l'immunité humorale. Le dosage pondéral des immunoglobulines plasmatiques montre un déficit en IgE, IgG2, IgG4 et IgA. Les IgM sont normales ou augmentées. Il existe une diminution inconstante des lymphocytes T et des altérations des fonctions lymphocytaires. Le thymus peut être absent ou de petite taille. Ces anomalies immunitaires sont souvent responsables d'infections récidivantes, touchant essentiellement la sphère ORL et les voies respiratoires, avec un passage fréquent à la chronicité. Les infections bronchopulmonaires peuvent induire des dilatations des bronches et sont responsables d'une part importante de la mortalité dans l'ataxie-télangiectasie.



FIGURES 18-50. – Ataxie-télangiectasie : atrophie du vermis cérébelleux visible en IRM chez un patient âgé de 10 ans.

Le risque de développer une affection maligne est 100 fois plus élevé que dans la population générale : il s'agit essentiellement de tumeurs lymphoïdes (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës lymphoblastiques) et plus rarement de carcinomes. Ces affections concernent entre 10 et 30 p. 100 des patients atteints d'ataxie-télangiectasie au cours de leur vie. Un retard de croissance de sévérité variable existe dans plus de la moitié des cas.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie cérébelleuse progressive, portant à la fois sur le vermis et les hémisphères (Figure 18-50). L'utilisation de rayons X doit être évitée en raison de la grande radiosensibilité des patients atteints d'ataxie-télangiectasie.

Le taux sérique d'alphafœtoprotéine (AFP) est élevé chez plus de 95 p. 100 des patients et constitue un élément d'orientation simple et rapide pour le diagnostic, en complément du dosage pondéral des immunoglobulines. Le LCR est normal.

DIAGNOSTIC CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

L'analyse cytogénétique, effectuée sur lymphocytes après stimulation à la phytohémagglutinine et sur au moins 50 mitoses, met en évidence des aberrations chromosomiques sur environ 10 p. 100 des cellules en moyenne. Il s'agit de cassures chromosomiques et de remaniements équilibrés, tout particulièrement des translocations et inversions impliquant les chromosomes 7 et 14, qui correspondent à des réarrangements entre les

gènes de la superfamille des immunoglobulines et qui sont très évocatrices du diagnostic.

L'hypersensibilité aux rayons X peut être mesurée au niveau cellulaire par test clonogénique dans certains laboratoires spécialisés.

La recherche de mutations dans le gène *ATM* reste complexe en raison de la longueur du gène et du grand nombre de mutations possibles (> 400), mais l'identification du défaut moléculaire est parfois nécessaire pour assurer définitivement le diagnostic. La quantité et la fonctionnalité de la protéine ATM peuvent être testées in vitro de manière complémentaire. Le diagnostic prénatal est possible au niveau moléculaire par voie directe ou indirecte.

Physiopathologie

Le rôle de la protéine ATM est principalement reconnu dans la gestion des cassures double brin et dans le contrôle du cycle cellulaire. Son implication dans les neurones post-mitotiques du cervelet est plus obscure et pourrait faire intervenir la lutte contre le stress oxydatif et le contrôle de l'apoptose.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif de l'ataxie télangiectasie à l'heure actuelle. La prise en charge des patients repose sur le traitement symptomatique du handicap. Un traitement par bêtabloquants peut parfois aider à limiter le tremblement d'action. La surveillance régulière des éventuelles complications carcinologiques est fondamentale pour le pronostic et le traitement des cancers doit tenir compte de la radiosensibilité particulière des patients. La prévention et le traitement des complications infectieuses doivent être menés avec rigueur. Il n'y a pas de contre indication vaccinale. Une NFS doit être réalisée facilement devant toute fièvre inexpliquée, pâleur ou asthénie inhabituelle, à la recherche d'une leucose débutante.

Autres maladies cassantes

Syndrome AT-like (*AT-like disorder*)

Certains patients présentent un phénotype clinique et cellulaire semblable à l'ataxie-télangiectasie mais ne sont pas génétiquement liés au gène *ATM*. Dans ce syndrome AT-like, l'évolution neurologique est généralement moins sévère et il n'y a pas de télangiectasie oculocutanée. Les anomalies cytogénétiques sont superposables à celles de l'ataxie-télangiectasie, bien que moins documentées. Ce syndrome AT-like est lié à des mutations du gène *MRE11* codant une protéine intervenant dans la reconnaissance des cassures double brin, en amont d'*ATM* [35].

Nijmegen breakage syndrome et apparentés

Ce syndrome, anciennement appelé « AT-variant », correspond à des patients qui présentent le même phénotype cellulaire que les patients atteints d'ataxie-télangiectasie, mais un tableau clinique sensiblement différent. Ils présentent un retard mental avec microcéphalie, un retard de croissance, une dysmorphie faciale en « tête d'oiseau », des taches café-au-lait, mais aussi un déficit immunitaire combiné sévère avec lymphopénie B et T, responsable d'infections récidivantes et un risque accru de cancers lymphoïdes. Il n'y a ni ataxie ni télangiectasie ni apraxie oculomotrice. Le taux sérique d'AFP est normal. L'étude cytogénétique révèle les mêmes anomalies que dans l'ataxie-télangiectasie, impliquant préférentiellement les chromosomes 7 et 14. Ces cas sont liés à des mutations du gène *NBS1* codant une protéine, la nibrine, qui intervient dans la même voie que MRE11 et ATM.

De rares patients dont le tableau clinique et cellulaire est très proche du *Nijmegen breakage syndrome* (déficit immunitaire combiné, hypotrophie et microcéphalie sévères) portent des mutations dans d'autres gènes : ADN-ligase IV (*LIG4*) et Cernunnos/XLF (*NHEJ1*), impliqués dans la religation non homologue des cassures double brin et la recombinaison V(D)J des immunoglobulines [2].

Syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom est caractérisé par un retard de croissance, des anomalies de la pigmentation, des télangiectasies malaires, un déficit immunitaire avec sensibilité accrue aux infections et une prédisposition aux hémopathies malignes. Une microcéphalie et des difficultés d'apprentissage peuvent être associées de manière inconstante. Ce syndrome est causé par des mutations dans le gène *BLM* qui code une hélicase impliquée dans la recombinaison homologue (RECQL3). Les cellules des patients atteints présentent des anomalies chromosomiques particulières (échanges de chromatides sœurs) signant un taux élevé de recombinaisons.

Anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi se manifeste par l'association très variable d'anomalies hématologiques parfois tardives (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie), de malformations (aplasie du radius, malformations du pouce, malformations cardiaques et rénales), d'anomalies pigmentaires et d'un retard de croissance. Une microcéphalie et un retard intellectuel peuvent être présents. Il existe un risque élevé de leucémies et de cancers. La greffe de moelle osseuse reste l'arme thérapeutique principale dans les complications hématologiques.

La maladie est caractérisée sur le plan cellulaire par une hypersensibilité aux agents pontant l'ADN. Le diagnostic cytogénétique repose sur l'existence d'une fréquence élevée d'aberrations chromosomiques spontanées et sur l'induction de nombreuses cassures chromosomiques par les agents pontants comme la mitomycine C ou le diépoxybutane.

Il s'agit d'une entité génétiquement hétérogène au sein de laquelle plus de 10 groupes de complémentation ont été identifiés. Les gènes correspondants codent pour des protéines qui interagissent au sein d'une voie qui permet la réparation des liaisons covalentes entre les brins d'ADN et le contrôle du cycle cellulaire. Il existe d'importantes interactions entre les protéines impliquées dans l'anémie de Fanconi et les protéines ATM, ATR ou MRE11 citées plus haut [38].

Syndrome de Seckel

Le syndrome de Seckel est un syndrome rare, de transmission autosomique récessive, qui associe un retard staturo-pondéral et une microcéphalie extrêmes, un faciès « en tête d'oiseau » et un retard mental modéré (plus léger que ne le laisse présager l'importance de la microcépha-

lie). Plusieurs observations de ce syndrome génétiquement hétérogène ont pu être reliées récemment à des mutations du gène *ATR* ou d'autres gènes de la même voie de signalisation [24]. Il ne s'agit pas d'une maladie cassante stricto sensu mais une fragilité chromosomique a pu être mise en évidence dans certaines conditions.

En dehors du syndrome de Seckel, des anomalies de la voie ATR pourraient aussi être impliquées dans d'autres types de microcéphalie génétiquement déterminée [10, 16].

Autres ataxies récessives

Certaines ataxies récessives, génétiquement distinctes de l'ataxie-télangiectasie et sans fragilité chromosomique repérable en cytogénétique conventionnelle, ont été identifiées récemment et pourraient être liées à d'autres types d'anomalies de la réparation.

AOA1

L'ataxie avec apraxie oculomotrice type 1 (AOA1) est liée à des mutations du gène *APTX* codant l'aprataxine, sur le chromosome 9p [6, 20]. Ces patients présentent une ataxie cérébelleuse progressive qui débute entre 2 et 6 ans et rend nécessaire l'utilisation d'un fauteuil roulant dans la deuxième décennie. L'atteinte cérébelleuse perturbe précocement la marche, avant de se manifester par une dysarthrie et une dysmétrie des membres. L'association à des signes extrapyramidaux (choréoathétose ou dystonie) est fréquente, notamment au début de l'évolution. L'apraxie oculomotrice est présente chez la plupart des patients. Il existe généralement un retard mental ou une détérioration cognitive secondaire, ainsi qu'une neuropathie axonale sensitivomotrice associée à une diminution des réflexes ostéotendineux. Le tableau clinique peut être complété par des pieds creux, une scoliose et une amyotrophie distale. Le taux sérique d'AFP est normal, mais il apparaît une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie après plusieurs années d'évolution. Il n'y a ni cassures chromosomiques, ni télangiectasies, ni susceptibilité accrue aux cancers. L'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébelleuse progressive.

Il a été récemment démontré que l'aprataxine jouait un rôle important dans la réparation des cassures simple brin (BER/SSBR), permettant d'inclure AOA1 dans la famille des maladies de la réparation de l'ADN. Les cellules AOA1 montrent une sensibilité particulière à l'action des radicaux libres qui induisent directement ou indirectement les cassures simple brin. Ce défaut de réparation serait à l'origine de l'atteinte neurologique par une accumulation de lésions oxydatives conduisant à l'apoptose des neurones du cervelet.

AOA2

L'ataxie avec apraxie oculomotrice 2 débute plus tardivement, entre 10 et 22 ans [5]. Les patients présentent un syndrome cérébelleux lentement progressif avec ataxie, dysmétrie, dysarthrie. Une neuropathie axonale sensitivomotrice (à prédominance sensitive) est constante. L'apraxie oculomotrice est en réalité inconstante dans ce groupe (rendant l'appellation AOA2 imprécise), de même que le déclin cognitif et les signes extrapyramidaux. Le taux sérique d'AFP est élevé et il existe une importante atrophie cérébelleuse à l'IRM.

Cette forme d'ataxie est liée à des mutations du gène de la sénataxine (*SETX*), sur le chromosome 9q [36]. Le rôle exact de cette hélicase est encore mal connu, mais il est probable qu'elle soit impliquée dans les processus de réparation, puisque les cellules de patients AOA2 montrent une sensibilité accrue à plusieurs agents chimiques induisant des lésions de l'ADN et notamment aux agents oxydants.

SCAN1

L'ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1 (SCAN1) débute à l'adolescence par des troubles de la marche et une ataxie progressive. Il existe une neuropathie axonale sensitivomotrice avec amyotrophie distale, abolition des réflexes ostéotendineux, pieds creux. L'intelligence est normale. L'IRM montre une atrophie cérébelleuse. Cette forme extrêmement rare d'ataxie récessive est liée à une mutation du gène *TDP1* codant la tyrosyl-DNA phosphodiestérase 1, impliquée dans la réparation des cassures simple brin [9].

BIBLIOGRAPHIE

1. Almeida KH, Sobol RW. A unified view of base excision repair : lesion-dependent protein complexes regulated by post-translational modification. DNA Repair (Amst), 2007, *6* : 695-711.
2. Buck D, Malivert L, de Chasseval R et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. Cell, 2006, *124* : 287-299.
3. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. DNA Repair (Amst), 2004, *3* : 1187-96.
4. Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. Arch Dis Child, 1936, *11* : 1-8.
5. Criscuolo C, Chessa L, Di Giandomenico S et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2 : a clinical, pathologic, and genetic study. Neurology, 2006, *66* : 1207-1210.
6. Date H, Onodera O, Tanaka H et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nat Genet, 2001, *29* : 184-188.
7. D'Errico M, Parlanti E, Teson M et al. The role of CSA in the response to oxidative DNA damage in human cells. Oncogene, 2007, *26* : 4336-4343.
8. Dollfus H, Porto F, Caussade P et al. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. Surv Ophthalmol, 2003, *48* : 107-122.
9. El-Khamisy SF, Saifi GM, Weinfeld M et al. Defective DNA single-strand break repair in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-1. Nature, 2005, *434* : 108-113.
10. Griffith E, Walker S, Martin CA et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. Nat Genet, 2008, *40* : 232-236.
11. Henning KA, Li L, Iyer N et al. The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIH. Cell, 1995, *82* : 555-564.
12. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy : update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. J Am Acad Dermatol, 2001, *44* : 891-920.
13. Katyal S, McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurodegeneration. Cell Cycle, 2007, *6* : 2360-2365.
14. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in Western-Europe : Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and Trichothiodystrophy. DNA Repair, 2008, *7* : 744-750.
15. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome :

a complex genotype-phenotype relationship. Neuroscience, 2007, *145* : 1388-1396.
16. Lin SY, Rai R, Li K et al. BRIT1/MCPH1 is a DNA damage responsive protein that regulates the Brca1-Chk1 pathway, implicating checkpoint dysfunction in microcephaly. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, *102* : 15105-15109.
17. Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevoïdes et des troubles cérébelleux. Conf Neurologica (Basel), 1941, *4* : 32-42.
18. Mayne LV, Lehmann AR. Failure of RNA synthesis to recover after UV irradiation. Cancer Res, 1982, *42* : 1473-1478.
19. Meira LB, Graham JM Jr, Greenberg CR et al. Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) gene. Am J Hum Genet, 2000, *66* : 1221-1228.
20. Moreira MC, Barbot C, Tachi N et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. Nat Genet, 2001, *29* : 189-193.
21. Moriwaki S, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum-bridging a gap between clinic and laboratory. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2001, *17* : 47-54.
22. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome : review of 140 cases. Am J Med Genet, 1992, *42* : 68-84.
23. Nouspikel T. DNA repair in differentiated cells : some new answers to old questions. Neuroscience, 2007, *145* : 1213-1221.
24. O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG et al. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. Nat Genet, 2003, *33* : 497-501.
25. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia : diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol, 2003, *10* : 173-182.
26. Phillips ER, McKinnon PJ. DNA double-strand break repair and development. Oncogene, 2007, *26* : 7799-7808.
27. Price VH, Odom RB, Ward WH, Jones FT. Trichothiodystrophy : sulfur-deficient brittle hair as a marker for a neuroectodermal symptom complex. Arch Dermatol, 1980, *116* : 1375-1384.
28. Proietti-De-Santis L, Drane P, Egly JM. Cockayne syndrome B protein regulates the transcriptional program after UV irradiation. EMBO J, 2006, *25* : 1915-1923.
29. Rass U, Ahel I, West SC. Defective DNA repair and neurodegenerative disease. Cell, 2007, *130* : 991-1004.
30. Sarasin A, Stary A. New insights for understanding the transcription-coupled repair pathway. DNA Repair (Amst), 2007, *6* : 265-269.
31. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science, 1995, *268* : 1749-1753.
32. Schmickel RD, Chu EH, Trosko JE, Chang CC. Cockayne syndrome : a cellular sensitivity to ultraviolet light. Pediatrics, 1977, *60* : 135-139.
33. Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice. Cell Res, 2008, *18* : 134-147.
34. Spivak G, Hanawalt PC. Host cell reactivation of plasmids containing oxidative DNA lesions is defective in Cockayne syndrome but normal in UV-sensitive syndrome fibroblasts. DNA Repair (Amst), 2006, *5* : 13-22.
35. Stewart GS, Maser RS, Stankovic T et al. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. Cell, 1999, *99* : 577-587.
36. Suraweera A, Becherel OJ, Chen P et al. Senataxin, defective in ataxia oculomotor apraxia type 2, is involved in the defense against oxidative DNA damage. J Cell Biol, 2007, *177* : 969-979.
37. Syllaba LAD, Henner K. Contribution à l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Rev Neurol, 1926, *I (5)* : 541-562.
38. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia : recent progress. Blood, 2006, *107* : 4223-4233.
39. Troelstra C, van Gool A, de Wit J et al. ERCC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. Cell, 1992, *71* : 939-953.

19

MALADIES NEUROMUSCULAIRES

ÉLÉMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES ORIENTANT VERS UNE MALADIE NEUROMUSCULAIRE

M. MAYER

Le terme de maladies neuromusculaires regroupe les affections touchant les muscles et le système nerveux périphérique, lequel comprend (Figure 19-1) :

– les neurones sensitifs, bipolaires, situés dans les ganglions rachidiens, et leurs prolongements afférents constituant les nerfs sensitifs ;

– les motoneurones, situés dans la corne antérieure de la moelle, et leurs axones constituant les nerfs moteurs et s'articulant à la périphérie avec les muscles au niveau de la jonction neuromusculaire.

En dehors d'une atteinte exclusive du nerf sensitif, rare, dont la sémiologie très particulière pseudo-déficitaire est exposée page 735, les autres atteintes neuromusculaires se traduisent par un signe clinique spécifique commun que l'on ne retrouve pas dans les autres maladies du système nerveux : un *déficit de la force musculaire*. Au cours d'une atteinte du système nerveux central, on peut observer en effet un *trouble de la commande motrice* mais on n'observe pas de manque de la force musculaire. Le reste de l'interrogatoire et l'examen clinique étayent le diagnostic et aident tout d'abord à localiser l'atteinte au niveau soit des nerfs, soit des muscles, soit de la jonction.

Quels sites concernent le déficit de la force musculaire ? Est-ce la racine des membres ou leur extrémité ? Les mus-

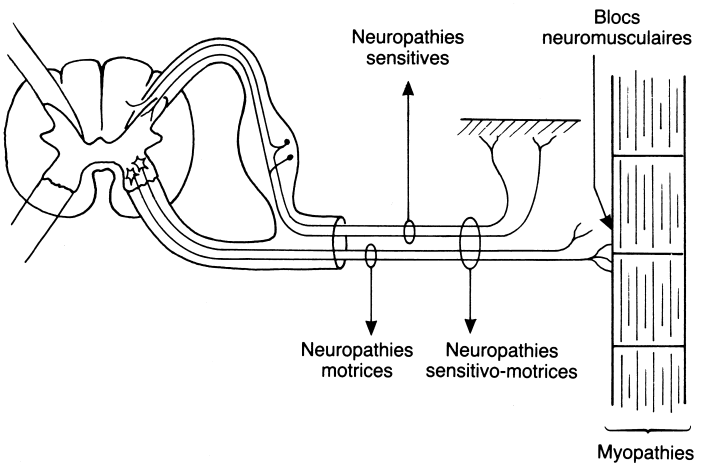


FIGURE 19-1. – Localisation anatomique des atteintes neuromusculaires.

cles du tronc, les muscles respiratoires, de la face, de la cavité bucco-pharyngée, les muscles oculomoteurs sont-ils atteints ? Une atteinte des racines oriente vers une affection de la corne antérieure ou des muscles, une atteinte distale vers celle des nerfs. Un aplatissement antéropostérieur du thorax signe l'atteinte diffuse des muscles respiratoires des myopathies ; un enfoncement du thorax en coup de hache sous-mamelonnaire avec évasement en auvent des basses côtes et déformation en proue de navire traduit le respect relatif du diaphragme par rapport aux intercostaux, des amyotrophies spinales. Une amimie ou une atteinte oculomotrice oriente vers une atteinte musculaire ou, en cas de variation diurne, vers un bloc neuromusculaire.

On recherche une amyotrophie, toujours plus marquée et plus précoce dans les atteintes motrices périphériques que dans les troubles de commande et parfois plus évidente que le déficit de la force lui-même : sa topographie aide à la localisation de l'atteinte comme celle du déficit.

On recherche des fasciculations correspondant à une atteinte de la corne antérieure ou une difficulté de décontraction traduisant une myotonie.

En dehors d'une hypotonie centrale sévère ou d'une hyperlaxité majeure, une aréflexie signe une atteinte neuromusculaire. Les réflexes sont plus rapidement abolis dans les atteintes du système nerveux périphérique que dans celles des muscles ; leur abolition en distal est en faveur d'une atteinte des nerfs, celle en proximal d'une atteinte spinale ou musculaire. L'étude des réflexes peut être gênée par la présence de rétractions.

On recherche des rétractions articulaires ou des déformations ostéoarticulaires : l'hypoactivité du système musculotendineux conduit au raccourcissement de ce dernier, et l'atteinte irrégulière des groupes musculaires conduit au déséquilibre des articulations ; ces anomalies orthopédiques peuvent constituer le signe d'appel car elles sont source d'une gêne fonctionnelle plus que le déficit lui-même ; d'ailleurs, les articulations concernées étant souvent enraidies, il est difficile alors de préciser la qualité de la force musculaire ou des réflexes dans les territoires correspondants et c'est donc systématiquement qu'il faut suspecter une affection neuromusculaire devant une telle sémiologie.

D'autres données vont orienter vers la nature de l'atteinte.

Le déficit est-il acquis ou congénital ? Quelle a été la qualité des mouvements fœtaux ? Y a-t-il eu hydramnios ou constations échographiques de déformations articulaires, du simple pied bot à une arthrogrypose ? Y a-t-il eu retard, stagnation ou régression des acquisitions motrices ? L'évolution du déficit est-elle aiguë ou chronique ? Le déficit est-il variable dans la journée, ou sensible à l'effort ? Existe-t-il une atteinte centrale associée ? Un examen général est indispensable à la recherche d'une atteinte cardiaque, d'une hépatomégalie.

On recherchera une consanguinité parentale et des cas semblables dans la famille. L'examen soigneux des parents est non seulement fondamental pour s'orienter vers une nature génétique de l'affection de l'enfant, mais il peut aussi apporter des renseignements très précieux pour le diagnostic de cette maladie : mère atteinte d'une myasthénie ou d'une maladie de Steinert par exemple.

Tous ces renseignements cliniques orientent déjà vers l'étiologie du déficit de la force musculaire et déterminent le choix des examens complémentaires, au premier rang desquels se situent l'exploration neurophysiologique, encore presque toujours nécessaire, le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) et la biopsie qui, selon les cas, doit être musculaire ou neuromusculaire. Nous n'envisagerons ici que les étiologies chroniques, fixées ou dégénératives, les affections inflammatoires étant traitées page 767.

Le diagnostic positif expose à des difficultés variables selon l'âge, lequel constitue également un élément déterminant du diagnostic étiologique.

• **Chez le nouveau-né et le nourrisson.** La sémiologie est dominée par une hypotonie diffuse ou prédominant au niveau des membres. L'examen doit alors s'appliquer à reconnaître les stigmates d'atteinte du système neuromusculaire et éliminer ceux signant une origine centrale, bien plus fréquente. L'enfant doit être examiné déshabillé, bien éveillé, calme, loin d'un repas. La force musculaire est essentiellement appréciée à travers l'observation de ses attitudes et de sa gesticulation spontanée : les membres déficitaires restent immobiles, plaqués dans le plan du lit (position en batracien), ou, du moins, en décollent difficilement. Puis la force musculaire et le tonus du tronc et des membres sont étudiés en faisant jouer l'enfant, en l'incitant à prendre des objets, et lors de certaines manœuvres comme :

– le tiré-assis pour apprécier les muscles du cou ;

– la sollicitation cutanée des lombes en position assise pour apprécier le redressement actif du dos ;

– l'exploration des différents muscles des membres en parcourant sa peau à l'aide du doigt ou d'une brosse à dents, et en le mettant sur le ventre, jambes pendantes au bord de la table d'examen, pour étudier les extenseurs rachidiens et les fessiers.

Les paires crâniennes sont explorées par l'inspection au cours du sourire, des pleurs, de la poursuite oculaire d'un objet ou de la lumière, par l'observation de la déglutition (toux, cyanose ou sueurs per-prandiales ou encombrement postprandial surtout lors d'une alimentation liquide). L'amyotrophie manque très souvent chez le très jeune enfant ou est masquée par l'adiposité habituelle à cet âge et l'étude des réflexes n'est pas toujours facile, en particulier les réflexes achilléens sont souvent difficiles à retrouver même chez le nouveau-né normal. Les déformations ostéoarticulaires, parfois au premier plan, peuvent être congénitales (luxation de hanche, pied bot, main bote, arthrogrypose) ou progressives (pied valgus ou pied plat raide plus fréquent, à cet âge, que pied creux interne ou pied convexe ; on observe, en règle, une cyphose d'effondrement à grand rayon alors qu'une scoliose précoce est rarement le stigmate d'une atteinte neuromusculaire).

Au terme de cet examen, on aura pu écarter les hypomobilités non neuromusculaires :

– une hypotonie d'origine centrale affectant plus l'axe que les membres, comportant une altération du contact, une atteinte des voies longues, une micro- ou macrocrânie, une dysmorphie, etc. ;

– une hypotonie liée à une maladie héréditaire du collagène : une hypotonie généralisée sans paralysie mais avec

TABLEAU 19-I. – Principales affections neuromusculaires chroniques chez l'enfant avant 2 ans, excepté atteintes inflammatoires et neuropathies sensitives.

			Déficit moteur permanent						*Déficit moteur variable dans la journée*
Fréquence			+++	++	++	+	+	±	+
Âge de début			0 à 3 mois	6 à 13 mois	Naissance ou plus tard	Naissance à 6 mois		Naissance	1 à 2 mois
Faciès figé			–	–	++	–	–	+	+
Ptosis			–	–	±	–	±	–	+
Paralysies oculomotrices			–	–	– sauf CN et MT	–	±	–	++
Trouble de déglutition			±	–	+	±	±	±	+
Amyotrophie			Proximale ++ MI > MS	Proximale ++ MI >MS	Diffuse ++	Proximale ±	Proximale +	Distale ++	–
Hypotonie			+++	++	++	+	++	++	+
	Axiale		++	+	++	++	++	+	+
Déficit moteur	MS	proximal	+++	++	++	++	++	+	+ ou ++
		distal	+	+	+	+	+	++	–
	MI	proximal	+++	+++	++	++	++	+	±
		distal	++	++	+	+	+	++	–
ROT			–	–	±	±	±	–	+
Atteinte respiratoire	intercostaux		++	+	+	±	±	±	±
	diaphragme		+	–	+	±	±	±	±
Fasciculations			++	++	–	–	–	–	–
Signes sensitifs et trophiques			–	–	–	–	–	–	–
Hypersudation			+	+	–	–	–	+	–
Atteinte cardiaque			–	–	±	+	+	–	–
Hépatomégalie			–	–	–	±	±	–	–
Diagnostic			Amyotrophies spinales		MP congénitales et DMC	Myopathies métaboliques		NP sensitivomotrices congénitales	Blocs neuromusculaires congénitaux
			Type I	Type II		Maladie de Pompe	MP lipidiques et mitochondriales		

ROT : réflexes ostéotendineux ; MP : myopathies ; MT et CN : MP myotubulaire et centronucléaire ; DMC : dystrophie musculaire congénitale ; NP : neuropathies ; MS, MI : membres supérieurs et inférieurs.

hyperlaxité de la peau, hyperextensibilité articulaire, parfois associée à des anomalies cardiaques, squelettiques (cyphoscoliose, fragilité osseuse) et oculaires, doit faire évoquer la possibilité d'un syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos ou une ostéogenèse imparfaite [2]. Toutefois, il n'est pas toujours facile initialement de distinguer la sémiologie des affections du collagène de celles musculaires, tant les deux tissus sont intriqués. De plus, on reconnaît maintenant l'existence d'un cadre nosologique commun rassemblant les altérations de protéines communes au tissu interstitiel et aux muscles, ou du moins en liaison étroite, tels la mérosine et le collagène 6.

Diverses atteintes neuromusculaires sont reconnues dès ce moment (Tableau 19-I). Un déficit moteur sévère prédominant en proximal, aréflexique et amyotrophiant, associé à un faciès expressif, des fasciculations linguales, un thorax rétréci transversalement, signe une amyotrophie spinale de Werdnig-Hoffmann (*voir* p. 740) confirmée par la biologie moléculaire, alors qu'un déficit moteur d'intensité moyenne à prédominance proximale, associé à un faciès figé et à des troubles de la déglutition, préservant plus ou moins complètement les ROT, signe une myopathie congénitale (*voir* p. 700), documentée par le dosage de la CPK et l'électrophysiologie et identifiée par biopsie musculaire ; il s'agira très rarement d'un déficit aréflexique massif, prédominant en distal, avec thorax aplati d'avant en arrière, mimique et déglutition plus ou moins bien préservées correspondant à une neuropathie congénitale (*voir* p. 729) reconnue par l'électrophysiologie et imposant en règle la biopsie neuromusculaire. La fréquence d'un bloc neuromusculaire congénital est certainement sous-estimée (*voir* p. 720).

Un tableau clinique néonatal mérite d'être souligné : celui d'une *hypotonie néonatale massive*, apparemment isolée, c'est-à-dire sans contexte malformatif ni souffrance fœtale évidente, chez un nouveau-né ayant volontiers des troubles de la déglutition, de la respiration voire de la vigilance par extrême fatigabilité et dont la force musculaire n'est pas toujours facile à évaluer en raison de l'hypogesticulation majeure. Trois hypothèses sont à envisager systématiquement :

– le faciès est atone, les déformations articulaires fréquentes (pieds équins plus typiquement directs que bots varus équins) et la mère est elle-même atteinte de dystrophie myotonique de Steinert mais parfois de façon pauci- ou asymptomatique : il s'agit d'une maladie de Steinert congénitale dont le diagnostic est directement accessible par biologie moléculaire (*voir* p. 764) ;

– le faciès est plus expressif, des déformations articulaires sont possibles et la mère a une myasthénie mais parfois réduite à la simple présence d'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine à rechercher systématiquement : il s'agit d'une myasthénie néonatale transmise (*voir* p. 722). En l'absence d'atteinte maternelle, il s'agit d'une myasthénie congénitale, génétique (*voir* p. 722) ;

– la troisième possibilité est un diagnostic différentiel : il s'agit de la forme précoce pseudo-myopathique de la maladie de Willi-Prader identifiée par biologie moléculaire (*voir* p. 500).

Bien que rares, plusieurs tableaux cliniques congénitaux particuliers sont à connaître :

– *l'absence congénitale de muscle* : l'absence la plus fréquente est celle du muscle pectoral et surtout de son chef sternal qui, associée à une syndactylie, réalise le syndrome de Poland et se voit surtout chez les garçons [1, 3-6]. D'autres muscles peuvent manquer : l'aplasie du triangulaire des lèvres (*voir* p. 774) entraîne une déviation asymétrique de la commissure labiale lors des cris, non abaissée du côté aplasié, et est parfois associée à d'autres malformations en particulier cardiaque (CIV) ; plus rarement, il peut s'agir de l'absence du sternocléidomastoïdien, d'un quadriceps, des muscles abdominaux (souvent associée dans ce dernier cas à des anomalies rénales) ;

– *les déficits moteurs congénitaux fixés touchant les muscles squelettiques* : habituellement, il s'agit de paralysies des membres touchant principalement les extrémités distales des membres inférieurs, associées à une amyotrophie, plus ou moins symétrique, sans ou avec déformation articulaire (*voir* p. 747). Le plus souvent ils sont en rapport avec une atteinte des neurones de la corne antérieure, non évolutive, de pathogénie discutée et non familiale ;

– *les paralysies des paires crâniennes congénitales non évolutives sans atteinte des muscles squelettiques* (*voir* p. 771) : elles sont isolées (paralysie oculomotrice du III, du IV et du VI, paralysie laryngée, de la déglutition), ou associées comme dans le syndrome de Moebius qui comporte, dans sa forme complète, une atteinte bilatérale du VII et du VI. L'absence d'autre atteinte motrice, leur stabilité, permet d'éliminer certaines myopathies, comme la forme congénitale de la dystrophie de Steinert ou la myopathie facio-scapulo-humérale, ou encore la myasthénie congénitale.

À l'opposé des atteintes neuromusculaires se traduisant pas un déficit de la force musculaire, signalons ici les syndromes d'activité musculaire continue d'origine périphérique, très rares (*voir* p. 751).

• Chez l'enfant après 2 ans et l'adolescent (Tableau 19-II). L'examen clinique est ici plus aisé. La force musculaire peut être appréciée de façon dynamique lors de la marche en terrain plat sur la plante et la pointe des pieds, sur les talons, lors de la montée et descente des escaliers, lors de la course. Lors du relever du sol, un déficit de la racine des membres inférieurs conduit l'enfant à se mettre d'abord en position ventrale, puis à se redresser, les membres inférieurs en abduction et en extension de genoux, avant de redresser en dernier le tronc, en hyperlordose, et en prenant appui sur les mains qu'il remonte progressivement le long des jambes (manœuvre de Gowers). Un déficit distal avec rétractions des chevilles peut également gêner le relever du sol par défaut de l'effet ressort des pieds : la qualité du relever à genoux de la position assise sur les talons, plus spécifique de la ceinture pelvienne, permet la distinction. On interrogera sur la force manuelle au cours des gestes habituelles de la vie quotidienne, notamment du graphisme. La force musculaire peut être évaluée avec plus de précision par un testing analytique coté de 0 à 5 (0 = aucune contraction ; 1 = contraction palpable mais ne permettant pas de déplacement segmentaire ; 2 = mouvement possible sauf contre pesanteur ; 3 = mouvement possible contre pesanteur ; 4 = mouvement possible contre résistance partielle ; 5 = force normale, possible contre forte résistance). L'amyotrophie, facile à remarquer à cet âge, fait parfois

TABLEAU 19-II. – Principales affections neuromusculaires chroniques chez l'enfant après 2 ans, excepté atteintes inflammatoires et neuropathies sensitives.

			Déficit moteur permanent													*Déficit moteur intermittent*		
																Variable dans la journée	*Déclenché (à jeun, effort, froid)*	
Fréquence			++++	+	±	++	+	+	±	±	++	±	±	±	++	+	+	±
Faciès figé			–	–	–	++	++	–	–	±	–	+ FSH – SP	+	+	–	+	–	–
Ptosis			–	–	–	++	–	–	–	+	–	–	+	+	–	+	–	–
Paralysies oculo-motrices			–	–	–	–	–	–	–	++	–	–	+	+	–	+	–	–
Paralysies des paires crâniennes			–	–	–	–	–	–	–	± surdité	–	–	+	+ surdité	± CV	+	–	±
Amyotrophie	proximale		MI	++	MS	–	MS	++	++	+	++	++	±	–	–	–	–	–
	distale		–	–	MI	+	MI	–	–	–	–	– FSH + SP	–	–	MI > MS	–	–	–
Hypertrophie des mollets			++	++	–	–	–	±	–	–	Possible	–	–	–	Possible	–	–	–
Déficit moteur	MS	proximal	++	++	++	–	+++	++	++	+	++	++	±	±	–	±	+	+
		distal	±	–	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–
	MI	proximal	++++	++++	±	–	±	++	++	+	++++	–	±	–	–	±	++	++
		distal	+	+	++	+	+	–	–	–	±	– FSH + SP	–	–	++	–	–	–
ROT			± proximal	± proximal	±	+	±	±	±	+	– proximal	±	±	±	– distal	+	+	+
Atteinte respiratoire	intercostaux		+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	–
	diaphragme		+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	–
Crampes			Possible	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+ adultes	–	+	–

(suite page 688)

TABLEAU 19-II (*suite*). – Principales affections neuromusculaires chroniques chez l'enfant après 2 ans, excepté atteintes inflammatoires et neuropathies sensitives.

	Déficit moteur permanent													*Déficit moteur intermittent*		
														Variable dans la journée	*Déclenché (à jeun, effort, froid)*	
Myotonie	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Fasciculations	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–
Signes sensitifs et trophiques	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Atteinte cardiaque	+	–	++	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Hépatomégalie	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Atteinte intellectuelle	Fréquente	–	–	Possible	–	–	–	–	–	–	–	–	Rare	–	–	–
Exploration éléctromyographique	Myogène	Myogène	Myogène	Myogène + myotonie	Myogène	Myogène	Myogène	Myogène	NPM	NPM	NPM	NPM	NPSM ou NPM	BNM	± myogène	± myogène
CPK	↑↑↑	↑↑↑	↑	N	N	N	N	N	N ou ↑	N	N	N	N	N	↑	↑ ou N
Myoglobinurie	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
Diagnostic	Dystrophinopathies	Sarcoglycanopathies et LGMD	Emery-Dreiffuss	Dystrophie de Steinert	MP FSH	Glycogénose II infantile tardive	Déficit en carnitine musculaire	Myopathies mitochondriales et ou oculaires	ASA type III	Amyotrophies FSH et SP	Fazio-Londe	Vialetto-Van Laere	CMT	Myasthénie auto-immune	Maladie de Mac Ardle Autres MP glucidiques Déficit en CPT	Paralysie périodique dominante

MS, MI : membres supérieurs et inférieurs ; ROT : réflexes ostéotendineux ; CPK : créatine phosphokinase ; N : normale ; LGMD : *limb girdle muscular dystrophy* ; MP : myopathie ; FSH : facio-scapulo-humérale ; SP : scapulopéronéale ; ASA : amyotrophie spinale antérieure ; CV : cordes vocales ; CMT : Charcot-Marie-Tooth ; CPT : carnitine palmityl-transférase ; NPM, NPSM : neuropathies motrices, sensitivomotrices ; BNM : bloc neuromusculaire.

place à une hypertrophie dans certains secteurs : en fait, il s'agit d'une pseudo-hypertrophie par infiltration, entre les fibres musculaires, de graisse et de fibrose. Cette pseudo-hypertrophie est spécifique des atteintes musculaires et plus particulièrement des dystrophies mais peut se voir également au cours d'une amyotrophie spinale de type III.

Des déformations orthopédiques progressives sont parfois le principal motif de consultation. Il s'agit alors le plus souvent de pieds creux internes mais aussi de déformations rachidiennes qui se développent principalement au cours de la seconde enfance, notamment une scoliose, secondaire à l'atteinte asymétrique des muscles paravertébraux.

L'étude des réflexes est plus précise. Des symptômes très importants pour l'orientation du diagnostic, comme la variabilité du déficit moteur avec la fatigue ou l'effort, l'existence de crampes, de myalgies, de myotonie, de fasciculations ou de troubles trophiques et sensitifs, sont plus faciles à rechercher ou n'apparaissent qu'à cet âge. Enfin, la qualité des fonctions cognitives peut être appréciée, de façon plus sélective, à travers la qualité du langage et des performances scolaires.

Le tableau clinique le plus fréquent à cet âge est le déficit moteur progressif proximal, bilatéral et symétrique, prédominant aux membres inférieurs, dû principalement aux dystrophies musculaires (*voir* p. 693) et beaucoup plus rarement à une amyotrophie spinale tardive (*voir* p. 744). Plus rares sont les déficits moteurs distaux prédominant aux membres inférieurs, avec amyotrophie, aréflexie et refroidissement des extrémités, des neuropathies de Charcot-Marie-Tooth (*voir* p. 724).

Les explorations neurophysiologiques permettent d'affirmer un certain nombre de diagnostics, sinon d'orienter, le cas échéant, le type de biopsie à faire, musculaire ou neuromusculaire, encore souvent indispensable bien que les données actuelles de la biologie moléculaire permettent de plus en plus souvent de simplifier la démarche diagnostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Borbolla Vacher L, Bacallao J. Clinical and etiological data in 21 cases of Poland's syndrome. Biol Med Hosp Infant Mex, 1980, *37* : 823-831.
2. Byers PH, Krakow D, Nunes ME et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta. Genet Med, 2006, *8 (6)* : 383-388.
3. Derman O, Gold MA. Poland's syndrome and premature ovarian failure. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2004, *17 (6)* : 389-392.
4. Ferraro GA, Perrotta A, Rossano F, D'Andrea F. Poland's syndrome : description of an atypical variant. Aesthetic Plast Surg, 2005, *29 (1)* : 32-33.
5. Moir CR, Johnson CH. Poland's syndrome. Semin Pediatr Surg, 2008, *17 (3)* : 161-166.
6. Parano E, Falsaperla R, Pavone A et al. Intrafamilial phenotypic heterogeneity of the Poland complex : a case report. Neuropediatrics, 1995, *26* : 217-219.

ARTHROGRYPOSE MULTIPLE CONGÉNITALE

M. MAYER

L'arthrogrypose multiple congénitale (AMC) est définie par l'existence de raideurs articulaires, installées au cours de la grossesse, affectant au moins deux articulations dans deux territoires différents et les bloquant en mauvaise position (Figure 19-2). Il s'agit d'un symptôme, complication orthopédique d'une immobilité intra-utérine des articulations en cause. Les pathologies pouvant induire une immobilité fœtale sont nombreuses mais toutes ne conduisent pas à une arthrogrypose alors que certaines vont en créer une avec prédilection : si l'on ne connaît pas encore clairement la physiopathogénie de ce phénomène, il est certain que le caractère inhomogène de la gravité du défaut de motilité d'un secteur musculaire à l'autre est l'élément déterminant car induisant la désaxation articulaire alors qu'un défaut même grave mais homogène induira éventuellement un enraidissement en position de repos, mais pas une AMC.

Trois catégories de perturbations peuvent provoquer une hypokinésie fœtale : un dysfonctionnement du système nerveux central, une affection neuromusculaire, et, exceptionnellement, une anomalie de l'environnement fœtal. L'incidence de l'arthrogrypose est classiquement d'environ 1 cas pour 3 000 à 5 000 naissances.

La constatation d'une AMC impose une démarche diagnostique précise visant à identifier son étiologie dont dépendent le pronostic, l'attitude thérapeutique et le conseil génétique à proposer à la famille.

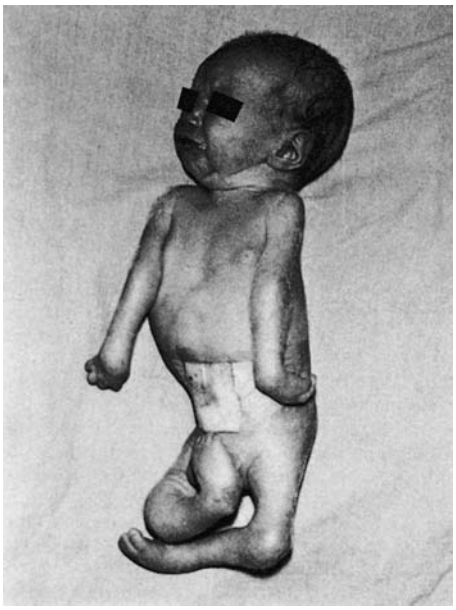


Figure 19-2. – Syndrome arthrogryposique touchant les membres supérieurs et inférieurs.

ASPECTS CLINIQUES

L'enraidissement concerne les articulations des membres, plus souvent et plus sévèrement les distales que les proximales, mais peut également affecter le rachis et l'articulation temporomandibulaire. Les articulations des

membres sont fixées dans des attitudes vicieuses : habituellement les épaules sont en adduction-rotation interne, les coudes en extension plus souvent qu'en flexion, les poignets en flexion palmaire avec inclinaison cubitale, les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes en flexion avec volontiers coup de vent cubital, les hanches en flexion-abduction-rotation externe et parfois déjà luxées, les genoux en extension ou en flexion, les pieds en varus-équin (pieds bots) plus souvent que talus-valgus. L'atteinte est loin d'être toujours symétrique, et dans sa forme et dans son intensité. Que le processus d'immobilité anténatale soit d'ordre paralytique ou de non-utilisation, la trophicité musculaire est en général réduite au voisinage des articulations touchées, donnant aux membres un aspect en fuseau et ayant conduit à l'utilisation du vocable « amyoplasia ». Les plis cutanés habituels sont souvent absents, à l'inverse des plis anormaux peuvent exister, liés aux modifications de plicature de la peau secondaires aux déviations articulaires. Il peut exister également des fossettes inhabituelles dont la genèse est probablement différente, plutôt ombilication cutanée d'origine développementale. Les palmures articulaires, caractéristiques mais non spécifiques du syndrome d'Escobar [23] relèvent certainement des deux processus. La gravité des limitations et désaxations articulaires et des perturbations des plis cutanés dépendent de l'intensité et de l'ancienneté de l'apparition de l'hypokinésie au cours de la vie fœtale : un diagnostic anténatal par échographie est possible dès le 4e mois de grossesse, en visualisant l'absence de mouvement, voire déjà l'attitude fixée en position anormale de plusieurs articulations [2]. Si la reconnaissance anténatale de cette anomalie est plus tardive, elle a au moins l'avantage de permettre une naissance dans des conditions plus favorables, l'immobilité de l'enfant et les positions vicieuses des membres risquant d'être à l'origine de dystocie au moment de l'accouchement, responsable parfois de fractures qu'il faut savoir rechercher systématiquement ; une souffrance fœtale aiguë pernatale peut, pour la même raison, se surajouter et compliquer le tableau neurologique, avec le risque d'égarer le diagnostic étiologique.

Les autres données cliniques permettent d'orienter le diagnostic étiologique. L'élément principal, à préciser au plus vite, est de savoir si l'enfant présente ou non un déficit de la force musculaire qui signe alors une affection neuromusculaire : il faudra attendre souvent plusieurs semaines que la kinésithérapie ait assoupli suffisamment le jeu articulaire avant de pouvoir clairement reconnaître ce symptôme ; il s'associe en règle à une hypo- ou aréflexie ostéotendineuse. L'hypoplasie pulmonaire est possible dans les formes graves avec paralysie des muscles respiratoires et atteinte des articulations costo-vertébrales ou en cas d'oligoamnios (syndrome de Pena-Shokeir) [2, 36]. On recherchera des anomalies associées, encéphaliques, squelettiques ou viscérales (agénésie rénale), permettant d'identifier un syndrome complexe où l'arthrogrypose n'est alors qu'un symptôme parmi d'autres. L'ectopie testiculaire est fréquente comme au cours de nombreuses affections neuromusculaires ou encéphaliques anténatales, la notion d'un hydramnios, signant un défaut anténatal de déglutition, est un facteur de mauvais pronostic avec davantage d'étiologies létales [16].

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il s'appuie sur un certain nombre d'examens complémentaires qui seront déployés progressivement : toutefois, on peut être amené à procéder rapidement si l'enfant est en réanimation avec un pronostic vital en jeu ou lorsque se discute l'indication d'une trachéotomie en raison d'une dépendance ventilatoire ou encore devant la nécessité d'un conseil génétique urgent pour les parents et collatéraux. Ce sont :

– des radiographies complètes du squelette qui, outre l'étude de la conséquence des désaxations sur la croissance épiphysaire, la recherche de fractures et l'appréciation de l'ostéoporose d'immobilisation, permettent de rechercher des anomalies osseuses morphologiques pouvant orienter vers un syndrome malformatif ;

– l'exploration neurophysiologique complète qui comprend l'électromyogramme, l'étude des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive, de la jonction neuromusculaire et des potentiels évoqués somesthésiques : l'indication d'une biopsie musculaire ou neuromusculaire en dépend (*voir* p. 683). Il est licite toutefois de surseoir à cette exploration en présence d'une arthrogrypose isolée c'est-à-dire en dehors d'un syndrome malformatif ou d'une encéphalopathie évidente, en attendant le résultat de la recherche systématique par biologie moléculaire d'une myopathie de Steinert chez l'enfant et de celle d'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine et anti-MuSK chez sa mère ;

– une IRM cérébrale et médullaire, après l'âge de 1 an si possible ; elle recherche, en cas d'atteinte centrale ou de la corne antérieure, une malformation ou des images de type inflammatoire ou circulatoire [17] ;

– un caryotype, systématique en dehors de l'identification précise d'une affection monogénique.

Les étiologies sont multiples [16, 34]. Les plus fréquentes sont les maladies de la corne antérieure (40 p. 100) puis les autres neuropathies, les atteintes du système nerveux central et les myopathies (10 à 15 p. 100 chacune), des affections diverses (5 p. 100 : maladies du collagène, malformations utérines, etc.). Dans 10 à 15 p. 100 des cas, aucune étiologie précise ne peut être retrouvée.

Affections neuromusculaires

Atteintes du neurone moteur périphérique

Il s'agit, dans la majorité des cas, d'atteintes fixées de la corne antérieure, non génétiques, associées éventuellement à des atteintes des noyaux moteurs du tronc cérébral [33, 45]. Les processus physiopathogéniques possibles sont toxiques [11, 33], inflammatoires, viraux et surtout circulatoires, comme en témoignent des données anatomiques [29] ou la mise en évidence parfois de lésions ischémiques sur l'IRM cérébromédullaire (syrinx). On retrouve parfois l'association à une atteinte cérébrale (microcéphalie, dysplasie cérébrale [6, 17, 19]), ou médullaire (myéloméningocèle, lipome), ou une agénésie sacrée avec ou sans aberration chromosomique.

Beaucoup plus rarement, l'arthrogrypose est due à une lésion dégénérative du nerf moteur [1, 15, 47]. Un

syndrome autosomique récessif associe une atteinte de la corne antérieure, une cholestase hépatique et une néphropathie [18]. Il est à remarquer qu'une arthrogrypose n'est pas rapportée dans le cadre d'une maladie de Werdnig-Hoffmann, probablement parce que les paralysies sont harmonieusement réparties et que le début de l'expression, même anténatal, n'est pas assez précoce : de légères rétractions en position neutre peuvent être déjà installées mais sans réelle désaxation.

Autres neuropathies

Il s'agit de neuropathies congénitales sensitivomotrices [5] ou sensitives [41], affections rares.

Atteintes musculaires

Les atteintes musculaires génétiques à l'origine d'une AMC sont surtout la myopathie à cores centraux [37] et celle à bâtonnets [38] pour les myopathies congénitales, et la myotonie de Steinert pour les dystrophies musculaires congénitales (DMC). Si elles ne sont à l'origine d'une AMC que dans 10 à 15 p. 100 des cas, elles constituent par contre un fort pourcentage des formes létales [32, 48].

Atteintes de la jonction neuromusculaire

Il s'agit rarement de l'expression anténatale d'une myasthénie immunitaire, transmise par une mère elle-même myasthénique par auto-immunisation [22] ou présentant une allo-immunisation [12] : elle se traduit par un immobilisme fœtal avec hydramnios et arthrogrypose. Elle récidive habituellement à chaque grossesse et son pronostic est sévère, induisant mort in utero ou naissance prématurée, mort peu de temps après la naissance ou séquelles fonctionnelles souvent importantes à long terme. L'expression anténatale est due au transfert transplacentaire d'anticorps maternels reconnaissant la forme fœtale du récepteur à l'acétylcholine, en place dès la 31e semaine. Il peut également s'agir d'une myasthénie congénitale d'origine génétique [7, 23, 24], certainement beaucoup plus fréquemment qu'il n'était habituel de le dire.

Le blocage précoce de la jonction par anticorps ou anomalie génétique, induit des lésions irréversibles de la jonction neuromusculaire en cours de maturation et empêche le développement musculaire en aval. Cela est à rapprocher du cas rapporté de syndrome arthrogryposique lié à la curarisation de la mère durant la grossesse, pour tétanos lié à des manœuvres abortives [25]. Après la naissance, il n'est pas mis en évidence la fluctuation diurne habituelle des syndromes myasthéniques ni de décrément à l'étude électrophysiologique, car, selon la loi du tout ou rien, les jonctions persistantes sont saines. Le tableau néonatal est dès lors semblable à celui des atteintes fixées de la corne antérieure ou des formes dites essentielles. C'est donc systématiquement qu'il faut évoquer une myasthénie devant une arthrogrypose sans cause évidente, rechercher chez la mère des anticorps antirécepteur à l'acétylcholine (RACh), et plus particulièrement de sa forme fœtale, puis développer l'étude en biologie moléculaire (gène de la rapsyne et de la subunité gamma et delta du RACh).

Atteintes du système nerveux central

Une atteinte du système nerveux central est retrouvée dans 10 à 15 p. 100 des cas, isolée ou associée à une atteinte de la corne antérieure [6, 19, 29] ou à une dystrophie musculaire congénitale (DMC) [32, 48]. L'examen clinique n'objective pas de déficit de la force musculaire en dehors d'une association à une atteinte périphérique et retrouve, diversement associés, un syndrome pyramidal, une microcéphalie, une dysmorphie faciale [46], un retard mental [6, 10, 35], une épilepsie [6, 19], un trouble hypophysaire [35], une atteinte oculaire.

Il s'agit d'anomalies d'origine :

– soit clastique : circulatoire [31], infectieuse [27, 28, 44] ou toxique, surtout évoquée en cas d'hydranencéphalie ou de microgyrie ;

– soit génétique, liées à : une aberration chromosomique (18 [9], 6 [14], 10 [49], etc.) surtout évoquée en présence d'une anomalie de l'architectonie cérébrale (lissencéphalie, hétérotopie, hydrocéphalie [19, 30]) ou d'un syndrome polymalformatif ; une lésion génique (22q11 [8], Prader-Willi [13], gènes des DMC [48], etc.).

Maladies du tissu cutané et conjonctif

Beaucoup plus rarement, il s'agit de maladies du tissu cutané ou du tissu conjonctif comme la dermopathie restrictive [43], l'ichthyose d'Harlequin [21], le syndrome de Marfan ou d'Ehlers-Danlos [20].

Causes extrinsèques

Une arthrogrypose est exceptionnellement secondaire à un facteur extrinsèque au fœtus : oligoamnios, malformation utérine [16]. Il faut toujours se méfier, dans ce cas, d'une cause intrinsèque associée, notamment neuromusculaire.

Arthrogrypose « idiopathique »

Dans 10 à 15 p. 100 des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Il s'agit notamment de formes distales. C'est ce cadre que désigne habituellement le terme « amyoplasia ». Diverses classifications symptomatiques (Hall en 1982, Bamshad en 1996, Beals en 2005 [4]) ont été proposées, et au moins 10 phénotypes et 150 syndromes ont été décrits selon la gravité et l'extension des déformations articulaires et les éléments associés.

Une transmission génétique est possible [3, 39], impliquant parfois des gènes codant des protéines sarcomériques contractiles telles la tropomyosine, la troponine ou la myosine (TPM2, TnI2, TnT3, MYH3, MYO8) [26, 42] : ce point souligne la complexité de la physiopathogénie et la difficulté du diagnostic étiologique de l'AMC.

Sous couvert d'une prise en charge orthopédique correcte, le pronostic fonctionnel moteur est en règle bon, malgré des tableaux néonatals souvent impressionnants [40].

INFORMATION GÉNÉTIQUE

L'information génétique ne dépend que de l'étiologie de ce symptôme : elle ne sera donc fournie qu'après une exploration très complète, laquelle requiert souvent plu-

sieurs mois voire années avant d'aboutir : il faudra savoir refaire, en cas de syndrome paralytique, une exploration neurophysiologique à distance si l'examen initial a été techniquement difficile ou incomplet, ou une biopsie musculaire si un prélèvement précoce n'a pas montré d'anomalie, savoir refaire un caryotype si l'on ne dispose que d'un caryotype anténatal, et compléter l'étude en biologie moléculaire au fur et à mesure de l'avancée des connaissances, etc.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

L'évolution dépend avant tout de l'étiologie et le traitement est orthopédique (*voir* p. 785).

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams C, Suchowerski O, Lowry RB. Congenital autosomal dominant distal spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord, 1998, *8 (6)* : 405-408.
2. Ajayi RA, Keen CE, Knott PD. Ultrasound diagnosis of the Pena Shokeir phenotype at 14 weeks of pregnancy. Prenat Diagn, 1995, 15, *8* : 762-764.
3. Bamshad M, Watkins WS, Zenger RK et al. A gene for distal arthrogryposis type I maps to the pericentromeric region of chromosome 9. Am J Hum Genet, 1994, *55, 6* : 1153-1158.
4. Beals RK. The distal arthrogryposes : a new classification of peripheral contractures. Clin Orthop Relat Res, 2005, *435* : 203-210.
5. Boylan KB, Ferriero DM, Greco CM et al. Congenital hypomyelination neuropathy with arthrogryposis multiplex congenita. Ann Neurol, 1992, *31, 3* : 337-340.
6. Brodtkorb E, Torbergsen T, Nakken KO et al. Epileptic seizures, arthrogryposis, and migrational brain disorders : a syndrome ? Acta Neurol Scand, 1994, *90, 4* : 232-240.
7. Brownlow S, Webster R, Croxen R et al. Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenital. J Clin Invest, 2001, *108 (1)* : 125-130.
8. Castro-Gago M, Iglesias-Meleiro JM, Blanco-Barca MO et al. Neurogenic arthrogryposis multiplex congenital and velopharyngeal incompetence associated with chromosome 22q11.2 deletion. J Child Neurol, 2005, *25* : 76-78.
9. Chen CP, Chang TY, Lin HH et al. Concomitant omphalocele and anencephaly associated with trisomy 18 and arthrogryposis diagnosed in early pregnancy. Taiwan J Obstet Gynecol, 2008, *47 (1)* : 93-94.
10. Chitayat D, Hodgkinson KA, Blaichman S et al. Syndrome of mental retardation and distal arthrogryposis in sibs. Am J Med Genet, 1991, *41, 1* : 49-51.
11. Coelho KE, Sarmento MF, Veiga CM et al. Misoprostol embryotoxicity : clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. Am J Med Genet, 2000, *95 (4)* : 297-301.
12. Dalton P, Clover L, Wallerstein R et al. Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies. Neuromuscul Disord, 2006, *16 (8)* : 481-491.
13. Denizot S, Boscher C, Le Vaillant C et al. Distal arthrogryposis and neonatal hypotonia : an unusual presentation of Prader-Willi syndrome. J Perinatol, 2004, *24 (11)* : 733-734.
14. Destree A, Fourneau C, Dugauquier C et al. Prenatal diagnosis of trisomy 6 mosaïcism. Prenat Diagn, 2005, *25 (5)* : 254-357.
15. Dressman D, Ahearn ME, Yariz KO et al. X-linked infantile spinal muscular atrophy : clinical definition and molecular mapping. Genet Med, 2007, *9 (1)* : 52-60.
16. Fahy MJ, Hall JG. A retrospective study of pregnancy complications among 828 cases of arthrogryposis. Genet Couns, 1990, *1, 1* : 3-11.
17. Fedrizzi E, Botteon G, Inverno M. Neurogenic arthrogryposis multiplex congenita : clinical and MRI findings. Pediatr Neurol, 1993, *9, 5* : 343-348.
18. Gissen P, Tee L, Johnson CA et al. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. Hum Genet, 2006, *120 (3)* : 396-409.
19. Hageman G, Hoogenraad TU, Prevo RL. The association of cortical dysplasia and anterior horn arthrogryposis : a case report. Brain-Dev, 1994, *16, 6* : 463-466.
20. Hamada S, Hiroshima K, Oshita S et al. Ehlers-Danlos syndrome with soft-tissue contractures. J Bone Joint Surg Br, 1992, *74, 6* : 902-905.
21. Holden S, Ahuja S, Ogilvy-Stuart A et al. Prenatal diagnosis of Harlequin ichtyosis presenting as distal arthrogryposis using three-dimensional ultrasound. Prenat Diagn, 2007, *27 (6)* : 566-567.
22. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Arthrogryposis multiplex congenita, a rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis. Acta Neurol Scand Suppl, 2006, *183* : 26-27.
23. Hoffmann K, Muller JS, Stricker S et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. Am J Hum genet, 2006, *79 (2)* : 303-312.
24. Ioos C, Barois A, Richard P et al. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency : three cases with arthrogryposis and bulbar symptoms. Neuropediatrics, 2004, *35 (4)* : 246-249.
25. Jago RH. Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. Arch Dis Child, 1970, *45* : 277-279.
26. Jiang M, Bian C, Li X et al. Molecular prenatal diagnosis for hereditary distal arthrogryposis type 2B. Prenat Diagn, 2007, *27 (5)* : 468-470.
27. Kitano Y, Yamashita S, Makinoda K. A congenital abnormality of calves, suggestive of a new type of arthropod-borne virus infection. J Comp Pathol, 1994, *111, 4* : 427-437.
28. Konstantinodou A, Anninos H, Spanakis K et al. Transplacental infection of Cocksackievirus B3 pathological findings in the fetus. J Med Virol, 2007, *79 (6)* : 754-757.
29. Lavi E, Montone KT, Rorke LB, Kliman HJ. Fetal akinesia deformation sequence (Pena-Shokeir phenotype) associated with acquired intrauterine brain damage. Neurology, 1991, *41, 9* : 1467-1468.
30. Levin ML, Lupski JR, Carpenter RJ Jr et al. An additional case of pachygyria, joint contractures and facial abnormalities. Clin Dysmorphol, 1993, *2, 4* : 365-368.
31. Mahieu-Caputo D, Salomon LJ, Dommergues M et al. Arthrogryposis multiplex congenita and cerebellopontine ischemic lesons in sibs : recurrence of prenatal disruptive brain lesions with patterns of expression. Fetal Diagn Ther, 2002, *17 (3)* : 153-156.
32. Olive M, Sirvent J, Ferrer I. Congenital muscular dystrophy with distinct CNS involvement. Neuropediatrics, 1994, *25, 1* : 48-50.
33. Philpot J, Muntoni F, Skellett S, Dubowitz V. Congenital symmetrical weakness of the upper limbs resembling brachial plexus palsy : a possible sequel of drug toxicity in first trimester of prenancy ? Neuromusc Disord, 1995, *5, 1* : 67-69.
34. Porter HJ. Lethal arthrogryposis multiplex congenital (fetal akinesia deformation sequence, FADS). Pediatr Pathol Lab Med, 1995, *15, 4* : 617-637.
35. Richieri Costa A, Guion Almeida ML, Cohen MM Jr. Newly recognized autosomal recessive MCA/MR/overgrowth syndrome. Am J Med Genet, 1993, *47, 2* : 278-280.
36. Rodriguez JI, Palacios J. Pathogenetic mechanisms of fetal akinesia deformation sequence and oligohydramnios sequence. Am J Med Genet, 1991, *40, 3* : 284-289.
37. Romero NB, Monnier N, Viollet L et al. Dominant and recessive central core disease associated with RYR1 mutations and fetal akinesia. Brain, 2003, *126 (Pt 11)* : 2341-2349.
38. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD et al. Nemaline myopathy : a clinicalstudy of 143 cases. Ann neurol, 2001, *50 (3)* : 321-320.
39. Sahni J, Kaye SB, Fryer A et al. Distal arthrogryposis type IIB : unreported ophthalmic findings. Am J Med Genet A, 2004, *127 (1)* : 35-39.
40. Sells JM, Jaffe KM, Hall JG. Amyoplasia, the most common type of arthrogryposis : the potential for good outcome. Pediatrics, 1996, *97, 2* : 225-231.

41. Shibasaki H, Hitomi T, Mezaki T et al. A new form of congenital proprioceptive sensory neuropathy associated with arthrogryposis multiplex. J Neurol 2004, *251 (11)* : 1340-1344.
42. Tajsharghi H, Kimber E, Holmgren D et al. Distal arthrogryposis and muscle weakness associated with a beta-tropomyosin mutation. Neurology, 2007, *68 (10)* : 772-775.
43. Thill M, Nguyen TD, Wehnert M et al. Restrictive dermopathy : a rare laminopathy. Arch Gynecol Obstet, 2008, *278 (3)* : 201-208.
44. Tsuda T, Yoshida K, Ohashi S et al. Arthrogryposis, hydranencephaly and cerebellar hypoplasia syndrome in neonatal calves resulting from intrauterine infection with Aino virus. Vet Res, 2004, *35 (5)* : 531-538.
45. Tsukamoto H, Inagaki M, Tomita Y, Ohno K. Congenital caudal spinal atrophy : a case report. Neuropediatrics, 1992, *23, 5* : 260-262.
46. Vimercati A, Scioscia M, Burattini MG et al. Prenatal diagnosis of Freeman-Sheldon syndrome and usefulness of an ultrasound fetal lip width normogram. Prenat Diagn, 2006, *26 (8)* : 679-683.
47. Vuopala K, Makela Bengs P, Suomalainen A et al. Lethal congenital contracture syndrome (LCCS), a fetal anterior horn cell disease, is not linked to the SMA 5q locus. J Med Genet, 1995, *32, 1* : 36-38.
48. Yoshioka M, Kuroki S, Nigami-H et al. Clinical variation within sibships in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 1992, *14, 5* : 334-337.
49. Wu YC, Yu MT, Chen LC et al. Prenatal diagnosis of mosaic tetrasomy 10p associated with megacisterna magna, echogenic focus of left ventricle, umbilical cord cysts and distal arthrogryposis. Am J Med Genet A, 2003, *117 (3)* : 278-281.

DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES DE L'ENFANT

I. DESGUERRE

La stratégie diagnostique face à une dystrophie musculaire suspectée est bien établie. Ce diagnostic est évoqué devant un déficit musculaire progressif proximal débutant après un intervalle libre de une à plusieurs années. Le mécanisme de dystrophie musculaire est évoqué devant une augmentation significative des CK (créatine kinases). L'EMG, montrant un tracé myogène, est peu contributif et c'est la biopsie musculaire généralement réalisée dans le quadriceps ou le deltoïde qui confirme en histologie classique la dystrophie musculaire avec un phénomène de nécrose régénération associée à une fibrose endomysiale progressive et une adipose plus tardive (*voir* Planche couleur, Figure 19-3). L'analyse en immunohistochimie des différentes protéines membranaires du complexe glycosarcolemmique permet d'identifier la protéine déficitaire. Cette analyse est complétée par l'analyse en Western blot qui permet une quantification des protéines du complexe : dystrophine, sarcoglycans (α, β, χ, δ), dysferline, calpaïne, cavéoline, α-dystroglycan (Figure 19-4). L'analyse en biologie moléculaire des différents gènes sera réalisée en seconde intention une fois la protéine manquante identifiée, sauf situation particulière où l'étude génétique sera faite en premier lieu : cas index connu, phénotype particulier (myopathie facio-scapulo-humérale, dystrophie myotonique).

MYOPATHIE DE DUCHENNE

La myopathie de Duchenne est à ce jour la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant avec une évolution inexorable, progressive, conduisant

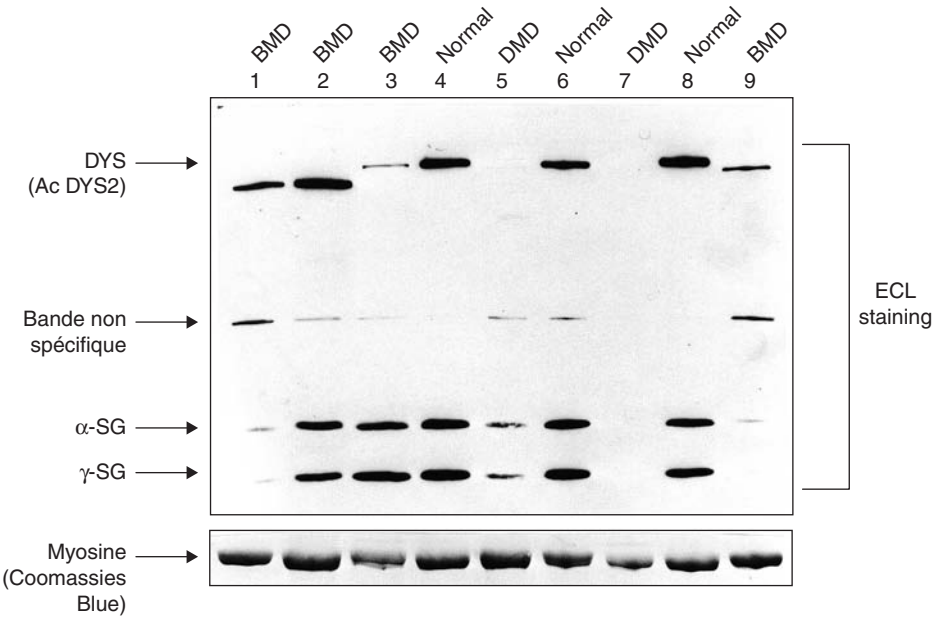


Figure 19-4. – Analyse en Western blot des protéines musculaires du complexe glycosarcolemnique. (Laboratoire Biochimie génétique, Dr F. Leturcq, Hôpital Cochin.)

au décès dans la troisième décennie [12]. L'amélioration de la survie est liée à l'amélioration de la prise en charge orthopédique, au dépistage précoce des complications cardiaques et respiratoires mais aucune thérapeutique curative n'est applicable à ce jour. En 1851, Edward Meryon rapporte, dans le *Lancet*, le cas de 9 garçons issus de trois familles différentes atteints d'une faiblesse musculaire progressive. En 1868, Duchenne décrit dans les *Archives générales de médecine* une nouvelle forme de maladie musculaire à propos d'une série personnelle de 13 cas de garçons qui développent durant l'enfance une faiblesse musculaire progressive, avec un aspect initial pseudo-hypertrophique et un décès par insuffisance respiratoire vers 15 ans. Durant un siècle, la description reste clinique avec la découverte de l'élévation de la créatine kinase sérique, la confirmation de la transmission liée à l'X et la description plus précise des lésions neuropathologiques par Bell [18] (*voir* Planche couleur, Figure 19-3, et *voir* Figure 19-4). La localisation et la découverte du gène puis de la protéine dystrophine, de sa structure [27] et du complexe glycosarcolemmique dont fait partie la dystrophine [19], vont permettre de comprendre en partie les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de cette dystrophie musculaire et d'élaborer des stratégies thérapeutiques.

L'incidence de la dystrophie musculaire de Duchenne est évaluée à 1/3 500 naissances mâles au Pays de Galles [17]. Ces données sont confortées par celles de la base de Leyden avec une prévalence de 23,7/100 000 naissances mâles (1/4 213) [42]. L'incidence des mutations dans le gène de la dystrophine est de l'ordre de 1/10 000. La prévalence du statut de transmettrice de dystrophinopathie (Becker et Duchenne) est estimée à 40/100 000 [17].

Le gène de la dystrophine est localisé en Xp21. C'est le plus grand gène connu, identifié en 1987. Il correspond à environ à 1 p. 100 du génome et de 1 à 5 p. 100 du chromosome X ; 90 p. 100 du gène est composé d'introns et la séquence codante de 86 exons comprend 7 séquences promotrices liées aux premiers exons [27, 29].

Ce gène code différentes isoformes de dystrophine dont trois pleine longueur (*full lengh dystrophin*) et quatre séquences courtes (*short isoform*). Il existe trois isoformes pleine longueur qui ont le même nombre d'exons mais qui dérivent de trois promoteurs différents dans le cerveau, le muscle et les cellules de Purkinje cérébelleuses [32]. La forme pleine longueur est une protéine de poids moléculaire 427 kDa qui comprend 4 domaines. Le domaine amino-terminal a des séquences homologues avec l'α-actine et contient 232 à 240 acides aminés. Le domaine central est une succession de 25 séquences répétées hélicoïdales identiques à la spectrine d'environ 3 000 résidus. Il existe par ailleurs une région riche en cystéine de 280 résidus. La dernière région carboxy-terminale comprend 420 résidus. Cette protéine est associée avec la membrane sarcolemmique du muscle cardiaque, squelettique, lisse, et interagit avec les autres protéines du complexe glycosarcolemmique (sarcoglycan, dystroglycan, syntrophine et dystrobrévine). Ce complexe glycosarcolemmique forme un pont entre le sarcolemme et la membrane basale de la matrice extracellulaire. Ensuite la dystrophine interagit avec le réseau sarcomérique par l'actine F. La première fonction du complexe glycosarcolemmique est de stabiliser le sarcolemme et de protéger les fibres musculaires des dommages engendrés par les contractions musculaires répétées (Figure 19-5).

Les isoformes courtes proviennent de 4 promoteurs internes différents et produisent des protéines qui n'ont pas de domaine terminal «*actin binding*» mais gardent leur domaine riche en cystéine et le domaine carboxy-terminal qui est le site de liaison avec les autres protéines du

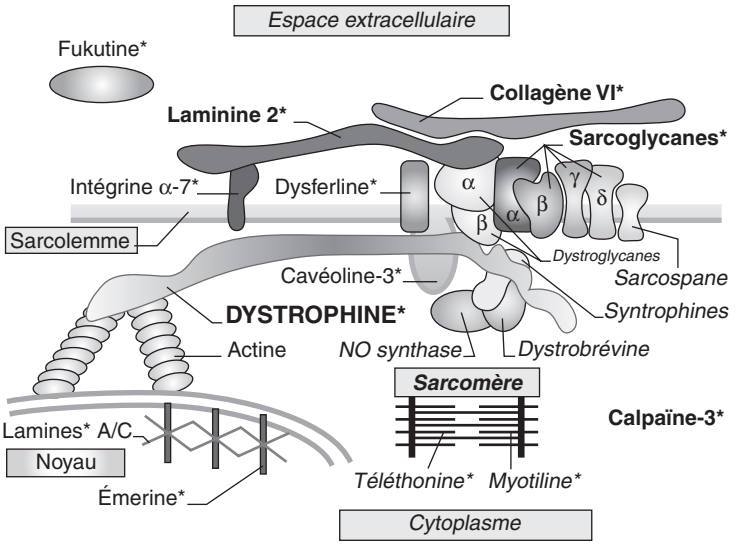


FIGURE 19-5. – Le complexe glycosarcolemmique. La dystrophine se fixe grâce à sa partie C-terminale au complexe DAPC. Le DAPC comprend les protéines sarcolemmiques [α-dystrobrévine, syntrophines et *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS)], les protéines transmembranaires (β-dystroglycan, les sarcoglycans, cavéoline-3 et sarcospane) et les protéines de la matrice extracellulaire (α-dystroglycane et laminine). La partie N-terminale est liée au cytosquelette par les filaments d'actine F.

complexe glycosarcolemmique. Le promoteur de l'exon 30 code un transcrit de 260 kDa (Dp260) qui est exprimé dans la rétine ou il coexiste avec les isoformes muscle et cerveau de grande longueur (Dp427). Le promoteur de l'exon 45 produit une isoforme de 140 kDa (Dp140) qui s'exprime dans le cerveau, la rétine et le rein. Le promoteur de l'exon 56 produit une isoforme de 116 kDa (Dp116) qui ne s'exprime que dans le nerf périphérique. Le promoteur de l'exon 63 produit une isoforme de 71 kDa qui ne s'exprime pas dans le muscle squelettique mais dans le cerveau, la rétine, le foie, le rein, le poumon et le cœur. Il existe fréquemment un épissage alternatif pour cette isoforme (Dp71) avec les 13 derniers acides aminés de la partie carboxy-terminale remplacée par 31 autres [32].

Les mutations retrouvées dans les dystrophinopathies sont soit des délétions plus ou moins larges, soit des mutations ponctuelles, soit plus rarement des duplications. Leur fréquence estimée dépend en partie de la technique utilisée. La PCR multiple, de loin la technique la plus utilisée, rend aisée la détection des délétions mais ne permet pas d'identifier les duplications et bon nombre des mutations ponctuelles qui nécessitent une technique de Southern blot pour les premières et une PCR multiplex, voire une analyse des ARN messagers dans le muscle pour les secondes. Les mutations les plus fréquentes dans le gène de la dystrophine sont des délétions intragéniques dans 65 p. 100 des cas environ. Les délétions peuvent se situer partout dans le gène mais il existe clairement deux points chauds (*hotspot*) : un dans la partie centrale du gène, entre les exons 45 et 55 mais avec un point de cassure dans l'intron 44, et l'autre dans la partie proximale, en 5' entre les exons 2 et 19 avec un point de cassure fréquent dans les introns 2 et 7 [32].

Les corrélations génotypes-phénotypes restent partielles : la règle de Monaco permet d'expliquer la sévérité variable des dystrophinopathies en fonction du siège de la délétion et non de sa taille. Soit la délétion respecte le cadre de lecture et la protéine sera produite de façon incomplète ou en quantité insuffisante, soit la délétion décale le cadre de lecture, entraînant dans ce cas l'absence de production de dystrophine. Une grande partie des phénotypes de gravité différente des dystrophinopathies (c'est-à-dire myopathie de Duchenne, myopathie de Becker et variantes) s'explique par la règle de Nicholson [34]. L'absence complète de la protéine musculaire conduit à un phénotype Duchenne alors que la présence de dystrophine en quantité insuffisante ou tronquée produit les formes intermédiaires ou les variantes de myopathies de Becker (Tableau 19-III).

Les duplications représentent environ 5 p. 100 des cas et les mutations ponctuelles ont été sous-estimées durant plusieurs années par les techniques classiques. Les mutations (environ 30 p. 100) sont aujourd'hui mieux caractérisées par la PCR multiplex ou la reverse transcription à partir d'échantillon musculaire par l'analyse des ARN ainsi que quelques mutations introniques récemment décrites. La plupart des mutations sont soit des mutations non-sens soit de petites délétions ou insertions décalant le cadre de lecture, soit des mutations affectant des sites d'épissage.

La description clinique évolutive dans quelques grandes séries confirme les grandes caractéristiques cliniques de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) [6, 17]. Les constantes néonatales sont normales et le développement staturopondéral initial aussi, même si un certain nombre de patients atteints de DMD ont une petite taille dès 2 ans. Les premiers symptômes rapportés par les parents sont le retard psychomoteur, la difficulté à courir et à monter les escaliers, les chutes fréquentes [42]. Sur une série de 283 DMD avec un suivi de 2 à 10 ans, une hétérogénéité clinique est indiscutable en termes de force musculaire mais aussi de fonctions cardiaque et respiratoire [6]. Globalement, les enfants de la série perdent la marche après 8 ans avec généralement un plateau entre 3 et 6 ans mais une certaine hétérogénéité évolutive se confirme. Il faut noter que ces études ont été réalisées avant la découverte du gène et de la protéine et que le diagnostic est clinique, incluant probablement des patients avec un peu de dystrophine résiduelle et donc de possibles formes intermédiaires [5].

TABLEAU 19-III. – Corrélation entre la quantité résiduelle de dystrophine et le phénotype clinique d'après Nicholson. DMD : *Duchenne muscular dystrophy* ; BDM : *Becker muscular dystrophy* ; Q : quantité ; T : taille ; N : normale ; IHC : immunohistochimie ; fr : fibres révertantes.

Groupe	*Clinique*	*Western blot dystrophine (muscle)*	*Immunohistochimie dystrophine (fibres musculaires)*	*Cadre de lecture (région du gène)*
1	DMD sévère	0 < Q < 10 p. 100 T N	0 ou fr < 1 p. 100	Décalé
2	DMD modérée	0 < Q < 20 p. 100 T N	IHC < 50 p. 100 qq fr	Décalé
3	Forme intermédiaire	20 < Q < 30 p. 100 T N ou diminuée	50 < IHC < 90 p. 100 fr groupées	Décalé ou conservé
4	BDM sévère	30 < Q < 65 p. 100 T N ou diminuée	60 < IHC < 90 p. 100	Conservé (N-terminale)
5	BDM classique	65 < Q < 80 p. 100 T N ou diminuée	IHC 100 p. 100 irrégulière	Conservée (distale)
6	Forme bénigne	70 < Q < 100 p. 100 T diminuée	IHC normale	Conservée (proximale)

La série de la base de Leyden porte sur 473 patients DMD nés entre 1961 et 1982 [42]. Les patients ont été séparés en deux groupes, G1 (1961-1974) où le diagnostic est uniquement clinique et G2 (1975-1982) où le diagnostic est génétique. Le diagnostic est plus précoce quand l'enfant a un retard psychomoteur global témoignant d'une atteinte cognitive (4,6 ans versus 5,8 ans). Les principaux symptômes conduisant au diagnostic étaient : le retard moteur (31,7 p. 100), les chutes fréquentes (8,7 p. 100), la marche tardive (6,8 p. 100), le retard psychomoteur (5,7 p. 100), la difficultés à monter les marches (3,4 p. 100), la faiblesse musculaire (2,6 p. 100), l'hypotonie (2,3 p. 100), les CK élevées dans un contexte familial évocateur (1,5 p. 100) et de découverte fortuite (1,2 p. 100) [42].

Les trois principales causes du décès sont l'insuffisance cardiaque (30 p. 100), l'insuffisance respiratoire (25 p. 100) et l'infection pulmonaire (18,6 p. 100). Nous avons étudié l'évolution sur 10 ans d'une cohorte de 75 patients Duchenne caractérisés sur le plan génétique avec une absence complète de dystrophine musculaire par Western blot et immunohistochimie, suivis par la même équipe médicale. Une analyse multiparamétrique des données musculaires fonctionnelles, cardiaques, respiratoires et cognitives a mis en évidence quatre sous-groupes de patients DMD : le groupe A avec une atteinte intellectuelle et musculaire sévère et précoce (20 p. 100), le groupe B avec une forme classique de DMD (28 p. 100), le groupe C sans atteinte intellectuelle et un bon pronostic moteur (22 p. 100) et le groupe D (30 p. 100) sans atteinte intellectuelle et un mauvais pronostic moteur. L'identification de 4 endophénotypes nous paraît importante pour l'évaluation de nouvelles thérapeutiques [13].

Nous allons donc aborder chaque point de l'évolution clinique de cette maladie, les mécanismes sous-jacents et les différentes propositions de prise en charge proposées.

Évolution motrice et orthopédique des patients

La marche est acquise le plus souvent dans les limites supérieures de l'âge normal même si ensuite 50 p. 100 des enfants en général n'ont jamais couru de façon déliée. Entre 3 et 6 ans, la marche est en hyperlordose, dandinante, et le signe de Gowers apparaît témoignant du déficit musculaire pelvien. Entre 6 et 11 ans la force musculaire au niveau des ceintures décroît de façon quasi linéaire [1] avec une atteinte symétrique mais prédominante dans certains muscles, conduisant à des déséquilibres et des rétractions tendineuses asymétriques : fléchisseurs de nuque < extenseurs de nuque, biceps et triceps < deltoïde, extenseurs de hanches (moyen fessier et grand fessier) < fléchisseurs de hanches (TFL), quadriceps < ischio-jambiers, tibialis antérieur et péronéen < tibialis postérieur et soleus. Les muscles de la face et oculomoteurs sont respectés longtemps en dehors du sternocléidomastoïdien. Les réflexes ostéotendineux disparaissent dans 50 p. 100 des cas après l'âge de 10 ans. Des rétractions au niveau des fléchisseurs de hanches et tendons d'Achille s'installent parfois avant 6 ans, toujours entre 6 et 11 ans [5]. La perte de la force musculaire n'est pas corrélée de façon linéaire à la perte de fonction telle que la montée des escaliers avec ou sans aide, la distance de marche, le relevé de la position assise à debout [5]. Le score de Vignos coté de 1 à 9 montre une perte de ces fonctions en 2-3 ans [1]. La diminution des muscles abdominaux et paraspinaux conduit à un effondrement en cyphose après 10 ans lors de la perte de la marche puis à une scoliose dorsolombaire. Le score de Brooke teste aussi la fonction des membres supérieurs et atteste d'une hétérogénéité évolutive sur une série de 114 patients DMD. Ce score indicateur de force musculaire globale décroît de 0,4 unité par an avec une échelle de 0 à 10 [5]. L'utilisation du score manuel de force musculaire (*Manual muscle testing*, MMT) par différentes équipes pour de futurs essais thérapeutiques a montré sa puissance mais aussi ses limites. En fait la variabilité évolutive des patients, leur compréhension et leur collaboration selon l'âge, et l'atteinte cognitive ainsi que celle de la technique selon l'examinateur ont rendu plus prudent sur l'usage du MMT en vue d'essais thérapeutiques [20].

La prise en charge des rétractions tendineuses des membres inférieurs reste difficile et contestée sur certains points. L'usage d'orthèses de nuit, mollets-plantes ou cruropédieuses, est préconisé par certaines équipes dès le début de l'enraidissement du tendon d'Achille. Pour d'autres, les orthèses sont uniquement indiquées de jour pour permettre une marche aidée lorsque la force musculaire décroît. Les ténotomies des membres inférieurs lors de rétractions des tendons d'Achille, des fléchisseurs de hanches ou des tenseurs du fascia lata ne permettent pas de reprendre une marche perdue mais sont proposées par certaines équipes après la perte de marche pour éviter le bassin oblique et permettre de poursuivre une verticalisation passive [3]. La scoliose est quasi constante. Sur une série de 123 DMD, dont un tiers étaient sous corticoïdes, 77 p. 100 des patients avaient une scoliose avec un angle supérieur à 30° à un âge moyen de 12 ans. Seuls 50 p. 100 d'entre eux ont été arthrodésés et la survenue de la scoliose est corrélée à l'âge de perte de marche [26]. La prise en charge chirurgicale améliore la durée et la qualité de vie des patients de façon indiscutable, ainsi que la fonction respiratoire si elle est réalisée au bon moment, c'est-à-dire avant une déformation orthopédique trop importante et avec des fonctions respiratoire [capacité vitale (CV) > 1 litre] et cardiaque [fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) > 50 p. 100] encore préservées [16].

L'atteinte des muscles respiratoires notée très tôt par Duchenne est la cause principale du décès en l'absence de prise en charge. L'atteinte des muscles respiratoires ne s'exprime sur le plan clinique que tardivement, après 12 ans en moyenne, alors qu'elle est précoce si on analyse finement la physiologie et la capacité de travail des muscles respiratoires. La capacité résiduelle fonctionnelle est normale jusqu'à 12-14 ans, témoignant d'un volume pulmonaire initial normal et d'une croissance pulmonaire préservée. Dès l'âge de 6 ans, la capacité de travail des muscles expiratoires est abaissée alors que les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) classiques [CV et volume résiduel (VR)] sont normales. La capacité de travail des muscles expiratoires est abaissée de 50 p. 100

alors que la mesure de la CV est normale. L'augmentation du VR par rapport à la théorique dans un second temps témoigne de l'atteinte prédominante des muscles expiratoires. La diminution de la CV à partir de 10 ans (en moyenne de 200 ml/an) est régulière, conduisant à un syndrome restrictif franc à l'âge de 15 ans. L'usage du *sniff nasal pressure* est un moyen non invasif de mesurer la pression maximale inspiratoire et un meilleur reflet de la capacité de travail des muscles inspiratoires que la CV. D'excellentes corrélations ont été réalisées chez les patients atteints de maladies neuromusculaires. La surveillance et les prises en charge respiratoires proposées sont assez standardisées. Les EFR (CV et VR, *sniff test* si possible) sont réalisées tous les ans jusqu'à 12 ans puis tous les 6 mois. Une surveillance de l'oxymétrie nocturne sera réalisée dès que la CV est inférieure à 1,251 et que le patient a plus de 15 ans ou qu'il présente de signes d'hypoventilation alvéolaire. L'existence d'une CV inférieure à 680 ml expose à un fort risque d'hypercapnie nocturne et nécessite donc un support ventilatoire nocturne [39]. L'usage de la ventilation non invasive (VNI) chez les patients atteints de DMD a fortement amélioré leur survie (de l'ordre de 10 ans) [24] et encore davantage si le patient a été arthrodésé [16]. Les équipes anglo-saxonnes, en particulier celle de Bach, sont en revanche très hostiles au support ventilatoire sur trachéotomie qui est proposé chez les patients atteints de DMD en France dès que l'autonomie ventilatoire du patient est inférieure à 6 heures sur 24 heures. En effet Bach a montré sur une série de 45 DMD (24 en VNI et assistance à la toux versus 22 trachéotomisés) que le nombre d'hospitalisations était plus grand et la mortalité plus élevée chez les patients trachéotomisés [2].

L'atteinte cardiaque dans la myopathie de Duchenne est bien connue mais souvent asymptomatique jusqu'à 15 ans. Ces données sont confirmées par une revue récente américaine de 128 cas [10] où le diagnostic de cardiomyopathie a été porté à 14,6 ans en moyenne. Mais dans l'expérience française, des anomalies plus précoces sont identifiées à l'échographie cardiaque sur la cinétique du ventricule gauche et en scintigraphie myocardique avant même l'âge de 10 ans dans 20 p. 100 des cas [14]. Un traitement préventif par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est préconisé dès l'âge de 10 ans chez les patients DMD au vu de deux études réalisées par le groupe de cardiologie français : une en double aveugle et contre placebo a montré en 2005 un retard à l'apparition d'une cardiomyopathie chez les patients asymptomatiques traités par IEC entre 9,5 et 13 ans [14], un suivi de cohorte à 10 ans a montré une survie significativement supérieure dans le groupe traité précocement [15]. Ensuite, le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque reste classique associant les β-bloquants, les IEC, les diurétiques. Les troubles du rythme cardiaque sont classiquement rapportés mais rarement en cause dans la mortalité précoce de ces patients. Ils sont surtout à type d'arythmie supraventriculaire.

La nutrition pose deux types de questions chez les patients DMD. Il est tout d'abord nécessaire de se référer aux courbes spécifiques établies pour les enfants DMD. D'une part, 40 p. 100 des patients DMD développent une obésité en dehors de toute prise de corticoïdes avant l'âge de 12 ans et avant la perte de la marche que cette prise de poids précipite [45], sans explication physiologique ou hormonale à ce jour. D'autre part, après 18 ans, 44 p. 100 des DMD sont dénutris, même en tenant compte de la fonte musculaire dans les calculs des indices de masse corporelle, et avec des difficultés de mastication et déglutition au premier plan qu'il est nécessaire de prendre en charge.

L'atteinte cognitive dans la DMD reste encore mal comprise. L'absence ou la diminution des transcrits de la dystrophine dans le système nerveux, principalement dans les dendrites des cellules pyramidales du cortex et de l'hippocampe, ainsi que dans les cellules de Purkinje du cervelet [31], conduit à des déficits cognitifs variables. Depuis la description initiale de Duchenne en 1868, un déficit cognitif a été mis en évidence avec un QI moyen de 85 chez les patients et 30 p. 100 des patients présentant un QI inférieur à 70. Il existe une dissociation entre QI verbal et QI performance en faveur du QI performance, contrairement à ce qui pourrait être attendu (différentiel de 5 à 8 points) [11]. Cette diminution du QI n'est pas seulement due à un déficit éducationnel ou au déficit moteur car ce déficit cognitif n'est pas retrouvé dans d'autres dystrophies musculaires comme les sarcoglycanopathies. Des déficits plus spécifiques des performances verbales, la mémoire, la lecture et les mathématiques ont été mis en évidence [44]. Les difficultés spécifiques des apprentissages comme la dyslexie, la dyscalculie et la dysgraphie qui sont rencontrées plus fréquemment chez les patients DMD correspondent à des anomalies dans l'apprentissage de mécanismes d'automatisme où le cervelet pourrait jouer un rôle clé [44]. Il existe une prévalence plus élevée des troubles envahissants du développement chez les patients DMD avec une prévalence de 4/100 versus 1,6/1 000 dans la population générale. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype simple entre les délétions/duplications du gène de la dystrophine et l'incidence du retard mental chez les patients atteints de DMD. Cependant, la présence de délétions dans l'extrémité 3' du gène de la dystrophine avec la perte des isoformes distales de la dystrophine est associée à une incidence plus élevée de déficits cognitifs. Notamment, les isoformes Dp140 et Dp71 de la dystrophine, dont les premiers exons se situent respectivement au niveau des introns 45 et 63, sont particulièrement associées au retard mental [32]. Les études neuroradiologiques sont peu nombreuses : la densitométrie d'émission de protons (PET) de fluorodéoxyglucose (FDG) montre un hypométabolisme cérébelleux bilatéral. Un hypométabolisme au niveau des aires associatives a été retrouvé dans trois quarts des cas. L'IRM cérébrale réalisée au décours était normale dans tous les cas. Une autre étude de FDG-PET retrouve un hypométabolisme impliquant l'aire sensitivo-motrice, le néocortex temporal, le lobe temporal interne et le cervelet. Les auteurs relient ces données obtenues en PET au fait que ces structures sont particulièrement riches en dystrophine. L'analyse du métabolisme cérébral dans la DMD en spectroscopie de résonance magnétique de phosphore 31 (^{31}P) – cortex, lobes frontaux et parié-

taux – a mis en évidence une augmentation des ratios Pi/ATP, Pi/PME, Pi/PCr [28, 35].

La prise en charge pluridisciplinaire de ces patients paraît donc indispensable et reconnue par toutes les équipes (*Standart care for DMD*, *Treat NMD*). Elle a permis, en particulier grâce au suivi orthopédique, cardiaque et respiratoire, d'améliorer la survie des patients mais aussi leur qualité de vie [24]. Les équipes françaises assurent depuis 15-20 ans ce type de suivi pluridisciplinaire coordonné et de ce fait ont acquis une expérience dans la prise en charge des patients DMD, assurant une meilleure survie à long terme dans un état orthopédique, respiratoire, cardiaque et nutritionnel plus satisfaisant que les séries anciennes anglo-saxonnes ou les récentes publications qui se centrent sur le bénéfice des corticoïdes à court et moyen terme.

Formes particulières de dystrophinopathies

La *myopathie de Becker* se présente comme une myopathie des ceintures débutant à l'adolescence, touchant exclusivement les garçons avec un aspect pseudo-hypertrophique des masses musculaires, un déficit moteur proximal modéré, pas d'atteinte de la face et des muscles axiaux et des CK élevées. Sa fréquence est probablement sous-évaluée, aux environs de 1/20 000. L'évolution clinique est très variable avec une perte de la marche avant 50 ans dans 30 p. 100 des cas et peu d'atteinte des muscles respiratoires. La gravité de la pathologie est liée à l'existence d'une cardiomyopathie qui peut être précoce et sévère, indépendante de l'atteinte motrice, parfois même révélatrice de la maladie. Une greffe myocardique est parfois proposée lorsque l'atteinte myocardique est très sévère alors que la faiblesse musculaire reste modeste.

L'intolérance à l'effort avec accès de myolyse aiguë et myoglobinurie est une présentation pseudo-métabolique des dystrophinopathies qui est trompeuse. La persistance d'une élévation des CK en dehors des épisodes de myolyse aiguë et de crampes à l'effort sans déficit de la force musculaire doit faire évoquer ce diagnostic. La biopsie musculaire peut être normale, sans lésions dystrophiques, ainsi que l'immunohistochimie avec le marquage pour les anticorps de la dystrophine, mais le Western blot identifie un déficit quantitatif modéré de la dystrophine ou une protéine de poids moléculaire plus faible [32].

Quelques rares formes de *cardiomyopathies liées à l'X* sans atteinte musculaire squelettique sont liées au gène de la dystrophine. Il s'agit de mutations qui touchent la transcription ou l'épissage sans respect du cadre de lecture, siégeant uniquement dans des régions où s'exprime le transcrit cardiaque, c'est-à-dire dans la région 5' du gène, soit l'exon 1 soit l'intron 1. Des mutations avec respect du cadre de lecture ont aussi été rapportées dans les régions 49-51, 48-49, 45-48, 45-55, 48, 48-51, 48-53 avec présence dans le muscle cardiaque d'une expression diminuée de la dystrophine [32]. L'élévation asymptomatique isolée des CK a été rapportée dans une famille d'adultes mâles de façon exceptionnelle avec une mutation dans l'exon 48.

Le *syndrome des gènes contigus* ou *syndrome de MacLeod* concerne des garçons présentant une large délétion sur le chromosome X emportant le gène de la dystrophine mais aussi le gène codant la phosphoglycérol-kinase (DAX1), associant une myopathie et une insuffisance surrénalienne [4].

L'expression clinique chez les filles est rare. Les mères estimées transmettrices (deux tiers des cas environ) sont le plus souvent asymptomatiques. Le taux de néomutations est donc d'un tiers. Sur une série de 129 femmes transmettrices, 53 p. 100 ont des CK augmentées, 17 p. 100 un déficit de la force musculaire souvent asymétrique prédominant au niveau des ceintures, plus marqué après 33 ans [23]. Sur le plan cardiaque, la même équipe signale chez les femmes transmettrices asymptomatiques des anomalies en échographie cardiaque dans 36 p. 100 des cas et des cardiomyopathies dilatées identifiées dans 8 p. 100 des cas [23]. Par ailleurs, il existe des filles réellement symptomatiques du fait d'un mosaïcisme tissulaire ou d'une inactivation anormale du chromosome X (lyonisation) avec des symptomatologies douloureuses à l'effort ou de réelles dystrophies musculaires [37].

Essais thérapeutiques dans la DMD

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique de la DMD mais différents essais hormonaux, immunosuppresseurs et pharmacologiques ont été réalisés [22]. L'expérience des pays anglo-saxons a conduit à proposer une corticothérapie systématique au long cours à la dose de 0,75 mg/kg/j pour la prednisone ou 0,9 mg/kg/j pour le deflazacort assez précocement (> 6 ans). Le bénéfice principal invoqué est un gain sur l'âge de perte de marche de 2 ans en moyenne selon les équipes [30]. Le maintien des corticoïdes après la perte de marche dépend de l'expérience des équipes qui soulignent un bénéfice sur la fonction respiratoire, l'installation de la scoliose, et même, pour certains, beaucoup plus controversé, sur la cardiomyopathie. Les effets secondaires sont bien sûr surveillés au plus près mais inévitables : cataracte, ostéopénie, obésité, diabète et hypertension artérielle. D'autres essais pharmacologiques ont été proposés sans grand succès. La supplémentation orale par glutamine sur un temps court (10 jours) réduit la dégradation protéique mais aucun bénéfice évident sur la force musculaire n'a pu être montré par une supplémentation en glutamine ou créatine sur 6 mois dans un essai en double aveugle contre placebo [20].

La thérapie génique suscite de nombreuses recherches. Sweeney ayant identifié une réexpression de la dystrophine dans le muscle chez la souris *mdx* (qui a un codon stop) après perfusion de gentamycine, des essais ont été réalisés sans succès chez des patients DMD et BDM où aucune réexpression de la dystrophine n'a pu être authentifiée. Dans le même objectif, une molécule plus innovante, le PTC 124, a été développée. Elle est en cours d'étude dans la DMD et la mucoviscidose [46]. La restauration du cadre de lecture du gène de la dystrophine par saut d'exon a été tentée chez la souris *mdx* et le chien *golden retriever* muté avec une réexpression de la dystrophine dans le muscle de façon satisfaisante. Chez 4 patients DMD sélectionnés, l'injection intramusculaire d'un oligonucléotide anti-sens a permis in situ un

saut de l'exon 51 à 64 dans 97 p. 100 des fibres et une réexpression partielle de la dystrophine dans le muscle de 3 à 12 p. 100 [41]. Ces résultats encourageants permettent d'envisager des développements de cette technique une fois résolu le problème de la distribution générale de l'oligo-sens dans le muscle.

AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES DE L'ENFANT

Les autres dystrophies musculaires progressives de l'enfant sont beaucoup plus rares, voire exceptionnelles, mais leur diagnostic repose sur la même stratégie d'analyse de la biopsie musculaire (analyse des protéines par immunohistochimie et Western blot).

Les *sarcoglycanopathies* ont été identifiées dans les années 1995 même si l'entité de Duchenne fille, ou myopathie dite maghrébine, était connue. Il s'agit de dystrophie musculaire progressive de transmission récessive autosomique avec une évolution progressive assez proche de la DMD en termes d'atteinte fonctionnelle musculaire, mais l'atteinte cardiaque est plus tardive et inconstante et il n'existe pas d'atteinte cognitive. Le diagnostic repose sur l'absence d'une des protéines sarcoglycan à la biopsie musculaire. Certaines mutations sont plus fréquentes dans des populations données avec un effet fondateur pour les déficits en gammasarcoglycan : del521T dans la population maghrébine [25], chez les gitans et chez les basques [21, 40].

La myopathie facio-scapulo-humérale de Landouzy-Dejerine est connue depuis le début du XX^{e} siècle. Elle se caractérise par une atteinte asymétrique des muscles orbiculaires de la face (paupières et lèvre), des muscles scapulaires et péronéaux. L'âge de début est variable ainsi que l'évolutivité mais il existe des formes pédiatriques sévères avec perte de la marche avant 20 ans, surdité, rétinopathie et épilepsie myoclonique plus rarement [7, 36]. La biopsie musculaire est peu contributive car selon le muscle biopsé, elle peut être normale, inflammatoire ou dystrophique. Le diagnostic repose sur l'analyse en biologie moléculaire qui permet de retrouver un raccourcissement de l'extrémité télomérique du chromosome 4 particulièrement important dans les formes dites précoces infantiles. Ce raccourcissement télomérique, par un effet trans, agit probablement sur la transcription de différents gènes non identifiés portés par d'autres chromosomes expliquant ainsi la variabilité de la maladie.

D'autres dystrophies musculaires progressives de l'adulte peuvent avoir un début dans la deuxième décennie comme les déficits en calpaïne (myopathie des ceintures) [9, 38], les déficits en dysferline [33] avec une atteinte à prédominance distale, les déficits en cavéoline avec un phénomène de *rippling* très évocateur [43].

BIBLIOGRAPHIE

1. Allsop KG, Ziter FA. Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy. Arch Neurol, 1981, *38* : 406-411.
2. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest, 1997, *112 (4)* : 1024-1028.
3. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H et al. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy : review of the literature. Clin Rehabil, 2000, *14 (4)* : 343-359.
4. Barnett MH, Yang F, Iland H, Pollard JD. Unusual muscle pathology in McLeod syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, *69 (5)* : 655-657.
5. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC et al. Clinical investigation in Duchenne Dystrophy : Determination of the power of therapeutic trials based on natural history. Muscle Nerve, 1983, *6* : 91-103.
6. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC et al. Duchenne muscular dystrophy : patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology, 1989, *39* : 475-481.
7. Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. Arch Neurol, 1994, *51 (4)* : 387-394.
8. Chamberlain JS. ACE inhibitor bulks up muscle. Nat Med, 2007, *13 (2)* : 125-126.
9. Chae J, Minami N, Jin Y et al. Calpain 3 gene mutations : genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. Neuromuscul Disord, 2001, *11 (6-7)* : 547-555.
10. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD et al, Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy : a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J, 2008, *155 (6)* : 998-1005.
11. Cotton S, Vodaris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne Muscular Dystrophy. Full scale, verbal and performance intelligence quotients. Dev Med Child Neurol, 2001, *43 (7)* : 497-501.
12. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood : a descriptive epidemiological study from western Sweden. Neuromuscul Disord, 2000, *10* : 1-9.
13. Desguerre I, Christo C, Mayer M et al. Phenotypic heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy assessed by long-term follow-up : identification of indicators predicting future oucome. PlosOne, 2009, *4 (2)* : 5 february.
14. Duboc D, Meune C, Lerebours G et al. Effect of Perindopril on the onset and progression of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. J Am Coll Cardiol, 2005, *45* : 855-867.
15. Duboc D, Meune C, Pierre B et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy : 10 years' follow-up. Am Heart J, 2007, *154 (3)* : 596-602.
16. Eagle M, Bourke J, Bullock R et al. Managing Duchenne muscular dystrophy. The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. Neuromuscul Disord, 2007, *17* : 470-475.
17. Emery AEH, Muntoni F. Duchenne muscular dystrophy. Oxford, Oxford University Press, 2003.
18. Engel AG, Osawa C. Dystrophinopathies. *In* : AG Engel, C Franzini-Armstrong. Myology. New York, McGraw Hill, 2003 : 961-1020.
19. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD et al. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. Nature, 1990, *345 (6273)* : 315-319.
20. Escolar DM, Buyse G, Henricson E et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol, 2005, *58 (1)* : 151-155.
21. Eymard B, Romero NB, Leturcq F. Primary adhalinopathy (alpha-sarcoglycanopathy) : clinical, pathologic, and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. Neurology, 1997, *48 (5)* : 1227-1234.
22. Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. Trends Pharmacol Sci, 2001, *22 (9)* : 465-470.
23. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands : a cohort study. Lancet, 1999, *353 (9170)* : 2116-2119.
24. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001 : prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. Neuromuscul Disord, 2003, *13* : 804-812.

25. Kefi M, Amouri R, Driss A et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. Neuromuscul Disord, 2003, *13 (10)* : 779-787.
26. Kinali M, Robinson R, Manzur AY et al. Backache in a Duchenne boy. Neuromuscul Disordr, 2007, *17* : 346-348.
27. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell, 1988, *53 (2)* : 219-228.
28. Lee JS, Pfund Z, Juhász C et al. Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy : a pet study. Muscle Nerve, 2002, *26 (4)* : 506-512.
29. Mandel JL. Dystrophin. The gene and its product. Nature, 1989, *339 (6226)* : 584-586.
30. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev, 2008, *1*.
31. Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain Res Rev, 2000, *32 (1)* : 277-307.
32. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations : one gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet Neurol, 2003, *2* : 731-740.
33. Nguyen K, Bassez G, Bernard R. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies. Hum Mutat, 2005, *26 (2)* : 165.
34. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical and histopathological data. Trends across the clinical groups. J Med Genet, 1993, *30* : 728-736.
35. Rae C, Scott RB, Thompson CH et al. Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy : a 1H magnetic resonance and neuropsychological study. J Neurol Sci, 1998, *160 (2)* : 148-157.
36. Saito Y, Miyashita S, Yokoyama A. Facioscapulohumeral muscular dystrophy with severe mental retardation and epilepsy. Brain Dev, 2007, *29 (4)* : 231-233.
37. Sewry CA, Sansome A, Clerk A et al. Manifesting carriers of Xp21 muscular dystrophy, lack of correlation between dystrophin expression and clinical weakness. Neuromuscul Disord, 1993, *3 (2)* : 141-148.
38. Topaloglu H, Dinçer P, Richard I. Calpain-3 deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood. Neuropediatrics, 1997, *28 (4)* : 212-216.
39. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest, 2007, *131 (2)* : 368-375.
40. Trabelsi M, Kavian N, Daoud F et al. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies. Eur J Hum Genet, 2008, *16 (7)* : 793-803.
41. Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. N Engl J Med, 2007, *357 (26)* : 2677-2686.
42. Van Essen AJ, Verheij JBGM, Reefhuis J et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy : analysis of data from a Dutch survey and review of age-related events. Leyden Muscular Dystrophy, 2004.
43. Voermans NC, van Alfen N, Drost G et al. Thought ripples on muscle waves : recognition of rippling muscle disease. Neuropediatrics, 2008, *39 (2)* : 116-118.
44. Wicksell RK, Khilgren M, Melin L, Orvar EO. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne Muscular Dystrophy. Dev Med Child Neurol, 2004, *46* : 154-156.
45. Willig TN, Carlier L, Legrand M et al. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol, 1993, *35 (12)* : 1074-1082.
46. Wilton S. PTC124, nonsense mutations and Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord, 2007, *17 (9-10)* : 719-720.

DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES

B. ECHENNE et F. RIVIER

SITUATION DU SUJET

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un groupe hétérogène de myopathies d'origine génétique majoritairement autosomiques récessives. L'incidence de ce groupe de maladies est estimée de 4,5/10 000 à 8/100 000 [43], ce qui en fait malgré tout une des variantes les plus fréquentes des maladies neuromusculaires. On estime à plus de 20 les anomalies géniques impliquées dans les DMC ; on n'en connaît seulement 13 à l'heure actuelle [47].

La définition des DMC, telle qu'elle a été acceptée pendant 20 ans, reste toujours valable. Cette définition est anatomoclinique [12]. Classiquement, sur le plan clinique, il existe un syndrome myopathique qui débute dès les premiers mois de vie et l'analyse anatomopathologique du muscle squelettique retrouve en proportion variable : a) une variation marquée du calibre des fibres avec prédominance des fibres atrophiques ; b) la présence de fibres nécrotiques avec tendance à la régénération aux stades initiaux de la maladie, disparaissant en cours d'évolution ; c) une prolifération fibreuse intense et précoce, avec infiltration adipique moins marquée ; d) une absence théorique d'infiltrat inflammatoire, certaines formes pouvant cependant présenter des aspects très voisins du fait de l'intensité des phénomènes de résorption ; e) une absence d'anomalie structurale spécifique en microscopie électronique.

La restriction nouvelle, et elle est de taille, est que l'on peut avoir affaire à une DMC alors qu'il n'existe aucun critère morphologique musculaire de DMC, la biopsie pouvant rester très longtemps normale ou ne montrer que des anomalies morphologiques non spécifiques, voire trompeuses.

Même sur le plan clinique, l'approche diagnostique des DMC a été bouleversée, du fait de l'introduction des paramètres immunocytochimiques et biologiques moléculaires : il y a peu, on considérait ne pouvoir parler de DMC que s'il y avait un début des symptômes exprimés au cours des premiers mois de vie (hypotonie, faiblesse musculaire à prédominance axiale et rhizomélique, retard des acquisitions motrices, avec ou sans symptômes associés témoignant d'un dysfonctionnement du système nerveux central) avec souvent une élévation des créatine kinases (CK), et un aspect dystrophique à la biopsie du muscle, ce dernier paramètre étant incontournable. On a vu qu'il n'en est rien. De plus, les CK peuvent, selon les cas, rester toujours normales en cours d'évolution. Enfin cliniquement, tous les tableaux peuvent s'observer, depuis les formes anté- ou néonatales gravissimes jusqu'aux formes à révélation tardive, avec handicap moteur modéré, permettant une autonomie motrice tout au long de la vie.

Certaines formes en particulier peuvent se présenter sous l'aspect clinique de dystrophie des ceintures.

Actuellement, la définition anatomoclinique stricte des DMC, basée sur l'analyse histologique du muscle squelettique, tend à s'estomper au profit des données moléculaires [47]. Ces dernières permettent de distinguer quatre groupes de DMC :

1) *DMC par mutation d'une protéine de structure* de la membrane basale ou de la matrice extracellulaire des fibres musculaires squelettiques : déficit en mérosine (MDC1A), syndrome d'Ullrich par mutation du collagène VI (UCMD), déficit en intégrine alpha 7 ;

2) *DMC par mutation d'une glycosyltransférase de l'alpha-dystroglycane* ou *dystroglycanopathies* : maladie de Fukuyama (FCMD), *muscle eye brain syndrome* (MEB), syndrome de Walker-Warburg (WWS), MDC1C, MDC1D ;

3) *autres formes de DMC génétiquement caractérisées* : mutation du gène de la sélénoprotéine N1 (RSMD1), mutation du gène des lamines A/C (L-CMD) ;

4) *DMC en quête de gène*.

Par ordre de fréquence, les deux principales maladies sont la DMC par déficit en mérosine et le syndrome d'Ullrich.

La démarche diagnostique d'une DMC doit être extrêmement rigoureuse. La présence ou non de signes cliniques d'atteinte du système nerveux central, le taux des CK plasmatiques, l'analyse des protéines mérosine et alpha-dystroglycane à partir de la biopsie musculaire, représentent les premières étapes incontournables. L'intérêt de l'IRM cérébrale, de l'IRM musculaire et de la culture de fibroblastes est ensuite à discuter pour cibler l'enquête moléculaire qui permettra la confirmation du diagnostic et le conseil génétique.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES (Tableau 19-IV)

DMC par mutation d'une protéine de structure de la membrane basale ou de la matrice extracellulaire des fibres musculaires squelettiques

Les deux formes les plus fréquentes de DMC font partie de ce groupe : les DMC par déficit en mérosine (dites aussi « mérosine-négative »), et le syndrome d'Ullrich lié à des anomalies du collagène VI.

DMC par déficit en mérosine (ou mérosine-négative) (MDC1A)

Le déficit primaire en mérosine par mutation du gène *LAMA2* [codant la chaîne alpha 2 de la laminine-2 (ou mérosine) et de la laminine-4] représente environ 30 à 40 p. 100 des patients atteints de DMC. Il a été identifié initialement par Tomé et coll. [66], avec localisation en 6q2 et séquençage du gène intervenu peu après [29, 30]. Il s'agit d'une pathologie génétique autosomique récessive.

TABLEAU 19-IV. – Principales caractéristiques des DMC actuellement identifiées sur le plan génétique.

Type protéine mutée	*Nom*	*Abrév.*	*Hérédité*	*Gène(s)*	*Protéine(s)*	*Atteinte SNC*	*CK*
Protéines de la matrice extracellulaire	Déficit en mérosine	MDC1A	AR	*LAMA2*	Mérosine	Leucopathie (IRM)	+++
	Syndrome d'Ullrich	UCMD	AR/AD	*COL6A1 COL6A2 COL6A3*	Collagène VI	Non	n/+
	Déficit en intégrine α-7		AR	*ITGA7*	Intégrine α-7		n
Glycosyltransférases (Dystroglycanopathies)	DMC de Fukuyama	FCMD	AR	*FCMD*	Fukutine	Leucopathie Malformations	++ / +++
	Muscle-eye-brain disease	MEB	AR	*POMGnT1, POMT1, POMT2 FKRP, LARGE*	Glycosyltransférases FKRP, Large	Leucopathie Malformations	++ / +++
	Syndrome de Walker-Warburg	WWS	AR	*POMT1, POMT2, POMGnT1 FKRP, FCMD, LARGE*	Glycosyltransférases FKRP, Fukutine, Large	Leucopathie Malformations	++ / +++
	DMC de type 1C	MDC1C	AR	*FKRP*	*Fukutin related protein*	Non	+++
	DMC de type 1D	MDC1D	AR	*LARGE*	Large	Oui	++
Protéine du réticulum endoplasmique	*Rigid spine syndrome*	RSMD1	AR	*SEPN1*	Sélénoprotéine N1	Non	n/+
Protéine de l'enveloppe nucléaire	*LMNA-related CMD*	L-CMD	AD	*LMNA*	Lamines A/C	Non	+ / +++

CK : n = normal ; + = peu élevées ; +++ = très élevées.

Aspects cliniques

Le MDC1A s'exprime cliniquement très précocement chez l'enfant, dès la naissance ou les premiers mois de vie, par une hypotonie musculaire généralisée et une faiblesse musculaire. En période néonatale, on peut observer des difficultés d'alimentation et même une détresse respiratoire nécessitant une ventilation assistée. Il est rare de rencontrer des raideurs articulaires précoces ou un syndrome arthrogryposique. La faiblesse musculaire prédomine au niveau de la racine des membres, membres inférieurs surtout, et au niveau axial (*voir* Planche couleur, Figure 19-6). Il peut exister des troubles de la déglutition et une ophtalmoplégie partielle. Le handicap moteur est très sévère : le niveau d'autonomie motrice atteint ne dépasse pas celui de la station assise ; la station debout peut parfois être acquise, mais avec support ou appareillage. Le plus souvent, il n'y a aucune amélioration avec le temps, au contraire, la faiblesse musculaire progresse lentement après 6 ans environ, aggravée par les complications orthopédiques qui sont inéluctables : scoliose progressive, rétractions en flexion des hanches, des genoux, des coudes nécessitant une prise en charge orthopédique, médicale seulement si possible, mais parfois nécessairement chirurgicale du fait de la sévérité de la scoliose et de la bascule du bassin. Outre ces problèmes, on observe après des délais variables une insuffisance respiratoire lentement progressive, des difficultés d'alimentation souvent favorisées par la raideur nucale en extension, avec béance buccale et linguale, et troubles de l'articulé dentaire qui peuvent survenir précocement et nécessiter une prise en charge chirurgicale. L'hypotrophie staturopondérale est habituelle.

Sur le plan respiratoire, la constitution progressive d'un syndrome restrictif sévère, avec hypoventilation et désaturation nocturne, nécessite souvent la mise en place précoce (entre 5 et 10 ans) d'une ventilation non invasive (VNI) nocturne nasale ou au masque. Le risque de pneumopathie de déglutition est majeur, nécessitant la mise en place d'une nutrition par gastrostomie si les accidents respiratoires se répètent et si l'hypotrophie s'accentue. Par contre, l'atteinte cardiaque est rare, même si une proportion de patients présentent au-delà de 10 ans une hypocinésie ventriculaire gauche légère ou modérée [21, 62].

Il existe chez ces patients une atteinte très particulière du système nerveux central et périphérique, qui s'explique par la sommation de plusieurs facteurs : la laminine est normalement présente dans la membrane basale des capillaires de la barrière cérébroméningée, au niveau de la glie, et aussi de la membrane myélinique. Révélée dès la période des premiers scanners cérébraux sous forme d'une hypodensité de la substance blanche [14], elle est beaucoup mieux précisée par l'IRM cérébrale qui montre de façon constante, passé l'âge de 6 mois, un hypersignal étendu de la substance blanche cérébrale sur les séquences pondérées en T2 (*voir* Planche couleur, Figure 19-6). Ces anomalies sont diffuses, mais elles peuvent épargner la capsule interne et surtout le corps calleux, ou le cervelet [53]. Sur des séquences spin-écho, ces anomalies peuvent être mises en évidence dès la naissance [47]. À ce jour, il n'a jamais été retrouvé d'aspect normal de la substance blanche en IRM chez les sujets où le déficit en mérosine a été authentifié. La réalisation d'une IRM cérébrale avec séquences T2, FLAIR et spin-écho est donc une étape incontournable dans la démarche diagnostique d'une DMC. Chez un petit nombre de patients, outre les anomalies de la substance blanche, des anomalies cérébrales structurales ont pu être rapportées (patients pour lesquels une absence partielle ou totale de laminine a été démontrée) : elles consistent en une polymicrogyrie/agyrie occipitale, en une hypoplasie du pont et/ou du cervelet [53]. Cela correspond environ à 5 p. 100 des cas, et s'accompagne de déficience mentale (alors que le niveau cognitif et intellectuel des MDC1A est généralement normal, ou dans les normes faibles), et d'épilepsie. L'épilepsie, souvent peu active et facilement contrôlée par le traitement, est une complication fréquente des MDC1A, concernant jusqu'à 30 p. 100 des patients [21]. Les fonctions visuelles sont normales ; toutefois, les réponses aux potentiels évoqués visuels sont habituellement anormales [38]. De même, les enfants atteints de cette forme de DMC ont également une neuropathie démyélinisante dont la traduction est surtout trophique, et électrophysiologique [61].

De façon surprenante, étant donné le recul que nous avons désormais, aucune étude nécropsique de forme « pure » typique de MDC1A n'a été rapportée à notre connaissance, à l'exception d'une observation touchant une fillette pour laquelle il n'y avait à l'époque ni immunomarquage ni biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic ; mais ces études ont été pratiquées plus tard chez le frère qui a survécu au delà de 30 ans et qui avait le même tableau clinique : elles ont confirmé le diagnostic de MDC1A. Or il existait chez cette fillette une spongiose de la substance blanche, peu de démyélinisation, une astrogliose diffuse et une hyperangiogenèse cérébrale diffuse, sans aucun trouble de migration neuronale [16].

Aspects moléculaires

La laminine est une protéine abondante de la matrice extracellulaire. Elle est composée de l'association de 3 chaînes qui forment un hétérotrimère en forme de croix. Au niveau du muscle squelettique les deux formes principales de laminine sont la laminine-2 (ou mérosine) et la laminine-4, toutes deux composées par la chaîne alpha 2 codée par le gène *LAMA2*. Elles s'associent à la fois avec d'autres macromolécules de la matrice extracellulaire (collagène VI, agrine, etc.) mais également à 2 protéines transmembranaires (le dystroglycane et l'intégrine alpha 7 bêta 1).

Le gène *LAMA2* comporte 64 exons. Un grand nombre de mutations de types divers (codon-stop ou non-sens, par délétion, par épissage anormal, etc.) ont été décrites, intéressant n'importe quel point du gène, aboutissant à une absence totale ou partielle de laminine alpha 2 [1]. Les mutations affectant les domaines I et II (dont le rôle principal est l'assemblage de l'hétérotrimère) ou le domaine LG (domaine de liaison essentiel avec d'autres molécules, notamment l'alpha-dystroglycane) aboutissent au phénotype le plus sévère. Mais des corrélations génotype/phénotype très précises ne sont pas réalisables, car même en dehors des domaines cités ci-dessus, des

formes très sévères peuvent se voir, même si l'anomalie génique permet la synthèse d'une quantité non négligeable de protéine.

Diagnostic

Il est habituel d'observer dans la MDC1A une élévation marquée des CK en début d'évolution. Comme dans la plupart des maladies musculaires dites « primitives » du jeune enfant, l'électromyogramme n'a pas d'intérêt.

La biopsie musculaire, toujours indispensable, révèle dans tous les cas un aspect de muscle dystrophique d'emblée très marqué, dès la naissance, avec une inégalité du calibre des fibres liée à l'association de phénomènes de nécrose des myofibrilles avec des signes de régénération, et surtout à une fibrose endo- et périmysiale, l'adipose étant souvent moins marquée (*voir* Planche couleur, Figure 19-6). Il existe souvent des aspects pseudo-inflammatoires, liés aux phénomènes de nécrose et de résorption myofibrillaire pouvant entraîner des confusions avec d'autres affections musculaires (myosites inflammatoires, dysferlinopathies). L'étude immunocytochimique et en Western blot des protéines mérosine et alpha-dystroglycane est fondamentale. Techniquement, il est nécessaire d'avoir recours à plusieurs types d'anticorps dirigés contre les principales fractions de la laminine alpha 2, surtout si une expression résiduelle de la protéine est retrouvée au marquage [59]. En effet, lorsqu'il existe un déficit partiel en mérosine, il peut être difficile de distinguer, un déficit primitif d'une déficience partielle secondaire que l'on peut observer en cas de mutations touchant les glycosyltranférases affectant la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. En particulier, une expression anormale de la mérosine peut s'observer, à titre de perturbation secondaire, dans les dystroglycanopathies secondaires à des mutations du gène *FKRP* (*voir* plus loin). Chez les patients où il existe une absence totale de mérosine, c'est-à-dire dans les formes typiques, les plus fréquentes, on observe en règle une diminution marquée de l'alpha-dystroglycane, de la laminine bêta, et de l'intégrine alpha 7. Au contraire, les chaînes lourdes alpha 4 et 5 de la laminine sont surexprimées.

Dans les rares cas où il existe un déficit primitif partiel en mérosine, l'expression de la laminine alpha 2 est en partie préservée, et donne alors un phénotype plus modéré [64]. Cliniquement, on peut observer des formes atténuées de MDC1A (ce sont les seuls patients à pouvoir acquérir une marche autonome), ou surtout un phénotype de dystrophie des ceintures. C'est l'atteinte, toujours présente ici aussi, du système nerveux central révélée par l'imagerie, qui orientera le diagnostic. Curieusement, on observe fréquemment une épilepsie chez ces patients, ainsi qu'une réduction (modérée) des vitesses de conduction motrices au neurogramme. Les CK sont également augmentées. De plus, certains d'entre eux évoluent avec une aggravation qui les rapproche des formes où le déficit en laminine est complet.

La biopsie de peau peut également permettre le diagnostic. Il est possible de réaliser un marquage de la mérosine à la jonction dermo-hypodermique [60]. Cette approche diagnostique est surtout utile chez les patients qui présentent une amyotrophie marquée et où la biopsie musculaire peut s'avérer extrêmement difficile, voire impossible.

Dans tous les cas il faut s'attacher à confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'une double mutation homozygote ou hétérozygote du gène *LAMA2*.

Le diagnostic prénatal est possible, par la biologie moléculaire et par immunocytochimie du trophoblaste, où la laminine est exprimée [25, 49].

DMC de type Ullrich (UCMD)

Il s'agit très certainement de la forme la plus fréquente des DMC après les DMC mérosine-négatives [50, 51]. Le syndrome d'Ullrich est le plus souvent secondaire à une anomalie génétiquement déterminée du collagène VI (COL6). Trois gènes différents sont impliqués avec une transmission qui peut être autosomique dominante ou récessive. Actuellement on considère que les maladies musculaires liées à des mutations des gènes *COL6* forment un continuum clinique allant de la DMC d'Ullrich (UCMD), forme la plus sévère, à la myopathie de Bethlem, forme la plus bénigne.

Aspects cliniques

Cliniquement, ce type de DMC se révèle par une hypotonie néonatale et un retard marqué des acquisitions motrices, avec, dès les premières années, une cyphose, des rétractions articulaires proximales précoces, une tendance au torticolis, et à la luxation des hanches. Il existe très tôt et de façon prolongée une hyperlaxité articulaire distale, particulièrement évidente au niveau des interphalangiennes (*voir* Planche couleur, Figure 19-7), moins marquée au niveau du tarse où elle sera rapidement remplacée par un enraidissement progressif, avec une protrusion calcanéenne. L'hyperlaxité peut parfois manquer dans les formes très sévères.

Les rétractions et l'enraidissement progressif peuvent s'améliorer sous physiothérapie, mais la récurrence est la règle, pouvant affecter les articulations initialement anormalement hyperlaxes, même au niveau des doigts.

Le degré de handicap est variable, mais il s'agit d'une affection sévère et évolutive : certains enfants ne marcheront jamais, et si beaucoup acquièrent une marche difficile, plus ou moins autonome, parfois au-delà de l'âge de 4 ans, l'aggravation de la faiblesse musculaire et des rétractions est habituelle dès la fin de la 1re décennie et au cours de la 2e décennie de vie, avec perte de l'autonomie motrice [48].

Beaucoup de patients ont une dysmorphie faciale un peu particulière, avec un visage arrondi, un affaissement des paupières inférieures et des oreilles décollées.

Au niveau cutané, on observe de façon très caractéristique une hyperkératose associée à une folliculite superficielle, plus rarement une tendance aux chéloïdes, et une consistance molle des téguments de la paume et des plantes de pieds.

La scoliose, très souvent chirurgicale, est une complication habituelle, et une insuffisance respiratoire restrictive s'installe de façon quasi constante à la fin de la première ou au cours de la deuxième décennie de la vie [48].

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque ni du système nerveux central.

Aspects moléculaires

Sur le plan physiopathologique, cette DMC correspond aux conséquences d'une anomalie du collagène VI. Il s'agit d'une protéine de la matrice extracellulaire, formée de trois chaînes qui, en s'associant entre elles forment un réseau microfibrillaire qui interagit avec le réseau de fibronectine, les laminines, le biglycane et le collagène IV. Les trois chaînes du collagène VI sont codées par les gènes *COL6A1* et *COL6A2* sur le chromosome 21q22.3 et le gène *COL6A3* sur le chromosome 2q37.

On a pu vite observer que le phénotype clinique lié à des mutations des gènes codant le collagène VI était beaucoup plus polymorphe que constaté à l'origine : certains patients peuvent présenter des cyphoses congénitales, un torticolis congénital ou acquis, un tableau moins sévère initialement, mais l'aggravation secondaire et l'insuffisance respiratoire sont la règle, et des formes mineures n'ont pas été décrites jusqu'à présent [47]. Il existe enfin des cas indiscutables où l'hyperextensibilité distale est absente. Toutefois, les études de la peau en microscopie électronique ont montré qu'il existait chez ces patients des altérations morphologiques des fibres de collagène, voisines de celles observées dans les syndromes d'Ehlers-Danlos [32].

Diagnostic

Les CK plasmatiques sont généralement normales ou peu élevées.

La biopsie musculaire peut donner des résultats variables, avec des modifications modérées de type myopathique, non spécifiques, ou au contraire d'emblée des aspects dystrophiques très marqués, non spécifiques également, mais typiques de DMC. L'immunomarquage du collagène VI au niveau du muscle biopsié peut être un moyen diagnostique intéressant. Mais les images peuvent être normales ou les anomalies très difficiles à affirmer. La diminution du marquage prédomine au niveau des membranes basales, ou bien au niveau du derme à la biopsie de peau, associée le plus souvent à une rétention intracellulaire du collagène VI. La culture de fibroblastes est considérée actuellement comme le matériel biologique le plus performant pour analyser la sécrétion normale ou non du collagène VI et permettre une première étape de diagnostic [63].

Lorsque l'anomalie de sécrétion du collagène VI est confirmée il faut s'attacher à retrouver la ou les mutations sur un des gènes *COL6*, étape difficile car trois gènes sont impliqués et il s'agit généralement de mutations privées. D'autre part, si le syndrome d'Ullrich est considéré classiquement comme une pathologie autosomique récessive, des mutations dominantes de novo sont de plus en plus souvent rapportées [2, 22, 50]. C'est une notion importante sur le plan du conseil génétique, car des mutations récessives comme des mutations dominantes peuvent toutes deux donner lieu à des phénotypes Ullrich. La biologie moléculaire reste actuellement le moyen de diagnostic le plus fiable si l'immunomarquage du collagène VI du muscle n'est pas convaincant. Il a cependant été rapporté des cas de syndromes d'Ullrich avec absence de mutation des gènes *COL6*, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs dans la régulation de cette protéine.

L'imagerie musculaire par résonance magnétique peut révéler précocement des images très évocatrices que l'on peut également retrouver dans la myopathie de Bethlem (forme allélique du syndrome d'Ullrich liée aux gènes *COL6*). Il existe en effet une atteinte diffuse de tous les muscles latéraux et postérieurs des cuisses, alors que d'autres muscles comme ceux de la patte d'oie et le long adducteur sont respectés. Il existe en outre une image spécifique avec augmentation du signal à la périphérie des muscles anormaux, contrastant avec une préservation relative de la partie centrale des muscles, qu'il s'agisse des vastes, du gastrocnemius, et, plus bas, du soléaire [39] (*voir* Planche couleur, Figure 19-7). Les difficultés soulevées par le diagnostic au niveau moléculaire soulignent tout l'intérêt de cette exploration à visée diagnostique.

Il est des situations où un phénotype Ullrich peut être observé, et où d'autres affections musculaires sont en cause : le *rigid spine syndrome* (*voir* plus loin), au moins pendant un temps la myopathie de Bethlem, et surtout la myopathie congénitale à cores centraux (du fait de l'existence possible d'une hyperlaxité distale). En outre, Tétreault et coll. ont identifié plusieurs familles avec un phénotype Ullrich atténué, mais où l'immunomarquage et la biologie moléculaire excluent le diagnostic d'UCMD liée au *COL6* (*voir* plus loin) [65].

DMC par déficit en intégrine alpha 7

L'intégrine alpha 7, protéine transmembranaire, est un des récepteurs majeurs de la laminine-2 au niveau des myotubes et des myofibrilles matures. Son déficit primaire est responsable d'une variété exceptionnelle de DMC, avec seulement trois cas rapportés dans la littérature [27, 52]. Ces patients ont une forme modérée de myopathie congénitale, avec retard moteur, hypotonie et handicap modérés. La biopsie ne montre pas de signe dystrophique mais seulement une inégalité du calibre des fibres. La place nosologique de cette affection reste à préciser.

Ces DMC par atteinte de protéines de la membrane basale ou de la matrice extracellulaire permettent de souligner l'existence, connue de longue date, d'intrications possibles entre DMC, « myopathies » et maladies du tissu conjonctif ou des fibres élastiques [15]. Cela est valable pour la laminine, le collagène VI, l'intégrine alpha 7, mais aussi l'alpha-dystroglycane (*voir* ci-dessous), soulignant l'intérêt potentiel d'approfondir les recherches dans une voie (matrice extracellulaire et tissu conjonctivo-élastique) encore mal connue [69].

DMC par mutation d'une glycosyltransférase de l'alpha-dystroglycane

Un nouveau groupe de dystrophies musculaires : les dystroglycanopathies

L'alpha- et le bêta-dystroglycane sont des protéines fortement glycosylées codées par un même gène. Au niveau

du muscle squelettique, elles sont localisées respectivement au niveau de la membrane basale et au niveau du sarcolemme de la fibre musculaire. Elles jouent un rôle essentiel dans l'assemblage des différentes protéines de la membrane cellulaire (dystrophine et sarcoglycanes en particulier) et dans les liens avec la matrice extracellulaire via la mérosine. Les dystroglycanopathies actuellement connues constituent un groupe hétérogène de dystrophies musculaires autosomiques récessives ayant en commun une anomalie de glycosylation de l'alpha-dystroglycane identifiée par les études immunocytochimique et en Western blot du muscle biopsié [44], anomalie de glycosylation de l'alpha-dystroglycane secondaire à une mutation supposée ou prouvée d'une glycosyltransférase. Cela explique que le muscle ne soit pas seul concerné dans ce groupe de pathologies, mais aussi diverses structures où alpha- et bêta-dystroglycanes jouent un rôle essentiel, comme l'œil et le cerveau. De fait, le spectre phénotypique des dystroglycanopathies est très large. Il constitue un continuum clinique entre des DMC pratiquement pures (atteinte isolée du muscle squelettique), comme la DMC de type 1C (MDC1C), et les syndromes cérébro-musculaires caractérisés cliniquement il y a plusieurs décennies [23, 37, 41, 45, 46] : DMC de Fukuyama (FCMD), syndrome de Walker-Warburg (WWS), et *muscle-eye-brain disease* (MEB).

À ce jour, six protéines correspondant à des glycosyltransférases, supposées ou prouvées, ont été identifiées dont les mutations sont responsables de dystroglycanopathies : la Fukutine (gène *FCMD*) [33], la O-mannosyltransférase 1 (gène *POMT1*) [4], la O-mannosyltransférase 2 (gène *POMT2*) [68], la O-mannose bêta- 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase (gène *POMGnT1*) [72], la *Fukutin related protein* (gène *FKRP*) [6], la Large (gène *LARGE*) [34].

Initialement, on a pensé qu'à chaque type de mutation correspondait un syndrome cliniquement bien défini jusque là. Ainsi, des mutations du gène de la Fukutine ont été initialement retrouvées dans la DMC de Kukuyama [33] ; des mutations de *POMT1*, ou de *POMT2* dans des WWS [4, 68] ; des mutations de *POMGnT1* dans des MEB [72] ; des mutations du gène *FKRP* dans le MDC1C et du gène *LARGE* dans le MDC1D [6, 34].

Mais la mutation d'un même gène peut aboutir à des phénotypes cliniques très différents (*voir* Tableau 19-IV) [23, 37, 41, 45, 46]. Et c'est là tout l'aspect nouveau apporté par la biologie moléculaire à la connaissance des DMC. Ainsi le spectre des phénotypes avec mutation *POMT1* comprend le WWS, mais aussi le MEB, des DMC avec retard mental sans anomalie morphologique à l'IRM [41], et des dystrophies des ceintures (LGMD2K) avec début précoce et atteinte motrice sévère, retard mental mais sans anomalie oculaire ou cérébrale [3, 41]. La mutation *POMT2* peut s'observer en cas de MEB, de WWS, de LGMD avec retard mental, de DMC avec microcéphalie et retard mental mais sans anomalie oculaire [37, 41, 45]. Les mutations *POMGnT1*, initialement décrites dans le MEB, donnent surtout un WWS, mais parfois une LGMD sans déficit mental [45, 72]. Nous verrons plus loin le large spectre clinique des mutations du gène *Fukutine* et surtout du *FKRP* [5, 10, 23, 24, 37, 40, 45, 46, 70].

L'incidence respective de ces différentes affections dépend d'abord des zones géographiques en cause (par exemple, le Japon pour le FCMD, la Finlande pour le MEB syndrome). En Europe, une étude italienne récente constitue une référence solide [37]. Sur 81 cas de patients dont le phénotype est compatible avec une DMC de type dystroglycanopathie, 43 sont porteurs de mutations homozygotes ou doubles hétérozygotes : 21 p. 100 pour le *POMT1*, 11 p. 100 pour le *POMT2*, 10 p. 100 pour le *POMGnT1*, 9 p. 100 pour le *FKRP*, un cas de mutation du gène *Fukutine* et un cas de mutation du gène *LARGE*. L'expérience du groupe de Muntoni à Londres, à partir de 180 cas de dystroglycanopathies, permet de souligner le caractère inconstant de l'atteinte cérébrale, clinique ou en imagerie (44/180), alors que les autres cas ont uniquement un syndrome myopathique dont la sévérité va des formes sévères congénitales à des formes légères de dystrophie des ceintures [23, 45]. Dans cette étude, les mutations du gène *FKRP* sont les plus fréquentes (77 cas), avec 59 qui ont cliniquement une LGMD2I, 14 qui ont une DMC avec ou sans kystes cérébelleux, 2 un MEB syndrome et 2 un WWS. Le second gène muté, par ordre de fréquence, est *POMT1* (12 cas : 6 WWS, 1 DMC avec microcéphalie, 5 LGMD avec microcéphalie) ; puis *POMT2* (11 cas : 7 MEB, 1 DMC, 1 LGMD avec microcéphalie). La mutation *POMGnT1* a été identifiée chez 9 patients (6 WWS, 1 MEB, 2 LGMD). Des mutations du gène de la Fukutine ont été retrouvées dans 8 cas (2 WWS, 3 DMC sans atteinte cérébrale, et 3 LGMD sans atteinte cérébrale). Enfin la mutation *LARGE* a été retrouvée dans 3 cas (1 WWS, 1 MEB, 1 MDC1D).

Dans l'ensemble, l'identification d'un des six gènes connus peut se faire dans 30 à 64 p. 100 des cas, et chaque gène semble pouvoir être impliqué dans les différents tableaux cliniques [23, 37, 45]. Ce qui permet de souligner d'une part que beaucoup de cas restent encore de mécanisme génétique inexpliqué ; d'autre part qu'il n'existe surtout aucune corrélation génotype-phénotype, les aspects cliniques étant très polymorphes avec une hétérogénéité à la fois clinique et génétique [23, 37, 41, 45, 46]. En outre, le degré de déplétion en alpha-dystroglycane ne semble pas corrélé au degré de sévérité de la maladie [31].

DMC de Fukuyama (FCMD)

Décrite en 1960 par Yukio Fukuyama [20], elle est particulièrement fréquente au Japon, du fait de l'existence d'un gène fondateur dans ce pays, où elle constitue la variété la plus fréquente de dystrophie musculaire après la maladie de Duchenne.

Aspects cliniques

Il existe très précocement une faiblesse musculaire généralisée avec une hypotonie, un retard mental, une épilepsie très fréquente et des anomalies oculaires. Le début peut être anténatal, avec diminution des mouvements fœtaux, et souvent une détresse respiratoire néonatale, mais rarement un syndrome arthrogryposique. Malgré l'hypotonie et le retard moteur, une marche autonome ou avec support est le plus souvent acquise entre 2 et 8 ans. Une hypertrophie des mollets, des muscles des cuisses,

et même de la langue peut alors se voir. Mais la maladie est progressive, avec perte de l'autonomie motrice, et insuffisance respiratoire restrictive qui s'aggravent au cours de la deuxième décennie de vie. Il s'installe très tôt des rétractions et des raideurs articulaires progressives (hanches, coudes, genoux) avec une scoliose qui est habituelle à la perte de la marche (entre 8 et 10 ans). Il est des formes très sévères où même la station assise sans appui n'est pas acquise. Enfin et surtout, il existe une déficience mentale profonde, avec une absence complète de langage, ou un langage réduit à quelques mots. Il existe cependant des formes moins sévères, et certains patients parviennent à s'exprimer en courtes phrases simples, voire à lire ou à écrire ; mais ils sont l'exception. La plupart des cas présentent avant l'âge de 3 ans une épilepsie qui peut revêtir divers aspects électro-cliniques, allant des spasmes infantiles pharmacorésistants à des comitialités peu actives et facilement équilibrées. Une cardiomyopathie dilatée se constitue de façon quasi constante au cours de la 2e décennie. Enfin, environ la moitié des FCMD ont une atteinte oculaire dont la traduction clinique est extrêmement variable, allant de mouvements oculaires anormaux, d'un strabisme, d'une poursuite oculaire anormale, à une myopie sévère, une hypermétropie, ou une cataracte. Les aspects les plus sévères correspondent à des décollements rétiniens et à une microphtalmie.

Les anomalies cérébrales sont celles que l'on voit dans les autres formes d'alpha dystroglycanopathie : lissencéphalie de type II, avec polymicrogyrie-pachygyrie, ou à l'extrême, agyrie complète. La corticalisation cérébrale est désorganisée, avec des troubles de la migration neuronale, des ectopies neuronales extra-leptoméningées, des fusions inter-hémisphériques, parfois une hydrocéphalie obstructive. On peut retrouver des lésions kystiques cérébelleuses sous corticales, contenant des cellules granulaires et du tissu mésenchymateux. Il existe très fréquemment un retard de myélinisation qui tend à s'atténuer avec le temps, mais qui peut donner des images anormales de la substance blanche, avec hypersignal sur les séquences pondérées en T2, moins marquées et plus focalisées que dans les déficits en mérosine, anomalies qui s'atténuent avec le temps.

Aspects moléculaires

La DMC de Fukuyama est due à une mutation du gène de la Fukutine (FCMD) porté par le chromosome 9q31 [33]. Cette protéine présente des homologies de séquence avec les glycosyltransférases bactériennes, mais ses fonctions précises restent inconnues. Si l'aspect clinique habituel est un syndrome de Fukuyama, des mutations du gène de la Fukutine ont été rapportées dans des familles avec WWS [10, 45], ou dans des variantes de LGMD [24, 45].

Diagnostic

Les CK sont généralement élevées à très élevées.

Sur le plan morphologique musculaire il existe des signes dystrophiques souvent très marqués, mais non spécifiques. En immunocytochimie, on observe une perte complète d'alpha-dystroglycane et la plupart des protéines de membrane sont anormales (laminine alpha 2, complexes glycoprotéiques liés à la dystrophine) [28]. Les études en microcopie électronique ont pu montrer une perte d'ancrage du dystroglycane anormal avec la laminine-2, la neurexine et l'agrine, aboutissant à des ruptures de la membrane basale [42].

Au niveau du système nerveux central, il existe des signes témoignant d'une perturbation de la migration neuronale, à la fois radiaire et tangentielle [55].

L'analyse du gène de la Fukutine permet la confirmation moléculaire du diagnostic devant un tableau clinique compatible avec une FCMD.

Plus rarement, les fukutinopathies (myopathies liées au gène de la Fukutine) peuvent également s'observer en dehors du Japon. Le spectre clinique est alors beaucoup plus large comme nous l'avons vu, avec des phénotypes divers allant d'une hyper-CKémie isolée, à une forme sévère de DMC, montrant une variabilité phénotypique analogue à celle des myopathies liées au gène *FKRP* [45, 70].

DMC de type muscle-eye-brain (MEB)

C'est une forme de DMC caractérisée par l'importance de l'atteinte oculaire (myopie sévère, glaucome, hypoplasie rétinienne, anomalies de développement de la chambre antérieure de l'œil), une déficience mentale, et des anomalies structurales du système nerveux central (pachygyrie, hypoplasie du tronc, hypoplasie cérébelleuse), avec une DMC qui n'est pas toujours évoquée a priori devant un tableau d'encéphalopathie sévère où domine l'atteinte du SNC [56]. Les premiers cas ont été décrits en Finlande, mais la biologie moléculaire a permis de constater le caractère ubiquitaire de la maladie [37, 45].

Aspects cliniques

Le degré de sévérité de la maladie est variable [26, 56]. Le plus souvent, dès la période néonatale existent une hypotonie généralisée massive et un contact visuel anormal. Dans ces cas, les patients ne font que très peu de progrès, restent grabataires sans acquisition de tenue de tête ou de station assise, sans véritable contact visuel. Le décès est en général précoce. D'autres patients présentent des formes plus modérées, avec une myopie sévère mais une vision possible, mais leur niveau moteur ne dépasse pas la station assise sans appui. Enfin dans les formes les plus modérées, la marche peut être acquise, avec le handicap supplémentaire d'une spasticité et d'une ataxie, qui masquent la faiblesse musculaire ; la vision est préservée, et une communication orale limitée peut exister, le handicap intellectuel restant notable. Dans ces formes, l'épilepsie (de types divers) est très fréquente. La survie à long terme est analogue à celle des FCMD, 85 p. 100 des patients pouvant atteindre l'âge adulte. Enfin, il peut exister des cas très atypiques, comme celui rapporté par Haliloglu, où des symptômes autistiques étaient au premier plan de la clinique [26].

L'atteinte oculaire est une des caractéristiques de cette maladie ; elle est plus sévère que dans le FCMD : myopie sévère, dysplasie rétinienne, persistance du vitré primitif, glaucome, cataracte. Le décollement de la rétine est une complication fréquente en cours d'évolution. La mise en évidence de potentiels évoqués de très grande amplitude (> 50 microvolts) est typique mais non constante.

Les lésions cérébrales sont de degré variable et conditionnent le phénotype. Dans les formes les plus sévères, on retrouve des complexes polymicrogyrie/pachygyrie/agyrie, avec aspect pavimenteux (*cobblestone aspect*) de la surface cérébrale. On peut retrouver également une absence partielle de corps calleux, une hypoplasie des tractus pyramidaux, une hydrocéphalie obstructive nécessitant une dérivation. Les formes les plus légères sont marquées par une hypoplasie du rhombencéphale, une hypoplasie du vermis et des kystes cérébelleux. Ces anomalies de la fosse postérieure s'associent à un retard transitoire de myélinisation.

Aspects moléculaires

Le premier gène identifié responsable du MEB syndrome est le gène codant la glycosyltransférase O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase (*POMGnT1*), enzyme intervenant dans la glycosylation des dystroglycanes [72]. Divers types de mutations ont été identifiées. Des mutations des glycosyltransférases suivantes : *POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE* sont également responsables de MEB [37, 45].

Diagnostic

Les CK sont généralement nettement élevées.

La morphologie du muscle biopsié correspond à une DMC, avec, en immunocytochimie, une diminution marquée de l'alpha-dystroglycane. Il existe aussi une diminution secondaire de laminine-2 (mérosine).

Le diagnostic sera confirmé sur le plan moléculaire par l'analyse successive, si nécessaire, des 5 gènes, actuellement connus qui peuvent être impliqués dans le MEB syndrome (*POMT1*, *POMGnT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE*) [37, 45].

DMC de type Walker-Warbur (WWS)

Le WWS est la forme la plus grave des dystroglycanopathies, avec une espérance de vie qui ne dépasse pas 3 ans. Il est caractérisé par l'association d'une DMC et d'une lissencéphalie de type II avec dystrophie rétinienne.

Aspects cliniques

Sur le plan clinique, le tableau est très sévère : encéphalocèle et hydrocéphalie anténatale dans les formes les plus extrêmes. Ailleurs, lissencéphalie/pachygyrie avec hypoplasie pontocérébelleuse, parfois hydrocéphalie obstructive précoce associée à une hypotonie avec faiblesse musculaire diffuse dès la naissance (correspondant alors souvent à une quasi absence des tractus pyramidaux) [11]. Les troubles majeurs de déglutition obligent à une gastrostomie précoce.

Il existe une cécité liée à une anomalie de développement des chambres antérieure et postérieure de l'œil. Une microphtalmie uni- ou bilatérale est habituelle, avec des nerfs optiques hypoplasiques ou absents. Colobomes, décollement de rétine sont des complications habituelles. Les malformations de la chambre antérieure sont toujours présentes et diverses : cataracte, malformation ou hypoplasie de l'iris, glaucome.

Des anomalies des organes génitaux externes sont classiques chez le garçon. Des contractures articulaires et musculaires sont souvent présentes à la naissance ou s'extériorisent rapidement.

L'imagerie cérébrale révèle une absence complète ou quasi complète de giration, des anomalies de la substance blanche, avec absence complète ou partielle de corps calleux, une fusion partielle des hémisphères cérébraux. Le manteau cortical est très fin, avec ou sans dilatation des cavités ventriculaires. On observe constamment une atrophie du vermis et des hémisphères cérébelleux, la présence de kystes arachnoïdiens, dans la fosse postérieure notamment, et parfois des méningo- ou des encéphalocèles. Histologiquement, il existe une perte complète de la lamination corticale, et une distribution vasculaire anormale corticale et en superficie des hémisphères cérébraux.

Aspects moléculaires

Sur le plan de la biologie moléculaire, les mutations du gène *POMT1* ne touchent qu'une minorité de patients [4]. Les études récentes ont montré de façon insoupçonnée l'hétérogénéité génétique (on a pensé le contraire pendant des années). À ce jour, les 6 gènes impliqués dans les dystroglycanopathies sont susceptibles d'être à l'origine d'un WWS : *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP*, *FCMD*, *LARGE* [37, 45]. Ceux-ci, toutefois, ne sont impliqués que dans une minorité de cas. Le dénominateur commun de ces formes de DMC étant le déficit de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane, cela laisse supposer que d'autres gènes – à découvrir – sont impliqués dans les anomalies du métabolisme de l'alpha-dystroglycane.

Diagnostic

Les CK sont généralement nettement élevées.

Histologiquement, l'aspect est celui d'une DMC, avec, en immunocytochimie, une diminution de l'alpha-dystroglycane. Il faut souligner cependant, et ceci rend le diagnostic parfois très difficile devant un tableau d'encéphalopathie néonatale à l'évidence d'origine centrale, que les anomalies morphologiques du muscle peuvent n'être que très discrètes initialement, et les aspects dystrophiques ne devenir évidents qu'après un recul de plusieurs mois. D'où l'intérêt, valable pour toute pathologie musculaire à révélation très précoce, d'une biopsie musculaire décalée de plusieurs mois, voire au-delà de 1 an.

Le diagnostic sera confirmé sur le plan moléculaire par l'analyse successive, si nécessaire, des 6 gènes, actuellement connus qui peuvent être impliqués dans le MEB syndrome (*POMGnT1*, *POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *FCMD*, *LARGE*) [37, 45].

DMC de type 1C (MDC1C) et dystrophies musculaires liées au gène FKRP

Il s'agit apparemment de formes fréquentes chez les sujets caucasiens. Avec surtout un spectre clinique extrêmement large, alors que c'est le même gène *FKRP* qui est en cause. Les phénotypes cliniques vont des débuts in utero, comprenant le WWS, à des aspects de dystrophie des ceintures (LGMD2I).

Aspects cliniques

La forme « typique » de MDC1C a été décrite par Mercuri en 2000, avec un aspect clinique assez voisin des MDC1A. C'est une variété caractérisée par un déficit secondaire en mérosine, mais avec une intelligence et une imagerie cérébrale normales. Il existe dès la naissance ou dès les premiers mois une faiblesse musculaire et une hypotonie (sans arthrogrypose), avec ensuite un retard marqué des acquisitions motrices. Le maximum espéré est de pouvoir acquérir la station assise, ou de faire quelques pas avec appuis au cours de la première décennie de vie. L'installation d'une faiblesse respiratoire progressive avec insuffisance respiratoire restrictive sont des éléments constants au cours de la première ou deuxième décennie de vie. Une autre caractéristique, sur le plan sémiologique, est l'hypertrophie musculaire marquée au niveau des membres inférieurs, avec aussi souvent une hypertrophie linguale. L'atteinte scapulaire est nette, comme l'atteinte des muscles faciaux, qui sont d'autres éléments fréquemment rencontrés. Il existe une cardiomyopathie dilatée.

La MDC1C appartient au groupe des myopathies liées au gène *FKRP* (*FKRP-related myopathies*) dont le spectre clinique est certainement actuellement le plus large parmi les myopathies génétiquement caractérisées [5, 8, 23, 36, 37, 40, 45, 46]. Les formes les plus sévères de ce groupe comprennent des syndromes cérébro-musculaires (MEB, WWS), et des patients qui présentent un retard mental sévère, une hypoplasie pontocérébelleuse, des kystes cérébelleux, une pachygyrie frontale, des anomalies rétiniennes qui les rendent très proches des syndromes précédents [5, 40]. À l'opposé des mutations du gène *FKRP* sont responsables d'une dystrophie des ceintures (LGMD2I), se précisant dès l'enfance, ou plus tard, à l'adolescence ou à l'âge adulte [8]. L'autonomie motrice peut, dans ces cas, être préservée toute la vie. Il n'y a pas de déficience mentale, et l'IRM cérébrale est normale. Parmi ces patients, on peut distinguer un groupe « Duchenne-like », avec début précoce et perte de la marche vers 10 ans, et au contraire des formes légères moins invalidantes, avec une autonomie motrice préservée [36]. Plus de la moitié des LGMD2I sont porteurs de cardiomyopathie dilatée, sans rapport avec le degré de sévérité de l'atteinte musculaire squelettique. Une insuffisance respiratoire restrictive progressive touche le tiers des patients ayant un phénotype Duchenne-like, en général à partir de l'adolescence.

Aspects moléculaires

Le gène *FKRP* comprend 4 exons codant une protéine qui, comme la Fukutine, est liée à l'appareil de Golgi. On suppose qu'elle appartient à la famille des phosphoglucotransférases. La plus fréquente des mutations du gène *FKRP* (c.826C>A, p.L276I) se traduit par la forme LGMD2I mais il existe une très grande variabilité intrafamiliale, suggérant l'intervention d'autres facteurs que nous ne connaissons pas encore.

Diagnostic

Les CK sont toujours nettement élevées.

La biopsie musculaire montre un muscle très dystrophique avec à l'analyse immunocytochimique un marquage constamment anormal de l'alpha-dystroglycane. Pour certains auteurs il semble exister une corrélation entre cet immunomarquage et le phénotype clinique : la déplétion en alpha-dystroglycane est majeure dans les formes MDC1C, modérée dans les formes LGMD2I, et le marquage est subnormal dans les formes les plus légères de LGMD2I [9].

Le gène *FKRP* est de petite taille ce qui rend relativement facile son analyse en biologie moléculaire. Devant un tableau clinique et/ou anatomoclinique compatible avec une myopathie liée à ce gène son analyse est bien entendu indispensable au diagnostic.

DMC de type 1D (MDC1D)

On connaît un seul cas humain de cette pathologie bien connue chez la souris myodystrophique *myd* (celle-ci est porteuse d'une mutation dite « LARGE » codant une glycosyltransférase). Cette patiente avait une déficience mentale sévère, des anomalies de la substance blanche cérébrale associées à des anomalies de la structure corticale, avec un tableau musculaire peu sévère. Outre l'aspect de DMC, la biopsie musculaire a révélé une diminution de marquage de l'alpha-dystroglycane. Mais on ne connaît pas bien le mécanisme physiopathologique de cette affection [34]. Comme on l'a vu précédemment, des mutations du gène *LARGE* ont également été retrouvées chez des patients WWS et MEB [45].

Autres formes de DMC génétiquement caractérisées

DMC par mutation du gène SEPN1 (RSMD1)

Elles comportent un déficit en sélénoprotéine N1, une protéine du réticulum endoplasmique dont la fonction n'est pas connue à l'heure actuelle. On les désigne sous le terme de DMC avec rigidité rachidienne (RSMD1, *rigid spine muscular dystrophy* de type 1) [13], ou encore sélénopathies par atteinte du gène *SEPN1*. Il s'agit d'une pathologie génétique autosomique récessive.

Aspects cliniques

Sur le plan clinique, la maladie s'exprime au cours de la première année de vie par une hypotonie axiale et une faiblesse musculaire qui n'empêchent pas des acquisitions motrices normales, ou légèrement décalées. Il n'y a pas de contractures articulaires à ce stade. Il apparaît au cours de la première décennie de vie une faiblesse musculaire modérée au niveau des racines des membres, une raideur des triceps, puis un enraidissement rachidien progressif qui ne compromettent pas initialement l'autonomie motrice. Il s'installe lentement une amyotrophie diffuse. Deux signes vont progressivement dominer le tableau clinique : l'hypotrophie thoracique et les troubles de la statique rachidienne (*voir* Planche couleur, Figure 19-8) [57].

Un enraidissement rachidien progressif, entre 3 et 12 ans, avec contracture des muscles extenseurs paraspinaux, est l'élément le plus spectaculaire. Il s'y associe une hyperlordose lombaire avec scoliose latérale, une bascule du bassin, un enraidissement du rachis cervi-

cal, précoce et évolutif, tendant à fixer la tête en hyperextension (*voir* Planche couleur, Figure 19-8). Dans de rares cas, cette rigidité proximale peut manquer, mais la faiblesse musculaire axiale est toujours présente. Des contractures apparaissent, volontiers limitées aux coudes, ou à l'articulation temporo-maxillaire, avec une limitation de l'ouverture buccale et des troubles de l'articulé dentaire gênant l'alimentation, la déglutition et la parole. Elles peuvent toucher les interphalangiennes.

Constamment, au fil du temps, s'installe une insuffisance respiratoire restrictive, avec un thorax cylindrique, hypotrophique et peu mobile, aggravée par une hypocontractilité diaphragmatique. La tolérance de cette insuffisance respiratoire est toutefois variable : certains enfants nécessitent une assistance respiratoire dès l'âge de 2 ans, alors que d'autres restent autonomes à l'âge adulte malgré des capacités respiratoires limitées.

Diagnostic

Les CK sont normales ou légèrement élevées.

L'IRM musculaire retrouve un pattern spécifique, qui est l'inverse de ce que l'on observe dans la DMC d'Ullrich : les muscles postéro-latéraux de cuisse sont peu ou pas affectés, tandis que le sartorius, toujours épargné dans la DMC d'Ullrich, est ici précocement anormal (*voir* Planche couleur, Figure 19-8) [39].

Les résultats de la biopsie musculaire ne sont pas toujours en faveur d'une maladie musculaire primitive, a fortiori d'une dystrophie ; certains patients, biopsiés de façon itérative sur 20 ans, ont eu initialement des aspects morphologiques normaux, et seulement beaucoup plus tard, un aspect dystrophique. Ailleurs, l'aspect est trompeur : aspect de multi-minicores, « *minimal changes myopathy* », prédominance et hypotrophie des fibres de type I. C'est surtout au niveau des muscles paraspinaux que peuvent s'observer des lésions dystrophiques avec fibrose endo- et périmysiale très marquée.

Il est essentiel de souligner qu'une grande proportion de patients atteints de *multi-minicore disease* a un phénotype superposable à celui des RSMD1. Ce qui n'est pas étonnant puisque la forme classique de *multi-minicore disease* est liée au même gène *SEPN1* [19]. Le spectre phénotypique des sélénopathies s'est d'ailleurs encore élargi avec des mutations de ce gène identifiées dans la myopathie avec corps de Mallory [18], ou dans certaines myopathies avec disproportion du calibre des fibres [57].

Dans l'ensemble, le phénotype clinique est assez homogène, dominé par l'atteinte respiratoire progressive au cours de la deuxième décennie de vie. Mais compte tenu du morphotype très variable du muscle, c'est fondamentalement sur l'étude en biologie moléculaire du gène *SEPN1* que repose le diagnostic [57].

DMC par mutation du gène LMNA (L-CMD)

Une des plus importantes informations récentes qui élargit encore le spectre des DMC a été rapportée en 2008, avec identification d'une forme secondaire à des mutations hétérozygotes de novo du gène des lamines A/C (*LMNA*), appelée *LMNA-related CMD* (L-CMD) [54].

Aspects cliniques

À propos d'une série de 15 patients, les auteurs définissent un phénotype assez original qui comporte : un début précoce avec hypotonie et retard moteur, avec dans quelques cas un « *dropped head syndrome* » (chute de la tête vers l'avant). Il y a une faiblesse musculaire axiale nettement prédominante, notamment au niveau cervical ; l'atteinte des membres est proximale aux membres supérieurs, distale aux membres inférieurs. Des contractures apparaissent plus tard, essentiellement au niveau des membres inférieurs ; pied talus et enraidissement rachidien sont précoces. L'évolution se fait vers une accentuation des rétractions, des troubles de la statique rachidienne, et l'insuffisance respiratoire. Des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir.

Diagnostic

Les CK sont élevées de façon variable (3 à 12 fois la normale).

À l'analyse histologique, le muscle squelettique est dystrophique 9 fois sur 15, mais ne montre ailleurs que des modifications minimes et non spécifiques. Une atrophie marquée des fibres I est habituelle.

Tous ces patients ont une mutation hétérozygote de novo du gène *LMNA*, c'est-à-dire du gène des lamines A/C, dont on sait que les mutations peuvent donner des tableaux cliniques extrêmement divers (dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss EDMD2 et EDMD3, dystrophie des ceintures LGMD1B, cardiomyopathie CMD1A, neuropathie CMT2B1, syndromes lipodystrophiques, syndromes de vieillissement accéléré) [71].

Dans tous les cas publiés de DMC liée au gène *LMNA* (L-CMD), la mutation est dominante. Il a été récemment rapporté une famille avec deux enfants touchés par une L-CMD secondaire a une mutation dominante transmisse par mosaïcisme germinal. La récidive dans une même fratrie avec des parents indemnes, associée à une consanguinité familiale, orientait à tort vers une transmission récessive [35].

DMC en quête de gène

Malgré une enquête étiologique approfondie, il n'est pas rare que des DMC restent inexpliquées sur le plan moléculaire. En particulier les cas de DMC clairement définis sur le plan anatomoclinique mais où la mérosine et l'alpha-dystroglycane sont normaux continuent à poser en pratique des problèmes qui restent non résolus. Sans qu'il soit possible d'en préciser l'incidence exacte, la plupart des équipes restant très discrètes à ce sujet, on peut estimer approximativement que 20 à 30 p. 100 des DMC dites « mérosine-positives » restent des affections non classées car de mécanisme inconnu.

Au fil des ans cependant, des découvertes basées sur la biologie moléculaire permettent d'avancer. Nous citerons à titre d'exemple :

– la famille de Sellick et coll., où une liaison avec le chromosome 4p16.3 a pu être mise en évidence [58]. Cliniquement, ces cas se traduisent par une hypotonie et un retard moteur, avec faiblesse musculaire et contractures précoces. Mais si, dans une famille, la liaison a pu être

démontrée, cela n'a pas été le cas pour 4 autres familles présentant un phénotype identique ;

– une forme particulière de DMC mérosine-positive a été rapportée chez 14 Canadiens-Français issus de 11 familles, avec liaison au chromosome 3p23-21 [65] : tous les patients ont une faiblesse musculaire, des contractures articulaires proximales contrastant avec une hyperextensibilité articulaire distale. Le muscle est dystrophique, mais le collagène VI ainsi que les gènes impliqués dans la maladie d'Ullrich ont été retrouvés normaux. La localisation géographique de ces cas suggère un effet de gène fondateur (sud-ouest du Québec).

Certaines DMC cliniquement compatibles avec des formes génétiquement connues restent non caractérisées sur le plan moléculaire :

– DMC de type Ullrich mais sans anomalie du collagène VI ;

– syndrome de la colonne raide (*rigid spine syndrome*) sans mutation du gène *SENP1* ;

– syndrome de Walker-Warburg sans mutation touchant les glycosyltransférases ;

– DMC avec déplétion en alpha-dystroglycane, mais sans mutation des gènes connus impliqués dans les processus de glycosylation. Un de ces variants a été localisé en 1q42, mais le gène n'est pas encore identifié. Le sigle MDC1B a été donné à cette forme particulière de DMC qui partage avec la MDC1C un phénotype hypertrophique mais avec une évolution moins sévère. Seulement deux familles ont été rapportées [7].

Il existe un dernier groupe de patients dont les caractéristiques cliniques sont suffisamment reproductibles pour penser qu'il s'agit d'entités autonomes, mais pour lesquelles ni l'immunocytochimie, ni la biologie moléculaire n'ont apporté confirmation de leur identité (DMC avec atrophie ou hypoplasie cérébelleuse, DMC avec neuropathie périphérique) [17].

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La complexité des maladies en cause, leur diversité, imposent une démarche diagnostique rigoureuse. La connaissance des différents signes d'appel, des particularités cliniques propres à certaines formes de DMC sont incontournables pour orienter les explorations pertinentes qui permettront non seulement de confirmer le diagnostic de DMC mais d'en préciser le type et l'origine moléculaire.

Signes d'appel

Classiquement les premiers signes sont manifestes avant un an. Trois groupes de symptômes peuvent être révélateurs d'une DMC : un syndrome myopathique, des troubles orthopédiques, des signes d'atteinte du système nerveux central. Il est fréquent que ces différents symptômes soient associés entre eux, mais souvent c'est un groupe de signes qui va être au devant de la scène, du moins au début.

Syndrome myopathique

Chez un jeune nourrisson, le signe cardinal du syndrome myopathique est l'hypotonie. Elle s'accompagne d'une faiblesse musculaire responsable d'un décalage dans les acquisitions posturales et l'autonomie motrice. Les muscles fléchisseurs du cou et du tronc sont particulièrement touchés. Les muscles respiratoires sont le plus souvent atteints et la maladie peut se révéler par des manifestations respiratoires chroniques (infections bronchiques ou broncho-pulmonaires à répétition, encombrement respiratoire chronique) ou aiguës (détresse respiratoire). Les muscles de la sphère bucco-faciale peuvent également être intéressés. Leur atteinte est responsable de troubles de la succion-mastication-déglutition souvent associés à un reflux gastro-œsophagien.

Troubles orthopédiques

Ils sont directement la conséquence du syndrome myopathique mais peuvent être au premier plan en particulier dans le cas d'un syndrome d'immobilisme fœtal (arthrogrypose). Les rétractions musculaires responsables de limitation des amplitudes articulaires peuvent en effet être très précoces, voire anténatales (pieds varus équin ; flexums de hanches, de genoux, de coudes, etc.). Les troubles de la statique rachidienne sont rarement révélateurs d'une DMC chez le jeune nourrisson, mais ils sont souvent associés ou compliquent le tableau clinique initial (hyperlordose, cyphose puis scoliose). La luxation de hanche est une complication classique des DMC, elle doit être recherchée dès le début de la maladie.

Signes d'atteinte du système nerveux central

Paradoxalement, et c'est un piège, les DMC peuvent se révéler par des signes centraux allant d'un retard psychomoteur (retard moteur et de l'éveil) à une encéphalopathie sévère. Des troubles ophtalmologiques peuvent accompagner le tableau clinique ainsi qu'une épilepsie. En général ce type de manifestation clinique n'oriente pas immédiatement, et c'est normal, vers une DMC.

Examen clinique

Quel que soit le type de DMC et les signes d'appel qui conduisent à la consultation, il existe de manière pratiquement constante chez ces enfants une faiblesse marquée des muscles fléchisseurs du cou et du tronc qu'il faudra systématiquement rechercher. L'épreuve du tiré-assis est particulièrement utile pour cela. L'absence de faiblesse de ces groupes musculaires rend le diagnostic de DMC peu vraisemblable. Cette atteinte de la musculature axiale s'intègre le plus souvent dans une atteinte musculaire diffuse qu'il faudra caractériser au mieux (atteinte proximale et/ou distale des membres, atteinte des muscles du visage, etc.).

Il est important ensuite de conduire l'examen clinique à la recherche de signes permettant de préciser s'il existe une atteinte centrale ou bien si le tableau est exclusivement en faveur d'une atteinte périphérique.

L'existence de signes cliniques particuliers peut orienter vers un type de DMC spécifique. Par exemple l'existence d'une hyperlaxité ligamentaire marquée, en particulier distale, oriente vers une DMC d'Ullrich (UCMD). Très souvent les jeunes nourrissons qui pré-

sentent cette forme de DMC sont considérés comme des syndromes d'Ehlers-Danlos, ce qui souligne bien ce trait clinique dominant. L'existence d'une amyotrophie souvent très précoce est constante dans les DMC par déficit en mérosine (MDC1A). À l'inverse, il est souvent observé une hypertrophie musculaire relative en particulier des mollets dans les dystroglycanopathies [67]. Les rétractions responsables de limitation des amplitudes articulaires sont constantes et souvent précoces dans la MDC1A, elles apparaissent plus tardivement et sont centrifuges (axiales puis articulations proximales puis distales des membres) dans l'UCMD, elles sont fréquentes dans les dystroglycanopathies, et limitées au rachis surtout cervico-thoracique dans le RSMD1.

Explorations

L'*électromyogramme* n'a pas d'intérêt dans les DMC en dehors du diagnostic différentiel avec les amyotrophies spinales, mais dans ce cas la biologie moléculaire est plus informative, en particulier chez le jeune enfant.

Le *dosage des CK plasmatiques* est indispensable devant les différents signes d'appel cités plus haut. Leur élévation franche (plus de 4 fois la normale) chez un nourrisson qui présente des signes cliniques (périphériques et/ou centraux) compatibles avec une DMC est un élément supplémentaire qui oriente vers ce diagnostic. Une hyperCKèmie jusqu'à 1000 UI/l peu également se rencontrer dans les amyotrophies spinales. La normalité ou une élévation modérée (moins de 4 fois la normale) n'exclut pas une DMC. En fonction du taux de CK l'orientation vers un type de DMC ou un autre sera différente.

Lorsque les CK sont franchement élevées (plus de 4 fois la normale) la *biopsie musculaire* est indispensable. L'analyse histomorphologique permettra de confirmer le diagnostic de DMC. Surtout les analyses complémentaires par immunocytochimie et Western blot permettront de déterminer s'il existe un déficit en mérosine et/ou en alpha-dystroglycane. Il s'agit là d'un résultat capital pour le diagnostic du type de DMC et la poursuite de l'enquête moléculaire ciblée.

L'élévation franche des CK doit également conduire dans un contexte clinique de DMC à la réalisation d'une *IRM cérébrale*. En effet, les DMC où il existe une élévation nette des CK sont principalement les DMC par déficit en mérosine (MDC1A) et les dystroglycanopathies. Comme on l'a vu précédemment dans la MDC1A, il existe une atteinte constante et le plus souvent isolée de la substance blanche cérébrale très visible sur les séquences FLAIR et T2. Dans les dystroglycanopathies, il existe un continuum entre l'absence d'atteinte visible à l'IRM et une leucopathie et/ou des malformations cérébrales plus ou moins sévères.

Si les CK sont normales ou peu élevées, avant d'envisager la réalisation d'une biopsie musculaire, il est préférable de réaliser une *IRM des masses musculaires* des membres inférieurs et para-rachidiennes. En effet les deux principales DMC où les CK sont normales ou peu élevées correspondent à la maladie d'Ullrich d'une part et à la RSMD1 par mutation de la sélénoprotéine N1 d'autre part. Or dans ces deux types particuliers de DMC l'analyse histologique est peu spécifique voir trompeuse. Surtout il existe, pour chacune de ces DMC, un pattern particulier d'atteinte des masses musculaires sur l'IRM qui va permettre ensuite de cibler l'enquête moléculaire [39].

Devant un tableau clinique et d'IRM musculaire compatible avec une DMC d'Ullrich, il est nécessaire de réaliser une *biopsie de peau* pour analyser la sécrétion de collagène VI à partir d'une culture de fibroblastes. La diminution de sécrétion du collagène VI est plus facile à évaluer à partir de ce matériel cellulaire que de la biopsie musculaire.

La réalisation d'un *bilan cardiologique* doit être systématique dans une DMC. L'existence d'une cardiomyopathie oriente avant tout vers une dystroglycanopathie ou une laminopathie (DMC par mutation du gène *LMNA*).

Stratégie diagnostique (Figure 19-9)

Dans le contexte du diagnostic d'une DMC, on peut schématiquement définir trois grandes situations en fonction de seulement deux paramètres simples : l'existence ou non de signes cliniques d'atteinte du système nerveux central et le taux des CK.

Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK normales ou peu élevées

Deux principaux diagnostics sont à envisager : la DMC d'Ullrich (UCMD) et la RSMD1. Dans les deux cas il peut y avoir un enraidissement du rachis (*rigid spine*) mais l'hyperlaxité distale contrastant avec les rétractions progressives d'évolution centrifuge au niveau des principales articulations des membres peut permettre une orientation clinique vers une UCMD. La possibilité d'une DMC par mutation du gène *LMNA* doit également être envisagée.

L'IRM musculaire est particulièrement intéressante dans cette situation. La nécessité d'une biopsie musculaire, d'une biopsie de peau sera ensuite discutée avant de cibler l'enquête moléculaire.

Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le premier diagnostic à évoquer est une DMC par déficit en mérosine. Une dystroglycanopathie est également possible. La biopsie musculaire est indispensable pour analyser en particulier la mérosine et l'alpha-dystroglycane. L'enquête moléculaire ciblée se poursuivra en fonction de ce résultat.

L'IRM cérébrale est nécessaire malgré l'absence de signe clinique d'atteinte centrale à la recherche d'une leucopathie et/ou de malformations (notamment corticales) qui peuvent être asymptomatiques cliniquement, en particulier chez le nourrisson.

Présence de signes cliniques d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le diagnostic le plus vraisemblable est une dystroglycanopathies. Dans certains cas la MDC1A peut également comporter des signes cliniques d'atteinte centrale

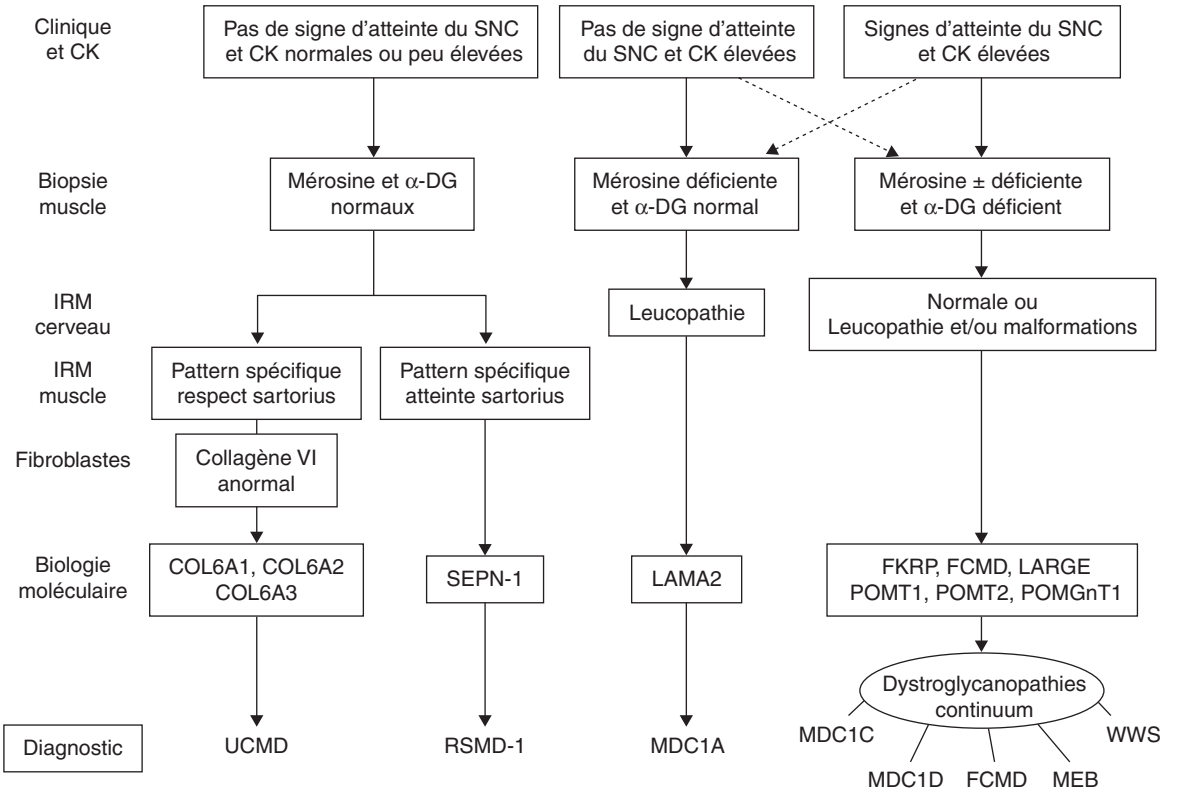


FIGURE 19-9. – Arbre décisionnel diagnostique dans les DMC (α-DG = alpha-dystroglycane).

(troubles cognitifs, épilepsie). Comme dans la situation précédente l'analyse de la mérosine et surtout de l'alpha-dystroglycane à partir de la biopsie musculaire est déterminante. L'IRM cérébrale est également particulièrement importante dans cette situation.

Si l'analyse de la biopsie musculaire oriente vers une dystroglycanopathie, il faudra envisager l'étude successive des 6 gènes impliqués dans ce groupe de DMC. Cela en fonction des données cliniques et de l'IRM cérébrale qui peuvent permettre de cibler le gène qu'il est le plus opportun d'analyser en premier lieu [23, 37, 41, 45, 46].

Il faut bien garder en mémoire que la démarche diagnostique présentée ici ne permet pas dans tous les cas d'aboutir à un diagnostic moléculaire précis. La poursuite de programmes de recherche multicentriques reste indispensable pour améliorer le diagnostic de ces maladies musculaires rares, et par conséquence le conseil génétique et leur prise en charge [45].

CONCLUSION

Pendant longtemps, la classification des DMC a reposé sur l'analyse des corrélations cliniques et anatomopathologiques. Ces étapes restent incontournables. Mais l'apport de l'imagerie musculaire par IRM, et surtout l'immunocytochimie musculaire et la biologie moléculaire ont complètement bouleversé l'approche diagnostique de ce groupe de maladies. On sait maintenant qu'à une mutation donnée peuvent correspondre des phénotypes cliniques complètement différents et que même l'histologie musculaire ne suffit plus, des aspects morphologiques très divers pouvant correspondre à la même affection.

La génétique est devenue l'étape incontournable de tout diagnostic de maladie musculaire… Cela n'empêche pas qu'au préalable, connaissant les pièges tendus par la clinique et l'anatomopathologie du muscle, il faille avoir obligatoirement tissé un fil conducteur, basé sur les données classiques, qui permettra d'aller vers le ou les gènes susceptibles d'être en cause.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAMAND V, GUICHENEY P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM 156225, LAMA2 gene coding for alpha 2 chain of laminin). Eur J Hum Genet, 2002, *10* : 91-94.
2. BAKER NL, MORGELIN M, PEAT R et al. Dominant collagen VI mutations are a common cause of Ullrich congenital muscular dystrophy. Hum Mol Genet, 2005, *14* : 279-293.
3. BALCI B, UYANIK G, DINCER P et al. 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, 2005, *15* : 271-275.

4. Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. Am J Hum Genet, 2002, *71* : 1033-1043.
5. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C et al. Mutations in the FKRP gene can cause Muscle-Eye-Brain disease and Walker-Warburg syndrome. J Med Genet, 2004, *41* : 61-66.
6. Brockington M, Blake DJ, Prandini P et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. Am J Hum Genet, 2001, *69* : 1198-1209.
7. Brockington M, Sewry CA, Herrmann R et al. Assignment of a form of congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency to chromosome 1q42. Am J Hum Genet, 2000, *66* : 428-435.
8. Brockington M, Yuva Y, Prandini P et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. Hum Mol Genet, 2001, *10* : 2851-2859.
9. Brown SC, Torelli S, Brockington M et al. Abnormalities in alpha-dystroglycan expression in MDC1C and LGMD2I muscular dystrophies. Am J Pathol, 2004, *164* : 727-737.
10. de Bernabé DB, van Bokhoven H, van Beusekom E et al. A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. J Med Genet, 2003, *40* : 845-848.
11. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D et al. Diagnostic criteria for Walker Warburg syndrome. Am J Med Genet, 1989, *32* : 195-121.
12. Dubowitz V. 22th ENMC sponsored workshop on congenital muscular dystrophy helt in Baarn, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 1994, *4* : 75-81.
13. Dubowitz V. Rigid spine syndrome : a muscle syndrome in search of a name. Proc R Soc Med, 1973, *66* : 219-220.
14. Echenne B, Arthuis M, Billard C et al. Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies. Results of a collaborative study of the Société de Neurologie Infantile. J Neurol Sci, 1986, *75* : 7-22.
15. Echenne B, Barneon G, Pages M et al. Skin elastic fiber pathology and idiopathic scoliosis. J Pediatr Orthop, 1988, *8* : 552-558.
16. Echenne B, Pages M, Marty-Double C. Congenital muscular dystrophy with cerebral white matter spongiosis. Brain Dev, 1984, *6* : 491-495.
17. Echenne B, Rivier F, Tardieu M et al. Congenital muscular dystrophy and cerebellar atrophy. Neurology, 1998, *50* : 1477-1480.
18. Ferreiro A, Ceuterick-de Groote C, Marks JJ et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. Ann Neurol, 2004, *55* : 676-686.
19. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine syndrome, cause the classical phenotype of multiminicore disease : reassessing the nosology of ealy-onset myopathies. Am J Hum Genet, 2002, *71* : 739-749.
20. Fukuyama Y, Kwazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital muscular dystrophy. Paediatr Univ Tokyo, 1960, *4* : 5-8.
21. Gilhuis HJ, ten Donkelaar HJ, Tanke RB et al. Non muscular involvement in merosin-negative congenital muscular dystrophy. Pediatr Neurol, 2002, *26* : 30-36.
22. Giusti B, Lucarini L, Pietroni V et al. Dominant and Recessive COL6A1 Mutations in Ullrich Scleroatonic Muscular Dystrophy. Ann Neurol, 2005, *58* : 400-410.
23. Godfrey C, Clement E, Mein R et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. Brain, 2007, *130* : 2725-2735.
24. Godfrey C, Escolar D, Brockington M et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. Ann Neurol, 2006, *60* : 603-610.
25. Guicheney P, Vignier N, Zhang X et al. PCR based mutation screening of the laminin alpha 2 chain gene (LAMA2) : application to prenatal diagnosis and search for founder effect in congenital muscular dystrophy. J Med Genet, 1998, *35* : 211-217.
26. Haliloglu G, Gross C, Senbil N et al. Clinical spectrum of muscle-eye-brain disease : from the typical presentation to severe autistic features. Acta Myol, 2004, *23* : 137-139.
27. Hayashi YK, Chou FL, Engvall E et al. Mutations in the integrin alpha7 cause congenital myopathy. Nat Genet, 1998, *19* : 94-97.
28. Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K et al. Selective deficiency of alpha dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Neurology, 2001, *57* : 115-121.
29. Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Nat Genet, 1995, *11* : 216-218.
30. Hillaire D, Leclerc A, Faure S et al. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. Human Mol Genet, 1994, *3* : 1657-1661.
31. Jimenez-Mallebrera C, Torelli S, Feng L et al. A comparative study of alpha-dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that the hypoglycosylation of alpha dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. Brain Pathol, 2009, *19* : 596-611.
32. Kirschner J, Hausser I, Zou Y et al. Ullrich congenital muscular dystrophy : connective tissue abnormalities in the skin support overlap with Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet, 2005, *132* : 296-301.
33. Kobayashi K, Nakahori Y, Mizuno K et al. Founder-haplotype analysis in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Human Genet, 1998, *103* : 323-327.
34. Longman C, Brockington M, Torelli S et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental tetardation and abnormal glycolysation of alpha dystroglycan. Hum Mol Genet, 2003, *12* : 2853-2861.
35. Makri S, Clarke NF, Richard P et al. Germinal mosaicism for LMNA mimics autosomal recessive congenital muscular dystrophy. Neuromuscul Disord, 2009, *19* : 26-28.
36. Mercuri E, Brockington M, Staub V et al. Phenotype spectrum associated with mutations in the fukutin-related protein gene. Ann Neurol, 2003, *53* : 537-542.
37. Mercuri E, Messina S, Bruno C et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan : a population study. Neurology, 2009, *72* : 1802-1809.
38. Mercuri E, Muntoni F, Berardinelli A et al. Somatosensory and visual evoked potentials in congenital muscular dystrophy : correlations with MRI changes and muscle status. Neuropediatrics, 1995, *26* : 3-7.
39. Mercuri E, Picchiecchio A, Allsop J et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders/past, present, and future. J Magnet Res Imag, 2007, *25* : 433-440.
40. Mercuri E, Topaloglu H, Brockington M et al. Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and FKRP gene mutation. Arch Neurol, 2006, *63* : 251-257.
41. Messina S, Mora M, Pegoraro E et al. POMT1 and POMT2 mutations in CMD patients : a multicentric italian study. Neuromuscul Disord, 2008, *18* : 565-571.
42. Michele DE, Baresi R, Kanagawa M et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. Nature, 2002, *17* : 205-209.
43. Mostacciuolo ML, Miorin M, Martinello F et al. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. Human Genet, 1996, *97* : 277-279.
44. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ et al. Defective glycosylation in muscular dystrophy. Lancet, 2002, *360* : 1419-1421.
45. Muntoni F, Guicheney P, Voit T. 158th ENMC international workshop on congenital muscular dystrophy (Xth international CMD workshop). Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 2009, *19* : 229-234.

46. Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. Neurotherapeutics, 2008, *5* : 627-632.
47. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004 : a century of exciting progress. Neuromuscul Disord, 2004, *14* : 635-649.
48. Nadeau A, Kinali M, Main M et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. Neurology, 2009, *73* : 25-31.
49. Naom I, D'Alessandro M, Sewry C et al. The role of immunocytochemistry and linkage analysis in the prenatal diagnosis of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Human Genet, 1997, *99* : 535-540.
50. Okada M, Kawahara G, Noguchi S et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. Neurology, 2007, *69* : 1035-1042.
51. Peat RA, Smith JM, Compton AG et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. Neurology, 2008, *71* : 308-309.
52. Pegoraro E, Cepollaro F, Prandini P et al. Integrin alpha 7 beta 1 in muscular dystrophy/myopathy of unknown etiology. Am J Pathol, 2002, *160* : 2135-2143.
53. Philpot J, Cowan F, Pennock J et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy : the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. Neuromuscul Disord, 1999, *9* : 81-85.
54. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. Ann Neurol, 2008, *64* : 177-186.
55. Saito Y, Kobayashi K, Manya H. Aberrant neuronal migration in the brainstem of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, *62* : 497-508.
56. Santavuori P, Somer H, Sainio K et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). Brain Dev, 1989, *11* : 147-153.
57. Schara U, Kress W, Bönemann CG et al. The phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. J Paediatr Neurol, 2008, *12* : 224-230.
58. Sellick GS, Longman C, Brockington M et al. Localisation of merosin-positive congenital muscular dystrophy to chromosome 4p16.3. Hum Genet, 2005, *117* : 207-212.
59. Sewry CA, Naom I, D'Alessandro M et al. Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin alpha 2 chain. Neuromuscul Disord, 1997, *7* : 169-175.
60. Sewry CA, Philpot J, Sorokin LM et al. Diagnosis of merosin (laminin 2) deficient congenital muscular dystrophy by skin biopsy. Lancet, 1996, *347* : 582-584.
61. Shorer Z, Philpot J, Muntoni F et al. Demyelinating peripheral neuropathy in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. J Child Neurol, 1995, *10* : 472-475.
62. Spyrou N, Philpot J, Foale R et al. Evidence of left ventricular dysfunction in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Am Heart J, 1998, *136* : 474-476.
63. Squarzoni S, Sabatelli P, Bergamin N et al. Ultrastructural defects of collagen VI filaments in an Ullrich syndrome patient with loss of the alpha3(VI) N10-N7 domains. J Cell Physiol, 2006, *206* : 160-166.
64. Tan E, Topaloglu H, Sewry CA et al. Late onset muscular dystrophy with cerebral white matter changes due to partial merosin deficiency. Neuromuscul Disord, 1997, *7* : 85-89.
65. Tétreault M, Duquette A, Tiffault I et al. A new form of congenital muscular dystrophy with joint hyperlaxity maps to 3p23-21. Brain, 2006, *129* : 2077-2084.
66. Tomé FM, Evangelista T, Leclec A et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. C R Acad Sci III, 1994, *317* : 351-357.
67. Topaloglu H. Abnormal glycosylation of the alpha-dystroglycan : deficient sugars are no good. Neurology, 2009, *72* : 1798-1799.
68. van Reeuwijk J, Janssen M, van der Elzen C et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. J Med Genet, 2005, *42* : 907-912.
69. Voermans NC, Bönemann CG, Huijing PA et al. Clinical and molecular overlap between myopathies and inherited connective tissue diseases. Neuromuscul Disord, 2008, *18* : 843-856.
70. Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. Neuromuscul Disord, 2009, *19* : 182-188.
71. Worman HJ, Bonne G. « Laminopathies » : A wide spectrum of human diseases. Exp Cell Res, 2007, *313* : 2121-2133.
72. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. Dev Cell, 2001, *1* : 717-724.

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES ET MYOPATHIES MÉTABOLIQUES CHEZ L'ENFANT

I. DESGUERRE et B. CHABROL

Les neuropathies périphériques (NP) et myopathies avec rhabdomyolyse sont des manifestations cliniques des maladies métaboliques de l'enfant. Elles ne sont révélatrices de la maladie que dans de rares situations mais il est indispensable de les connaître et de les rechercher par un examen clinique soigneux et un bilan biochimique simple [21]. D'une part, l'évolution des neuropathies métaboliques est très différente des NP classiques génétiques dites Charcot-Marie-Tooth (CMT) type CMT1 (démyélinisantes) et CMT2 (axonales) et elles peuvent nécessiter soit un supplément vitaminique soit un régime particulier. D'autre part, les rhabdomyolyses et les intolérances à l'effort sont des situations dangereuses où l'identification d'une étiologie métabolique permettra des mesures préventives et limitera le risque vital. Les maladies métaboliques en cause sont soit des déficits d'une organelle (lysosome, peroxysome, Golgi) soit des déficits énergétiques au sens large (déficit mitochondrial, anomalie de l'oxydation des acides gras, déficit en pyruvate déshydrogénase).

NEUROPATHIES DE L'ENFANT

Les NP de l'enfant se révèlent souvent par un trouble de la marche avec un déficit distal ou une ataxie proprioceptive dans la première décennie. La classification électrophysiologique des NP chez l'enfant est difficile avant 1 an du fait des difficultés d'interprétation de l'électromyogramme. Ensuite, on distingue classiquement comme chez l'adulte les neuropathies motrices pures, sensitives pures et sensitivomotrices, démyélinisantes (vitesse de conduction < 30 m/s) et axonales (tracé neurogène et diminution des amplitudes). En l'absence d'antécédents familiaux évocateurs soit d'une neuropathie démyélinisante type Charcot-Marie-Tooth de transmission autosomique dominante (CMT1a) liée à une duplication du gène *PMP22* (70 p. 100 des cas), soit de transmission récessive liée à

l'X en faveur d'une mutation du gène de la conexine 32, on suspectera une NP de transmission récessive autosomique (RA), le plus souvent axonale. Les caractéristiques électrophysiologiques ne permettent pas d'évoquer une cause métabolique spécifique. En effet, on trouve des neuropathies démyélinisantes dans les maladies lysosomales dès le début de la pathologie (maladie de Krabbe, leucodystrophie métachromatique) ou dans l'évolution (gangliosidoses, etc.) mais aussi dans les cytopathies mitochondriales (déficit en COX avec mutation SURF1, certains déficits du complexe-1), dans les maladies peroxysomales (maladie de Refsum et apparentées), et certains troubles du métabolisme du cholestérol. Les atteintes axonales sont surtout fréquentes dans les maladies énergétiques [déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH), mitochondriopathie avec mutation de l'ADN mitochondrial, anomalie de la β-oxydation en particulier déficit en protéine trifonctionnelle], mais aussi dans l'évolution des anomalies de la N-glycosylation et de certaines maladies peroxysomales. Les neuropathies sensitives pures axonales se rencontrent dans les troubles du métabolisme de la vitamine E, les mutations de la frataxine, certaines cytopathies mitochondriales, la maladie de Fabry. Les neuropathies motrices pures peuvent se voir dans les troubles du métabolisme de la vitamine B12, les déficits de la chaîne respiratoire et les porphyries [9] (Tableau 19-V).

Il est donc indispensable de rechercher des signes cliniques associés comme une hépatosplénomégalie, des anomalies cutanées, une surdité, une rétinopathie ou une atrophie optique, une atteinte centrale pyramidale, extrapyramidale ou cognitive qui guideront la démarche diagnostique. La fluctuation du déficit moteur ou des symptômes associés avec une aggravation au décours d'infection ou de stress orientera avant tout vers une pathologie de type énergétique justifiant un bilan métabolique exhaustif. Un bilan métabolique succinct en l'absence d'élément clinique d'orientation comprendra une chromatographie des acides organiques, des dosages de lactates et pyruvates à jeun et postprandial dans le sang, voire dans le LCR, un profil des acylcarnitines et un dosage des acides gras à très longue chaîne ainsi que de l'acide phytanique et pristanique. La mesure de l'activité d'enzymes lysosomales, de la β-oxydation, de la pyruvate déshydrogénase ou de la chaîne respiratoire mitochondriale se fera en seconde intention sur différents tissus : lymphocytes, fibroblastes ou muscle.

TABLEAU 19-V. – Principales pathologies métaboliques connues associées à une NP.

Pathologies	*Axonale*	*Démyélinisante*	*Autres présentations*
Déficit énergétique			
Déficit en LCHAD et TF *	+		
Déficit en PDH*	+		
Déficit mitochondrial*	NARP	SURF1, MNGIE	Motrice, sensitive pure
Déficit peroxysomal			
Maladie de Refsum		+	
Déficit de la biogenèse peroxysomale		+	
Déficit en racémase	+	+	
Déficit lysosomal			
Leucodystrophie métachromatique		+	
Maladie de Krabbe		+	
Maladie de Fabry			Petites fibres
Gangliosidose GM2			Motrice pure
β-mannosidase		+	
Autres			
Xanthomatose cérébrotendineuse	+		
Maladie de Tangier			Mononeuropathie multiple
Porphyrie*			Mononeuropathie multiple
N-Glycosylation	+		

* Présentation à rechute ou aiguë.

À partir de cas cliniques et des données de la littérature, nous considérons tout d'abord les déficits métaboliques conduisant à une surcharge ou à une destruction de la myéline, puis dans un second temps, les déficits perturbant le transport axonal le plus souvent par carence énergétique.

Maladies de surcharge ou destructrices de la myéline

Maladies lysosomales

Elles sont rarement révélées par une NP. Toutefois, une neuropathie démyélinisante isolée peut être révélatrice d'un déficit en arylsulfatase (leucodystrophie métachromatique) ou en alpha-galactocérébrosidase (leucodystrophie de Krabbe), avec un intervalle libre de plusieurs années entre la survenue de la NP et l'apparition d'une dégradation cognitive et de signes pyramidaux témoins de la leucodystrophie [2]. Sur une série pédiatrique de 40 cas, la neuropathie a été révélatrice avec un intervalle libre de 5 et 10 ans respectivement pour deux cas de déficit en arylsulfatase [2]. Dans une série non publiée de 15 cas de maladie de Krabbe (déficit en α-galactocérébrosidase) du service de neuropédiatrie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, deux formes tardives ont débuté par une neuropathie démyélinisante vers 5 et 7 ans avec un intervalle libre de plusieurs années avant que ne surviennent des difficultés d'apprentissage scolaire qui ont conduit à pratiquer une IRM et une mesure de l'activité de l'α-galactocérébrosidase. Ces présentations trompeuses sont aussi rapportées par Korn-Lubestzki qui préconise la mesure de l'activité enzymatique devant toute neuropathie démyélinisante précoce [12]. L'analyse histopathologique du nerf dans ces maladies lysosomales trouve une démyélinisation importante sans image en bulbe d'oignon avec une surcharge métachromatique dans les cellules de Schwann et des inclusions lamellaires avec des granules osmophiles en microscopie électronique [2]. Cet examen est bien sûr exceptionnellement réalisé.

Maladies peroxysomales

Les maladies peroxysomales en particulier les déficits en méthylacyl-Coa racémase, classiquement nommés maladie de Refsum peuvent débuter par une neuropathie

sensitivomotrice démyélinisante dans la deuxième décennie de la vie ; la surdité et la rétinopathie sont plus tardives. Une anomalie isolée des noyaux dentelés (hypersignal T2 et FLAIR) sur l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) est fortement évocatrice de ce diagnostic devant une neuropathie démyélinisante isolée. Le dosage anormal des acides gras à très longue chaîne et surtout l'élévation de l'acide phytanique ou pristanique permettent d'évoquer le diagnostic avant confirmation enzymatique et génétique [11].

Maladies métaboliques perturbant le transport axonal

Les maladies énergétiques sont souvent associées à des neuropathies axonales où le déficit énergétique perturbe le transport axonal, conduisant d'une part à une souffrance chronique axonale et myélinique mais surtout à un tableau d'aggravation à rechutes lors de situations de stress et de dette énergétique qui causent probablement une « paralysie » transitoire du transport axonal [27].

Maladies mitochondriales

Elles sont très polymorphes dans leur présentation neurologique et extraneurologique chez l'enfant [11]. La neuropathie est fréquente dans l'évolution des maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte (37 p. 100 des cas d'après Colomer) même si elle n'est pas toujours bien caractérisée sur le plan électrophysiologique et souvent asymptomatique [27]. Au cours d'un syndrome de Leigh, elle est soit démyélinisante sévère dans les déficits en cytochrome C oxydase par mutation dans le gène *SURF1*, soit axonale dans les mutations NARP [8]. Dans les mutations de l'ADN mitochondrial, comme la mutation T8993G de l'association neuropathie-ataxie-rétinopathie (NARP), les présentations cliniques sont très variables en fonction du taux d'hétéroplasmie allant du syndrome de Leigh létal à des neuropathies proprioceptives isolées de l'adolescent au sein d'une même famille. Le tableau aigu initial dans des formes tardives de Leigh peut donner le change pour une polyradiculonévrite aiguë lorsque les signes paralytiques sont au premier plan [27]. Récemment, des mutations dans le gène *POLG1* ont été impliquées dans des cas de neuropathies axonales isolées [23], ou dans le cadre d'un SANDO syndrome caractérisé par une triade associant une neuropathie proprioceptive, une dysarthrie et/ou une dysphagie et une ophtalmoplégie [23]. Les déficits en thymidine phosphorylase connus pour donner un tableau (MNGIE) associant une neuropathie démyélinisante sévère, une occlusion digestive chronique (POIC) par neuropathie digestive et une leucoencéphalopathie, peuvent débuter par une neuropathie démyélinisante avec une atrophie distale très évolutive.

Déficits en pyruvate déshydrogénase (PDH)

Ils sont très polymorphes, allant de l'encéphalopathie précoce avec acidose lactique, au syndrome de Leigh ou à l'ataxie à rechute liée à une neuropathie axonale. Dans ce dernier cas, le tableau initial est très évocateur d'une polyradiculonévrite avec un déficit moteur aigu et un trouble proprioceptif majeur [3, 19]. C'est souvent lors d'un second épisode qu'une maladie métabolique sera évoquée avec la persistance d'une neuropathie axonale à l'EMG. Une augmentation des lactates mais surtout des pyruvates (> 300 à 450 µmol/l) en postprandial ou parfois uniquement dans le LCR oriente le diagnostic. Une épreuve d'effort, si elle est possible, révèle une élévation anormale des lactates et des pyruvates à l'effort avec persistance d'un rapport L/P bas [3]. Le dosage de l'activité PDH sur lymphocytes et/ou fibroblastes confirme le diagnostic. Des mutations sont identifiées dans le gène *PDHE1* avec un déficit de la sous-unité E1α. Dans une série personnelle de 23 patients avec déficit en PDH, 4 patients se sont présentés comme des ataxies à rechute liées à une neuropathie axonale avec des mutations situées dans l'exon 11, comme dans la littérature [19]. Un traitement par thiamine en cas de déficit en PDH sensible à la thiamine et un régime cétogène permettent d'éviter les décompensations.

Anomalies de la β-oxydation des acides gras

Elles sont classiquement associées à une neuropathie axonale au cours de leur évolution, comme la rétinopathie malgré un régime adapté. La survenue de déficits moteurs aigus à rechute avec des CPK élevées lors du stress ou de l'effort doivent faire évoquer une anomalie de l'oxydation des acides gras en général [11, 17]. Dans les déficits en LCAD, la rétinopathie et la neuropathie axonale s'installent progressivement alors que dans les déficits en enzyme trifonctionnelle, la neuropathie axonale est au premier plan et peut rester isolée [26]. Dans la majorité des cas rapportés et notre expérience, les patients ont une neuropathie axonale sévère évoluée avec une atteinte proprioceptive au premier plan avant l'âge de 10 ans. Les accès de myolyse sont inconstants mais leur existence oriente rapidement vers un déficit de l'oxydation des acides gras. Le dosage des acylcarnitines, en particulier lors des accès de myolyse, permet d'évoquer le diagnostic la plupart du temps mais le profil des acylcarnitines peut être normal et seule l'étude de l'oxydation des acides gras sur lymphocytes et fibroblastes est concluante dans notre expérience. Ces patients ont un déficit en enzyme trifonctionnelle et les mutations rapportées sont situées dans l'exon 9 du gène de la sous-unité α [26]. Un régime adapté permet d'éviter les décompensations métaboliques mais l'évolution de la NP reste identique.

Autres pathologies

D'autres pathologies où le déficit enzymatique perturbe la production énergétique peuvent se présenter, comme une neuropathie sensitive isolée avec une ataxie proprioceptive et des mutations dans la frataxine (ataxie de Friedreich) ou un déficit en vitamine E [20]. De même, certaines anomalies de la N-glycosylation débutent par une neuropathie axonale et les signes neurologiques centraux secondaires par accès égarent le diagnostic dans un premier temps vers une cytopathie mitochondriale [4].

Le déficit en triose phosphate isomérase (enzyme de la glycolyse) est caractérisé par une anémie hémolytique constante et précoce (à début néonatal dans 50 p. 100 des

cas, avant 3 mois dans 75 p. 100 des cas), une atteinte neurologique progressive qui débute entre 6 et 30 mois avec atteinte neuromusculaire débutant aux membres inférieurs, hypotonie, déficit moteur, amyotrophie et abolition des réflexes ostéotendineux. Une paralysie diaphragmatique peut s'observer ainsi qu'une cardiomyopathie. Le diagnostic du déficit en triose phosphate isomérase repose sur le dosage enzymatique dans les globules rouges [14].

MYOPATHIES MÉTABOLIQUES

Elles se révèlent le plus souvent par une intolérance à l'effort ou des épisodes de rhabdomyolyse à l'effort, ou lors d'infection conduisant à une augmentation des besoins énergétiques et à un stress oxydatif. La rhabdomyolyse se définit comme un syndrome clinicobiologique en rapport avec la destruction des fibres musculaires striées squelettiques, secondaire à un déséquilibre entre les apports et les besoins métaboliques du muscle. Elle se traduit cliniquement par la survenue dans un contexte particulier (efforts, infections) de douleurs musculaires, de contractures, avec des masses musculaires qui sont tendues, dures, douloureuses avec de façon inconstante des urines rouges (myoglobinurie). Chez le nourrisson, la présentation est souvent trompeuse : pleurs, léthargie, hypotonie. Sur le plan biologique, l'élévation des enzymes musculaires (créatine kinases et lacticodéshydrogénase) est constante avec la possibilité de troubles hydroélectrolytiques (hyperkaliémie), d'une acidose lactique voire d'une insuffisance rénale avec tubulopathie. Les causes les plus fréquentes sont infectieuses et notamment virales (grippe, coxsachie, virus parainfluenzae, EBV, adénovirus 2 et 21, échovirus 9, HSV), suivies des causes médicamenteuses et toxiques, mais la récidive d'une myolyse même en contexte infectieux doit faire rechercher une étiologie métabolique sous-jacente : déficit de la β-oxydation des acides gras (déficit en carnitine, CPT II, TFP, LCHAD, VLCAD), déficit de la glycogénolyse et de la glycolyse (myophosphorylase, phosphorylase b-kinase, phosphofructokinase, phosphoglycérate kinase, phosphoglycérate mutase, lacticodéshydrogénase, enzyme débranchante), déficit en maltase acide, déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale et déficit en myoadénylate désaminase (métabolisme des purines) [9]. Dans le service de neurométabolisme du CHU Necker-Enfants Malades, sur 21 enfants explorés pour rhabdomyolyse aiguë récidivante ou un épisode aigu sévère sur 5 ans, un diagnostic précis a pu être établi dans seulement 50 p. 100 des cas. Dans une série chez l'adulte [15] une cause métabolique a été retrouvée dans 28 p. 100 des cas, une dystrophie musculaire progressive dans 23 p. 100 des cas.

Devant toute rhabdomyolyse, le bilan de débrouillage doit comprendre un dosage des enzymes musculaires avec non seulement des CPK mais également un dosage des LDH (un taux de LDH paradoxalement normal au cours de l'épisode évoquera en effet un déficit en lacticodéshydrogénase), un ionogramme sanguin, une NFS (à la recherche d'une anémie hémolytique évocatrice d'un déficit de la glycogénolyse ou dans l'hypothèse d'une hémoglobinopathie), un bilan de coagulation, un bilan hépatique, des gaz du sang, un bilan infectieux en cas de fièvre et la recherche d'éventuels toxiques. En l'absence de cause simple infectieuse ou toxique, il est indispensable de réaliser une ammoniémie, des points redox, une chromatographie des acides organiques, un profil des acylcarnitines plasmatiques, une échographie cardiaque (à la recherche d'une cardiomyopathie) et un contrôle à distance des enzymes musculaires.

En cas d'une augmentation persistante et importante des CPK au-delà d'un mois, une biopsie musculaire sera envisagée.

Si les CPK reviennent à une valeur normale ou subnormale, on complétera le bilan métabolique en centre de référence par une étude globale de la β-oxydation des acides gras sur fibroblastes ou lymphocytes et de l'activité enzymatique de la CPT II. Si ces examens sont normaux, une surveillance clinique sera mise en place. Malgré un bilan métabolique normal, les investigations doivent être poursuivies dans les situations suivantes : rhabdomyolyses à répétition ou hors contexte infectieux, existence d'antécédent familial ou personnel évocateur de pathologie métabolique ou musculaire, existence d'une symptomatologie musculaire (intolérance à l'effort, déficit de la force musculaire), existence d'une symptomatologie extramusculaire (hépatomégalie, ophtalmoplégie, neuropathie, cardiomyopathie, etc.). En cas d'intolérance à l'effort et selon l'âge du patient, une épreuve d'effort avec dosages métaboliques étagés (lactates, pyruvates, acides gras libres, corps cétoniques, pH, ammoniémie) ou une imagerie musculaire à l'effort en spectroscopie de phosphore 31 sera proposée [1, 13]. Une étude des enzymes érythrocytaires de la glycolyse, des enzymes musculaires des glycogénoses et une étude de l'AMP désaminase (activité enzymatique sur le muscle ou biologie moléculaire) seront à discuter [5, 25].

Dans tous les cas où la biopsie musculaire est pratiquée, elle doit idéalement être réalisée à distance d'un épisode de rhabdomyolyse avec une analyse complète en immunohistologie (COX, NADH, phosphorylase, protéines membranaires, recherche d'une surcharge glycogénique ou lipidique), en Western blot des protéines glycosarcolemmiques [7, 18, 22, 24, 29], et de la chaîne respiratoire mitochondriale en spectrophotométrie et polarographie. Les déficits en lipines récemment rapportés semblent une étiologie intéressante et fréquente de rhabdomyolyse d'origine métabolique chez l'enfant qui doit être recherchée lorsque le bilan classique est négatif [31].

PRINCIPALES MYOPATHIES MÉTABOLIQUES MUSCULAIRES

Déficit de la β-oxydation

Il est étudié page 601.

Glycogénoses musculaires

Au repos, le muscle utilise principalement des acides gras. Pendant l'exercice, il utilise en plus le glucose sanguin dérivé du glycogène hépatique. Au cours d'un exer-

cice plus intense, la principale source d'énergie provient de la glycolyse anaérobie secondaire à la dégradation du glycogène musculaire. Un déficit enzymatique sur cette voie va entraîner une atteinte de la fonction musculaire et il existe sur la biopsie musculaire une surcharge en glycogène au PAS [9].

Glycogénose type III due à un déficit en enzyme débranchante ou maladie de Cori. Trois types ont été rapportés : le type IIIa avec atteinte hépatique et musculaire, le type IIIb avec atteinte hépatique isolée et le type IIIc avec atteinte musculaire isolée.

Glycogénose type IV ou déficit en enzyme branchante ou maladie d'Andersen. Il peut exister des signes d'atteinte musculaire associés à une atteinte hépatique avec hypoglycémie très évocatrice de glycogénose. Il existe une forme de début anténatal avec arthrogrypose sévère, anasarque fœtoplacentaire et le plus souvent décès précoce. Une atteinte de type myopathique progressive débutant dans l'enfance et associée à une cardiomyopathie a été rapportée.

Glycogénose type V ou maladie de Mac Ardle, secondaire à un déficit en myophosphorylase. Elle est caractérisée par une intolérance à l'effort avec myalgie, contracture ou faiblesse des muscles atteints, disparaissant au repos. Il existe un phénomène de second souffle très évocateur (amélioration soudaine de la tolérance à l'effort après 10 minutes environ) et une myoglobinurie qui est présente chez 50 p. 100 des patients au moment des accès. Une faiblesse musculaire progressive peut s'observer au cours de l'évolution associée à une élévation permanente des CPK. Il a également été décrit une forme infantile rapidement létale très rare [16].

Glycogénose types VII ou déficit en phosphofructokinase ou maladie de Tarui. Chez le grand enfant et l'adolescent, les signes sont les mêmes que chez l'adulte avec intolérance à l'effort sous forme de crampes, puis une faiblesse musculaire permanente apparaît au cours de l'évolution. Associées à ces signes musculaires, il peut exister une anémie hémolytique et une hyperuricémie évocatrice. Une forme variante infantile avec atteinte multisystémique (épilepsie, cécité corticale, opacifications cornéennes, cardiomyopathie) et insuffisance respiratoire a été rapportée. Le diagnostic se fait par la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau musculaire et la recherche de mutations, la mesure érythrocytaire du déficit n'étant pas toujours fiable [25].

Déficit en phosphoglycérate kinase. Plusieurs tableaux ont été rapportés : intolérance à l'effort, crampes, myoglobinurie, mais aussi anémie hémolytique, atteinte du système nerveux central avec convulsions, retard mental, accident vasculaire cérébral [9].

Glycogénose type XI ou déficit en lacticodéshydrogénase avec myoglobinurie, élévation importante des CPK associée à des valeurs très basses des LDH.

Glycogénose type X avec intolérance à l'effort, crampes et myoglobinurie.

Glycogénose type XII par déficit en aldolase, très rare, avec intolérance à l'effort, crampes, faiblesse musculaire lors d'un épisode fébrile.

Glycogénose type XIII par déficit en bêta-énolase avec intolérance à l'effort et élévation permanente des CPK, et *glycogénose type 0* associant une cardiomyopathie hypertrophique et une myopathie.

Myopathies lysosomales

Maladie de Pompe ou glycogénose type II par déficit en maltase acide

Il existe trois phénotypes cliniques distincts et d'évolution différente. Le type I ou forme infantile avec un début très précoce avant l'âge de 6 mois, associant une hypotonie majeure, une cardiomyopathie sévère, une hyporéflexie, une macroglossie. L'électrocardiogramme met en évidence classiquement un raccourcissement de l'espace PR. En l'absence de traitement, le décès est rapide, en général dans la première année. Depuis peu un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive est disponible. L'efficacité de ce traitement semble avant tout lié à la précocité du diagnostic et de sa mise en place. Certains enfants ont eu ainsi une disparition complète des signes cardiaques et musculaires avec développement psychomoteur normal et acquisition de la marche [28, 30]. La forme juvénile débute dans l'enfance ou à l'adolescence avec retard des acquisitions motrices, atteinte musculaire à prédominance proximale et surtout axiale et atteinte des muscles respiratoires rapidement possible ; l'atteinte cardiaque est souvent absente. La forme de l'adulte se présente comme une myopathie proximale et axiale lentement progressive précédée par une intolérance à l'effort mais pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire sévère (50 p. 100 des cas) contrastant avec une force musculaire encore conservée et persistance de la marche. Là encore il existe un traitement enzymatique substitutif en cours d'évaluation [30].

Le diagnostic se fait par la mise en évidence du déficit en maltase acide au niveau des lymphocytes, du muscle ou des fibroblastes. Au niveau musculaire, il existe une accumulation de glycogène et une surcharge caractéristique en phosphatase acide.

Maladie de Danon par déficit en LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein 2)

Il s'agit d'une pathologie liée à l'X. Elle débute après 10 ans, associant une atteinte musculaire et cardiaque avec possibilité de troubles du rythme. Un déficit intellectuel est souvent rapporté dans cette forme.

Les filles peuvent également être atteintes mais ont en général un début plus tardif. Le dosage de la maltase acide est normal, la biopsie musculaire met en évidence une myopathie vacuolaire avec une surcharge en glycogène et des produits de dégradation cytoplasmique, et en immunohistochimie une absence de la LAMP2 [9].

Autres myopathies métaboliques

On peut aussi identifier une myopathie métabolique dans des tableaux de myopathie progressive ou congénitale. Les anomalies de la O-glycosylation se révèlent par un tableau de myopathie congénitale avec atteinte cérébrale associée (lissencéphalie, anomalie de giration, de la substance blanche et/ou de la fosse postérieure), mais ce sujet est traité page 647 [29].

Certaines cytopathies mitochondriales, comme les mutations dans le gène nucléaire *TK2* responsables d'une déplétion sévère de l'ADN mitochondrial dans le muscle, se présentent comme une dystrophie musculaire progressive avec des CK élevées et une dégradation de la force musculaire rapide et isolée à partir de l'âge de 2 ans. L'atteinte diaphragmatique conditionne le pronostic vital. Il n'y a pas de cardiomyopathie ni d'hyperlactatémie, et c'est l'analyse du muscle révélant de très nombreuses fibres rouges déchiquetés (RRF) qui orientera le diagnostic vers une pathologie mitochondriale avec déplétion de l'ADN mitochondrial dans le muscle [10]. Les mutations MERFF, MELAS ou les délétions du syndrome de Kearns-Sayre de l'ADN mitochondrial sont aussi souvent associées à une atteinte myopathique clinique dans leur évolution (ptosis, ophtalmoplégie, déficit musculaire proximal) et des anomalies à la biopsie musculaire (RRF ou fibres COX négatives) [23].

Maladie de Chanarin-Dorfman

La maladie de Chanarin-Dorfman présente une ichtyose congénitale, une hépatomégalie modérée à sévère, une augmentation des CPK, une atteinte musculaire modérée. Des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques peuvent être mises en évidence dans les cellules sanguines. Au niveau musculaire et hépatique, il existe une surcharge en lipides neutres [6].

CONCLUSION

Les atteintes neuropathiques ou myopathiques sont fréquentes dans les maladies métaboliques. Elles doivent donc être recherchées car elles contribuent au diagnostic lors d'un tableau neurologique ou métabolique plus général. Par ailleurs, il est indispensable de rechercher une maladie métabolique devant une neuropathie isolée non expliquée chez l'enfant, une rhabdomyolyse ou une intolérance à l'effort.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bendahan D, Mattei JP, Guis S et al. Non-invasive investigation of muscle function using 31P magnetic resonance spectroscopy and 1H MR imaging. Rev Neurol (Paris), 2006, *162 (4)* : 467-484.
2. Bindu PS, Mahadevan A, Taly AB et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leucodystrophy. A study of 40 cases in South India. J Neurol Neurosurgery Psychiatry, 2005, *76 (12)* : 1698-1701.
3. Bonne G, Benelli C, Demeirleir L et al. E1 pyruvate dehydrogenase deficiency in a child with motor neuropathy. Pediatr Res, 1993, *33 (3)* : 284-288.
4. Briones P, Vilaseca MA, Garcia-Silva MT et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. Eur J Pediatr Neurol, 2001, *5 (3)* : 127-131.
5. Bruno C, Minetti C, Shanske S et al. Combined defects of muscle phosphofructokinase and AMP deaminase in a child with myoglobinuria. Neurology, 1998, *50 (1)* : 296-298.
6. Bruno C, Bertini E, Di Rocco M et al. Clinical and genetic characterization of Chanarin-Dorfman syndrome. Biochem Biophys Res Commun, 2008, *369 (4)* : 1125-1128.
7. Cagliani R, Comi GP, Tancredi L et al. Primary beta-sarcoglycanopathy manifesting as recurrent exercise-induced myoglobinuria. Neuromuscul Disord, 2001, *11 (4)* : 389-394.
8. Colomer J, Iturriaga C, Bestue M et al. Aspects of neuropathy in mitochondrial diseases. Rev Neurol, 2000, *30 (12)* : 1117-1121.
9. Fernandez J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases, 4e Ed. Heidelberg, Springer, 2006 : 26-38.
10. Götz A, Isohanni P, Pihko H et al. Thymidine kinase 2 defects can cause multi-tissue mtDNA depletion syndrome. Brain, 2008, *131 (Pt 11)* : 2841-2850.
11. Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJ. Molecular basis of Refsum disease : sequence variations in phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7). Hum Mutat, 2004, *23 (3)* : 209-218.
12. Korn-Lubetzki I, Dor-Wollman T, Soffer D et al. Early peripheral nervous system manifestations of infantile Krabbe disease. Pediatr Neurol, 2003, *28 (2)* : 115-118.
13. Laforet P, Wary C, Duteil S et al. Exploration of exercise intolerance by 31P NMR spectroscopy of calf muscles coupled with MRI and ergometry. Rev Neurol (Paris), 2003, *159 (1)* : 56-67.
14. Linarello RE, Shetty AK, Thomas T, Warrier RP. Triosephosphate isomerase deficiency in a child with congenital hemolytic anemia and severe hypotonia. Pediatr Hematol Oncol, 1998, *15 (6)* : 553-556.
15. Lofberg M, Jankala H, Paetau A et al. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. Acta Neurol Scand, 1998, *98 (4)* : 268-275.
16. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M et al. Medscape McArdle disease : what do neurologist need to know ? Nat Clin Pract Neurol, 2008, *4 (10)* : 568-577.
17. Minetti C, Garavaglia B, Bado M et al. Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a child with recurrent myoglobinuria. Neuromuscul Disord, 1998, *8 (1)* : 3-6.
18. Mongini T, Doriguzzi C, Bosone I et al. Alpha-sarcoglycan deficiency featuring exercise intolerance and myoglobinuria. Neuropediatrics, 2002, *33 (2)* : 109-111.
19. Naito E, Ito M, Yokota I et al. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci, 2002, *201* : 33-37.
20. Pana M, Kalfakis N, Karadima G et al. Friedreich's ataxia mimicking hereditary motor and sensory neuropathy. J Neurol, *249 (11)* : 1583-1586.
21. Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot Marie Tooth disease and related neuropathies. Neurol Sci, 2004, *25* : 72-82.
22. Penisson-Besnier I, Richard I, Dubas F et al. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. Muscle Nerve, 1998, *21 (8)* : 1078-1080.
23. Santoro L, Manganelli F, Lanzillo R et al. A new POLG1 mutation with peo and severe axonal and demyelinating sensory motor neuropathy. J Neurol, 2006, *253 (7)* : 869-874.
24. Serratrice J, Chabrol B, Attarrian S, Figarella-Branger D. Pseudometabolic dystrophinopathy without immunohistochemical anomaly. Rev Neurol (Paris), 2000, *156 (2)* : 175-178.
25. Servidei S, Bonilla E, Diedrrich RG et al. Fatal infantile form of muscle phosphofructokinase deficiency. Neurology, 1986, *36* : 1465-1470.
26. Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B et al. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. Muscle Nerve, 2004, *29* : 66-72.
27. Stickler DE, Valenstein E, Neiberger RE et al. Peripheral neuropathy in genetic mitochondrial diseases. Pediatr Neurol, 2006, *34 (2)* : 127-131.
28. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet, 2008, *372 (9646)* : 1342-1353.
29. Von der Hagen M, Kaindl AM, Koehler K et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2I caused by a novel missense mutation in the FKRP gene presenting as acute virus-associated myositis in infancy. Eur J Pediatr, 2006, *165 (1)* : 62-63.
30. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe's disease, a review of 225 published cases. J Neurol, 2005, *252 (8)* : 875-884.
31. Zeharia A, Shaag A, Houtkooper RH et al. Mutations in LPIN1 cause recurrent acute myoglobinuria in childhood. Am J Hum Genet, 2008, *83 (4)* : 489-494.

MYASTHÉNIE ET SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX

J.-M. CUISSET, J.-F. HURTEVENT

Les maladies de la jonction neuromusculaire se révèlent par un syndrome myasthénique, qui se caractérise par une faiblesse et une fatigabilité musculaires à l'effort. Il est le mode révélateur de plusieurs affections de physiopathologie distincte :

– la myasthénie auto-immune ou myasthenia gravis (MG), liée à un bloc neuromusculaire postsynaptique ;

– la myasthénie néonatale transitoire, affectant un nouveau-né dont la mère présente une MG ;

– les syndromes myasthéniques congénitaux, génétiquement déterminés ;

– le syndrome de Lambert-Eaton, dû à un bloc présynaptique ;

– les blocs neuromusculaires secondaires à des toxines ou des drogues.

JONCTION NEUROMUSCULAIRE (JNM) [11]

Elle met en vis-à-vis la terminaison axonale du motoneurone de la corne antérieure de la moelle et la plaque motrice de la fibre musculaire, entre lesquelles se situe la fente synaptique. La dépolarisation de la terminaison nerveuse induit l'ouverture de canaux calciques situés dans la membrane présynaptique. L'élévation de la concentration de calcium provoque l'exocytose de quanta d'acétylcholine (Ach). Ce neurotransmetteur se fixe sur les deux sous-unités α du récepteur de l'acétylcholine (RAch) situé au sommet des replis de la membrane postsynaptique. Le RAch ainsi activé induit un potentiel de plaque qui déclenche un potentiel d'action diffusant le long de la membrane musculaire. L'Ach est ensuite dégradée par l'acétylcholinestérase (AchE) principalement située à la partie externe de la membrane postsynaptique. L'ensemble de ce processus de transmission est de l'ordre de la milliseconde.

MYASTHÉNIE AUTO-IMMUNE OU MYASTHENIA GRAVIS (MG) [8]

C'est la plus fréquente des maladies de la JNM, sa prévalence étant de 50 cas par million d'habitants, son incidence de 2 à 5 nouveaux cas par an et par million d'habitants. Le sex-ratio est de 3 femmes pour 2 hommes ; il existe deux pics de fréquence : avant 35 ans avec une nette prépondérance féminine, et après 50 ans avec un sex-ratio équilibré. Dans 10 à 15 p. 100 des cas, elle débute avant 15 ans.

Physiopathologie [8]

Initialement l'utilisation d'α-bungarotoxine et la microscopie électronique ont mis en évidence un bloc postsynaptique par fixation sur le RAch d'autoanticorps (Ac anti-RAch). Une prédisposition génétique faisant intervenir certains antigènes (Ag) HLA de classe II a pu être établie : prédominance de haplotypes HLA-B8 et HLA-DR3 chez les femmes jeunes et sans thymome. Le caractère auto-immun a été évoqué sur l'association à d'autres maladies auto-immunes et à des anomalies thymiques. Une séquence d'événements thymiques contribuant à l'apparition d'une MG peut être décrite : induction de l'expression du RAch au niveau de cellules thymiques spécifiques ; relargage du RAch par des cellules myoïdes ; reconnaissance d'épitopes du RAch, dans un contexte d'Ag HLA de classe II, par des lymphocytes T CD4+ spécifiques (qui ont préalablement connu une différenciation au niveau thymique) ; stimulation par ces lymphocytes T « RAch-spécifiques » de lymphocytes B producteurs d'anticorps ; migration extra-thymique des Ac anti-RAch. La majorité des Ac anti-RAch se lient à des épitopes d'une région limitée de la sous-unité α du RAch appelée MIR (*main immunogenic region*). Les Ac anti-MIR fixent le complément, ce qui explique la possibilité d'induction passive d'une MG par injection sérique. Les Ac anti-RAch altèrent la transmission neuromusculaire par différents mécanismes : dégradation du canal ionique du RAch, blocage de la fixation de l'Ach au RAch, destruction médiée par le complément des replis de la plaque motrice, augmentation de l'internalisation et de la dégradation du RAch.

Clinique [1, 15, 18]

L'âge de début est variable (moyenne : 9 ans). Il existe une prédisposition féminine (de 1,2 à 3/1). La présentation clinique et l'évolution sont analogues à celles de l'adulte. Le phénomène myasthénique concernant exclusivement les muscles striés se caractérise par un déficit de la force musculaire variable dans le temps (d'un jour à l'autre, et au cours de la journée), en intensité (majoré par l'effort : fatigabilité) et en topographie (atteint par fréquence décroissante les muscles oculomoteurs, les muscles d'innervation bulbaire, les muscles axiaux et des ceintures). Le phénomène myasthénique est amélioré par le froid et corrigé par les anticholinestérasiques. L'atteinte des muscles oculomoteurs (plus de deux tiers des cas), souvent évocatrice, est à l'origine d'un ptosis, uni- puis bilatéral, d'une diplopie, d'un strabisme, d'une ophtalmoplégie ; le réflexe pupillaire est toujours normal. L'atteinte de la musculature bulbaire (1 cas sur 2) retentit sur la phonation (voix nasonnée puis inintelligible), la mastication, la déglutition (fausses routes, dysphagie), les muscles faciaux (visage atone). D'autres muscles peuvent être affectés : extenseurs du cou, muscles du tronc à l'origine de troubles respiratoires débutant par une dyspnée d'effort, muscles des racines d'où un déficit proximal avec conservation des réflexes ostéotendineux évoquant une myopathie classique.

On décrit plusieurs formes cliniques :

– formes oculaires pures (un quart des cas), dont 80 p. 100 se généralisent dans les 2 ans ;

– formes généralisées d'emblée ;

– formes familiales (3 à 13 p. 100 des cas) ;

– formes avec Ac anti-MusK (*muscle-specific tyrosine kinase*) : 10 à 20 p. 100 des MG n'ont pas d'Ac anti-

RAch ; 70 p. 100 de ces MG sans Ac anti-RAch ont des Ac anti-MusK. Cliniquement l'atteinte des muscles faciaux et de la langue est marquée. Les atteintes bulbaires graves et les crises myasthéniques sont plus fréquentes que dans les MG avec Ac anti-RAch [7] ;

– formes séronégatives, sans Ac anti-RAch ni Ac anti-Musk détectable, dont l'évolution serait plus favorable.

L'évolution souvent imprévisible se fait par poussées avec survenue de crises myasthéniques lors d'infections intercurrentes. Ces crises myasthéniques aggravent le déficit des muscles respiratoires (intercostaux, diaphragme, muscles respiratoires accessoires) et comportent un risque de décompensation respiratoire aiguë parfois brutale, pouvant nécessiter une assistance ventilatoire, voire comporter un risque vital.

Diagnostic positif

Une fois le diagnostic de syndrome myasthénique établi cliniquement, il repose sur le test au Tensilon®, la neurophysiologie, le dosage des autoanticorps (Ac anti-RAch ou Ac anti-MusK). Dans les cas difficiles, un traitement d'épreuve utilisant la pyridostigmine peut être proposé.

Test au Tensilon® (édrophonium)

Après mention explicite de la symptomatologie présumée myasthénique, l'enregistrement, le plus souvent par caméscope, de sa disparition rapide (1 à 2 minutes) après l'injection intraveineuse de 0,1 mg/kg de Tensilon® (1/5e de la dose, puis les 4/5e restants au bout de 1 minute en l'absence d'efficacité) confirme le diagnostic. Ce test doit être réalisé en milieu hospitalier, avec à disposition du matériel de réanimation, et une seringue d'atropine à utiliser en cas de manifestations cholinergiques (bradycardie, douleurs abdominales, hypotension, bronchospasme).

Neurophysiologie

La stimulodétection répétitive enregistre la réponse d'un muscle à la stimulation supra-maximale basse fréquence (3 Hz) du nerf dont il dépend. La survenue d'un décrément de l'amplitude du potentiel d'action musculaire d'au moins 20 p. 100 signe l'existence d'un bloc neuromusculaire. L'électromyographie fibre unique, mettant en évidence une fatigabilité par stimulations répétitives de 2 fibres musculaires dépendant de la même unité motrice, est un test très sensible (90 p. 100) mais de réalisation délicate chez l'enfant.

Détection d'auto-Ac

Les Ac anti-RAch sont présents dans 70 à 90 p. 100 des MG généralisées et dans 50 p. 100 des formes oculaires pures. Dans les formes généralisées sans Ac anti-RAch, les Ac anti-MusK doivent être recherchés.

Traitement

Le malade doit porter sur lui une carte « myasthénie » précisant sa maladie, être prévenu des effets secondaires des traitements et des médicaments contre-indiqués :

– contre-indications absolues : curarisants, D-pénicillamine, aminosides, colimycine, bacitracine, polymyxine, tétracyclines injectables, β-bloquants, dantrolène, phénytoïne, diphénylhydantoïne, triméthadione, quinine, quinidine, chloroquine, procaïnamide, etc. ;

– contre-indications relatives : phénothiazines, carbamazépine, benzodiazépines, neuroleptiques, vérapamil, lithium, progestérone, etc.

Traitement initial

Les anticholinestérasiques retard, qui inhibent l'AchE et augmentent ainsi la quantité d'acétylcholine dans la fente synaptique, constituent le traitement initial de la maladie :

– pyridostigmine (Mestinon®, comprimés à 60 mg, effet maximal en 60 à 90 minutes, durée d'action de 5 heures) ;

– chlorure d'ambémonium (Mytelase®, comprimés sécables à 10 mg, durée d'action de 6 heures).

Le traitement est débuté progressivement et idéalement réparti en 4 prises par jour (30 minutes avant les repas). La posologie correcte est déterminée en fonction de la clinique, le but étant d'éviter les fluctuations de la force musculaire et prévenir les aggravations brutales.

Les effets secondaires associent des signes muscariniques (hypersialorrhée, sueurs, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, bradycardie, syncope) et des signes nicotiniques (faiblesse musculaire, crampes, réflexes ostéotendineux exagérés). En cas de doute entre sur- et sous-dosage, on peut recourir au test au Tensilon® ; en pratique, on diminue souvent le traitement sous surveillance étroite.

Autres traitements

Ils ont pour but la diminution de production d'Ac :

– les corticoïdes sont efficaces dans les formes généralisées, les formes graves, ou en deuxième intention, lorsque les anticholinestérasiques deviennent inefficaces ou mal tolérés. On prescrit habituellement la prednisone (Cortancyl®) à 1 mg/kg/j. Une amélioration est obtenue dans 70 p. 100 des cas au bout de quelques semaines à quelques mois. En cas d'échec, d'autres immunosuppresseurs sont envisageables : azathioprine, ciclosporine, méthotrexate, cyclophosphamide, tacrolimus. Une revue métaanalytique récente, portant sur un nombre d'essais restreint et de faible effectif, a pu objectiver une efficacité de la ciclosporine (en monothérapie ou avec corticoïdes) et du cyclophosphamide (avec corticoïdes) [12] ;

– les immunoglobulines polyvalentes IV à forte dose sont utilisées lorsqu'une amélioration rapide est nécessaire (poussée aiguë ; avant thymectomie). Elles ont prouvé une efficacité équivalente à celle des plasmaphérèses [20] ;

– les indications de la thymectomie demeurent discutées [18, 20]. Certains la réservent aux échecs des traitements médicamenteux, d'autres ont des indications plus larges dans l'espoir d'éviter les complications des médicaments au long cours. La thymectomie est recommandée dans les cas suivants : existence d'un thymome (à rechercher systématiquement par un scanner thoracique), forme oculaire évoluant vers une forme généralisée, myasthénie sans thymome échappant au traitement médical. Elle n'est pas recommandée dans les myasthénies séronéga-

tives, dans les myasthénies avec Ac anti-MusK, et dans les formes oculaires pures. Après thymectomie, qu'elle soit à ciel ouvert ou par thoracoscopie, une amélioration significative est obtenue dans plus de 80 p. 100 des cas, une rémission complète dans 29 à 68 p. 100 des cas [24].

Prévention des décompensations

Le risque de décompensation doit être réduit par un traitement énergique des infections intercurrentes, un encadrement réanimatoire du geste chirurgical, et l'éducation de l'enfant et de sa famille.

MYASTHÉNIE NÉONATALE TRANSITOIRE [21]

Elle concerne 10 à 20 p. 100 des nouveau-nés de mères présentant une MG. Elle est due au transfert transplacentaire passif des Ac anti-RAch maternels. Il n'y a pas de parallélisme entre la symptomatologie du nouveau-né et la MG maternelle. Le diagnostic de MG peut ne pas avoir été porté chez la mère (MG pauci- ou asymptomatique). Dès le premier jour, le nouveau-né présente une hypotonie, des troubles de la succion-déglutition, et dans un tiers des cas des troubles respiratoires pouvant nécessiter une ventilation assistée. Cette symptomatologie, très sensible aux anticholinestérasiques, régresse spontanément en quelques semaines. Le diagnostic est confirmé par l'existence d'Ac anti-RAch chez le nouveau-né et sa mère.

À côté de cette forme classique est décrit un « syndrome myasthénique congénital de type fœtal » lié à des auto-Ac maternels dirigés contre la sous-unité γ du RAch fœtal (remplacée en postnatal par une sous-unité ε). Il en résulte une paralysie fœtale responsable d'un hydramnios, d'une arthrogrypose, voire d'une mort fœtale. Cette forme sévère a une récurrence de 100 p. 100 [13].

SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX (SMC) [11, 18]

Il s'agit d'un groupe d'affections héréditaires se révélant par un syndrome myasthénique précoce (volontiers néonatal, presque toujours les 2 premières années). Devant un syndrome myasthénique, les éléments en faveur du caractère congénital, outre le début précoce, sont : existence d'antécédents familiaux (la plupart des SMC sont autosomiques récessifs), absence d'Ac anti-RAch et anti-MusK, aspect EMG particulier (dédoublement du potentiel d'action musculaire). Dans les formes à début précoce, on relève des éléments évocateurs d'une myopathie congénitale : hypotonie globale prédominant aux ceintures, faciès myopathique, et à la biopsie musculaire prédominance des fibres de type 1, atrophie des fibres de type 2. Le diagnostic étiologique d'un SMC est idéalement établi à partir d'une biopsie de muscle intercostal sur laquelle sont réalisées des investigations complexes : micro-électrophysiologiques (étude du potentiel de plaque motrice), morphologiques (évaluation histochimique de l'acétylcholinestérase, immunomarquage des RAch par l'α-bungarotoxine, microscopie électronique des plaques motrices). En pratique, on recourt souvent d'emblée à des études géniques sur orientation clinique et neurophysiologique.

SMC en rapport avec une anomalie présynaptique

SMC par déficit en choline acétyltransférase (CHAT) [17]

Le début est néonatal avec hypotonie majeure, déficit des muscles respiratoires nécessitant souvent une assistance ventilatoire. L'évolution se fait vers l'amélioration, puis la survenue d'épisodes de décompensation lors d'infections intercurrentes avec signes d'atteinte bulbaire (« apnées épisodiques ») comportant un risque de mort subite. Le traitement repose sur les anticholinestérasiques IV lors d'une décompensation relayés par les formes orales. Le diagnostic est confirmé par l'existence d'une mutation du gène *CHAT* en 10q11.2.

SMC avec réduction sévère du nombre de vésicules synaptiques et de quanta d'Ach [14]

Il s'agit d'une forme sévère autosomique récessive à début infantile. Les quanta d'Ach libérés représentent 25 p. 100 de la normale. Il n'y a pas de traitement efficace.

SMC ressemblant au syndrome de Lambert-Eaton [9]

Il s'agit de nourrissons hypotoniques, avec réflexes ostéotendineux abolis, signes d'atteinte bulbaire et respiratoire sévères. L'étude neurophysiologique révèle un bloc présynaptique. Il n'y a pas de traitement efficace.

SMC en rapport avec une anomalie synaptique : déficit en acétylcholinestérase (AchE) [19]

C'est une forme sévère à début infantile. Le réflexe pupillaire est anormalement lent. Le diagnostic est confirmé par l'absence d'AchE au niveau de la synapse et une mutation du gène *COLQ* codant la queue collagénique de l'AchE. De rares cas sont améliorés par l'éphédrine. Les anticholinestérasiques sont inefficaces.

SMC en rapport avec une anomalie post-synaptique

Ils regroupent les SMC les plus fréquents (75 p. 100). Ils sont en rapport soit avec une anomalie du RAch ou d'une protéine interagissant avec ce récepteur (rapsyne, plectine), soit avec une anomalie de dépolarisation de la plaque motrice due à une mutation du canal sodium.

Syndrome du canal lent [3]

Il est autosomique dominant, en rapport avec la mutation d'un gène d'une sous-unité (ε, α ou β) du RAch, responsable d'une ouverture anormalement prolongée du RAch. Son début est infantile précoce ou adulte. Sont souvent atteints : les muscles cervicaux, les extenseurs des doigts et du poignet. La musculature bulbaire est épargnée. L'EMG montre un dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique. Fluoxétine et quinidiniques sont efficaces (échec des anticholinestérasiques).

Syndrome du canal rapide [9]

Il s'agit d'un syndrome autosomique récessif en rapport avec des mutations hétéro-alléliques du gène de la sous-unité ε du RAch. La présentation clinique est proche de la MG, avec une sévérité variable. Les anticholinestérasiques et la 3,4-diaminopyridine (DAP) sont efficaces.

SMC par réduction du nombre de RAch sans anomalie cinétique [3]

Il s'agit d'affections en rapport avec des gènes codant une sous-unité du RAch, le plus souvent sous-unité ε (gène *CHRNE*). Le début est infantile précoce, ou infantile tardif. On retrouve ptosis, ophtalmoplégie, troubles de la succion-déglutition, épisodes de collapsus. Il n'y a jamais d'arthrogrypose. Le traitement repose sur les anticholinestérasiques éventuellement associés à la 3,4-DAP.

SMC par déficit en rapsyne [5]

Ce syndrome est dû à une mutation du gène *RAPSN* (*receptor associated protein at the synapse*), ayant pour fonction le regroupement des RAch au niveau de la membrane postsynaptique. Il existe une forme à début néonatal ou infantile précoce avec arthrogrypose, épisodes d'apnée, crises myasthéniques (le plus souvent les premières années) ; et une forme à début infantile tardif dominée par un ptosis, un déficit des ceintures et des releveurs du pied. Le traitement repose sur les anticholinestérasiques avec ou sans 3,4-DAP.

SMC par déficit en MusK (muscle-specific kinase) [6]

Un cas a été rapporté : début néonatal avec détresse respiratoire, ptosis ; évolution fluctuante, amélioration à l'adolescence ; amélioration par 3,4-DAP.

SMC avec apnées épisodiques [23]

Ce syndrome est récessif, de début infantile précoce : épisodes récurrents d'apnées de 3 à 30 minutes par paralysie des muscles respiratoires et bulbaires, pouvant nécessiter une assistance ventilatoire. Dans l'enfance apparaissent ptosis, retard moteur, fatigabilité à l'effort. Le gène *SCN4A* en 17q23.1-q25.3 codant le canal sodium du muscle strié est en cause.

SMC par déficit en plectine [2]

Le gène de la plectine est impliqué dans une épidermolyse bulleuse, un type de dystrophie musculaire progressive (DMP) et une forme de SMC. Le SMC se révèle par un déficit des ceintures, une fatigabilité des muscles oculomoteurs, des muscles de la face et des membres.

L'EMG par stimulation basse fréquence retrouve un décrément, la recherche d'Ac anti-RAch est négative. La biopsie musculaire évoque une DMP : fibrose interstitielle et nécrose-régénération. Les symptômes sont insensibles à la pyridostigmine, améliorés par la 3,4-DAP.

SMC avec déficit des ceintures [16]

L'âge de début est variable : de la période néonatale à la troisième décennie. On retrouve un déficit des ceintures, une démarche dandinante. L'atteinte respiratoire est fréquente. Ptosis et atteinte bulbaire (troubles de la mastication et de la déglutition) sont classiques, mais il n'y a jamais d'ophtalmoplégie. Les CPK sont parfois modérément augmentées. La biopsie musculaire montre dans quelques cas des agrégats tubulaires. Une mutation du gène *DOK7* (*downstream of kinase 7*) est mise en évidence chez certains patients, jamais chez ceux dont la biopsie comportait des agrégats tubulaires. Le traitement repose pour les cas avec mutation du gène *DOK7* sur la 3,4-DAP ou l'éphédrine, pour les cas sans mutation du gène *DOK7* sur la pyridostigmine avec ou sans 3,4-DAP.

SMC et traitements [10]

La pyridostigmine est efficace dans le déficit en CHAT, le syndrome du canal rapide, le déficit en rapsyne et le déficit en RAch. La fluoxétine est efficace dans le syndrome du canal lent. Le déficit en AchE répond à l'éphédrine à une posologie de 3 mg/kg/j en prises fractionnées. La 3,4-DAP augmente les quanta d'Ach largués dans la fente synaptique. Elle se prescrit à une posologie maximale de 1 mg/kg/j en prises fractionnées dans le déficit en plectine, le déficit en MusK, dans le SMC avec déficit des ceintures.

SYNDROME DE LAMBERT-EATON [4, 22]

Rare chez l'enfant, il a été rapporté dans une dizaine d'observations pédiatriques comme syndrome paranéoplasique secondaire à un lymphome de Burkitt, une leucémie ou un neuroblastome. Il résulte de la production d'Ac anti-canal calcique voltage-dépendants responsables d'un bloc présynaptique. Cliniquement, il se manifeste par un déficit des ceintures et des signes dysautonomiques : sécheresse buccale, constipation. Le traitement à la phase aiguë repose sur la 3,4-DAP relayée par les immunosuppresseurs.

D'autres syndromes myasthéniques secondaires sont décrits chez l'enfant : botulisme lié à l'ingestion de toxine de *Clostridium botulinum*, syndromes myasthéniques secondaires à l'injection de toxine botulique ou d'antibiotiques (le plus souvent aminosides).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children : a longitudinal study. Acta Neurol Scand, 2006, *114* : 119-123.
2. Banwell BL, Russel J, Fukudome T et al. Myopathy, myasthenic syndrome, and epidermolysis bullosa simplex due to plectin deficiency. J Neuropathol Exp Neurol, 1999, *58* : 832-846.
3. Beeson D, Hantaï D, Lochmüller H et al. 126th International Workshop. Congenital myasthenic syndromes. 24-26/09/2004, Naarden, The Netherlands. Neuromusc Disord, 2004, *15* : 498-512.
4. Bosdure E, Attarian S, Mancini J et al. Syndrome de Lambert-Eaton chez l'enfant : à propos de 2 observations. Arch Pediatr, 2006, *13* : 1121-1124.
5. Burke G, Cossins J, Maxwell S et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia : distinct early and late onset phenotypes. Neurology, 2003, *61* : 826-828.
6. Chevessier F, Fareaut B, Ravel-Chapuis A et al. MusK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. Hum Mol Genet, 2004, *13* : 3229-3240.

7. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-ACh-R-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology, 2007, *68* : 609-611.
8. Engel AG, Hohlfeld R. Acquired autoimmune myasthenia gravis. *In* : AG Engel, C Franzini-Armstrong. Myology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004 : 1755-1790.
9. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes : progress over the past decade. Muscle Nerve, 2004, *27* : 4-25.
10. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. Neurotherapeutics, 2007, *2* : 252-257.
11. Eymard B. Syndromes myasthéniques congénitaux. Rev Prat (Paris), 1998, *48* : 587-591.
12. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosupressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev, 2007, *17* : CD005224.
13. Hoffman K, Muller JS, Striker S et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. Am J Hum Genet, 2006, *79* : 303-312.
14. Milone M, Fukuda T, Shan XM et al. Novel congenital myasthenic syndrome associated with defects in quantal release. Neurology, 2001, *66* : 1223-1229.
15. Morita MA, Gabbai AA, Oliveira AS, Penn AS. Myasthenia gravis in children : analysis of 18 patients. Arq Neuropsiquiatr, 2001, *59* : 681-685.
16. Müller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. Brain, 2007, *130* : 1497-1506.
17. Ohno K, Tsujino A, Brengman JM et al. Choline acetyl transferase gene mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. Proc Natl Acad Sci, 2001, *98* : 2017-2022.
18. Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia : clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol, 2007, *49* : 629-635.
19. Shapira YA, Sadeh ME, Bergtraum RP et al. Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. Neurology, 2002, *58* : 603-609.
20. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular Disorders. Eur J Neurol, 2006, *13* : 691-699.
21. Teller-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Salinas V et al. Myasthenia gravis and pregnancy : clinical implications and neonatal outcome. BMC Musculoskelet Disord, 2004, *5* : 42.
22. Tsao CY, Mendell JR, Frimer ML et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in children. J Child Neurol, 2002, *17* : 74-76.
23. Tsujino A, Maertens C, Ohno K et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, *100* : 7377-7382.
24. Wagner AJ, Cortes RA, Strober J et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis : thoracoscopic vs open. J Ped Surg, 2006, *41* : 50-54.

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES SENSITIVOMOTRICES OU MALADIES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

G. PONSOT

CMT SENSITIVOMOTRICES « PURES »

Les neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth ou CMT sont caractérisées par une polyneuropathie motrice et sensitive isolée prédominant à l'extrémité distale des membres inférieurs.

Avec une prévalence comprise entre 7 et 40 pour 100 000, les CMT sont les plus fréquentes des neuropathies héréditaires (prévalence globale : 1/2 500) [19, 24, 33].

Cette maladie a été décrite il y a plus d'un siècle par Charcot, Marie et Tooth à propos de patients ayant une neuropathie dominante autosomique qui affectait les fibres myélinisées motrices et sensitives. Par la suite des formes plus sévères ont été décrites, récessives autosomiques (syndrome de Dejerine-Sottas) ou liées au sexe. Puis beaucoup d'autres neurologues ont contribué à l'identification clinique et à la classification de ces neuropathies [13, 26]. Récemment les avancées de la biologie moléculaire ont bouleversé les connaissances physiopathologiques des CMT conduisant à une nouvelle approche clinique et biologique de ces pathologies [19, 22, 33]. Il y a au moins 25 gènes identifiés et plus de 70 p. 100 des CMT peuvent maintenant avoir un diagnostic génétique moléculaire précis [19].

Pathogénie [19]

Les CMT sont dues à des mutations de gènes qui codent des protéines de localisations diverses, au niveau de la gaine de myéline, des axones, dans les cellules de Schwann, impliquées dans différentes fonctions : compaction et renouvellement de la gaine de myéline, transport axonal, « trafic » mitochondrial. Quel que soit le niveau de la cible primaire, myéline ou axone, de l'atteinte métabolique ou structurelle, la conséquence finale est une dégénérescence axonale qui touche principalement les fibres myélinisées les plus longues et de grand calibre [19].

Démarche diagnostique générale

Le diagnostic des CMT demande de suivre une démarche clinique, électrophysiologique et biologique rigoureuse en quatre étapes.

– déterminer le phénotype avec en particulier l'âge de début, la sévérité de l'atteinte motrice, sans oublier de préciser l'origine ethnique des patients ;

– préciser la nature de la neuropathie avec l'étude de l'électromyogramme, des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive pour différencier les CMT démyélinisantes, axonales, intermédiaires ou purement motrices ;

– déterminer les modalités de transmission génétique en examinant très soigneusement les deux parents cliniquement et électriquement ; le plus souvent la transmission est autosomique dominante (70 p. 100 des cas), dominante liée au sexe (10 à 15 p. 100 des cas) et beaucoup plus rarement récessive autosomique sauf dans les régions à forte consanguinité comme dans les pays méditerranéens (importance de l'origine ethnique). Il n'est pas rare que la neuropathie soit « sporadique », la détermination du mode de transmission est alors plus complexe : s'agit-il d'une forme récessive autosomique, de mutations dominantes de novo, d'une transmission dominante liée à l'X que l'on peut parfois suspecter s'il n'y a pas de transmission père-fils et si les hommes hémizygotes sont plus touchés que les femmes hétérozygotes ?

– utiliser avec discernement la biologie moléculaire qui a complètement transformé le diagnostic des CMT.

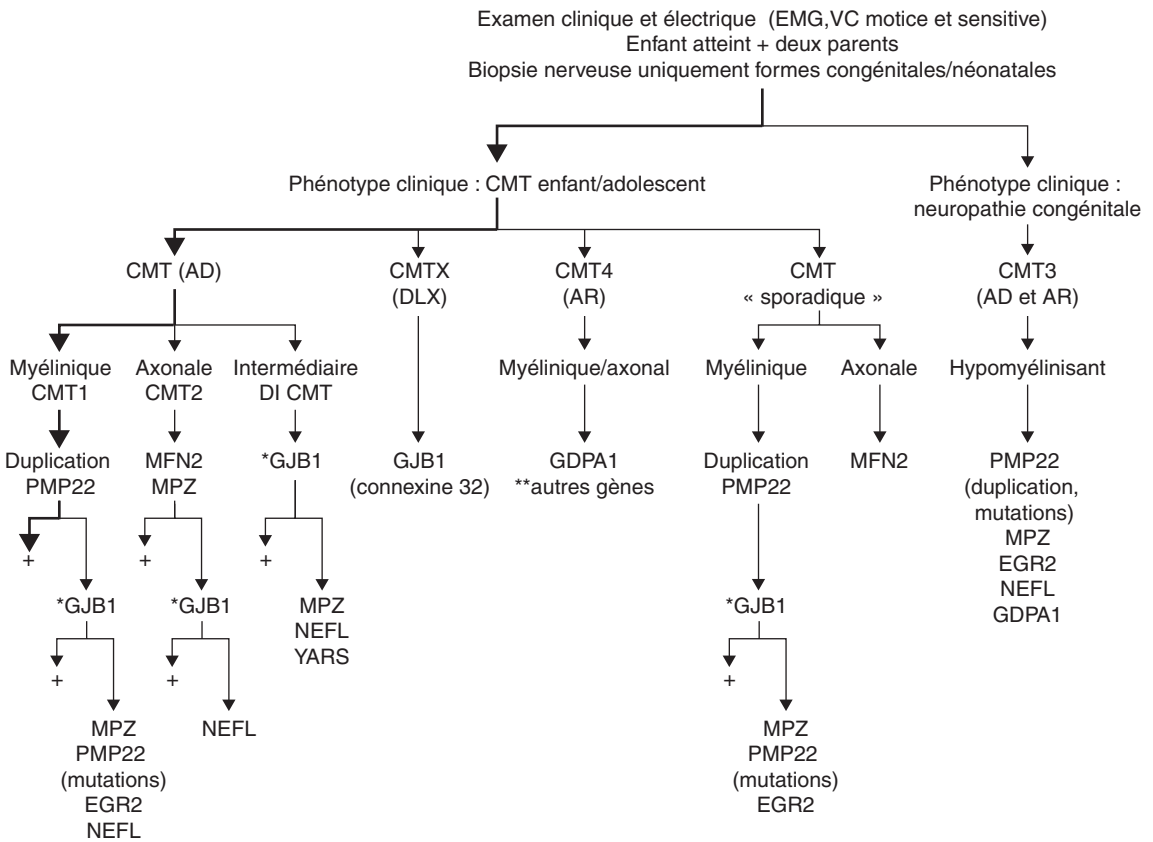


FIGURE 19-10. – Arbre décisionnel pour le diagnostic des CMT. Ordre des gènes à demander : de haut en bas. * = GJB1 : gène à demander si pas de transmission père-fils ; ** = autres gènes à demander en fonction de la clinique et de l'ethnie.

Il existe de très nombreux gènes en cause, dont beaucoup ne sont étudiés que dans quelques laboratoires. Dans les demandes génétiques il est indispensable de préciser les gènes à étudier en suivant une séquence « logique » en fonction de la nature de la neuropathie (myélinique, axonale, intermédiaire) et de son mode de transmission (Figure 19-10 ; *voir* p. 730, Génétique-Classification).

Clinique [20, 26]

CMT à début infantile

ASPECTS CLINIQUES [12, 18, 20]

Malgré un très grand polymorphisme physiopathologique et génétique, le tableau clinique des neuropathies sensitivomotrices héréditaires ou maladies de Charcot-Marie-Tooth est assez monomorphe.

La maladie débute le plus souvent dans l'enfance, en règle au cours de la première décennie ; l'âge moyen de début dans notre série pédiatrique de 146 cas est en moyenne de 3 ans et pour la moitié des cas dès l'âge de la marche. Un début congénital est possible dans moins de 5 p. 100 des cas [12]. Inversement [20], il peut être plus tardif et survenir chez le jeune homme adulte voire jusqu'à 60 ans, ce qui explique l'âge de début de 10 à 15 ans rapporté dans les séries chez les adultes. Ce début retardé se voit d'ailleurs essentiellement dans les formes axonales.

En pédiatrie la neuropathie se révèle dans la moitié des cas par un trouble de la marche. Celle-ci est acquise avec retard dans 20 p. 100 des cas, mais en règle avant 24 mois. Le signe d'appel le plus fréquent (51 p. 100 des cas) est un trouble de la démarche (steppage, dandinement, marquage du pas, instabilité de la station debout, course difficile et chute fréquentes), parfois (un quart de nos cas) une déformation des pieds (pieds creux dans la majorité des cas, pieds plats valgus s'il s'agit d'un enfant de moins de 3 ans, pieds bots lorsque le début est congénital) (Figure 19-11). Ce début est insidieux et, même si les troubles ont été remarqués tôt, ils ne suscitent d'avis médical qu'après plusieurs années dans deux tiers des cas en raison de leur apparente bénignité. La richesse de la sémiologie lors du premier examen clinique contraste alors avec une gêne fonctionnelle peu importante.

L'âge de la première consultation est en moyenne de 6 ans avec une répartition d'un quart des cas lors de l'apparition de la marche, un tiers à l'âge de la maternelle, un quart au cours de l'école primaire et 1/10 à l'adolescence.

Le diagnostic est aisément évoqué devant un tableau clinique comprenant :

– une démarche anormale dans tous les cas ;

– une amyotrophie distale retrouvée dans 80 p. 100 des cas, le plus souvent peu intense. Presque toujours symétrique, elle a débuté et reste prédominante aux

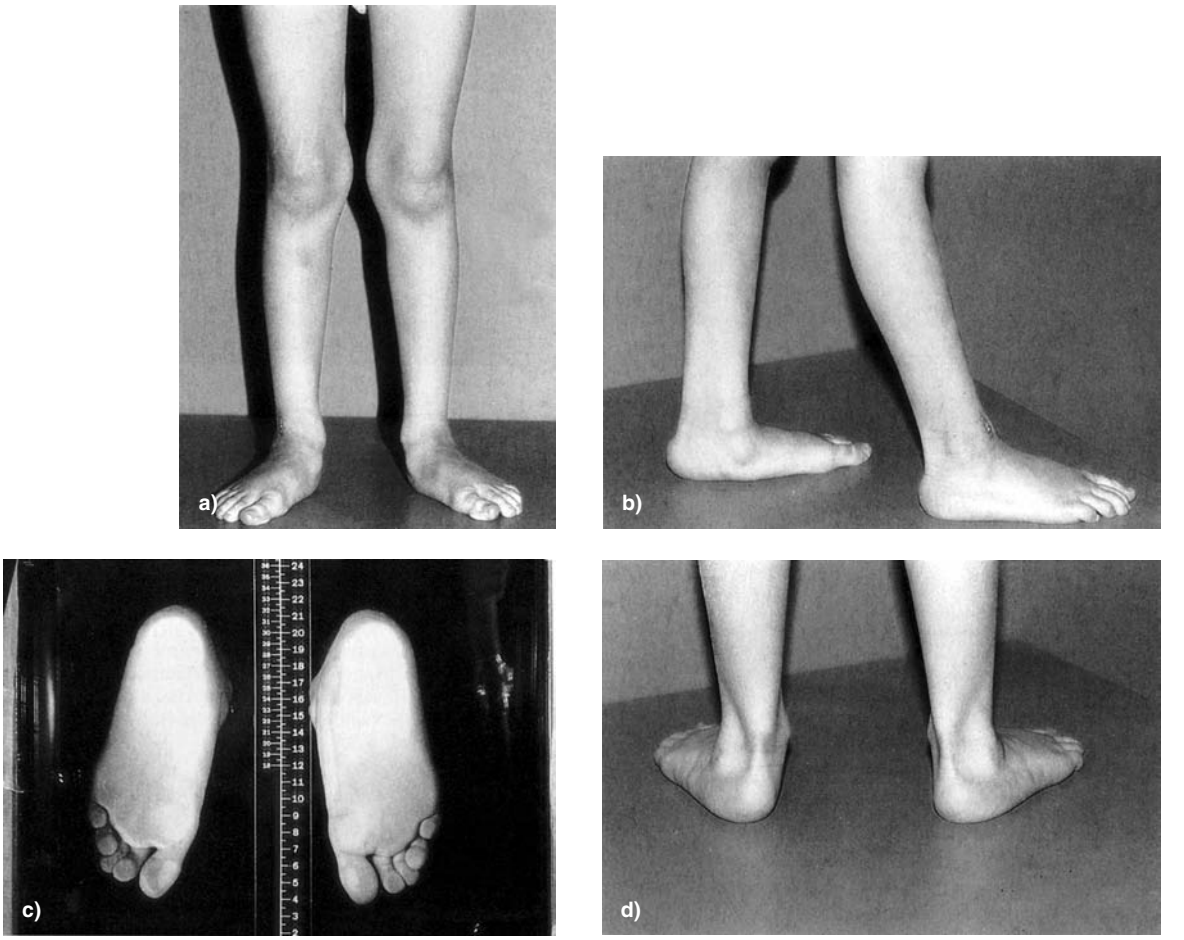


FIGURE 19-11. – Amyotrophie péronéale (**a** à **d**) chez un jeune enfant de 4 ans atteint d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth 1A. La vue des pieds de profil (**b**) montre l'effondrement de l'arche interne de la voûte plantaire, l'affaissement d'un premier métatarsien, la saillie interne de la tête de l'astragale. La vue sur podoscope (**c**) confirme l'effondrement de l'arche interne avec hyperappui sur toute la longueur du 1er rayon. La vue de derrière (**d**) met en évidence le valgus de l'arrière-pied.

membres inférieurs, tout spécialement au niveau de la loge jambière antéro-externe : elle justifie le terme initial d'amyotrophie péronéale (*voir* Figure 19-11). L'atteinte des mains, en particulier du 1er interosseux puis de la région thénarienne, est déjà souvent présente mais plus discrète, en fait surtout « palpable » (69 p. 100 des cas) ; elle peut cependant être inaugurale (10 p. 100 des cas). Dans quelques familles, nous avons observé à l'inverse une hypertrophie musculaire, plus spécialement des mollets, comme cela a déjà été rapporté ;

– la déformation des pieds à type de pieds creux (Figure 19-12) est retrouvée dans 80 p. 100 des cas. Dans 30 p. 100 des cas, cette déformation est asymétrique soit dans son importance, soit même dans son type (Figure 19-13), et beaucoup plus rarement il s'agit de pieds plats valgus (Figure 19-14), de pieds convexes ou de pieds bots ;

– un déficit de la force musculaire distale affectant en premier lieu les petits muscles intrinsèques des pieds puis s'étendant à la loge antéro-externe jambière et responsable d'une impossibilité de marcher sur les talons, voire d'un steppage ; une rétraction progressive du tendon d'Achille traduit le déséquilibre entre les loges jambières antéro-externe et postérieure et aggrave la difficulté à marcher sur les talons. L'atteinte beaucoup plus discrète des mains porte essentiellement sur la pince pouce-index et peut être responsable d'une difficulté de graphisme. Ce déficit de la force musculaire qui, dans 15 p. 100 des cas, peut générer un tremblement fin des extrémités est plutôt mis en évidence par l'interrogatoire qui retrouve une gêne dans les gestes quotidiens requérant une certaine force ;

– une aréflexie achilléenne est retrouvée dans 87 p. 100 des cas ;

– dans les formes sensitivomotrices, bien que l'atteinte des fibres sensitives soit constante histologiquement et électriquement, des troubles subjectifs sont exceptionnellement éprouvés par les patients en dehors de crampes lors de la fatigue ou de douleurs occasionnées par des callosités ou plaies consécutives à la déformation des pieds ;

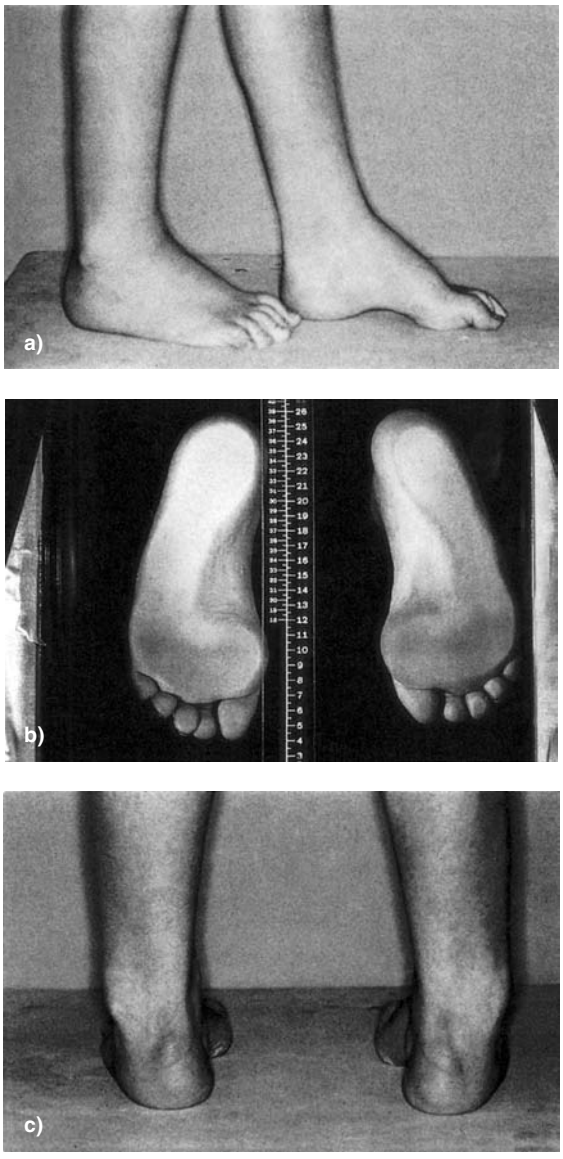


FIGURE 19-12. – Pieds creux au cours d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth. La vue de profil (**a**) et sur podoscope (**b**) montre le creusement de l'arche interne de la voûte plantaire, la verticalisation du 1er métatarsien, la rétraction discrète en griffe des orteils, le raccourcissement antéropostérieur du pied. La vue de derrière (**c**) met en évidence le varus de l'arrière-pied.

– les extrémités pâles et froides sont habituelles et sont davantage le fait de l'inactivité musculaire que d'une dysautonomie. On n'observe jamais de lésion ulcéro-nécrosante ;

– l'hypertrophie nerveuse, propre aux formes myéliniques, n'est pas retrouvée à l'âge pédiatrique : un épaississement et une fermeté anormale des troncs nerveux sont palpables chez 25 à 30 p. 100 des adultes atteints ;

– des anomalies pupillaires (myosis ou lenteur du réflexe photomoteur), un nystagmus ont été rarement rapportés, une atteinte des nerfs crâniens est exceptionnelle, sauf peut-être un déficit des cordes vocales [7] dont il faut savoir se méfier en cas d'anesthésie ou de défaillance respiratoire notamment.

Évolution

L'aggravation est en règle insidieuse mais peut parfois subir une brusque accélération à l'occasion d'une affection intercurrente, d'un traumatisme, d'une prise de poids, d'une poussée de croissance notamment au moment de la puberté. Cet événement intercurrent peut alors révéler la maladie chez un sujet qui n'avait pas auparavant remarqué sa gêne et prêter à confusion avec une neuropathie aiguë. L'amyotrophie peut s'étendre (*voir* Figure 19-14) à l'ensemble des mains (atrophie en « mains de singe ») puis aux triceps (atrophie en « mollets de coq ») et enfin, parfois, très tardivement, aux cuisses (atrophie en « jarretières ») et aux avant-bras (atrophie en « gants »). L'atteinte des ceintures est exceptionnelle. L'abolition des réflexes ostéotendineux s'étend aux rotuliens mais les réflexes tendineux des membres supérieurs ne seront qu'inconstamment abolis ; certains patients conservent d'ailleurs des ROT à tous les sites même à un âge avancé.

Les formes sévères sont rares même tardivement : probablement moins de 3 p. 100 à l'âge pédiatrique et, en règle, le handicap n'entraîne pas de perte de marche ni d'invalidité majeure. La gêne est dite importante chez 30 p. 100 des adultes mais longtemps compatible avec une vie normale [26] et il faut souligner inversement la grande fréquence de formes pauci- voire asymptomatiques. La difficulté pour le graphisme constitue certainement, pour les jeunes patients d'âge scolaire, la gêne fonctionnelle la plus handicapante.

La gêne fonctionnelle à la marche provient plus de la déformation des pieds (pieds creux +++) quasi constante au cours du temps que du déficit moteur lui-même.

Les autres déformations orthopédiques sont plus rares (environ 25 p. 100) et n'apparaissent en règle que dans la deuxième décennie : ce sont essentiellement une scoliose et plus rarement une lordose, parfois une luxation rotulienne récidivante ou une luxation de hanche. À l'âge adulte est rapporté une gêne respiratoire qui n'est pas corrélée avec le type de CMT ni avec l'âge de début, mais avec la sévérité de l'atteinte des membres supérieurs, dont le mécanisme serait l'atteinte du nerf phrénique. Cela nécessite chez l'adulte de rechercher des difficultés respiratoires, de surveiller la croissance thoracique, de prévenir les infections (vaccination antigrippale) et de prendre des précautions en cas d'anesthésie [20, 26].

Électrophysiologie

L'exploration électrophysiologique est indispensable au diagnostic, elle permet d'affirmer l'origine périphérique de la symptomatologie, de préciser si l'atteinte est motrice pure (20 p. 100 des cas dans notre série) ou mixte sensitive et motrice, et d'en déterminer le type, myélinique ou axonal (respectivement 65 et 15 p. 100 des cas) [20].

Au cours d'une CMT myélinique, l'augmentation des latences distales est constante et les vitesses de conduction nerveuse motrice (VCNM) et sensitives (VCNS) sont effondrées, de l'ordre de 25 p. 100 de la normale

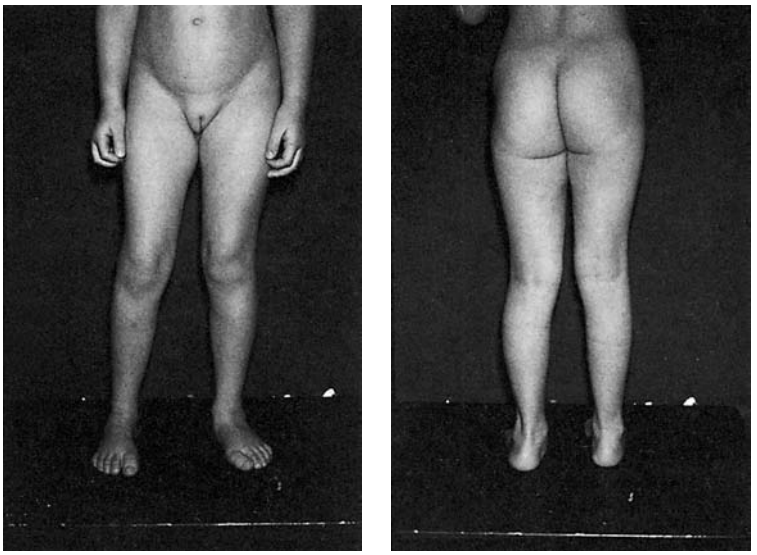


FIGURE 19-13. – Amyotrophie jambière distale asymétrique et déformation asymétrique du pied (pied creux à droite et pied plat valgus à gauche) chez une enfant de 7 ans atteinte d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth II.

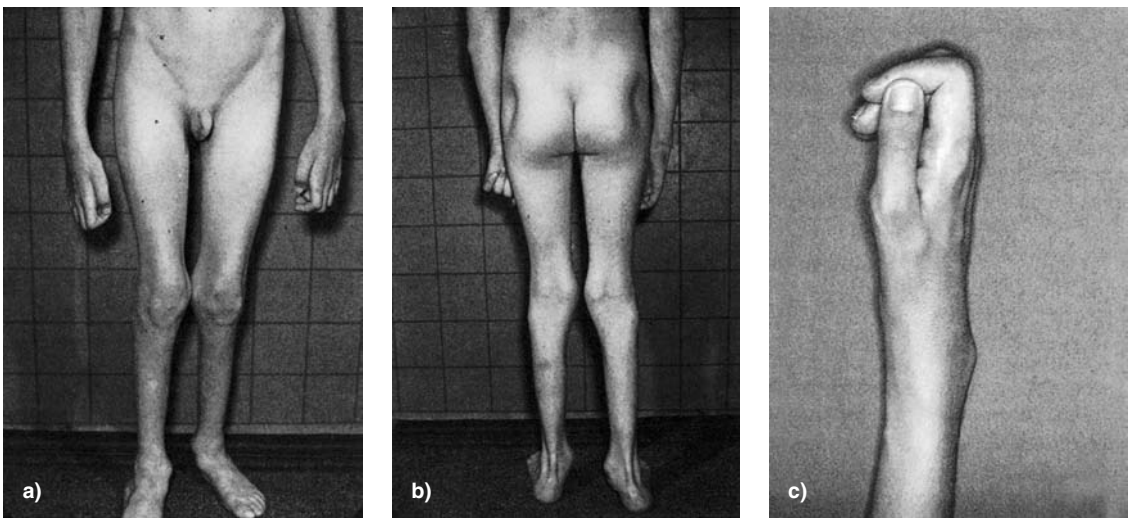


FIGURE 19-14. – Amyotrophie en mollets de coq (**a** et **b**), atrophie en gants (**a**) et main de singe (**a** et **c**) au cours d'une forme sévèrement expressive de maladie de Charcot-Marie-Tooth. Noter la concavité de la loge thénar et celle du 1er interosseux, ainsi que la déformation des pieds en plat valgus.

environ dans notre série : passé la période permaturative, c'est-à-dire 4 ans, les vitesses sont inférieures à 38 m/sec. L'importance de la désynchronisation effondre l'amplitude du potentiel évoqué sensitif et le rend souvent techniquement indétectable, interdisant ainsi la mesure de la conduction nerveuse. L'étude des potentiels somesthésiques corticaux permet parfois de récupérer une réponse en région médullaire et/ou au scalp dont la latence allongée prouve le caractère myélinique de la pathologie périphérique. À l'opposé, les altérations neurogènes de l'EMG restent discrètes (30 p. 100 d'EMG normaux dans notre série). Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de la gêne fonctionnelle et le degré d'effondrement des vitesses de conduction mais une corrélation est possible avec l'intensité du retentissement axonal (défaut d'amplitude du potentiel évoqué moteur et altération de l'EMG). La conduction nerveuse reste à peu près stable tout au long de l'évolution [23].

Au cours d'une CMT axonale [20], l'EMG met en évidence une atteinte neurogène constante et franche, prédominante en distal. Les vitesses et conduction et les latences distales motrices sont normales, ou éventuellement dans les formes évoluées modérément abaissées sans jamais atteindre les valeurs obtenues dans le type myélinique. À l'extrême, la dénervation grave des petits muscles du pied peut parfois rendre la VCNM incalculable aux membres inférieurs (20 p. 100 des cas). Les vitesses de conduction sensitives sont normales mais en fait souvent incalculables du fait de l'effondrement d'amplitude du potentiel évoqué sensitif : l'étude des potentiels somesthésiques corticaux

permet parfois de récupérer une réponse au scalp dont la latence normale prouve le caractère axonal de la pathologie périphérique. Il importe de souligner la fréquence, du moins en pédiatrie, d'une expression exclusivement localisée aux membres inférieurs : seule une exploration de la conduction sensitive à leur niveau, par neurographie classique ou PES, permet de distinguer une CMT2 d'une CMT spinale.

Des vitesses peu abaissées chez l'homme, de l'ordre de 30 m/sec, ou à la limite inférieure de la normale chez la femme, de l'ordre de 40 m/sec, surtout si elles s'associent à un EMG assez nettement neurogène, doivent faire évoquer une CMT dominante liée à l'X, surtout si l'étude de l'arbre généalogique ne fait pas apparaître de transmission père-fils [19].

NEUROPATHOLOGIE [26]

La biopsie neuromusculaire à visée diagnostique est inutile, sauf dans les exceptionnelles formes congénitales où seul l'aspect histologique du nerf permet de distinguer une neuropathie hypomyélinique d'une neuropathie amyélinique.

L'aspect de la biopsie nerveuse diffère selon qu'il s'agit d'une atteinte myélinique ou axonale :

– *au cours d'une atteinte myélinique*, elle montre une diminution de densité des fibres myélinisées avec diminution nette des fibres de grand calibre et, à un moindre degré, de petit calibre, le diagramme de leur diamètre montrant une distribution non pas bimodale comme normalement, mais unimodale. L'examen en microscopie optique et électronique montre des images de démyélinisation et de remyélinisation, en particulier une prolifération en bulbe d'oignon des cellules de Schwann (Figure 19-15). Les fibres amyéliniques sont en nombre subnormal. Au *teasing*, on observe de nombreuses images de démyélinisation et de remyélinisation paranodales et segmentaires. Les lésions nerveuses sont plus nettes sur la partie distale ;

– *au cours d'une atteinte axonale*, la biopsie nerveuse ne montre, comme seule anomalie, qu'une perte modérée en fibres myélinisées de grand calibre et l'existence au *teasing* d'internodes courts et réguliers pouvant expliquer la diminution modérée des vitesses de conduction nerveuse. L'histogramme des fibres non myélinisées est normal. On peut parfois détecter des clusters de fibres de fin calibre nouvellement régénérés. Une altération de l'axone et une myéline en boule au *teasing* sont rares.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le principal problème diagnostique est de ne pas méconnaître une CMT devant une polyneuropathie considérée comme inflammatoire subaiguë ou chronique, ce d'autant que des signes inflammatoires peuvent exister sur la biopsie nerveuse d'une CMT [8].

Neuropathies congénitales hypomyélinisantes [2, 11, 29]

Les nouveau-nés atteints présentent dès la période néonatale une hypotonie majeure avec un déficit musculaire qui prédomine au niveau des extrémités (Figure 19-16). Il n'y a pas d'atteinte des muscles respiratoires, ni des muscles de la face à la différence de l'amyotrophie spinale de type I et des myopathies congénitales. Les réflexes sont absents. Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont effondrées. La biopsie nerveuse montre une diminution très importante des fibres myélinisées et de nombreux bulbes d'oignon entourant une gaine de myéline très amincie (Figure 19-17). Le pro-

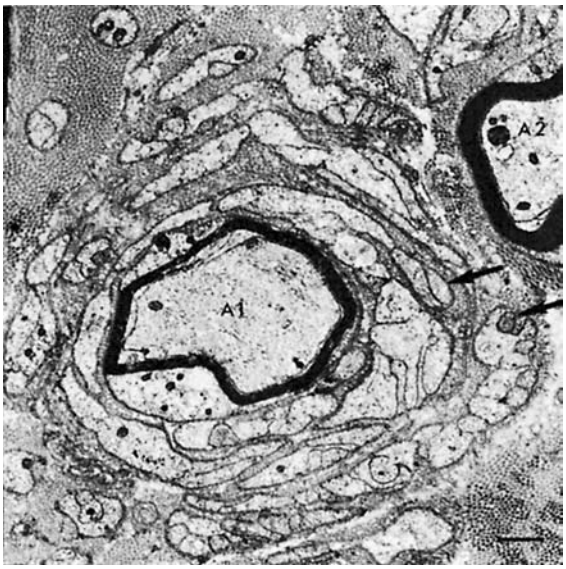


FIGURE 19-15. – Biopsie nerveuse au cours d'une CMT myélinique : bulbe d'oignon (G × 1 500). La prolifération schwannienne se fait en multiples lamelles concentriques autour d'un axone myélinisé (A1). Plusieurs petites collatérales axonales sont visibles à l'intérieur de ces lamelles de cytoplasme schwannien (flèches). Noter la minceur anormale de la gaine de myéline compacte autour de l'axone (A1) comparée à son épaisseur normale autour d'un autre axone (A2) ; cet aspect correspond à une remyélinisation imparfaite de l'axone (A1).



FIGURE 19-16. – Neuropathie sensitivomotrice hypomyélinique chez un garçonnet de 13 mois : quadriparésie flasque majeure à prédominance distale. Noter l'aplatissement d'avant en arrière du thorax et l'attitude des bras (épaules en rotation externe et avant-bras en supination).

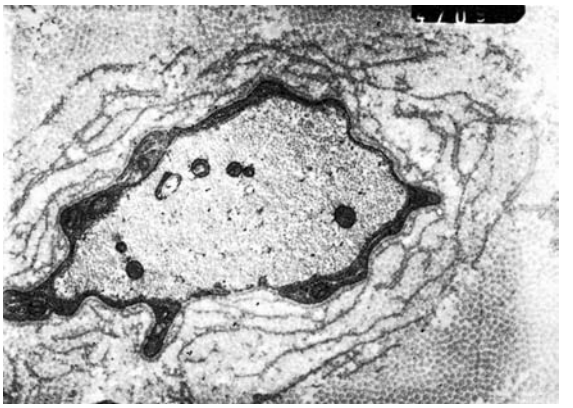


FIGURE 19-17. – Biopsie nerveuse au cours d'une neuropathie congénitale hypomyélinique : pseudo-bulbe d'oignon. La cellule de Schwann entoure l'axone de prolongements constitués par la simple apposition de la membrane basale enroulée de façon concentrique mais lâche (G × 15 725).

nostic est grave mais variable, quelques nourrissons font des progrès significatifs.

Il existe une forme très sévère de cette neuropathie. Les nouveau-nés atteints présentent à la naissance une arthrogrypose avec des difficultés respiratoires nécessitant une assistance ventilatoire. Dans certaines observations il y a une atteinte du système nerveux central. La majorité des cas décèdent au bout de quelques semaines. La biopsie nerveuse montre dans cette forme une disparition complète des fibres myéliniques (neuropathie amyélinique).

Ces neuropathies très rares représentent pour beaucoup d'auteurs une forme extrême du syndrome de Dejerine-Sottas dû à des mutations de gènes divers (*PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *GDPA1*) et obéissent à des modes de transmission variés [19] (*voir* ci-dessous).

Génétique. Classification [1, 19, 22, 33]

La biologie moléculaire est maintenant déterminante pour caractériser ces neuropathies sensitivomotrices. La démarche diagnostique décrite plus haut reste fondamentale car elle permet non seulement de préciser dans un grand nombre de cas le type de la neuropathie, myélinique ou axonale, son mode de transmission, mais aussi de demander avec discernement les examens génétiques.

Le regroupement de la clinique, de l'électrophysiologie et de la génétique clinique et moléculaire a permis une classification de ces neuropathies très utile pour le médecin spécialiste, même si de nombreuses inconnues persistent encore (*voir* Figure 19-10) [19].

On distingue :

– les neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth ou CMT dominantes, de très loin les plus fréquentes (70 p. 100 des cas) ;

– les neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth récessives autosomiques ou CMT4 ;

– les neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth dominantes liées à l'X ou CMTX (10 à 15 p. 100 des cas).

Neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth ou CMT dominantes

LES CMT1 CORRESPONDENT AUX FORMES MYÉLINIQUES AUTOSOMIQUES DOMINANTES (70 p. 100 des cas)

Les CMT1A (70 p. 100 des cas de CMT1) [19, 20] sont dues à une duplication du gène *PMP22* situé sur le chromosome 17p11-2. Ce gène code une petite glycoprotéine PMP22 menbranaire de la gaine de myéline qui initierait la spiralisation de cette gaine au début du développement du nerf périphérique.

La neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec hypersensibilité à la pression est très rare surtout chez l'enfant et, à la différence de la CMT1A, elle est due à une délétion PMP22 sur l'un des deux chromosomes [5].

Les CMT1B ont le même phénotype que les CMT1A mais sont beaucoup plus rares [19, 20, 33]. Elles sont dues à des mutations du gène *MPZ* (*myelin protein zero*) (chromosome 1q22-23). Ce gène code la protéine P0, protéine d'adhésion, qui maintient la compaction de la myéline.

Les CMT1C, cliniquement identiques aux CMT1A et 1B, sont dues à des mutations du gène *LITAF*.

Les CMT1D correspondent habituellement au phénotype des neuropathies hypomyéliniques congénitales. Elles sont associées à des mutations du gène *EGR2* qui induit l'expression de nombreux gènes de la myéline (*MPZ*, *PMP22*, *MAG*, *GIB1* ou connexine 32, etc.).

LES CMT2 CORRESPONDENT AUX FORMES AXONALES DES CMT DOMINANTES AUTOSOMIQUES

Elles sont beaucoup plus rares que les CMT1 myéliniques. La plus fréquente est la CMT2A2 qui représente 10 à 20 p. 100 des cas de CMT2, due à des mutations du gène *MFN2* codant une protéine de la membrane externe de la mitochondrie (mitofusine 2) impliquée dans la dynamique mitochondriale [15]. Dans cette neuropathie il peut y avoir, associées à la neuropathie, une atrophie optique et une atteinte médullaire [19].

Il existe une forme précoce et grave de CMT2A2 débutant dans l'enfance due le plus souvent à des mutations dominantes de novo du gène *MFN2* [17].

Très rare et particulière est la CMT2B due à des mutations de *RAB7* [19] qui comprend des troubles de la sensibilité prédominants, avec hyperkératose et des ulcérations sévères et mutilantes au niveau des pieds. Elle débute à l'âge adulte. Cette neuropathie est également classée dans les neuropathies sensitives.

Des mutations de nombreux autres gènes ont été rapportées dans les CMT2 : *KIF1B* (CMT2A1), *GARS* (CMT2D), etc. Il y a actuellement 13 neuropathies autosomiques dominantes « axonales » décrites [19, 33].

LES CMT AUTOSOMIQUES DOMINANTES « INTERMÉDIAIRES » OU DI CMT [19, 33]

Pour ces neuropathies il existe une incertitude quant à leur nature myélinique ou axonale. Les mutations des gènes *MPZ* ou *GDPA1* donnent ce type de phénotype.

Les CMT3 ou syndrome de Dejerine-Sottas [19, 24, 26, 33]

Ce terme doit être réservé aux formes sévères de neuropathies héréditaires sensitivomotrices démyélinisantes de Charcot-Marie-Tooth. La neuropathie débute précocement vers l'âge de 2 ans, elle a une évolution beaucoup plus grave que les CMT1 avec une atteinte des membres supérieurs entraînant des difficultés pour l'utilisation des mains. L'atteinte des paires crâniennes en particulier faciale est fréquente. Les déformations orthopédiques sont habituelles au cours de l'évolution, en particulier la scoliose. Le développement intellectuel est normal. C'est dans cette forme que l'on peut voir et palper de gros nerfs sous la peau. Les vitesses de conduction nerveuses motrices sont très abaissées, inférieures à 10 m/sec au niveau des membres inférieurs. Il existe une hyperprotéinorachie. La biopsie nerveuse montre des lésions plus importantes que dans la CMT1 : réduction très importante des grandes fibres myéliniques, cassures myéliniques avec de nombreux bulbes d'oignons. Les enfants progressent sur le plan moteur, mais sont gravement handicapés. Ce syndrome est considéré comme un continuum avec la neuropathie hypomyélinisante congénitale. La majorité des cas sont dus à des mutations hétérozygotes de différents gènes de la myéline : *PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *NEFL*, et plus rarement *PRX* (Periaxine), *GDAP1*. Si ce syndrome de Dejerine-Sottas est bien défini cliniquement, il manque de spécificité sur le plan génétique avec une transmission variée, autosomique dominante, autosomique récessive et parfois dominante lié à l'X.

Neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth récessives autosomiques ou CMT4 [18, 19, 22, 32, 33]

Elles sont rares, de début précoce dans la petite enfance, sévères avec des déformations orthopédiques évolutives touchant les pieds et le rachis. Elles sont surtout décrites dans les pays méditerranéens.

Formes démyélinisantes ou CMT4

Elles ont un début précoce parfois congénital avec une atteinte fréquente des paires crâniennes. Il existe plus de dix formes décrites parfois dans une seule famille (CMT4A, 4B1, 4B2, 4C, 4D, etc.) dues à des mutations de gènes variés : *GDPA1* (CMT4A ; ce gène code une protéine impliquée dans la dynamique mitochondriale), *MTMR2* (CMT4B1), *MTMR13* (CMT4B2), *SH3TC2* (CMT4C), *NDRG1* (CMT4D), etc.

Formes axonales des neuropathies sensitivomotrices récessives autosomiques ou ARCMT2

Elles sont exceptionnelles. Trois formes sont décrites. Le type ARCMT2A est dû à une mutation du gène *LMNA* codant la lamine A/C ; d'autres mutations de ce gène sont responsables de dystrophies musculaires (dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, dystrophie musculaire 1B). Les types ARCMT2B et ARCMT2C sont dus respectivement à une mutation du gène *DED25* et à des mutations du gène *GDPA1* [25]. Les phénotypes de ces deux dernières neuropathies sont moins sévères.

Neuropathies sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth dominantes liées à l'X ou CMTX [6, 18, 28]

Elles représentent 10 à 20 p. 100 des neuropathies sensitivomotrices. La plus fréquente est la neuropathie CMTX1 due à une mutation du gène *GJB1* codant la connexine 32. Il s'agit d'une neuropathie axonale qui peut s'associer à une atteinte de la substance blanche.

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES FOCALES

Elles sont très rares en particulier chez l'enfant. Il en existe deux phénotypes principaux.

Neuropathie héréditaire récurrente du plexus brachial ou neuropathie douloureuse héréditaire amyotrophiante [5]

On distingue deux formes de neuropathie récurrente douloureuse du plexus brachial, l'une sporadique et l'autre héréditaire autosomique dominante. Elles ont la même symptomatologie comprenant des douleurs très vives dans le territoire du plexus brachial, suivies d'une paralysie rapidement amyotrophiante. Il y a parfois des facteurs déclenchants : infection intercurrente, accouchement, exercice prolongé. La récupération est lente, sur plusieurs mois voire années. Les séquelles, déficit moteur, amyotrophie ne sont pas rares. La forme héréditaire débute plus tôt dans l'enfance, voire dès la naissance, et les rechutes sont plus fréquentes qu'avec la forme sporadique. Elle est due à des mutations du gène *SEPT9* localisé en 17q25-3 codant la protéine septine 9 [14]. Les corticoïdes donnés précocement, avec parfois des bolus de méthylprednisolone au début, auraient une certaine efficacité sur les douleurs et la vitesse de récupération.

Neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec hypersensibilité à la pression [5]

Elle se voit surtout dans la deuxième-troisième décennie. Elle est marquée par des paralysies à rechute portant sur les gros troncs nerveux à l'occasion de traumatismes minimes. Cette neuropathie autosomique dominante est due à une délétion PMP22 sur l'un des deux chromosomes. Histologiquement, il existe des lésions caractéristiques à type d'hypermyélinisation focale (Tomacula).

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES MOTRICES DISTALES OU HMH

Ces neuropathies motrices distales sont également appelées maladies de Charcot-Marie spinales. L'examen électrophysiologique ne montre aucune atteinte sensitive. Elles peuvent débuter dans l'enfance voire à la période néonatale, comme l'HMH type VI ou SMARD1 (atrophie musculaire spinale distale avec détresse respiratoire).

Elles sont de transmission variée, autosomique dominante ou autosomique récessive, ou récessive liée à l'X. Elles sont décrites page 746.

NEUROPATHIES SENSITIVOMOTRICES « PLUS »

Elles font partie de maladies neurométaboliques ou neurodégénératives très variées. Les signes moteurs de la neuropathie sont associés à d'autres symptômes neurologiques, avec une atteinte fréquente du système nerveux central. Il s'agit de neuropathies démyélinisantes ou axonales de gravité variée, elles peuvent être discrètes ou au contraire au premier plan de la maladie. Le regroupement de l'âge de début, des principaux signes neurologiques et des examens complémentaires demandés avec discernement permet de suspecter ces neuropathies « plus » dans un grand nombre de cas. La présence d'une neuropathie périphérique sensitivomotrice dans ces maladies métaboliques et dégénératives facilite l'orientation diagnostique.

Parmi ces neuropathies « plus », trois sont décrites dans ce chapitre : les autres sont traitées ailleurs dans ce livre, comme indiqué dans le tableau 19-VI.

Neuropathie à axones géants [3, 9] (Figure 19-18)

Le début a lieu entre 2 et 7 ans par des difficultés progressives à la marche. Le déficit moteur avec atrophie prédomine aux extrémités des membres inférieurs. Les membres supérieurs sont épargnés. Les réflexes sont absents ou très difficiles à retrouver. Dans quelques cas une parésie faciale avec ptosis a été rapportée. Au cours de l'évolution apparaissent des signes centraux, syndrome pyramidal, ataxie cérébelleuse avec dysarthrie et nystagmus. Les signes cérébelleux peuvent être inauguraux dans cette neuropathie. Dans la majorité des cas ces enfants présentent un retard mental qui peut aller en s'aggravant. La survenue de crises épileptiques a été signalée dans quelques cas. Il existe un symptôme très particulier mais non constant au niveau des cheveux qui sont très fins, crépus mais sans pili-torti, et cela quelle que soit l'ethnie. L'électromyogramme montre une neuropathie axonale. L'IRM cérébrale révèle une atrophie diffuse avec très souvent des images cavitaires dans la substance blanche cérébrale et cérébelleuse [31]. La biopsie nerveuse est assez spécifique en montrant des gonflements axonaux remplis de neurofilaments. Cette neuropathie a une transmission récessive autosomique et elle est due à des mutations homozygotes du gène gigaxonine (*GAN*) situé sur le chromosome 16q [34]. Le diagnostic de cette neuropathie se pose avec d'autres maladies neurodégénératives comme les formes tardives de GM1 et GM2, mais son diagnostic peut être suspecté sur l'aspect des cheveux, les anomalies histologiques du nerf périphérique et la biologie moléculaire.

Déficit en triose phosphate isomérase du globule rouge [21]

Cette maladie métabolique est caractérisée par une affection multiviscérale comportant une dégradation neurologique progressive.

Tableau 19-VI. – Neuropathies sensitivomotrices « plus ».

Neuropathies sensitivomotrices démyélinisantes
- Maladie de Krabbe infantile/juvénile (*voir* p. 543)
- Leucodystrophie métachromatique infantile/juvénile (*voir* p. 544)
- Déficit multiple en sulfatases (*voir* p. 549)
- Déficit en β-mannosidase (*voir* p. 576)
- Maladie de Refsum infantile (*voir* p. 587)
- Adrénomyéloneuropathie (*voir* p. 591)
- Déficit en 3 hydoxyacyldéshydrogénase des acides gras à longue chaîne (LCHAD) (*voir* p. 603)
- Syndrome de Cockayne (*voir* p. 674)
- Maladie de Leigh (SURF1) (*voir* p. 596)
- Leucodystrophie liée à l'hyccine (*voir* p. 609)
- Leucodystrophie liée à SOX10 (*voir* p. 610)
- Syndrome neurogastro-intestinal encéphalomyopathie (*voir* p. 598)

Neuropathies sensitivomotrices axonales
- Dystrophie neuro-axonale (*voir* p. 636)
- Maladie de Farber (*voir* p. 565)
- Maladie de Schindler (*voir* p. 561)
- Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP) (*voir* p. 715)
- Maladie de Leigh (PDH) (*voir* p. 600)
- Neuropathie à axones géants (*voir* p. 732)
- Tyrosinémie type I (*voir* p. 536)
- Maladie de Friedreich (*voir* p. 653)
- Ataxie avec déficit en vit. E (*voir* p. 654)
- Xanthomatose cérébrotendineuse (*voir* p. 618)
- Ataxie télangiectasie (*voir* p. 655)
- Maladie de Chédiak-Higashi (*voir* p. ■■)
- Abétalipoprotéinémie (*voir* p. 654)

Neuropathies sensitives et du système nerveux végétatif
- Maladie de Fabry (*voir* p. 560)
- Neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire (NARP) (*voir* p. 598)
- Ataxie avec neuropathie, ophtalmoparésie (SANDO) (*voir* p. 598)
- Maladie de Tangier (*voir* p. 715)
- Ataxie de Friedreich (*voir* p. 653)
- Neuroacanthocytose (*voir* p. 714)
- Malabsorption héréditaire des folates

Neuropathies motrices distales
- Gangliosidose GM2 tardive (*voir* p. 559)
- Maladie de Sandhoff juvénile (*voir* p. 552)
- Maladie des inclusions intranucléaires neuronales (*voir* p. 734)
- Déficit en triose phosphate isomérase (*voir* p. 732)

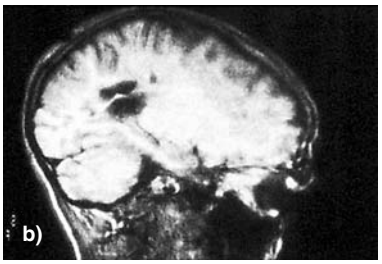
Neuropathies avec poussées
- Porphyries aiguës intermittentes (*voir* p.640)
- Tyrosinémie type I (*voir* p. 536)
- Maladie de Refsum infantile (*voir* p. 587)

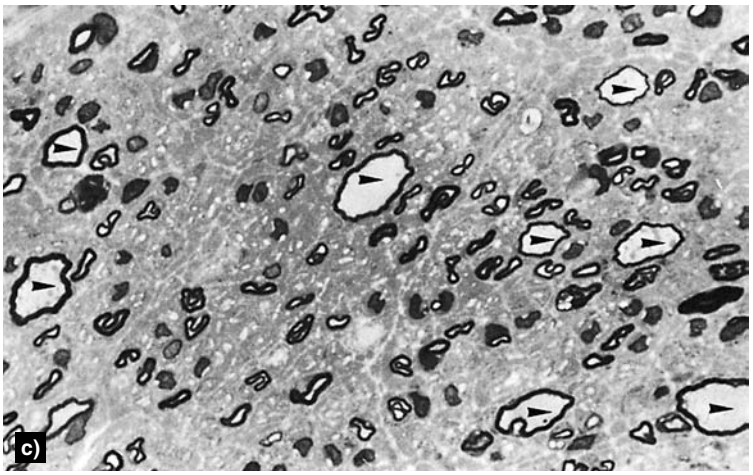
Neuropathies par compression (canal carpien)
- Muco-/oligosaccharidoses (*voir* p. ■■)

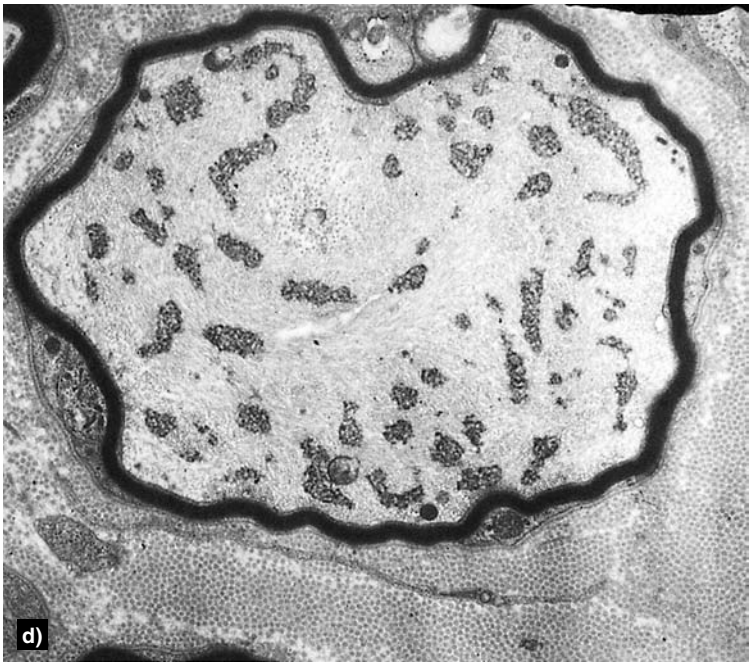
Neuropathies + paires crâniennes
- Abêtalipoprotéinémie (*voir* p. 654)
- Maladie de Tangier (*voir* p. 715)
- Syndrome de Dejerine-Sottas (*voir* p. 731)
- Porphyries aiguës intermittentes (*voir* p. 640)
- Maladie de Leigh (*voir* p. 600)
- Maladie des inclusions intranucléaires (*voir* p. 734)

Les premiers symptômes débutent dans les premiers mois de vie par une anémie hémolytique parfois sévère. Les signes neurologiques apparaissent entre 6 mois et 2 ans, marqués par des mouvements dystoniques, des signes pyramidaux, une hypotonie avec aréflexie et









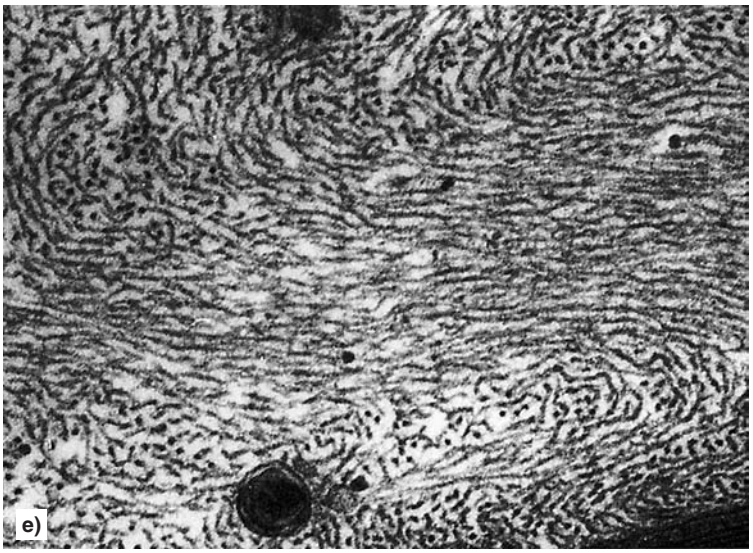


FIGURE 19-18. – Fillette de 10 ans (**a**) atteinte d'une neuropathie à axones géants (le déficit distal avec amyotrophie et troubles vasomoteurs des membres inférieurs est bien visible, ainsi que la déviation du tronc liée à la scoliose). L'IRM (**b**) montre l'atrophie cérébrale discrète, l'hypersignal de la substance blanche avec cavitations. La biopsie de nerf (**c**) montre certains axones myélinisés de grande taille (environ 20 microns de diamètre) sur la coupe semi-fine (G × 1 000). L'étude en microscopie électronique (**d**) montre l'aspect tassé des microfilaments, l'absence de microtubules et de mitochondries.

tremblements due à une neuropathie motrice pure. L'atteinte mentale est de gravité variable. Une cardiopathie est constante. Les enfants atteints présentent une grande sensibilité aux infections. Ils décèdent dans les premières années de vie. La maladie a une transmission récessive autosomique. Elle est due à un déficit en triose phosphate isomérase qui catalyse la transformation du phosphodihydroxyacétone en 3-phosphoglycéraldéhyde. Le gène est localisé en 12p et cloné.

Maladie des inclusions neuronales intranucléaires [10]

La maladie des inclusions neuronales intranucléaires est très rare et de cause inconnue.

Elle débute entre 1 et 15 ans par une ataxie, un syndrome extrapyramidal progressif : dystonie, choréoathétose, dysarthrie et rigidité. Il existe une atteinte de la corne antérieure avec amyotrophie et fasciculations. L'électromyogramme montre une neuropathie motrice pure avec des vitesses de conduction normales. Une paralysie des oculomoteurs avec ptosis, du VII, du IX et du X responsable de troubles de la déglutition, du XII avec atrophie linguale, apparaît au cours de l'évolution. Il y a toujours une dégradation intellectuelle plus ou moins sévère et des troubles du comportement. Le décès a lieu entre la deuxième et la troisième décennie.

Des formes plus précoces avec atrophie vermienne, ataxie cérébelleuse, syndrome pyramidal et apparition au cours de l'évolution d'une dystonie, d'un ptosis et de paralysies oculomotrices ont été rapportées [30].

Il convient d'éliminer la gangliosidose GM2 juvénile qui présente un tableau clinique voisin. Très caractéristiques de cette maladie sont les inclusions éosinophiliques intranucléaires que l'on met en évidence dans les neurones, en particulier au niveau des neurones du plexus mésentérique de la biopsie rectale ou des neurones du SNC (Figure 19-19). Il s'agit d'une affection de transmission récessive autosomique dont le gène n'est pas connu [16].

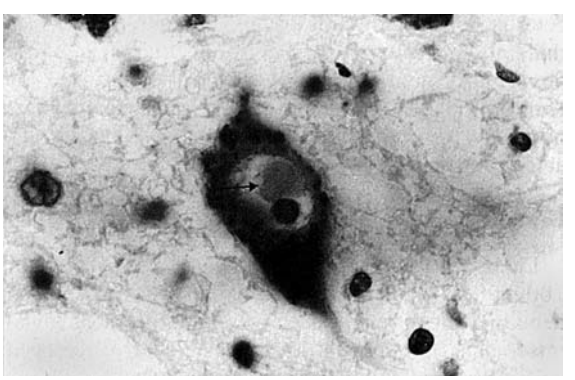


FIGURE 19-19. – Maladie des inclusions éosinophiliques intranucléaires. Motoneurone de la corne antérieure de la moelle. À côté du nucléole, il existe une large inclusion intranucléaire (flèche).

TRAITEMENT

Traitement symptomatique [19]

Le traitement symptomatique est actuellement le principal traitement des CMT.

Il repose d'abord sur des soins simples de pédicure et le port de chaussures confortables est à conseiller afin d'éviter les blessures et les douleurs au niveau des pieds déformés, mal innervés et mal vascularisés.

Une kinésithérapie est utile pour lutter contre l'atrophie musculaire et surtout les rétractions tendineuses, en particulier des tendons d'Achille. Une kinésithérapie précoce et bien conduite pourrait permettre à bon nombre d'enfants d'échapper à une chirurgie intermédiaire des parties molles en cours de croissance, voire, pour les moins atteints, d'échapper à toute chirurgie.

Au terme de la croissance près de 80 p. 100 des enfants doivent recourir à la chirurgie pour corriger définitivement la déformation des pieds qui, malgré une kinésithérapie régulière et bien adaptée, finit par s'installer. L'ensemble des traitements des déformations orthopédiques sont présentés dans le chapitre ■■785.

Traitement spécifique [19, 27]

Il n'existe pas encore de traitement spécifique même si les progrès rapides de la biologie moléculaire et l'étude des modèles animaux permettent d'espérer pouvoir disposer un jour de tels traitements.

Plusieurs essais sont en cours chez l'animal et chez l'homme.

L'onapristone, antagoniste de la progestérone. La progestérone entraîne une surexpression des gènes *MPZ* et *PMP22*. Les transgéniques CMT1A à qui l'on donne de la progestérone surexpriment *PMP22* avec des effets toxiques cliniques et neuropathologiques sur le nerf périphérique. L'onapristone donné à ces animaux améliore ces effets délétères et exerce un effet protecteur sur la dégénérescence axonale. Malheureusement cette substance est trop toxique pour être essayée chez l'homme. Actuellement de nouveaux essais sont en cours avec d'autres antagonistes de la progestérone.

La neurotrophine 3 est un facteur neurotrophique qui est essayé chez l'animal et dans une petite étude pilote chez l'homme. Elle semble améliorer la sensibilité et augmenter le nombre des petites fibres myélinisées ; ces résultats demandent à être confirmés.

L'acide ascorbique est connu pour favoriser la myélinisation. Des essais sont en cours. Une première étude chez des enfants qui ont reçu de l'acide ascorbique pendant un an n'a pas montré d'effets significatifs entre les enfants qui prenaient de la vitamine C et ceux qui recevaient un placebo [4].

La curcumine réduit la toxicité due à l'accumulation de protéines mutées en intracellulaire. Les mutations *MPZ* (CMT1A) et *PMP22* (CMT1B) entraînent une accumulation de protéines mutées dans le réticulum endoplasmique. Les études chez des souris traités oralement par de la curcumine ont montré qu'il y avait une réduction de l'apoptose, une augmentation de la taille des axones et de l'épaisseur de la myéline. Cette

substance prometteuse n'a pas encore été essayée chez l'homme.

Il est prudent de ne pas utiliser, dans la mesure du possible, chez les sujets ayant une CMT, les substances neurotoxiques, en particulier les drogues antimitotiques comme la vincristine et le cisplatine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barisic N, Claeys KG, Sirotkovic-Skerlev MM et al. Charcot-Marie-TOOTH disease : a clinico-genetic confrontation. Ann Hum Genet, 2008, *72* : 416-441.
2. Boylan KB, Ferriero DM, Greco CM et al. Congenital hypomelination neuropathy with arthrogryposis multiplex congenital. Ann Neurol, 1992, *31* : 337-340.
3. Buissonière RF, Routon MC, Robain O et al. Neuropathie à axons géants : maladie des filaments intermédiaires avec atteinte du système nerveux central et périphérique. Rev Neurol, 189, *145* : 355-361.
4. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM et al. Ascorbic acid for vcharcot-Marie-Tooth disease type1 in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled, sfety and efficacy trial. Lancet Neurol, 2009, *8* : 537-544.
5. Chance PF. Inherited, focal, episodic neuropathies : hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. Neuromolecular Med, 2006, *8* : 159-174.
6. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characterestics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Brain, 2001, *124* : 1958-1967.
7. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. Ann Neurol, 1994, *35* : 608-615.
8. Ginsberg L, Malik O, Kenton AR et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain, 2004, *127* : 193-202.
9. Gordon N. Giant axonal neuropathy. DEV Med Child Neurol, 2004, *46* : 717-719.
10. Goutières F, Mikol J, Aicardi J. Neuronal intranuclear inclusion disease in a child. Diagnosis by rectal biopsy. Ann Neurol, *27* : 103-106.
11. Guzetta F, Ferriére G, Lyon G. Congenital hypomyelination polyneuropathy. Pathological findings with arthrogryposis multiplex congenital. Brain, 1982, *105* : 395-316.
12. Hagberg B, Lyon G. Pooled european series of hereditary peripheral neuropathies in infancy and childhood. Neuropaediatrics, 1981, *12* : 9-17.
13. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathies I et II. Brain, 1980, *103* : 259-280.
14. Kuhlenbaumer G, Hannibal MC, Nelis E et al. Mutations in SPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. Nat Genet, 2005, *37* : 1044-1046.
15. Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. Neurology, 2005, *65* : 197-204.
16. McFadden K, Hamilton RL, Insalaco SJ et al. Neuronal intranuclear inclusion disease without polyglutamine inclusions in a child. J neuropathol Exp Neurol, 2005, *64* : 545-552.
17. Nicholson GA, Magdelaine C, Zhu D et al. Severe axonal neuropathy with homozygous and compound heterozygous MRN2 mutations. Neurology, 2008, *70* : 1678-1781.
18. Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary and sensory neuropathy in childhood. Muscle Nerve, 2007, *36* : 131-143.
19. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth. Lancet Neurol, 2009, *8* : 654-667.
20. Pearson D, Scaioli V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth. Neuromolecular Med, 2006, *8* : 3-22.
21. Poll-The BW, Aicardi J, Girot R et al. Neurological findings in triose phosphate isomérase deficiency. Ann Neurol, 1985, *17* : 439-443.
22. Reilly MM. Sorting out the inherited neuropatnies. Pract Neurol, 2007, *7* : 93-105.
23. Roy EP, Gutman L, Riggs JE. longitudinal studies in hereditary motor and sensory neuropathy type I. Muscle Nerve, 1994, *12* : 52-55.
24. Scherer SS. Finding the causes of inherited neuropathies. Arch Neurol, 2006, *63* : 812-816.
25. Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D et al. Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1 associated neuropathy. Brain, 2008, *131* : 3051-3061.
26. Shy M, Lupski PF, Klein CJ et al. Hereditary motor and sensory neuropathies : an overview of clinical, genetic, electrophysiologic and pathologic features. *In* : PJ Dyck, PK Thomas. Peripheral neuropathy, 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005 : 1623-1658.
27. Shy ME. Therapeutic strategies for the inherited neuropathies. Neuromolecular Med, 2006, *8* : 255-278.
28. Shy ME, Sioskind C, Swan ER et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. Neurology, 2007, *68* : 849-855.
29. Smit L, Roofthooft D, van Ruissen F et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, a long term follow up study in an affected family. Neuromusc Disord, 2008. *18* : 59-62.
30. Soane AE, Becker LE, Ang LC et al. Neuronal intranuclear inclusion disease with progressive cerebellar ataxia. Pediatr Neurol, *10* : 61-66.
31. Stollhoff K, Albani M, Goebel HH. Giant axonal neuropathy and leukodystrophy. Pediatr Neurol, 1991, *7* : 69-71.
32. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. Eur J Hum Genet, 2009, *17* : 703-710.
33. Vallat JM, Tazir M, Calvo J et al. Neuropathies périphériques héréditaires. Presse Med, 2009, *38* : 1325-1334.
34. Yang Y, Allen E, Ding J et al. Giant axonal neuropathy. Cell Mol life Sci, 2007, *64* : 601-609.

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES SENSITIVES ET AUTONOMES (NHSA)

G. PONSOT

Les neuropathies héréditaires sensitives et autonomes sont beaucoup plus rares que les CMT décrites précédemment, mais la majorité d'entre elles débute dans l'enfance voire dès la naissance (NHSA-II à NHSA-V).

Les NHSA ont été étudiées très complètement par Dyck en 1993 [3]. Il les a classées en 5 types, de NHSA-I à NHSA-V. Dyck [3] notait que certaines d'entre elles avaient une atteinte prédominante de la sensibilité, un déficit moteur d'intensité variable en règle modéré et peu ou pas d'atteinte du système nerveux autonome (NHSA-I), alors que d'autres avaient surtout une atteinte de la sensibilité et du système nerveux autonome (NHSAI-V), et les dernières une atteinte du système nerveux autonome prédominante et très sévère (NHSA-III).

Depuis la dernière décennie les gènes des NHSA ont tous été identifiés, sauf celui de la NHSA-1B [15]. Ces avancées de la biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre la pathogénie de ces neuropathies et de compléter la classification de Dyck [3] (Tableau 19-VII).

TABLEAU 19-VII. – Âge de début, principaux signes cliniques et déficits génétiques des NHSA.

Type	*Âge de début*	*Signes cliniques (membres inférieurs, distal ++++)*											*Gène (localisation)*	*Transmission*
		Troubles trophiques		*Troubles sensitifs objectifs*			*Insensibilité à la douleur*	*Troubles neurovégétatifs*	*Sudation*	*Papilles fongiformes*	*Déficit moteur distal*	*Retard mental*		
		Cutanés	*Osseux*	*Thermiques*	*Tactiles*	*Profonds*								
NHSA-I	2e décennie	++++	+++	++	–	–	++	–	+	+	+/–	–	*SPTLC1* 9q22.2	AD
NHSA-1B	1re décennie	+	+/–	+	–	–	+/–	Reflux gastro-œsophagien + Toux	+	+	+/–	–	? 3p24.p22	AD
CMT 2B	2e décennie	+	–	+	–	–	–	–	+	+	+++	–	*RAB7* 3q12.3	AD
NHSA-II	1re décennie	+++	+++	++	++	–	++	–	+/–	+	–	+/–	*WNK1/HSN2* 12p13.3	AR
NHSA-III S. de Riley-Day	Congénital	+/–	+/–	+	–	++	+	++++	+	– – –	–	+/–	*IKBKAP* 9q31	AR
NHSA-IV	Congénital	++	++	++	–	–	++	+	– – –	+	–	+++	*NTKR1*	AR
NHSA-V	Congénital	++	–	+/–	–	–	+++	+/–	+/–	+	–	–	*NGFB/NTKR1*	AR
NHSA + Paraplégie spastique	1re décennie	++	++	+	+	–	–	+/–	+	+	+/–	–	*CCT5*	AR

PATHOGÉNIE [18]

La nature précise du mécanisme pathogénique responsable des NHSA est encore inconnue. Il semble que le mécanisme principal serait une anomalie du transport axonal au niveau des nerfs sensitifs et autonomes. Ainsi les gènes *RAB7* (CMT1B) et *SPTLC1* (NHSA-I) ont un rôle dans le trafic membranaire indispensable au transport axonal. Par ailleurs les gènes *NGB/NTRK1* (NHSA-V) ont un rôle clé dans le développement et le fonctionnement des neurones nociceptifs qui dépend du transport axonal rétrograde lié au trafic membranaire.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE GÉNÉRALE

Comme pour les CMT décrites précédemment, le diagnostic des NHSA demande une démarche précise en quatre phases :

– description du phénotype clinique après avoir noté l'âge de début et l'origine ethnique (NHSA-III). On appréciera l'existence, l'intensité, les modalités associatives des différents symptômes : sensitifs, dysautonomiques et moteurs, ces derniers étant très modérés ou absents ;

– préciser la nature de la neuropathie avec l'EMG, les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive et les potentiels évoqués somesthésiques. L'EMG et la vitesse de conduction nerveuse motrice sont normaux, l'amplitude des potentiels sensitifs est d'autant plus effondrée qu'il existe une atteinte sévère des fibres de grand et de moyen calibre rendant le plus souvent la mesure de la vitesse de conduction sensitive incalculable. L'amplitude des composants périphériques des potentiels évoqués somesthésiques est d'autant plus diminuée, voire effondrée, que l'atteinte des fibres de gros calibre est importante. La prédominance habituelle de la sémiologie aux membres inférieurs implique d'explorer particulièrement les nerfs sensitifs à leur niveau. Même avec l'identification génétique des NHSA, la biopsie nerveuse (optique et électronique) garde encore sa place dans le diagnostic de ces neuropathies : elle montre des modifications particulières des fibres myéliniques (grand, moyen et petit calibres) et amyéliniques pour chacune d'entre elles. Elle reste indispensable pour distinguer une indifférence congénitale à la douleur (fibres myélinisées et amyéliniques normales) de l'insensibilité congénitale à la douleur (NHSA-V) [3, 4, 12] ;

– parmi les autres tests, seul le test à l'histamine est encore régulièrement utilisé. Il permet d'étudier le réflexe d'axone ainsi que l'activité de certains neuromédiateurs comme la substance P. Il consiste en l'injection intradermique de 0,05 ml d'histamine phosphate à 1/1000^{e}. La réponse normale est triple : sensation douloureuse immédiate, apparition d'une papule de 1 cm de diamètre, entourée d'un érythème extensif. La réaction est au mieux appréciée 15 minutes après l'injection. La présence de cet érythème témoigne de l'intégrité des fibres nerveuses sensitives périphériques et de leurs noyaux dans les ganglions rachidiens postérieurs ;

– appréhender le mode de transmission génétique en recherchant une consanguinité, d'autres cas dans la famille ; la totalité des NHSA débutant dans l'enfance sont récessives autosomiques (NHSA-II à NHSA-V), l'existence d'un des deux parents atteints orientant vers la NHSA-I (autosomique dominante) qui peut parfois débuter dans la deuxième décennie ;

– ces trois premières « phases » sont un préalable indispensable pour demander les études génétiques des NHSA. Actuellement tous les gènes des NHSA sont identifiés sauf pour l'NHSA1B [15] (*voir* Tableau 19-VII).

CLINIQUE, BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE DES NHSA (*voir* Tableau 19-VII)

Neuropathie héréditaire sensitive et autonome type I (NHSA-I) [9]

La NHSA-I (acropathie ulcéro-mutilante de Thévenard, neuropathie sensitive radiculaire de Denny-Brown), autosomique dominante, est la plus fréquente et la moins sévère des NHSA. Elle débute en règle après 10 ans. Le signe d'appel est le plus souvent un mal perforant plantaire : l'ulcère, indolore, se développe sur la face plantaire ou latérale des orteils ou à la tête du 1er métatarsien (Figure 19-20). L'examen neurologique ne montre aucune amyotrophie et la force musculaire est normale. On retrouve une hypoesthésie thermoalgique de la partie distale des membres inférieurs. L'atteinte des mains est rare et tardive, à l'âge adulte. Les sensibilités tactiles et profondes sont normales. Il n'y a pas de signes neurovégétatifs. Les réflexes ostéotendineux sont présents. Le test à l'histamine est négatif aux membres inférieurs. Le taux de catécholamines est normal.

L'évolutivité est faible même à l'âge adulte et le retentissement fonctionnel est lié essentiellement aux soins apportés aux lésions trophiques des pieds afin d'éviter les risques d'ostéomyélite, source de destruction progressive des os du pied. Le pronostic vital n'est pas en jeu.

La biopsie musculaire est normale. La biopsie nerveuse montre une très nette diminution des fibres amyéliniques et des fibres myéliniques de grand et moyen calibres ; il n'y a aucun signe de régénération (pas de bulbe d'oignon).

La NHSA-I a une transmission récessive autosomique. Elle est due à des mutations du gène *SPTLC1* (code la sous-unité 1 de la sérine palmitoyltransférase à longue chaîne) localisé en 9q22.2 [9, 15].



FIGURE 19-20. – Mal perforant plantaire.

Neuropathie sensitive et autonome type 1B (NHSA-1B) [11]

Elle est exceptionnelle et n'a pas été décrite chez l'enfant. Par rapport à la NHSA-I, elle comporte une neuropathie sensitive, des signes neurovégétatifs, un reflux gastro-œsophagien sévère associé à une toux chronique. Sa transmission est autosomique dominante. Une liaison est localisée en 3p24-p22. Le gène n'est pas identifié.

Neuropathie sensitivomotrice ou CMT2B [17]

Elle comporte une atteinte motrice distale prédominante associée à des troubles de la sensibilité à tous les types, entraînant des complications d'acréostéolyse mutilantes. Il s'agit d'une neuropathie axonale (CMT2) débutant le plus souvent à l'âge adulte et de transmission autosomique dominante. Elle est due à des mutations du gène *RAB7* localisé en 3q21.3.

Neuropathie héréditaire sensitive et autonome type II (NHSA-II) [8]

La NHSA-II, de transmission récessive autosomique, est beaucoup plus rare, plus sévère et débute plus tôt. Des lésions d'automutilation sont notées dès la première année au niveau lingual, des lèvres, de la face et des membres. L'examen montre une insensibilité à la douleur, diffuse, cutanée et viscérale, une hyposensibilité thermique et tactile superficielle ; la sensibilité profonde est normale. Les troubles trophiques sont souvent nets mais peuvent manquer ; la peau est sèche avec une hyperkératose distale traduisant l'anhidrose et les radiographies osseuses peuvent montrer une acréostéolyse distale. Il n'y a pas de troubles végétatifs. La force musculaire est normale. Les réflexes ostéotendineux sont abolis, du moins aux membres inférieurs. Il y a parfois un déficit intellectuel.

L'évolution est lentement progressive.

L'association à une pupille tonique a été rapportée.

La biopsie nerveuse révèle une absence à peu près complète de fibres myélinisées et une conservation des fibres amyéliniques (Figure 19-21). La NHSA-II est due à des mutations du gène *WNK1/HSN2* localisé en 12p13.3 [8, 15].

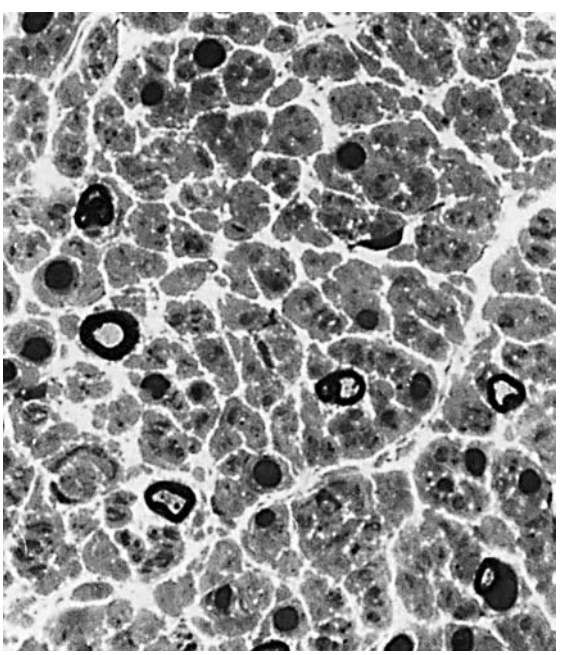


FIGURE 19-21. – Neuropathie sensitive type II (microscopie optique, coupe semi-fine, coloration au bleu de toluidine). Diminution importante des fibres myéliniques de grand et moyen calibres.

Neuropathie héréditaire sensitive et autonome type III, ou syndrome de Riley-Day, ou dysautonomie familiale (NHSA-III) [8, 13]

Cette neuropathie, rare, affecte essentiellement l'ethnie juive. Sa transmission est récessive autosomique. Sa gravité est due à la sévérité des troubles neurovégétatifs. L'expression clinique est présente dès la naissance : hypotonie, apathie, troubles de la déglutition. Le développement psychomoteur se fait avec retard, comme le développement staturopondéral. L'atteinte du système végétatif conduit à une alacrymation, une langue dépapillée, une agueusie, des troubles vasomoteurs distaux (hyperhidrose, acrocyanose), une hypotension orthostatique, une instabilité thermique, des accès de diarrhée motrice, des troubles respiratoires (apnée, polypnée). La survenue de complications orthopédiques, notamment d'une scoliose, est possible. L'examen montre une insensibilité partielle à la douleur, une insensibilité cornéenne, un trouble de la sensibilité thermique. Le tact est normal. Un trouble de la proprioception est possible, source d'une hypotonie, mais la force musculaire est normale et il n'y a pas d'amyotrophie. Les troubles trophiques cutanés ou osseux sont inconstants et modérés. Les réflexes des membres inférieurs sont inconstamment abolis. Un léger retard intellectuel est possible. Le décès survient dans l'enfance ou à l'adolescence.

Le test à l'histamine est négatif.

Une biopsie nerveuse montre une diminution variable des fibres myéliniques de petit et moyen calibres et toujours une diminution importante des fibres amyéliniques. La NHSA-III est due à des mutations du gène *IKBKAP* localisé en 9q31 [8, 15].

Neuropathie héréditaire sensitive et autonome type IV (NHSA-IV) [8, 14]

Elle s'exprime dès la petite enfance. Elle comporte une insensibilité thermique et à la douleur, cutanée et viscérale, avec troubles trophiques, cutanés et osseux et lésions d'automutilation. La sensibilité tactile est conservée. Très caractéristique est l'anhidrose, les stimulations thermiques n'induisant pas de sudation. Cette anhidrose est responsable d'épisodes hyperthermiques très graves. Il existe très souvent un retard mental de degré variable. Les ROT sont conservés. L'évolution est grave : la majorité de ces enfants meurent en bas âge. La biopsie nerveuse montre une diminution des fibres myélinisées, essentiellement de petit calibre, et surtout une disparition totale des fibres amyéliniques (Figure 19-22). Elle a une

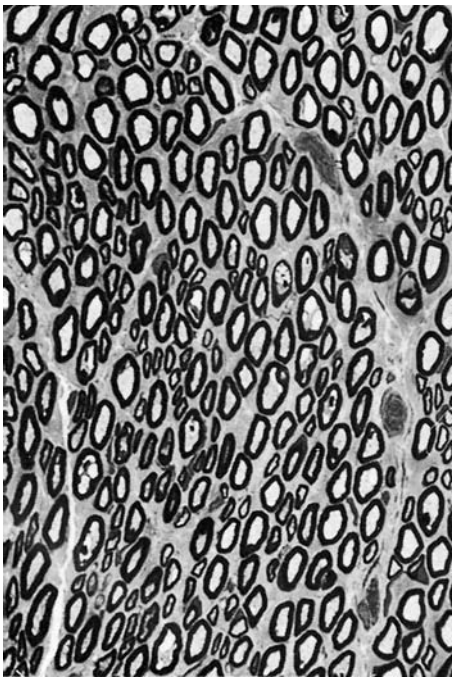


FIGURE 19-22. – Neuropathie sensitive type IV (microscopie optique, coupe semi-fine, coloration au bleu de toluidine). Diminution très importante des fibres amyéliniques.

transmission récessive autosomique et est due à des mutations du gène *NTKR1* localisé en 1q21-22 [8, 15].

Neuropathie héréditaire sensitive et autonome type V (NHSA-V) [8, 15]

La NHSA-V comporte une insensibilité congénitale à la douleur. Le début est congénital, marqué par une insensibilité à tous les stimulus douloureux diffuse ou à prédominance distale accompagnée très rapidement par des troubles trophiques et des lésions osseuses. La sensibilité thermique est perturbée, la sensibilité tactile est conservée. Les réflexes ostéotendineux sont présents. L'intelligence est normale. La NHSA-V a une transmission récessive autosomique et elle est due dans la grande majorité des cas à des mutations du gène *NGFB* localisé en 1p13.1, et très rarement à des mutations du gène *NTRK1*. Pour de nombreux auteurs la grande majorité des cas d'indifférence congénitale à la douleur seraient des NHSA-V incomplètement étudiées [3, 12].

NHSA sensitive et autonome associée à une paraplégie spastique [2]

Elle débute précocement dans la petite enfance. Elle comprend une neuropathie sensitive prédominante avec une diminution de la sensibilité à tous les modes, une anesthésie des extrémités et des lésions mutilantes, des fractures indolores, associée à une paraplégie spastique. Sa transmission est autosomique récessive. Elle est due à des mutations du gène *CCT5* localisé en 5p15-p14 [2, 15].

NEUROPATHIES SENSITIVES « PLUS »

La clinique élimine en règle facilement les neuropathies sensitives peu importantes cliniquement que l'on rencontre dans certaines affections neurodégénératives comme la maladie de Friedreich ou l'ataxie par troubles du métabolisme de la vitamine E.

Une neuropathie sensitive est parfois rencontrée dans l'ataxie télangiectasie et dans certaines maladies mitochondriales comme le syndrome SANDO (*sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophtalmoparesis*).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL [1]

De nombreuses autres pathologies comportent des troubles de la sensibilité et des troubles neurovégétatifs mais elles ont une clinique assez spécifique comme le syndrome de Rett, les troubles envahissants du développement, etc. [1].

Indifférence congénitale à la douleur

L'individualisation de cette entité est très discutée, en particulier depuis l'avènement de la biologie moléculaire. La majorité sinon la totalité de ces observations seraient en fait des NHSA type V.

Cette affection très rare est décrite sous plusieurs termes : insensibilité congénitale généralisée à la douleur, analgésie congénitale, ulcère anesthésique lingual et enfin indifférence congénitale à la douleur qui est la dénomination la plus appropriée. Le symptôme principal de cette affection, qui s'exprime dès les premiers mois, est la perte de la sensation douloureuse aux différents modes tactile, thermique et profond ; les sensibilités tactiles et thermiques sont conservées. Les lésions trophiques, cutanées (langue et doigts de pieds) et osseuses sont importantes. Il n'y a aucun trouble neurovégétatif. La force musculaire est normale, tous les réflexes sont présents. Le retard mental ou des troubles du comportement importants sont habituels. Le test à l'histamine est positif.

Aucune observation d'indifférence congénitale à la douleur n'a bénéficié à la fois d'une analyse histologique complète du nerf en microscopie optique et électronique prouvant l'intégrité (nombre et structure des fibres myélinisées de grand, moyen et petit calibres et des fibres amyéliniques) et d'une étude génétique. Ainsi pour 6 observations personnelles, il y a bien eu une étude du nerf, normal en optique et en électronique, mais pas d'études génétiques (*NGFB* et *NTKR1*). Dans l'observation de Toscano et coll. [16] il y a eu une recherche de mutation du gène *NTKR1* mais pas du gène *NGFB* (NHSA-V). Pour ces auteurs [16] l'indifférence congénitale à la douleur sans neuropathie serait due à un trouble central de l'intégration de la douleur.

Triple A ou quadruple A syndrome [10]

Ce syndrome particulier comprend une insuffisance surrénale adrénocorticotropique résistante, une achalasie, une alacrymie et une dysautonomie. L'évolution est marquée par une dégradation neurologique progressive avec apparition de

signes cérébelleux, d'une atrophie optique et d'une aggravation des symptômes neurovégétatifs (alacrymie, anomalies pupillaires, hypotension orthostatique). Ce syndrome a une transmission autosomique et est dû à des mutations du gène *AAAS* localisé sur le chromosome 12q13 [7].

TRAITEMENT [6]

Malgré les progrès de la biologie moléculaire qui permettent de mieux appréhender les mécanismes pathogéniques de ces neuropathies, il n'y a pas encore de traitement spécifique des NHSA.

Le traitement est symptomatique et surtout préventif visant à éviter les traumatismes et les lésions d'automutilation (soins de pédicure, port de gants, ablation dentaire ou plutôt interposition d'un masque dentaire). Les surinfections cutanées, pulmonaires, oculaires sont à dépister au plus tôt, de même que les complications orthopédiques [5], dont les fractures, pour éviter arthropathies et déformations osseuses. Il est certain qu'un des meilleurs moyens pour éviter ces complications est de faire prendre conscience dès que possible à l'enfant de la nature de sa maladie, mais cela est parfois difficile en raison de la déficience mentale ou des troubles du comportement non exceptionnels.

Les troubles neurovégétatifs imposent des précautions particulières comme la surveillance de la température chez les enfants atteints de NHSA-IV avec anhidrose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Axelrod FB, Chelimski GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. Pediatrics, 2006, *118* : 309-320.
2. Bouhouche A, Benomar A, Bouslam N et al. Autosomal recessive mutilating sensory neuropathy with spastic paraplegia maps to chromosome 5p15.31-14.1. Eur J Hum Genet, 2006, *14* : 249-252.
3. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomis neurons. *In* : PJ Dyck, PK Thomas, GW Griffin, PA Low, JF Poduslo. Peripheral neuropathy, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993 : 1065-1093.
4. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J et al. A mutation in the nerve groth factor β gene 5NGFB causes loss of pain perception. Hum Mol Genet, 2004, *13* : 799-805.
5. Hasegawa Y, Ninomiya M, Yamada Y et al. Osteoarthropathy in congenital sensory neuropathywith anhydrosis. Clin Orthop, 1990, *258* : 232-236.
6. Hermann DH. Experimental therapeutics in hereditary neuropathies : the past, the present, and the future. Neurotherapeutics, 2008, *5* : 507-515.
7. Houlden H, Smith S, De Carvalho M et al. Clinical and genetic characterisation of families with triple A (Allgrove) syndrome. Brain, 2002, *125* : 2681-2690.
8. Houlden H, Blake J, Reilly MM. Hereditary sensory neuropathies. Curr Opin Neurol, 2004, *17* : 569-577.
9. Houlden, King R, Blake J et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type I (HSAN I). Brain, 2006, *129* : 411-425.
10. Kimber J, Mc Lean BN, Prevet M et al. Allgrove or 4 « A » Syndrome : an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, *74* : 654-657.
11. Kok C, Kennerson ML, Spring PJ et al. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough gastroesophageal reflux on chromosome 3p22-p24. Am J Hum Genet, 2003, *73* : 632-637.
12. Landrieu P, Said G, Allaire C. Dominantly transmitted congenital indifference to pain. Ann Neurol, 1990, *27* : 574-578.
13. Malhoudi M, Brunt PW, McKusick VA. Clinical neurological aspects of familial dysautonomia. J Neurol Sci, 1970, *11* : 383-395.
14. Rosemberg S, Marie SK, Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhydrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). Pediatr Neurol, 1994, *11* : 50-56.
15. Rotthier A, Baets J, De Vriendt E et al. Genes for hereditary sensory and autonomic neuropathies : a genotype-phenotype correlation. Brain, 2009, *132* : 2699-2711.
16. Toscano E, Simonati A, Indo Y et al. No mutation in the TRKA (NTRK1) gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth in a patient with hereditary and autonomic neuropathy type V. Ann Neurol, 2002, *52* : 224-227.
17. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type2B neuropathy. Am J Human Genet, 2003, *72* : 722-727.
18. Verhoeven K, De Jonghe P, Timmerman V et al. Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. Neurobiol Dis, 2006, *26* : 247-255.

NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES MOTRICES OU AMYOTROPHIES SPINALES ET BULBAIRES

M. MAYER

Les neuropathies héréditaires motrices (NHM) regroupent l'ensemble des atteintes dégénératives des motoneurones. Elles affectent avec prédominance soit ceux siégeant dans la corne antérieure de la moelle épinière [amyotrophies spinales antérieures (ASA)] soit ceux de la colonne motrice du tronc cérébral (amyotrophies bulbaires). Comme pour toute atteinte du système périphérique, le diagnostic est évoqué par la clinique, devant un déficit de la force musculaire avec amyotrophie et aréflexie, puis l'exploration électrophysiologique reconnaît la neuropathie et en précise le caractère moteur pur (*voir* p. 683). La classification des NHM repose sur la topographie des paralysies et le mode de transmission génétique, qui se précise au fil des ans avec les avancées de la biologie moléculaire. On distingue les ASA à expression proximale, distale, scapulopéronéale, facio-scapulopéronéale et segmentaire, les paralysies bulbaires et les NHM associées à une encéphalopathie. De cette classification dépendent le pronostic et le conseil génétique.

DIAGNOSTIC POSITIF

ASA héréditaires proximales

Elles sont caractérisées par un déficit progressif de la force musculaire prédominant, d'une part, en région proximale et, d'autre part, aux membres inférieurs, sans

atteinte sensitive ni cognitive ni des voies longues. Leur transmission est autosomique récessive ou, rarement, dominante.

ASA proximale récessive

L'atteinte anatomique intéresse les cellules motrices des cornes antérieures de la moelle, les racines antérieures et les nerfs moteurs. Il s'agit de lésions dégénératives entraînant une raréfaction voire la disparition des motoneurones, avec une prédominance au niveau des renflements cervical et lombaire de la moelle. Des lésions identiques ont été observées dans les noyaux des nerfs crâniens et le thalamus [40].

On décrit cinq formes de gravité décroissante en s'appuyant sur des critères d'âge de début et de retentissement fonctionnel :

– le type 0 s'exprime en anténatal ou dès la naissance par, outre la tétraplégie flasque, une atteinte respiratoire d'emblée majeure ;

– le type I débute après la naissance, mais avant 6 mois. On distingue deux sous-groupes : le 1er débute avant 3 mois et n'autorise pas l'acquisition de la tenue de la tête, le 2e autorise l'acquisition de la tenue de la tête, mais non celle de la station assise. Ce type est en règle létal avant 2 ans ;

– le type II débute entre 6 et 18 mois, permet l'acquisition initiale d'une station assise de plus ou moins bonne qualité, voire la station debout, mais non celle de la marche ;

– le type III débute après l'acquisition de la marche qui va être plus ou moins gênée et plus ou moins bien préservée à long terme ;

– le type IV débute à l'âge adulte.

Cette classification reste ponctuellement en défaut dans le sens où l'on observe un certain recouvrement des critères de classification et surtout un continuum dans l'intensité de l'atteinte et la variation possible de celle-ci au cours de l'évolution à long terme [2, 46], ainsi :

– un enfant ayant exprimé la maladie dès le 1er ou le 2e trimestre peut se stabiliser rapidement et présenter une vie prolongée au prix, plus ou moins rapidement, d'une assistance ventilatoire et digestive (respectivement pour les deux sous-groupes du type I, dans 8 et 11 p. 100 des cas dans notre expérience) : à noter l'usage ambigu dans la littérature des termes type I intermédiaire ou I bis qui désignent soit le groupe d'enfants ayant débuté entre 3 à 6 mois, soit le groupe d'enfants de type I non décédés avant 2 ans et évoluant comme des types II graves ;

– inversement, un enfant ayant débuté sa maladie après l'acquisition de la station assise, voire de la station debout, et donc identifié comme type II, peut se paralyser de façon suffisamment intense, initialement ou à la suite de complications intercurrentes, pour perdre jusqu'à la tenue de la tête et développer une telle atteinte respiratoire qu'il ressemble secondairement à l'enfant précédent, c'est-à-dire de type I bis (10 p. 100 dans notre expérience) ;

– ou encore un enfant venant tout juste d'acquérir la marche peut la perdre, voire ne plus parvenir à s'asseoir seul, à l'installation des paralysies ou plus tard, du fait de la croissance staturale et surtout pondérale, ou d'une infection intercurrente.

Cette classification fonctionnelle conserve toutefois un intérêt incontestable dans la pratique quotidienne et aide dans la comparaison des phénotypes et génotypes mais, face aux familles, doit être utilisée avec prudence, d'une part en terme de létalité à la période initiale au cours du type I, puisqu'existe une possibilité, certes faible, de vie prolongée, et, d'autre part, en terme d'autonomie à plus long terme en raison, au cours du type II, d'un risque secondaire de perte de la station assise, voire de l'autonomie alimentaire et/ou ventilatoire et en raison, au cours du type III, du risque ultérieur de perte de marche. La répartition de ces trois types dans notre expérience est de 40 p. 100 de type I, 40 p. 100 de type II et 20 p. 100 de type III.

L'incidence et la prévalence de cette affection qui constitue la deuxième cause de mortalité par maladie récessive après la mucoviscidose, sont variables selon ses types et les pays (le plus souvent de 3,5 à 11,2 pour 100 000 naissances et de 1 à 4 pour 100 000 habitants). Son expressivité apparaît assez homogène au sein d'une même famille, pour les types I et II, en ce qui concerne l'âge de début, et, pour le type I, en ce qui concerne la gravité ; il existe une certaine variabilité intrafamiliale de l'intensité du déficit pour les types II et III et d'âge de début pour le type III, ce qui peut conduire à une hétérogénéité intrafamiliale de type [6, 36].

L'ASA proximale récessive est due à une anomalie d'une large région située en 5q13.1 [5, 22], très particulière par sa variabilité et sa grande instabilité, et comportant le gène *SMN1* (*survival motor neuron*), le gène codant la NAIP (protéine cytoplasmique inhibitrice de l'apoptose neuronale) et le gène *P44,* codant une sous-unité du complexe de transcription générale TFIIH. Ces trois gènes apparaissent plus ou moins complètement dupliqués (1 à 4 copies pour *SMN1* chez 85 à 90 p. 100 des sujets sains, 2 à 5 copies pour NAIP). Le gène *SMN1*, situé en position télomérique, comporte 9 exons et code une protéine nucléaire, SMN, ubiquitaire, de 234 acides aminés qui intervient dans le maintien du neurone moteur. Ses copies SMN2, situées en position centromérique, sont modifiées au niveau d'un nucléotide et produisent, par épissage alternatif, un transcript en règle raccourci, en particulier délété de l'exon 7, aboutissant à une protéine tronquée, SMNΔ7, instable [39]. Le gène *SMN1* est déterminant dans l'apparition de l'affection par délétion dans 95 p. 100 des cas, au moins de son exon 7, et, pour les 5 p. 100 restants, par mutation ponctuelle, cantonnée à son extrémité 3'. Délétions et mutations ponctuelles sont acquises de novo dans 2 p. 100 des cas, essentiellement au cours de la méiose paternelle [43] ; ce taux relativement élevé rend compte du haut taux d'hétérozygotie dans la population générale (1/40 à 1/60). C'est sur la mise en évidence d'une délétion homozygote de l'exon 7 ou de l'association d'une délétion hétérozygote de cet exon et d'une mutation ponctuelle sur le *SMN1* de l'autre brin que reposent, d'une part, le diagnostic chez le propositus et, d'autre part, la possibilité d'un diagnostic fiable en prénatal et la définition du statut parental, de leurs collatéraux et de la fratrie apparemment saine [24]. Outre le risque de diagnostic présymptomatique dans les familles de type III ou IV [42], le conseil génétique reste toutefois délicat en raison du haut taux de néomutation, de la fréquence de

l'hétérozygotie et de la possibilité d'une duplication complète du gène *SMN1* sur un même chromosome (4 p. 100 de la population générale [24]), pouvant masquer une délétion hétérozygote sur l'autre brin.

S'il existe une corrélation entre la sévérité de l'expressivité et l'effondrement tissulaire, en particulier dans la moelle, du taux de la protéine SMN, très marqué dans le type I, modéré dans le type II et III, le gène *SMN1* ne rend toutefois pas compte de la variabilité de l'expressivité qui semble plutôt dépendre de l'implication des gènes *NAIP*, *P44* ou des copies SMN2 : la plupart des cas de type I ne possèdent que 1 à 2 copies SMN2 et présentent une délétion large emportant le gène *SMN1*, en règle le gène *NAIP,* et souvent *P44* ou des éléments régulateurs avoisinants, tandis que la plupart des enfants de type III possèdent 3 à 4 copies SMN2 [5, 8, 9, 39, 45].

ASA types 0 et I ou maladie de Werdnig-Hoffmann types 0 et I

Elle correspond à la forme précoce et létale.

L'atteinte de type I débute dans le 1er semestre de vie par une diminution de la motilité des racines plus marquée aux membres inférieurs. Le déficit se généralise rapidement en quelques semaines et le diagnostic est tristement évident dès la 1re consultation demandée en règle avant la fin du 6e mois. L'existence d'une quadriparésie, flasque et à peu près symétrique, entraîne une attitude spontanée caractéristique de l'enfant (Figure 19-23) : l'atteinte plus modérée en région distale permet encore à l'enfant de bouger les orteils, les pieds et surtout les mains voire les avant-bras tandis que l'atteinte proximale majeure laisse les racines des membres reposer sur le lit, cuisses en flexion-abduction-rotation externe, genoux semi-fléchis, pieds en équin, bras en rotation interne, coudes fléchis, avant-bras en pronation forcée, poignets en extension, doigts fléchis avec coup de vent radial. Les réflexes ostéotendineux sont abolis. Des fasciculations sont visibles au niveau des mains dans au moins un tiers des cas.

La paralysie des muscles intercostaux est constante : l'enfant respire uniquement avec son diaphragme, déprimant paradoxalement la cage thoracique à l'inspiration tandis que se gonfle la paroi paralysée de l'abdomen. Le cri est faible et court, la toux inefficace. Progressivement se constitue une déformation du thorax en proue de navire avec aspect en coup de hache sous-mamelonnaire en regard des insertions du diaphragme ; cependant, lorsque le début est très précoce, dès les toutes premières semaines de vie, le thorax peut simplement s'aplatir d'avant et arrière, mais l'évasement des basses côtes en auvent fait encore la différence avec les autres neuropathies et myopathies congénitales.

La paralysie des paraspinaux conduit à une hypotonie du tronc qui s'effondre en gibbosité à grand rayon, sans scoliose. Bientôt l'enfant perd la possibilité de tenir sa tête, voire n'acquiert pas celle-ci dans les formes les plus précoces (deux tiers des enfants dans notre expérience sont déjà notés hypotoniques à 1 mois).

Pendant longtemps la mimique et l'oculomotricité sont préservées, mais, à terme, l'atteinte bulbaire entrave sévèrement voire totalement toute possibilité ultérieure de communication. Le déficit de l'orbiculaire des lèvres et des masséters rend bientôt succion et mastication inefficaces. Les troubles de déglutition apparaissent assez tardivement bien que la présence de fasciculations linguales au moment du diagnostic démontre l'existence précoce de l'atteinte bucco-pharyngée. Il n'y a ni trouble sensitif ni trouble sphinctérien.

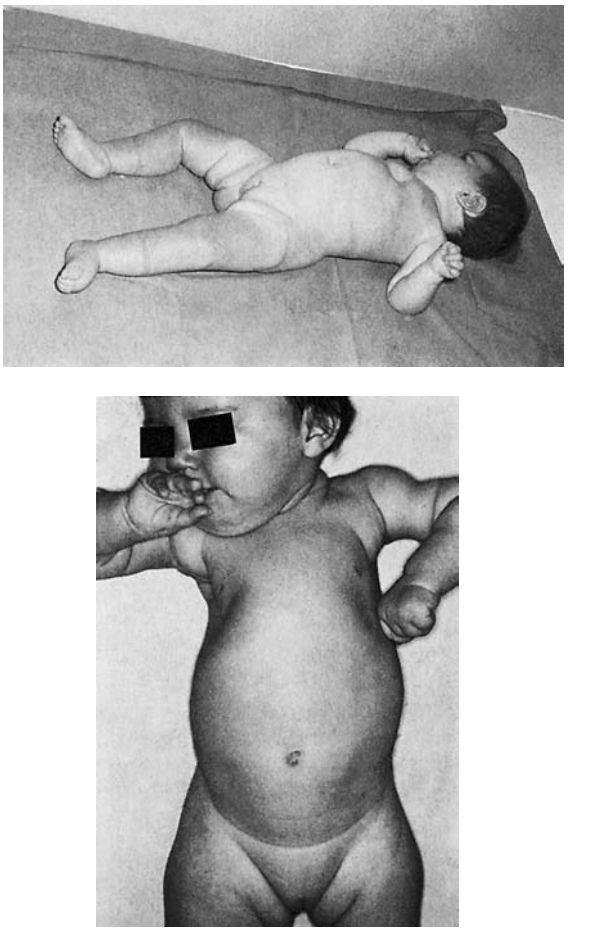


Figure 19-23. – Enfant de 5 mois atteint d'une maladie de Werdnig-Hoffmann type I. Noter l'attitude des membres : l'atteinte proximale majeure laisse les racines reposer sur le lit, cuisses en flexion-abduction-rotation externe, genoux fléchis, pieds en équin, bras en rotation interne, coudes fléchis, avant-bras en pronation forcée, poignets en extension, doigts fléchis avec coup de vent radial. L'enfant est capable de soulever les avant-bras du plan du lit. L'atteinte des intercostaux et le respect du diaphragme déforment le thorax en carène avec coup de hache sous-mamelonnaire et évasement des basses côtes.

Les fonctions supérieures restent normales, comme en attestent la vivacité du regard et du babillage et l'acquisition de la préhension volontaire si l'intensité des paralysies autorise encore l'utilisation des mains vers 4-5 mois.

Dans 25 p. 100 des cas dans notre expérience, l'expressivité est visible dès la période néonatale (type 0) : les nouveau-nés présentent une hypotonie majeure, globale, paralytique et aréflexique ; un début anténatal des paralysies peut conduire à l'existence de rétractions articulaires,

telles équin des pieds, flessum des coudes, des genoux et des doigts, sans réelle désaxation, réductibles en règle par une kinésithérapie mobilisatrice et n'autorisant donc pas à parler d'arthrogrypose au sens strict du terme, contrairement aux autres neuropathies néonatales [4] ; en revanche, on note le plus souvent des mains non plus en hyperextension du poignet mais ballantes et tombantes pouvant porter à confusion avec ces autres neuropathies. L'insuffisance respiratoire pariétale avec déjà hypoplasie pulmonaire [7], oblige d'emblée à l'assistance ventilatoire et la faiblesse de la succion et de la déglutition à une nutrition entérale.

L'étude du LCR, l'examen électrophysiologique et la biopsie musculaire n'ont pas d'utilité diagnostique, le tableau clinique étant évident. La première serait normale, le second mettrait en évidence une atteinte toujours homogène et très grave du secteur moteur du système nerveux périphérique et le respect de la voie sensitive. La biopsie montrerait l'atrophie fasciculaire avec des fascicules formés en majorité par de larges plages de très petites fibres, qui ne sont pas anguleuses comme les fibres atrophiques habituellement observées dans les atteintes neurogènes d'autre origine, mais plutôt arrondies, ce qui apporte un argument en faveur d'un arrêt de maturation plutôt que d'une atrophie secondaire. Ces petites fibres sont aussi bien de type I que II. Par ailleurs, on observe de grandes fibres hypertrophiques dispersées, de type IIC ou I, dites fibres de Wohlfahrt. La biopsie peut être d'interprétation difficile si elle est pratiquée tôt, les signes histologiques pouvant alors être mineurs ou peu spécifiques.

Après l'installation relativement aiguë des paralysies, et parfois une période plus ou moins courte de relative stabilité, l'évolution reprend et est fatale avant 12 à 18 mois par insuffisance respiratoire chronique précipitée par des infections pulmonaires et des fausses routes répétées, mais aussi parfois, par troubles du rythme cardiaque le plus souvent sans cause apparente : malaise grave de type vagal avec arrêt cardiocirculatoire ou mort subite. Le décès survient d'autant plus précocement que le début s'est exprimé tôt : la moitié des enfants expressifs en période néonatale suivis dans le service sont ainsi décédés avant l'âge de 3 mois, et entre 6 et 8 mois pour ceux expressifs entre 1 et 3 mois. Inversement, la possibilité d'une stabilisation, voire de la reprise d'une certain potentiel moteur (10 p. 100 des cas), souligne l'impossibilité, surtout pour le premier-né atteint d'un couple, de se prononcer avant 18 mois, sur le pronostic vital à court terme.

ASA type II ou maladie de Werdnig-Hoffmann type II

Le début survient avant l'acquisition de la marche, habituellement entre 6 et 12 mois. En quelques semaines ou mois, les paralysies s'installent, de façon assez insidieuse faisant que le motif de la 1re consultation est très souvent davantage un défaut d'acquisitions motrices nouvelles qu'une réelle régression :

– le plus souvent, une absence d'acquisition de la position assise seul ;

– parfois une absence d'acquisition de la marche alors que la station assise seul, voire la mise assise seul et la station debout avec appui ont été acquises à l'âge normal ;

– plus rarement, dans 10 p. 100 des cas environ, il s'agit d'une stagnation complète des progrès moteurs depuis l'acquisition de la tenue de la tête à un âge normal, voire une hypotonie congénitale (recouvrement avec les sous-types I, intermédiaire et précoce).

Au moment du diagnostic, l'attitude spontanée en décubitus est identique à celle du type I mais le déficit est moins intense : habituellement (Figure 19-24), l'enfant peut tenir assis au prix d'un effondrement du tronc en gibbosité à grand rayon et souvent d'un appui des mains en trépied, et les cuisses, flasques, restent appliquées en abduction-rotation externe dans le plan du lit ; le déficit pelvien ne permet pas en règle de *supporting*. Les membres supérieurs conservent une motilité variable autorisant l'utilisation des mains pour les activités ludiques habituelles, souvent le porter en bouche et, en décubitus, le lever des coudes fléchis, mais rarement le lever des bras au-dessus de l'horizontal en position assise. Les fasciculations des doigts et très souvent de la langue, sont bien visibles. Les réflexes rotuliens sont toujours abolis, les réflexes achilléens et des membres supérieurs peuvent être conservés au début, mais disparaîtront rapidement par la suite. Oculomotricité et déglutition sont normales, mais la mastication peut être fatigable. L'atteinte de la paroi thoracique est constante mais d'importance variable : dans près de la moitié des cas, il n'y a pas encore de déformation thoracique, la cage est souple et il existe encore une certaine expansion inspiratoire thoracique supérieure. Il n'y a pas d'atteinte cognitive et les enfants font le plus souvent preuve d'une maturité langagière accrue [32].

La période initiale d'installation des paralysies s'étend habituellement sur 6 à 8 semaines, excédant exceptionnelle-

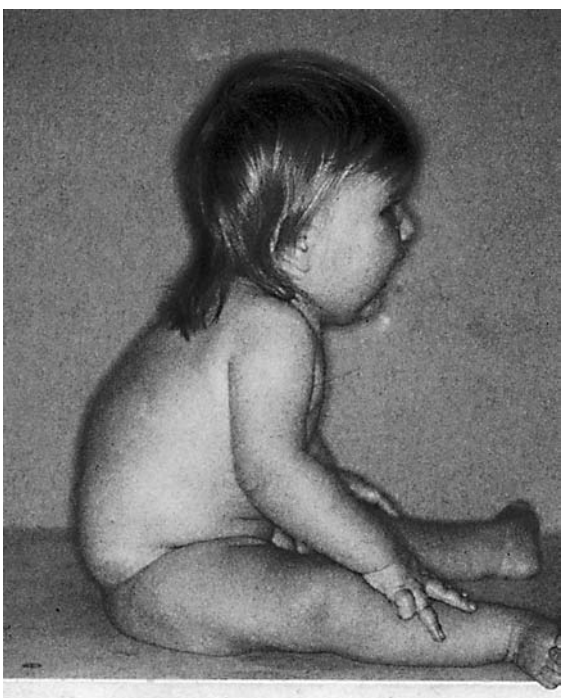


Figure 19-24. – Enfant de 15 mois atteint d'une ASA type II. Noter les cuisses dans le plan de la table, la nécessité de l'appui des bras pour maintenir la station assise, l'effondrement en gibbosité à grand rayon du dos.

ment 1 an (3 ans chez 1 seul enfant dans notre expérience), celles-ci restent ensuite stables, permettant même parfois la reprise de quelques acquisitions : ainsi 20 p. 100 des enfants observés dans notre service vont acquérir la station assise seul entre 2 et 4 ans, quelques-uns la station voire la mise debout, et 1 enfant est parvenu à faire transitoirement quelques pas seul à 7 ans. L'évolution ultérieure va dépendre non seulement de l'aggravation globale du déficit, lente mais inéluctable, mais aussi du retentissement de la croissance staturopondérale, de la difficulté à contrôler les complications orthopédiques et à maîtriser l'insuffisance respiratoire [2, 46] : un certain nombre d'enfants vont ainsi reperdre la station assise ou debout qu'ils avaient conservée ou secondairement acquise, voire la tenue de tête. Une dégradation des capacités fonctionnelles peut également être précipitée par une infection intercurrente, notamment respiratoire, et par l'obligation d'une intervention orthopédique (ténotomies, scoliose, traitement d'une fracture). L'étude prospective de 2005 [2] sur 4 ans de 107 enfants atteints de type II montre une perte moyenne de la fonction motrice de 15 p. 100 et de la capacité vitale de 20 p. 100, jusqu'à la puberté, plus lente ensuite.

Les paralysies des membres exposent ces enfants à des rétractions et désaxations articulaires, notamment au risque de flessum de coudes, de rétractions en pronation et coup de vent cubital des poignets, en varus équin des pieds, de flessum de genoux et de hanches entravant les possibilités de verticalisation passive, de luxation de hanches en règle peu ou pas douloureuse et ne gênant pas la station assise, et enfin de bassin oblique précipitant la déformation du rachis. La survenue d'une scoliose est quasi constante, soit à double courbure, soit avec cyphose, ou, plus délétère sur le plan respiratoire, lordose dorsale, ou encore en C sur bassin oblique ; l'évolutivité scoliotique s'accélère en période pubertaire et aggrave l'atteinte respiratoire avec chutes des côtes en parapluie et rétractions des intercostaux, rigidifiant le gril costal. L'amyotrophie réduit les réserves en glycogène et expose les patients à une hypoglycémie rapide en cas de jeûne ou de vomissements.

L'atteinte intercostale et des abdominaux conduit, plus ou moins rapidement, à un syndrome restrictif plus ou moins important [19] et tend à déformer le thorax en entonnoir et proue de navire ; la capacité vitale est meilleure en position allongée qu'assise à 90°. Le déficit des muscles expirateurs induit une difficulté au désencombrement que viennent aggraver la tendance à la constipation et un reflux gastro-œsophagien (RGO) fréquemment associés. Il peut s'associer une composante centrale par atteinte des centres bulbaires et un syndrome obstructif [31] secondaire à des amygdales un peu grosses, à un pharynx hypotonique, à un RGO, à l'hypodéveloppement maxillaire d'origine paralytique.

La faiblesse de la déglutition est constante, mais plus ou moins marquée, et les enfants en ressentent d'autant plus la gêne qu'ils sont fatigués ou encombrés ou peu concentrés (énervement, conversation ou rires intercurrents). Elle peut se décompenser au décours de l'arthrodèse. Elle peut engendrer une appréhension de la fausse route avec conduite anorectique précipitant une dénutrition.

Le RGO est très fréquent, il majore l'encombrement et est source de douleurs voire d'anémie en cas d'œsophagite. Chez environ 10 p. 100 des patients, surviennent des épisodes de dilatation gastrique, complication de mécanisme neurovégétatif, favorisée par le décubitus dorsal prolongé, une infection intercurrente, un accès de fatigue ou de stress. Ils sont très douloureux, et source d'acidose métabolique et d'hypoglycémie rapides ; dès les tous premiers vomissements, ils constituent une urgence thérapeutique. De contexte et de sémiologie proches, le syndrome de la pince mésentérique est dû à l'écrasement du 3e duodénum entre le rachis et l'artère mésentérique supérieure chez l'enfant dénutri.

La constipation est très fréquente, souvent négligée bien que pouvant entraîner douleurs et fécalome d'extraction toujours pénible ; elle aggrave la fatigue diaphragmatique et perturbe la continence urinaire. Bien qu'il n'y ait pas d'incontinence sphinctérienne, l'acquisition de la propreté peut poser problème du fait même de la dépendance d'installation aux WC et de maintien sur le siège, péniblement vécue par les patients lesquels préfèrent alors recourir aux couches ; nombre d'entre eux sont amenés à s'imposer des restrictions d'apports hydriques et d'observance de traitement anticonstipant : le défaut d'hydratation majore leur constipation et expose aux calculs rénaux secondaires à l'hypercalciurie liée à l'inévitable ostéoporose chez ces patients hypomobiles. De plus, les troubles vasomoteurs quasi constants induisent tout particulièrement, dès la période initiale, une hypersudation des extrémités majorant les besoins en eau.

L'équilibre staturopondéral est difficile à maintenir. La dénutrition est fréquente, entérinée par la fatigabilité de la mastication et de la déglutition, et par l'insuffisance respiratoire qui est, à la fois, source d'hyperconsommation énergétique et de fatigabilité au cours du repas. À l'inverse, la diminution des dépenses énergétiques liée à la limitation de la motricité induit un risque d'obésité chez les enfants ayant peu de limitation respiratoire et pas d'atteinte bulbaire.

Au prix d'une prise en charge multidisciplinaire (*voir* plus loin) et d'un suivi particulièrement intensif tout au long de l'enfance, et malgré leur autonomie motrice très limitée et, pour bon nombre d'entre eux, leur dépendance, au moins la nuit, respiratoire voire digestive, on peut dire maintenant pour la plupart de ces enfants qu'il n'y a plus de décès prématuré, ce qui était encore inéluctable au cours de la deuxième décennie il y a à peine 30 ans. Ce risque persiste essentiellement pour les enfants à la limite du type I, ayant perdu la tenue de la tête, difficile à contrôler sur le plan orthopédique, notamment rachidien, et présentant une dépendance ventilatoire diurne et un dysfonctionnement bulbaire net.

Comme pour le type I, examen électrophysiologique et biopsie musculaire n'ont plus de justification : ils en montreraient les mêmes aspects.

ASA type III, ou maladie de Wohlfahrt-Kugelberg-Welander, et type IV

Identifiée en 1955 par Wohlfahrt et en 1956 par Kugelberg et Welander, elle se révèle :

– soit dès son acquisition, à l'âge normal ou un peu en retard, par une marche qui apparaît d'emblée pseudo-myopathique ;

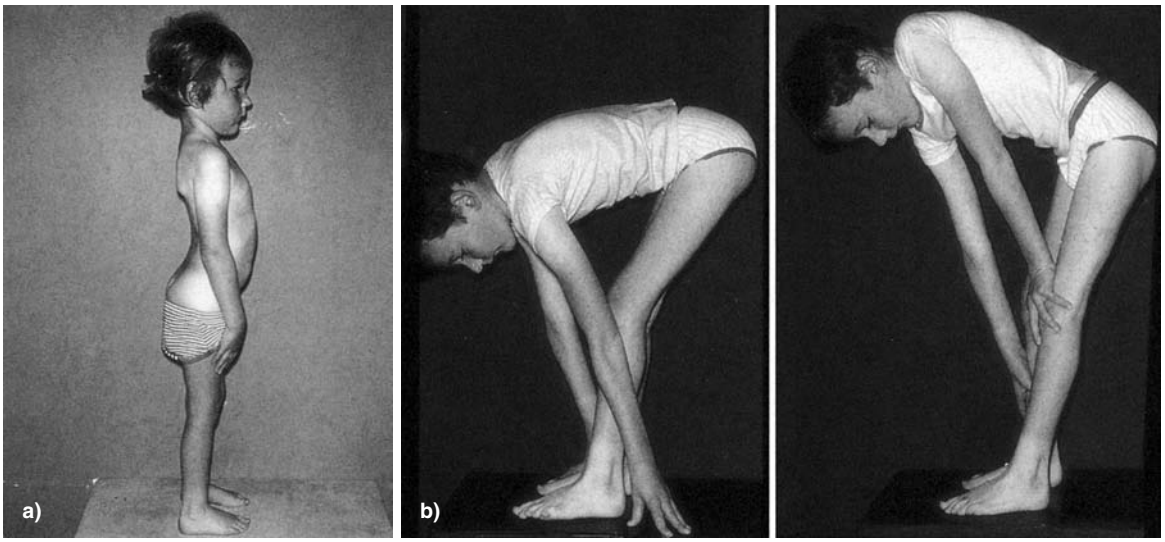


FIGURE 19-25. – Enfants atteints d'une ASA type III. Noter l'amyotrophie et le déficit de la force musculaire prédominant au niveau proximal, entraînant le décollement des omoplates (**a**) et la nécessité d'une manœuvre de Gowers pour se relever du sol (**b**).

– soit, peu de temps après une acquisition normale de la marche, par la constatation d'une impossibilité ou difficulté à courir et à monter les escaliers, et par la persistance de chutes fréquentes ;

– soit par une simple gêne motrice proximale, souvent révélée à l'occasion d'épreuves sportives à l'école, au cours de la 2e enfance ou à l'adolescence, voire, ce qui définit désormais le type IV, à l'âge adulte [3].

Le déficit et l'amyotrophie prédominent au niveau des racines et restent plus marqués au niveau des membres inférieurs que supérieurs (Figure 19-25) et, dans les formes les moins symptomatiques, peut se réduire à un déficit des psoas et/ou des quadriceps. L'atteinte respiratoire est inconstante et n'est habituellement pas préoccupante. Les réflexes rotuliens sont abolis, les achilléens peuvent être conservés, les réflexes ostéotendineux sont préservés aux membres supérieurs. Il est possible de constater parfois une hypertrophie des mollets [28] (Figure 19-26) pouvant faire évoquer une dystrophie musculaire d'autant que l'aspect électrophysiologique est voisin en raison du caractère hétérogène et volontiers discret de l'atteinte neurogène et du fait que la créatine phosphokinase (CPK) peut être augmentée de plusieurs centaines d'unités. La biopsie musculaire elle-même ne permet pas toujours la distinction : lorsque peu de motoneurones sont atteints, la réinnervation est efficace et l'on observe seulement des groupements de fibres de même type ; lorsque beaucoup de motoneurones sont touchés, on retrouve, en plus, des fibres atrophiques isolées ou regroupées. À un stade évolué, apparaissent des altérations de type « myopathique » : variation de calibre, centralisation nucléaire, fibres fendues, enroulées, mitées, nécrosées, voire discrète infiltration conjonctivo-graisseuse. L'étude en biologie moléculaire permet désormais de faire le diagnostic avec certitude.

L'évolutivité est très lente [2, 46], parfois précipitée par une infection intercurrente, une poussée de croissance ou l'apparition d'une obésité. La gêne fonctionnelle reste en règle modérée mais peut être accrue par la survenue de complications orthopédiques (équin, flessum de genoux et de hanches, scoliose) que l'on doit éviter ou contrôler par un traitement kinésithérapique et orthopédique adapté (*voir* plus loin). Un début d'expression avant 5 ans et surtout 3 ans est un élément compromettant le maintien de la marche à l'âge adulte : seul 1 adulte sur 5 conserve la marche lorsque l'affection a débuté avant 3 ans, contre 3 sur 5 pour un début après 3 ans. Le syndrome restrictif est absent ou discret à l'âge pédiatrique, mais l'évolutivité respiratoire est indéniable et devra être régulièrement dépistée à l'âge adulte pour ne pas courir le risque d'une décompensation aiguë révélatrice d'une insuffisance chronique installée à bas bruit et jusque-là méconnue.

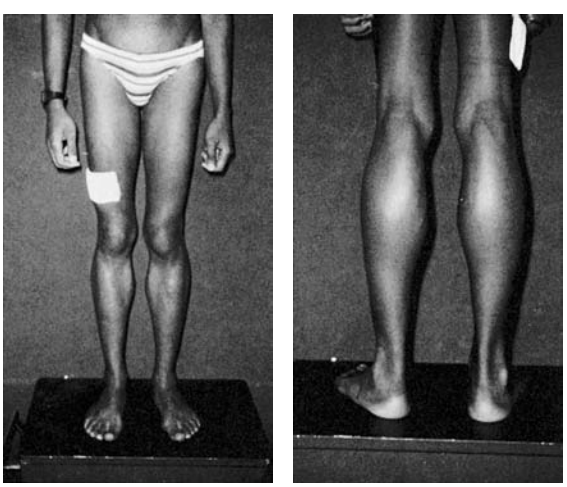


FIGURE 19-26. – Hypertrophie des mollets au cours d'une ASA type III.

ASA proximales dominantes

Elles ne représentent que 2 p. 100 des ASA héréditaires proximales de l'enfant d'après Pearn [29]. Leur transmission est autosomique dominante. La pénétrance apparaît totale, mais l'expressivité variable. Le tableau est en règle voisin du type III récessif avec une gêne modérée et une évolutivité faible, même lorsque le début est précoce avec hypotonie et souvent retard des acquisitions motrices. La marche est toujours acquise mais la course reste difficile, voire impossible.

Il importe d'écarter l'éventualité d'une pseudo-dominance secondaire soit à une néomutation SMN1 hétérozygote chez un enfant issu d'un parent atteint d'une ASA type III, soit à l'union d'un parent atteint d'une ASA type III et d'un parent porteur à l'état hétérozygote d'une anomalie du gène *SMN*. La responsabilité du gène *LMNA* situé en 1q22 codant la lamine A/C a été rapportée [34], ainsi que celle de la région 14q32.3 ; pour mémoire *LMNA* est impliqué dans trois dystrophies musculaires dont une congénitale, une CMTII (CMTIIB1), une lipodystrophie familiale partielle (FPLD2) et dans la progeria d'Hutchinson-Gilford (HGPS).

ASA héréditaires distales ou neuropathies motrices distales héréditaires (dHMN)

Elles empruntent la sémiologie des neuropathies sensitivomotrices et entrent en fait dans le cadre des neuropathies de Charcot-Marie-Tooth (*voir* p. 724), d'où leur autre appellation de CMT spinales. Harding en 1993 [18] a proposé une classification en 5 types auxquels se rattachent désormais la neuropathie type Jerash, ainsi que l'ASA distale congénitale bénigne dominante rapportée par Fleury en 85 et Frijns en 94 (Tableau 19-VIII) [20]. Hormis le type II débutant chez l'adulte, les dHMN débutent dans la 1re ou 2e décennie : 5 ans en moyenne dans notre série pédiatrique tous types confondus et 20 p. 100 de début congénital [26]. Elles associent une amyotrophie distale prédominant aux membres inférieurs, tout particulièrement au niveau de la loge antéro-externe, des pieds creux internes, une aréflexie la plupart du temps limitée à l'abolition de l'achilléen (30 p. 100 des enfants, dans notre observation, ont même des réflexes vifs). Une hypertrophie des mollets est parfois notée comme au cours des autres CMT [16]. Il importe de bien vérifier par l'exploration neurophysiologique le respect des voies sensitives issues des membres inférieurs afin d'écarter une CMTII. Une scoliose survient dans environ un quart des cas. En dehors des types IV et VI [37], la maladie est en règle peu invalidante et d'évolution relativement homogène au sein d'une famille donnée. L'hérédité est soit dominante (types I, V et VII), soit récessive (types II, IV et VI), l'atteinte paraissant alors plus diffuse et l'évolution plus sévère. Le conseil génétique est aisé s'il existe une anamnèse familiale de transmission dominante. En présence d'un cas sporadique, l'examen clinique et l'étude électromyographique des parents asymptomatiques permettent rarement de détecter une atteinte infraclinique et de reconnaître ainsi une forme dominante ; lorsque cet examen est normal, il peut s'agir d'une néomutation dominante chez le sujet atteint, mais le risque de transmission récessive est élevé si les parents sont consanguins, si plusieurs frères et sœurs sont atteints et si l'atteinte est sévère.

Tout comme avec *LMNA* (*voir* plus haut), le cadre des dHMN illustre bien la complexité de l'expression des gènes et de leurs anomalies :

– le gène *GARS* est à l'origine d'un phénotype de CMTII (CMTIID) et de dHMN-V, ou encore HSPB8/HSP22 responsable d'une CMTII (CMTIIL) et de dHMN-II ;

Tableau 19-VIII. – Classification des neuropathies motrices héréditaires à expression distale (dHMN) ou neuropathies de Charcot-Marie-Tooth spinales (CMT spinales).

Types	*Particularités*	*Transmission*	*Âge de début*	*Localisation*	*Gène identifié*
dHMN type I	Juvénile	AD	2 à 20 ans	?	?
dHMN type II	Adulte	AD	20 à 40 ans	12q24 7q11q21	*HSPB8/HSP22* *HSPB1/HSP27*
dHMN type III	Infantile	AR	2 à 10 ans	2q35-q36.1	?
dHMN type IV	Infanto-juvénile Évolution sévère	AR	4 mois à 20 ans	11q13.3	?
dHMN type V	Infanto-juvénile Prédominance aux MS Asymétrique Évolution lente	AD	5 à 20 ans	7p15 11q13	*GARS* *BSCL2*
dHMN type VI ou SMARD	Néonatale	AR	Période néonatale	11q13.2-13.4	*IGHMBP2*
dHMN type VII	Juvénile Paralysie cordes vocales	AD	10 à 20 ans	2q14 2q13	? *DCTN1*
dHMN type Jerash	Discrets signes pyramidaux	AR	6 à 10 ans	9p21.1-p12	?
dHMN liée à l'X		RX	1 à 10 ans	Xq13.1-q21	?
ASA congénitale fixée	Anténatale Prédominance MI Non progressive	AD	Anténatale	12q23-q24	?

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; RX : récessif lié à l'X ; SMARD : *spinal muscular atrophy with respiratory distress* ; MS et MI : membres supérieurs et inférieurs.

– l'expression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) liée à la mutation A4V du gène *SOD1* est longtemps réduite à l'atteinte de la corne antérieure avec donc un tableau de dHMN. Inversement, de discrets signes pyramidaux sont parfois rapportés au cours de la dHMN type Jerash et de la V liée à *BSCL2*. De ce fait, la classification est parfois difficile entre dHSMN et SLA [10] ;

– enfin, *BSCL2* est pour sa part également responsable de la lipodystrophie congénitale de Beradinelli-Seip.

ASA héréditaire scapulopéronière

Rare, elle est caractérisée [15] par la topographie de l'atteinte paralytique qui prédomine à la racine des membres supérieurs et en distal aux membres inférieurs où se développent des pieds creux. Une diplégie faciale est parfois notée, une atteinte bulbaire franche est rare. L'âge de début est très variable. L'évolutivité est mal connue, mais paraît plus importante dans les formes récessives que dans les rares formes dominantes dont l'une a été localisée en 12q24 [21].

ASA héréditaire facio-scapulo-humérale

Cette forme rare [13], dont tous les cas rapportés ont une transmission autosomique dominante et une évolutivité très lente, débute par une diplégie faciale, puis l'atteinte paralytique s'étend à la ceinture scapulaire et tardivement à la ceinture pelvienne. Des fasciculations sont fréquentes.

Paralysies bulbaires héréditaires [33]

Deux formes sont à distinguer.

La *maladie de Fazio-Londe*, autosomique récessive, débute entre 2 et 12 ans par un stridor et des infections respiratoires à répétition. Puis apparaissent dysphagie, diplégie, paralysie oculomotrice, volontiers symétriques. Enfin l'atteinte peut se généraliser avec constitution d'un déficit amyotrophiant des membres et d'une aréflexie. La mort survient dans 50 p. 100 des cas 18 mois après le début par insuffisance respiratoire aiguë ; ailleurs l'évolution est plus lente. L'autopsie montre une dégénérescence et une atrophie des noyaux moteurs des paires crâniennes, une perte variable des neurones de la corne antérieure spinale et le respect du tractus pyramidal.

La *maladie de Vialetto-Van Laere* [14], autosomique récessive, se développe dans la première ou deuxième décennie et va affecter les 6 dernières paires crâniennes. Elle débute par une surdité bilatérale de perception puis apparaissent diplégie faciale, dysphagie et dysarthrie. Ultérieurement le déficit s'étend aux membres et au thorax, source d'une insuffisance respiratoire. Une survie est possible jusqu'à la 4e décennie.

Neuropathies motrices segmentaires

Plusieurs publications [12] font état d'une atteinte motrice périphérique progressive survenant dans les trois premières décennies, le plus souvent la seconde, et caractérisée par une localisation unilatérale ou bilatérale mais très asymétrique et prédominant à un membre soit supérieur soit inférieur. La distribution des paralysies ne respecte pas de topographie radiculaire ni tronculaire. L'extension à d'autres territoires est inconstante et reste discrète. L'examen électromyographique confirme l'atteinte neurogène localisée, purement motrice. La plupart des cas sont sporadiques. Nous avons observé 3 cas appartenant très certainement à cette catégorie :

– une jeune fille de 14 ans ayant présenté un pied bot congénital puis développant à 9 ans une atteinte de l'autre pied et à 16 ans d'une main ;

– un garçon de 7 ans et une fille de 14 ans présentant depuis quelques mois une atteinte, l'un, d'un membre inférieur, la seconde, d'un membre supérieur.

Neuropathie motrice associée à une atteinte centrale

Un certain nombre d'encéphalopathies progressives ou fixées peuvent s'accompagner d'une atteinte motrice périphérique. Celle-ci est généralement infraclinique et n'intervient pas dans le pronostic.

Elle est parfois expressive, notamment dans deux affections :

– l'hypoplasie pontocérébelleuse (*voir* p. 131) avec amyotrophie spinale ou syndrome de Norman [37] ;

– la forme juvénile de sclérose latérale amyotrophique associant des paralysies bulbaires progressives altérant phonation, mastication et déglutition, une atteinte de la corne antérieure et un syndrome pyramidal [10, 34].

Enfin, elle peut être initialement au premier plan dans certaines maladies neurométaboliques GM2 [27], dystrophie neuroaxonale (*voir* p. 636). Sa mise en évidence peut parfois aider au diagnostic comme dans l'encéphalopathie à inclusions éosinophiles mais il s'agit la plupart du temps d'encéphaloneuropathies inclassées [17, 23]. Il était classique de citer ici le syndrome d'Andermann décrit comme l'association d'une agénésie du corps calleux et d'une amyotrophie spinale, mais l'étude neurophysiologique plus complète montre en fait qu'il s'agit d'une neuropathie sensitivomotrice.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose différemment selon la topographie du déficit et l'âge de début.

En présence d'une amyotrophie proximale progressive précoce

ASA types 0 et I

L'ASA types 0 et I amène peu de discussion, le phénotype étant caractéristique pour un clinicien exercé.

Une hypotonie centrale est immédiatement écartée en raison de la préservation de l'éveil, de la diminution de la force musculaire, de l'aréflexie, du balancement thoraco-abdominal, des fasciculations. L'étude du gène *SMN* fait le diagnostic.

Une myopathie ou une dystrophie musculaire congénitales sont également facilement éliminées en raison de la notion d'une progressivité du déficit, de sa répartition,

du respect initial de la mimique et du diaphragme, de la présence de fasciculations, de l'abolition des réflexes. Là encore, l'étude du gène *SMN* épargne à l'enfant un EMG et une biopsie inutiles.

Une myasthénie transmise ou un syndrome myasthénique congénital à expression anté- ou néonatale peuvent en imposer pour une ASA type 0. Le contexte maternel ou familial, la répartition du déficit périphérique, le caractère fluctuant, la recherche des anticorps antirécepteur et anti-MuSK chez la mère, la recherche d'un bloc neuromusculaire en électrophysiologie et la biologie moléculaire permettront la distinction.

Les formes très précoces ou très évoluées peuvent parfois prêter à confusion avec une neuropathie congénitale lorsque les paralysies ont envahi les secteurs distaux avec pieds et mains tombants ; la dénervation distale est totale, rendant les vitesses de conduction nerveuse motrice incalculables du fait de l'absence de réponse évoquée musculaire aux quatre membres (5 p. 100 des cas de notre série antérieure au diagnostic moléculaire). Cependant les neuropathies congénitales sont souvent moins déficitaires, l'atteinte prédomine clairement en distal, le diaphragme, et souvent la mimique, ne sont pas respectés, l'électromyogramme est moins sévèrement neurogène, surtout en proximal, les potentiels sensitifs sont effondrés (*comparer* les Figures 19-16 et 19-23). Au moindre doute, l'étude du gène *SMN* rétablit le diagnostic.

La seule difficulté réelle est l'ischémie médullaire anté- ou pernatale : cette possibilité doit toujours être recherchée devant une forme à révélation néonatale. Le diagnostic est plus aisé si l'atteinte ischémique est au-dessus de C4 car la paralysie diaphragmatique se traduit en salle de travail par une absence d'autonomie respiratoire chez un nouveau-né tétraplégique. Le diagnostic est plus délicat lorsque le diaphragme est respecté, l'enfant présentant au premier plan un syndrome lésionnel comprenant une quadriparésie néonatale, initialement flasque, tableau proche de l'ASA type 0. On s'attachera à retrouver une anamnèse obstétricale à risque, anténatale (tête hyperfléchie) ou pernatale (traction sur le rachis cervical lors d'une dystocie des épaules ou d'une rétention tête dernière), un mauvais contact oculaire traduisant l'atteinte hémisphérique post-anoxo-ischémique souvent associée, un syndrome sous-lésionnel (troubles sensitifs, signes pyramidaux, troubles sphinctériens), un déficit diffus et asymétrique. Le problème est en fait d'évoquer rapidement le diagnostic et de vérifier le gène *SMN* afin d'éviter à l'enfant une IRM médullaire à la recherche d'une lésion ischémique, un EMG à la recherche du caractère hétérogène de l'atteinte neurogène d'origine ischémique, enfin, d'attendre l'évolution, qui en cas d'ischémie médullaire se ferait vers une récupération progressive au moins partielle.

ASA type II

Elle est également de diagnostic immédiat tant la présentation est sans équivoque.

Les formes stabilisées font discuter là encore les séquelles d'un traumatisme médullaire anté- ou pernatal passé inaperçu, mais, outre les arguments précédemment cités, la présence des fasciculations de la langue et des doigts jointe au respect du diaphragme et à l'absence, à cet âge, de syndrome sous-lésionnel, permet de vérifier d'emblée le gène *SMN*.

Une compression médullaire est parfois à tort évoquée devant une installation très lente d'ASA II qui, pour quelques semaines ou mois, semble purement de répartition paraplégique : en fait l'absence de signes pyramidaux, sensitifs et sphinctériens, les fasciculations de la langue et souvent des doigts, et l'étude attentive des mouvements respiratoires doivent vite redresser le diagnostic.

Une myopathie ou une dystrophie musculaire congénitales sont aisément écartées sur les mêmes arguments que pour le type I.

En présence d'une amyotrophie proximale progressive tardive et/ou distale

ASA type III

Une myopathie congénitale, une dystrophie musculaire congénitale ou progressive, notamment de Becker, peuvent être discutées, en particulier en présence d'une élévation des enzymes musculaires ou de la forme atypique avec gros mollets : dans le doute, l'étude du gène *SMN* est justifiée de première intention, avant l'EMG et la biopsie musculaire.

ASA type IV, scapulopéronéale et facio-scapulo-humérale

Elles peuvent évoquer une myopathie empruntant la même sémiologie : à défaut d'accès à un diagnostic moléculaire, l'électromyogramme et la biopsie musculaire les différencieront.

ASA distale

Elle se différencie aisément d'une neuropathie sensitivomotrice axonale par le respect des vitesses de conduction nerveuse sensitive et des potentiels évoqués somesthésiques (spécialement ceux issus des membres inférieurs) (*voir* p. 724).

Formes bulbaires

Elles font essentiellement discuter les tumeurs du tronc cérébral, éliminées par un scanner et une IRM, et beaucoup plus rarement certaines encéphalopathies ou maladies hérédodégénératives, essentiellement le syndrome de Leigh.

En présence d'une amyotrophie spinale d'allure fixée

Jusqu'aux années 1990, on décrivait certains enfants (50 cas ont été diagnostiqués dans le service entre 1979 et 1987) présentant une symptomatologie motrice déficitaire périphérique, souvent à l'évidence congénitale, mais parfois reconnue tardivement avec un âge de début impossible à préciser. Le déficit était variable dans son importance et sa topographie : il pouvait être proximal ou distal et atteindre 1 ou plusieurs membres, de façon symétrique ou non. Les déformations orthopédiques étaient fréquentes : pied bot (25 p. 100), arthrogrypose (20 p. 100), luxation de hanche (6 p. 100), scoliose

(4 p. 100). Les atteintes étaient sporadiques et leur évolutivité nulle. Leur genèse était retenue comme acquise mais inconnue ou, du moins, difficile souvent à prouver : accident anoxique ou ischémique anténatal, dysplasie médullaire, fœtopathie inflammatoire ou toxique [30]. Cependant, il est fort probable qu'un certain nombre de ces enfants étaient atteints d'une ASA génétique : soit à prédominance proximale et liée à *SMN* (ASA III peu expressive et peu évolutive) soit à prédominance distale (dHMN congénitale fixée pour laquelle une liaison a déjà été reconnue en 12q23-q24). Il importe donc devant un tel tableau de se méfier avant d'affirmer le caractère accidentel.

TRAITEMENT

Parallèlement à la mise en évidence des bases moléculaires et des mécanismes d'action des gènes et protéines responsables des ASA, les perspectives de stratégies thérapeutiques curatives se multiplient depuis 15 ans, du moins pour celle liée à *SMN*, avec, en corollaire, depuis l'an 2000, les premiers essais thérapeutiques cliniques. Les principaux axes actuels soit font intervenir SMN2 en activant sa transcription, en corrigeant l'épissage alternatif ou en stabilisant SMNΔ7, soit visent à lutter contre la dégénérescence motoneuronale par le biais de neuroprotecteurs et/ou d'inhibiteurs de l'apoptose, soit enfin reposent sur une thérapie génique ou cellulaire [38, 44].

Cependant, en pratique, à l'heure actuelle, les mesures thérapeutiques préconisées sont purement symptomatiques, mais primordiales chez ces patients dont l'atteinte paralytique est source de complications multiples qui aggravent foncièrement leur morbidité, leur inconfort et leur dépendance et qu'il convient de prévenir, ou du moins contrôler au mieux [1, 11, 41].

Dans la maladie de Werdnig-Hoffmann types 0 et I, le nursing améliore le confort de vie et permet d'apporter aux parents l'assurance d'une aide effective à leur enfant : au lit, l'enfant est déposé à plat dos, les épaules légèrement surélevées par un billot ou en décubitus très légèrement latéral, alternativement droit et gauche (ou sur le ventre si survient une dilatation gastrique), les coudes un peu soulevés pour faciliter l'utilisation des mains, les cuisses maintenues en semi-extension et adduction pour lutter contre la rétraction des fascia-lata, source de douleur et de luxation de hanches. Pour les repas, l'enfant est installé en transat souple, une position trop assise risquant de gêner la course du diaphragme, refoulé par les organes abdominaux. Doivent être immédiatement instituées des kinésithérapies motrice et respiratoire ; la première vise à lutter contre les rétractions et l'endolorissement liés à l'immobilité ; la seconde vise à lutter, d'une part, contre l'encombrement, par accélération du flux et aspirations systématiques, et, d'autre part contre l'enraidissement et la déformation du gril costal, par la mobilisation manuelle. Dans le deuxième semestre de vie, une coque de posture postérieure devient utile pour les transferts et les diverses installations ; un corset peut être indiqué après 1 an. Une alimentation par sonde nasogastrique, voire gastrostomie, est à envisager lorsque la déglutition devient précaire. On peut être amené à discuter l'intérêt d'une ventilation non invasive chez les enfants les moins atteints, de type I bis, paraissant stabilisés [25].

Au cours d'une ASA II, une prise en charge lourde devient indispensable, l'enjeu étant la qualité de vie à l'âge adulte. Elle ne se conçoit que multidisciplinaire et vise à préserver les capacités fonctionnelles et respiratoires en prévenant ou, du moins, limitant au mieux, les complications orthopédiques et en assurant le maintien optimal de l'état nutritionnel et de la croissance pulmonaire. Le but est d'amener cet enfant, au terme de la période de croissance, avec une station assise confortable, des possibilités de verticalisation appareillée suffisantes, une capacité respiratoire, spontanée ou sous assistance respiratoire, corrélée à l'activité motrice et aux besoins énergétiques, un fonctionnement digestif correct et un équilibre staturopondéral optimal, meilleur garant de la motilité et de la capacité ventilatoire résiduelles, de l'indolence aux manipulations et installations, et de la résistance aux infections.

Sur le plan orthopédique (*voir* p. 785), la kinésithérapie précoce lutte contre les rétractions, la mise en place d'appareillages (attelles de posture ou de fonction et corset Garchois) vise à l'installation nuit et jour, en bonne position, à la verticalisation passive et à l'efficacité de la fonction gestuelle ; enfin, la chirurgie est requise, non pas tant contre la luxation de hanches, en règle peu gênante, que pour corriger une rétraction des chevilles entravant chaussage et verticalisation, et surtout les déformations rachidiennes en fin de croissance, l'arthrodèse vertébrale étant indiquée la plupart du temps.

La prise en charge respiratoire précoce (*voir* p. 778) a pour but de :

– lutter contre l'encombrement [kinésithérapie, patch de scopolamine en l'absence de trouble du rythme cardiaque, hydratation correcte, séances de ventilation à haute fréquence (Percussionaire®) et d'assistance à la toux manuelle ou à l'aide d'un relaxateur de pression (Alpha 200®) ou d'un Cough-Assist®] ;

– stimuler la croissance pulmonaire et entretenir la souplesse de la cage thoracique (séances de relaxateur de pression) ;

– dépister systématiquement l'hypoventilation et la compenser soit de manière non invasive (ventilation nasale ou naso-buccale nocturne) soit par trachéotomie.

Les mesures préventives simples contre les infections respiratoires sont de mise (immunothérapie ORL, vaccinations antirougeoleuse, antipneumococcique et antigrippale, antibiothérapie continue alternée).

La prise en charge gastro-entérologique gère la constipation, le reflux, les épisodes de dilatation gastrique ou de pince mésentérique (au mieux à prévenir, sinon à traiter d'urgence) et, le cas échéant, le suivi d'une gastrostomie.

La prise en charge nutritionnelle aide à maintenir un équilibre staturopondéral optimal (adaptation des textures, enrichissement et fragmentation de l'alimentation en cas de dénutrition, restriction calorique en cas d'obésité) et lutte contre l'ostéoporose en maintenant des apports calciques et en vitamine D corrects.

On conçoit que les difficultés rencontrées par ces enfants et leurs proches rendent indispensables de faciliter l'accès à un soutien psychothérapique. La présence d'un(e) psychothérapeute au sein des consultations multidisciplinaires permettant des entretiens libres, informels, a permis de largement démystifier l'aide de cette spécialité.

Sauf pour la SMARD (dHMN type VI) qui partage les indications précédentes, la prise en charge des autres formes d'ASA est plus légère, essentiellement orthopédique, et dépend du phénotype et de l'évolutivité. Seules les formes bulbaires pures ne permettent aucune aide thérapeutique en dehors de la kinésithérapie respiratoire de désencombrement et d'une éventuelle gastrostomie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barois A. Amyotrophie spinale infantile : description et prise en charge des autres problèmes médicaux [que respiratoires]. Dystrophie myotonique de Steinert et amyotrophie spinale infantile. Paris, Éditions Frison-Roche, 2007 : 152-159.
2. Barois A, Mayer M, Desguerre I et al. Spinal Muscular Atrophy. 4 years prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases). Bull Acad Natl Med, 2005, *189 (6)* : 1181-1199.
3. Brahe C, Servidei S, Zappata S et al. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. Lancet, 1995, *346, 8977* : 741-742.
4. Bürglen L, Amiel J, Viollet L et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenital-spinal muscular atrophy association. J Clin Invest, 1996, *98, 5* : 1130-1132.
5. Burlet P, Bürglen L, Clermont O et al. Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease. J Med Genet, 1996, 33 : 281-283.
6. Capon F, Levato C, Merlini L et al. Discordant clinical outcome in type III spinal muscular atrophy sibships showing the same deletion pattern. Neuromusc Disord, 1996, *6, 4* : 261-264.
7. Cunnigham M, Stocks J. Werdnig Hoffmann disease. The effects of intra-uterine onset of lung growth. Arch Dis Child, 1978, *53* : 921-925.
8. Cusco I, Barcelo MJ, Rojas-Garcia R et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. J Neurol, 2006, *253 (1)* : 21-25.
9. Dastur RS, Gaitonde PS, Khadilkar SV et al. Correlation between deletion pattern of SMN and NAIP genes and the clinical features of spinal muscular atrophy with the loss of NAIP gene. Neurol India, 2006, *54 (3)* : 255-259.
10. De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs : synonyms for the same disorder. Brain, 2002, *125 (Pt 6)* : 1320-1325.
11. Desguerre I. Amyotrophie spinale infantile : prise en charge respiratoire. Dystrophie myotonique de Steinert et amyotrophie spinale infantile. Paris, Éditions Frison-Roche, 2007 : 133-139.
12. Di Muzio A, Delli-Pizzi C, Lugaresi A et al. Benign monomelic amyotrophy of lower limb : a rare entity with a characteristic muscular CT. J Neurol Sci, 1994, *126, 2* : 153-161.
13. Furukawa T, Toyokura Y. Chronic spinal muscular atrophy of facioscapulohumeral type. J Med Genet, 1976, *13* : 285-289.
14. Gallai V, Hockaday JM, Hugues JT et al. Ponto-bulbar palsy with deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome). J Neurol Sci, 1981, *50* : 259-275.
15. Gharbi Ben Ayed A, Samoud A, Ben Dridi MF. Amyotrophie scapulo-péronière d'origine neurogène type Stark-Kaeser. Étude d'une observation familiale. Arch Fr Pediatr, 1993, *50, 2* : 135-137.
16. Groen RJ, Sie OG, Van Weerden TW. Dominant inherited distal spinal muscular atrophy with atrophic and hypertrophic calves. J Neurol Sci, 1993, *114, 1* : 81-84.
17. Hamano K, Tsukamoto H, Yazawa T et al. Infantile progressive spinal muscular atrophy with ophthalmoplegia and pyramidal symptoms. Pediatr Neurol, 1994, *10, 4* : 320-324.
18. Harding AE. Inherited neuronal atrophy and degeneration of lower motor neurons. *In* : PJ Dyck, PK Thomas. Peripheral Neuropathy. Vol 2. Pennsylvania, WB Saunders and Co, 1993 : 1051-1064.
19. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S et al. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. Chest, 2004, *126 (3)* : 831-837.
20. Irobi J, Dierick I, Jordanova A et al. Unraveling the genetics of distal hereditary motor motor neuronopathies. Neuromolecular Med, 2006, *8 (1-2)* : 131-146.
21. Isozumi K, Delong R, Kaplan J et al. Linkage of scapulopéronal spinal muscular atrophy to chromosome 12q24.1-q24.31. Hum Mol Genet, 1996, *5, 9* : 1377-1382.
22. Lefebvre S, Burglen L, Rebouillet S et al. Identification and characterisation of spinal muscular atrophy determining gene. Cell, 1995, *80* : 155-165.
23. Marjanovic B, Todorovic S, Dozic S. Association of progressive myoclonic epilepsy and spinal muscular atrophy. Pediatr Neurol, 1993, *9, 2* : 147-150.
24. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNt et SMNc gene copy number. Am J Hum Genet, 1997, *60* : 1411-1422.
25. Mitchell I. Spinal muscular atrophy type I : what are the ethics and practicality of respiratory support. Paediatr Respir Rev, 2006, *7 (Suppl. 1)* : S210-211.
26. Monteil ME. L'amyotrophie spinale distale à propos de 20 cas. Mémoire pour le titre d'assistant étranger, Paris, 1988.
27. Navon R, Khosravi R, Korczyn T et al. A new mutation in the HEXA gene associated with a spinal muscular atrophy phenotype. Neurology, 1995, *45, 3 (Pt 1)* : 539-543.
28. Pearn JH, Hudgson P. Anterior-horn cell degeneration and gross calf hypertrophy with adolescent onset. Lancet, 1978, *20* : 1059-1061.
29. Pearn JH. Autosomal dominant spinal muscular atrophy, a clinical and genetic study. J Neurol Sci, 1978, *38* : 263-275.
30. Philpot J, Muntoni F, Skellett S, Dubowitz V. Congenital symmetrical weakness of the upper limbs resembling brachial plexus palsy : a possible sequel of drug toxicity in first trimester of prenancy ? Neuromusc Disord, 1995, *5 (1)* : 67-69.
31. Puruckherr M, Mehta JG, Girish MR et al. Severe obstructive sleep apnea in a patient with spinal muscle atrophy. Chest, 2004, *126 (5)* : 1705-1707.
32. Rivière J. Le développement cognitif dans l'amyotrophie spinale infantile. In Maladies neuromusculaires de l'enfant et de l'adulte. Dystrophie myotonique de Steinert et amyotrophie spinale infantile. Paris, Éditions Frison-Roche, 2007 : 152-159.
33. Robain O, Ponsot G, Hulin R et al. Les paralysies bulbaires juvéniles progressives. À propos d'une observation. Arch Fr Pédiatr, 1981, *38* : 19-24.
34. Rudnik-Schhoneborn S, Bozenhart E, Eggermann T et al. Mutations of the LMNA gene can mimic autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. Neurogenetics, 2007, *8, 2* : 137-142.
35. Rudnik-Schoneborn S, Rohrig D, Morgan G et al. Autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy in 101 sibs out of 48 families : clinical picture, influence of gender, and genetic implications. Am J Med Genet, 1994, *51 (1)* : 70-76.
36. Rudnik-Schoneborn S, Stoltz P, Varon R et al. Long term observations of patients with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type I (SMARD 1). Neuropediatrics, 2004, *35 (3)* : 174-182.
37. Ryan MM, Cooke-Yarborough CM, Procopis PG, Ouvrier RA. Anterior horn cell disease olivopontocerebellar hypoplasia. Pediatr Neurol, 2000, *23* : 180-184.
38. Swoboda K, Kissel JT, Crawford TO et al. Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. J Child Neurol, 2007, *22 (8)* : 957-966.

39. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. J Child Neurol, 2007, *22 (8)* : 979-989.
40. Thieffry S, Arthuis M, Bargeton E. Quarante cas de Werdnig-Hoffmann avec onze examens anatomiques. Rev Neurol, 1955, *93* : 621-644.
41. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol, 2007, *22 (8)* : 1027-49.
42. Wang CH, Xu J, Carter TA et al. Characterization of survival motor neuron (SMN T) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet, 1996, *5 (3)* : 359-365.
43. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E et al. De novo rearrangements found in 2 p. 100 of index patients with spinal muscular atrophy : mutational mechanisms, parental origin, mutation rate and implications in genetic counseling. Am J Hum Genet, 1997, *61* : 1102-1111.
44. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy : from gene to therapy. Semin pediatr Neurol, 2006, *13 (2)* : 121-131.
45. Wirth B, Brichta L, Schrank B. Midly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. Human Genet, 2006, *119* : 422-428.
46. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol, 1995, *52 (5)* : 518-523.

CANALOPATHIES DU MUSCLE SQUELETTIQUE (MYOTONIES NON DYSTROPHIQUES, PARALYSIES PÉRIODIQUES) ET SYNDROME DE SCHWARTZ-JAMPEL

F. RIVIER et B. ECHENNE

SITUATION DU SUJET

Les canalopathies musculaires représentent un groupe d'affections caractérisées par un trouble de l'excitabilité ou du couple excitation-contraction musculaire, secondaire à une dysfonction génétiquement déterminée d'un canal ionique musculaire [5, 12, 20, 29, 31].

Huit maladies (ou groupes de maladies) différentes ont été successivement décrites puis rattachées ces deux dernières décennies à des mutations délétères d'un canal ionique musculaire : les myotonies congénitales de Thomsen et de Becker, la paramyotonie congénitale d'Eulenburg et les myotonies aggravées par le potassium, la paralysie périodique hyperkaliémique, la paralysie périodique normokaliémique, la paralysie périodique hypokaliémique, le syndrome d'Andersen-Tawil. Elles se caractérisent cliniquement par l'un ou parfois les deux symptômes clés suivants : la myotonie et les crises de paralysie. La myotonie se définit comme une difficulté ou une lenteur à la décontraction musculaire, secondaire à un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire. La paralysie périodique se manifeste par des accès, en général spontanément régressifs, de faiblesse musculaire extrême avec hypotonie, secondaires à une inexcitabilité de la membrane des cellules musculaires. Il existe un continuum clinique entre les affections se manifestant principalement par le signe myotonie (myotonie congénitale de Thomsen et de Becker, myotonies aggravées par le potassium) et celles où le symptôme dominant est la paralysie périodique (paralysie périodique hypokaliémique, syndrome d'Andersen-Tawil). La paramyotonie congénitale et la paralysie périodique hyperkaliémique combinent le plus souvent les deux traits cliniques (myotonie et paralysie périodique) (Tableau 19-IX).

Ces différentes maladies sont génétiquement déterminées avec une transmission autosomique dominante, en dehors de la myotonie congénitale de Becker qui est de transmission autosomique récessive. Actuellement, au moins quatre gènes codant des canaux ioniques musculaires sont connus pour être impliqués dans ces maladies. Les mutations du canal chlore CLCN1 sont responsables des myotonies congénitales de Thomsen (transmission autosomique dominante) et de Becker (transmission autosomique récessive). Les mutations du canal sodium SCN4A sont responsables des myotonies du canal sodium (regroupant la paramyotonie congénitale et les myotonies aggravées par le potassium), de la paralysie périodique hyperkaliémique, et de certaines formes de paralysies périodiques hypokaliémiques. Les mutations du canal calcium CACNA1S (ou CACNL1A3) sont responsables de la majorité des cas de paralysie périodique hypokaliémique. Les mutations du canal potassium KCNJ2 sont responsables du syndrome d'Andersen-Tawil mais avec probablement un ou d'autres gènes également responsables. Il existe donc des formes alléliques liées à des mutations d'un même canal ionique (canal chlore et surtout canal sodique). Seule la paralysie périodique hypokaliémique et le syndrome d'Andersen-Tawil sont des canalopathies musculaires hétérogènes sur le plan génétique.

Les dystrophies myotoniques (maladie de Steinert et autres formes de dystrophies myotoniques) ne font pas partie de ce groupe de maladies (*voir* p. 761). La susceptibilité à l'hyperthermie maligne et la myopathie congénitale à core central (*central core disease*) sont classées par certains auteurs dans le groupe des canalopathies musculaires [5, 20]. Ces deux affections sont principalement secondaires à des mutations du récepteur à la ryanodine (gène *RYR1*) qui correspond à un canal calcique situé dans le réticulum sarcoplasmique de la fibre musculaire squelettique. De rares formes d'hyperthermies malignes sont liées à des mutations de sous-unités de canaux calciques (gènes *CACNA2D1* et *CACNA1S*, ce dernier étant également impliqué dans la paralysie périodique hypokaliémique). Certaines formes de syndromes myasthéniques congénitaux sont également classées dans le groupe des canalopathies (mutation du gène du canal sodique musculaire *SCN4A*, également impliqué dans les myotonies du canal sodium et les paralysies périodiques) [5]. Ces différentes pathologies sont traitées dans le chapitre des myopathies congénitales et le chapitre des myasthénies et syndromes myasthéniques congénitaux.

TABLEAU 19-IX. – Principales caractéristiques des canalopathies musculaires.

	MC Thomsen	*MC Becker*	*MAP*	*PC Eulenburg*	*HyperPP*	*HypoPP*	*Andersen-Tawil*
Hérédité	AD	AR	AD	AD	AD	AD	AD
Gène	*CLCN1*	*CLCN1*	*SCN4A*	*SCN4A*	*SCN4A*	*CACNA1S*/*SCN4A*	*KCNJ2*
Prévalence	1/400 000	1/25 000		1/250 000	1/250 000	1/100 000	
Âge de début	1re décennie	1re à 2e décennie	1re décennie	1re décennie	1re décennie	1re à 3e décennie	1re à 2e décennie
Clinique	MYOTONIE	MYOTONIE	MYOTONIE	MYOTONIE PARALYSIE	PARALYSIE MYOTONIE	PARALYSIE	PARALYSIE
Facteurs favorisants	Repos prolongé Maintien posture	Repos prolongé Maintien posture	Potassium Activité physique	Froid Activité physique	Froid, jeûne, potassium Repos après exercice	Hydrates de carbone Repos après exercice	Repos après exercice Prise de potassium
EMG [13, 14]	Pattern II	Pattern II	Pattern III et I	Pattern I	Pattern IV	Pattern V	
Myotonies	Spontanées	Spontanées	Spontanées	Spontanées	Déclenchées	Non	
Test effort bref	PAM normal	PAM diminué	PAM nor. ou dim.	PAM diminué	PAM augmenté	PAM normal	
Test effort long	PAM normal	PAM normal	PAM nor. ou dim.	PAM très diminué	PAM diminué	PAM diminué retardé	
Test au froid	PAM diminué	PAM diminué	PAM nor. ou dim.	PAM très diminué			
Biologie crises					Hyper-, normokaliémie	Hypokaliémie	Hyper-, hypo-, normokaliémie
Complications					Myopathie vacuolaire	Myopathie vacuolaire	Cardiologiques
Traitement	Mexilétine Carbamazépine…	Mexilétine Carbamazépine…	Mexilétine Carbamazépine…	Mexilétine Carbamazépine...	Acétazolamide Dichlorphénamide	Potassium Acétazolamide Dichlorphénamide	Acétazolamide Cardiologique

MC : myotonie congénitale ; MAP : myotonies aggravées par le potassium ; PC : paramyotonie congénitale ; HyperPP : paralysie périodique hyperkaliémique ; HypoPP : paralysie périodique hypokaliémique ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessive ; PAM : potentiel d'action musculaire.

À la fin de cette section nous présenterons le syndrome de Schwartz-Jampel, qui n'est pas une canalopathie musculaire mais une forme particulière de myotonie ou plus exactement de pseudo-myotonie syndromique.

DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES CANALOPATHIES (*voir* tableau 19-IX)

Myotonies non dystrophiques

Elles regroupent les myotonies congénitales et les myotonies du canal sodium (paramyotonie congénitale d'Eulenburg et myotonies aggravées par le potasium).

Myotonies congénitales de Thomsen et de Becker

La description originale de cette affection a été faite par Thomsen en 1876, qui a observé la maladie sur lui-même et sa propre famille [39]. Le mode de transmission est décrit comme autosomique dominant. Un siècle plus tard, Becker rapporte une forme de transmission autosomique récessive [4]. La myotonie de Becker apparaît beaucoup plus fréquente (prévalence 1/25 000) que la forme de Thomsen (prévalence 1/400 000) [20]. Elle est également plus sévère.

La *myotonie congénitale de Thomsen* se manifeste dès la petite enfance. Il n'est pas rare que les enfants atteints soient reconnus par leur famille dès les premiers mois de vie. La myotonie est généralisée avec une atteinte qui prédomine aux membres inférieurs sous forme de contractures musculaires pouvant être responsable de chutes les premières années de vie. Elle touche surtout les membres et le visage après quelques années. La myotonie survient électivement lors des mouvements brusques déclenchés par la surprise ou lors des mouvements volontaires après une période de repos ou de maintien de posture [20]. Elle a la caractéristique d'être améliorée par l'activité physique (phénomène d'échauffement). La myotonie peut être mise en évidence lors de l'examen clinique en demandant au sujet de serrer la main ou de serrer un objet, il aura alors du mal à décontracter sa main ou relâcher l'objet (myotonie d'action). On peut également mettre en évidence la myotonie en percutant une masse musculaire avec un marteau réflexe (muscle deltoïde, éminence thénar, quadriceps, mollets, langue), on observe alors une contraction musculaire qui persiste pendant quelques secondes avant de se relâcher (myotonie mécanique) (Figure 19-27). Le deuxième élément clinique qui caractérise la myotonie congénitale est l'hypertrophie musculaire, qui touche à la fois les muscles des membres et du tronc et qui donne souvent au sujet un aspect athlétique tout à fait surprenant lorsqu'il s'agit d'un jeune enfant (Figure 19-28). Il s'agit d'une maladie non progressive dont le phénotype peut être variable au sein d'une même famille [9].

La *myotonie congénitale de Becker* représente la seule canalopathie musculaire de transmission autosomique récessive. La symptomatologie est similaire à la myotonie de Thomsen (myotonie, morphotype athlétique). Généralement les symptômes débutent plus tardivement, autour de la fin de la 1re décennie ou au début de la 2e décennie. La symptomatologie est plus sévère, avec



Figure 19-27. – Myotonie congénitale. Myotonie mécanique du muscle adducteur du pouce déclenchée par sa percussion à l'aide d'un marteau réflexe.



FIGURE 19-28. – Myotonie de Thomsen. Hypertrophie des masses musculaires des membres et du tronc chez un garçon de 5 ans responsable d'un aspect athlétique très inhabituel à cet âge.

une myotonie qui est plus marquée, et une progression possible des symptômes jusqu'à l'âge de 30-40 ans. Des épisodes de faiblesse musculaire transitoires (de quelques secondes à quelques minutes) qui suivent l'accès myotonique sont particulièrement invalidants pour les patients [9, 20]. Un enraidissement des muscles des membres inférieurs secondaire à la myotonie, en particulier au niveau des triceps, peut être responsable d'une démarche digitigrade. Quelques patients Becker peuvent présenter tardivement une faiblesse permanente de

certains groupes musculaires, une amyotrophie distale et une hyperCKémie [20].

Les myotonies congénitales de Thomsen et de Becker sont toutes deux liées à des mutations du même gène du canal chlore musculaire *CLCN1* dont le locus est situé en 7q35 [19]. Il existe une hétérogénéité phénotypique importante dans les myotonies congénitales, avec des corrélations phénotype-génotype difficiles à établir. En effet, la même mutation peut être héritée de façon dominante dans une famille (myotonie congénitale de Thomsen) et récessive dans une autre (myotonie congénitale de Becker). Il a été décrit des variations phénotypiques d'une même mutation au sein d'une même famille [9].

Myotonies du canal sodium : paramyotonie congénitale d'Eulenburg et myotonies aggravées par le potassium

La *paramyotonie congénitale d'Eulenburg* a été décrite la première fois par von Eulenburg en 1886 [10]. Elle débute dans l'enfance, voire dès la période néonatale. Le signe cardinal de cette affection est la myotonie paradoxale, dont la caractéristique est d'être aggravée par la répétition du mouvement (contrairement à la myotonie congénitale « classique »). Elle est déclenchée le plus souvent par le froid. Lors d'activité physique dans le froid, des contractures musculaires prolongées peuvent survenir, accompagnées d'une diminution secondaire de la force musculaire qui peut durer plusieurs heures après repos et réchauffement. La myotonie touche essentiellement les parties du corps exposées au froid : le visage, les mains. La langue peut également être touchée, ainsi que les muscles pharyngés, lors d'ingestion de glace (dysphagie à la glace). La myotonie paradoxale peut être mise en évidence lors de l'examen clinique en demandant au sujet de cligner des paupières : on observe alors une contracture des paupières qui restent bloquées mi-closes. Un deuxième test consiste à l'immersion de l'avant-bras du sujet dans de l'eau à 15° pendant une demi-heure : une myotonie et un déficit moteur localisé au niveau de la main et de l'avant-bras refroidis sont observés. Il s'agit d'une maladie non évolutive qui a plutôt tendance à s'améliorer avec le temps, il peut y avoir des aggravations transitoires lors des grossesses.

Les *myotonies aggravées par le potassium* sont des affections similaires mais qui se distinguent de la paramyotonie congénitale par une sensibilité beaucoup moins importante (voire absente) au froid et l'absence de faiblesse musculaire. Elles sont classiquement aggravées par l'ingestion de potassium, ce qui les différencie des myotonies de Thomsen et de Becker. On distingue trois phénotypes : la myotonia fluctuans, la myotonia permanens et la myotonie répondant à l'acétazolamide [28]. Dans la myotonia fluctuans, il existe des épisodes de myotonie favorisés par l'activité physique (survenant typiquement quelques minutes après). Il existe une contracture touchant le plus souvent les muscles extra-oculaires, les muscles masticateurs et des membres sans faiblesse musculaire associée. La myotonia permanens est une forme beaucoup plus sévère au cours de laquelle, comme son nom l'indique, la myotonie est toujours présente mais variable dans son intensité. Elle peut être responsable de troubles respiratoires. La myotonie répondant à l'acétazolamide est caractérisée par une myotonie douloureuse débutant dans l'enfance, et qui prédomine au niveau des muscles de la face et des mains. La sévérité et la fréquence des symptômes augmentent avec l'âge. L'amélioration de la symptomatologie sous acétazolamide représente un test diagnostique.

Dans ces différentes maladies, il existe une variabilité clinique importante à la fois dans l'intensité des manifestations cliniques et la topographie des muscles touchés. Il est préférable d'éviter le test de charge en potassium dont la réponse est inconstante dans la paramyotonie congénitale d'Eulenburg, alors qu'elle représente une caractéristique des myotonies aggravées par le potassium. En effet, cette charge en potassium peut être responsable d'une myotonie diaphragmatique.

Ces différentes affections (paramyotonie congénitale d'Eulenburg et myotonies aggravées par le potassium), sont liées à des mutations délétères du gène du canal sodium musculaire *SCN4A* dont le locus est situé en 17q23 [27]. De ce fait, elles sont actuellement regroupées sous le nom de myotonies du canal sodium [20]. Les exons 22 et 24 du gène *SCN4A* représentent actuellement des *hot spots* de mutation pour ces affections. La transmission de ces différentes canalopathies du canal sodium musculaire est autosomique dominante.

Paralysies périodiques

Elles regroupent quatre maladies caractérisées par la survenue épisodique (plutôt que périodique) de paralysies flasques. L'intensité et la fréquence des paralysies sont très variables.

Paralysie périodique hyperkaliémique

Elle a été décrite par Gamstorp en 1956 sous le nom d'adynamie épisodique héréditaire [15]. Il s'agit d'une affection autosomique dominante à forte pénétrance dont la prévalence est estimée à 1/250 000 et dont la symptomatologie débute en général dans l'enfance, quelquefois chez l'adulte jeune [20]. Dès les premiers jours de vie, certains nourrissons peuvent présenter des accès d'immobilité avec faiblesse du cri qui sont en général repérés par les parents lorsque la maladie est connue dans la famille. La symptomatologie est marquée par des accès de faiblesse musculaire généralisée ou focale favorisés par le repos après un exercice physique. Ils durent de quelques minutes à quelques heures (rarement au-delà de deux heures), accompagnés d'une sensation de malaise général important. Les muscles touchés sont ceux qui ont été le plus sollicités avant le repos. En général, les muscles du visage et respiratoires sont épargnés. Pendant l'épisode, il existe un déficit moteur flasque prédominant au niveau proximal, avec aréflexie ostéotendineuse. La récupération est progressive et débute au niveau céphalique. Elle est facilitée par la mobilisation du sujet. L'exercice musculaire dès l'apparition des premiers signes peut éviter l'installation du déficit moteur. Les accès peuvent être favorisés par le froid, le jeûne glucidique, la prise

d'alcool, la prise de potassium. Les paralysies surviennent surtout le matin, en particulier lorsque le sujet n'a pas pris d'hydrates de carbone [20]. La fréquence et la sévérité des accès de paralysie sont variables selon les sujets. Certains vont présenter plusieurs épisodes modérés quotidiens, et d'autres quelques accès sévères par an. Certains patients peuvent présenter, en dehors des accès de paralysie, des périodes de faiblesse musculaire diffuse durant plusieurs jours, les limitant dans leurs activités physiques. Les épisodes de faiblesse peuvent être focaux et intéresser notamment les releveurs des pieds responsables d'un steppage. Entre les crises paralytiques, il peut être noté une myotonie clinique et/ou électrique et un signe de la paupière (*lid lag*, retard de couverture de la paupière supérieure lors du regard vers le bas). Certains patients peuvent développer un déficit musculaire proximal permanent accompagné d'une atrophie musculaire sans que l'on sache s'il existe un lien avec la fréquence et la sévérité des épisodes paralytiques.

Classiquement, la kaliémie est élevée au moment des épisodes de paralysie, mais peut également être normale. Entre les accès, la kaliémie est normale, et quelquefois inférieure à la normale. Au décours d'un épisode de paralysie sévère, les créatine kinases (CK) augmentent. Si une biopsie musculaire est réalisée, elle peut montrer des agrégats tubulaires au niveau du réticulum endoplasmique, des lésions myofibrillaires et la présence de vacuoles (myopathie vacuolaire).

La paralysie périodique hyperkaliémique est secondaire à des mutations du gène du canal sodium musculaire *SCN4A* [25, 27]. Les mutations T704M et M1592V au niveau de ce gène représentent 75 p. 100 des cas [44].

Paralysie périodique normokaliémique

C'est une entité discutée dont la clinique et la génétique sont superposables à la paralysie périodique hyperkaliémique. Il existe deux différences : l'absence d'hyperkaliémie au cours des épisodes de paralysie et l'inefficacité de l'administration de glucose [20].

Paralysie périodique hypokaliémique

Appelée également maladie de Westphal, il s'agit d'une maladie de transmission autosomique dominante dont la prévalence est de l'ordre de 1/100 000 [11]. Sa pénétrance est incomplète, en particulier chez les femmes dont la symptomatologie est souvent moins sévère. La maladie débute en général au cours de la 2e décennie. Un début infantile et même congénital est possible [7]. Elle se manifeste par des accès de paralysie musculaire durant quelques heures à deux jours. Le déficit moteur touche généralement les quatre membres, et est responsable d'une tétraplégie flasque. Il peut être également partiel en ne touchant qu'un membre ou segment de membre. Les muscles à innervation bulbaire et les muscles respiratoires sont généralement épargnés. Les crises paralytiques surviennent préférentiellement en deuxième partie de nuit ou au réveil. L'installation est en général brutale et peut être précédée de prodromes avec une sensation de fatigue, de soif, de paresthésies dans les membres. Il n'existe aucun trouble de la conscience. Les principaux facteurs favorisant le déclenchement d'un accès paralytique sont le repos après un exercice physique particulièrement important, les repas riches en glucides. La perfusion de glucose et/ou l'injection d'insuline peuvent également déclencher des accès paralytiques. Les accès de paralysie ont une fréquence qui augmente jusqu'à l'âge de 30 ans environ avec ensuite une diminution et en général un arrêt après 50 ans. À l'inverse de la paralysie périodique hyperkaliémique, il n'y a jamais de manifestation myotonique au cours de la paralysie périodique hypokaliémique. L'évolution peut être marquée par l'installation progressive d'une myopathie vacuolaire qui se manifeste cliniquement par un déficit moteur permanent accompagné d'une atrophie des muscles des ceintures et d'une hypertrophie des mollets qui apparaissent entre la 4e et la 5e décennie. Il ne semble pas exister de lien entre la survenue de cette myopathie vacuolaire et la fréquence ou l'importance des accès de paralysie.

Au cours des accès paralytiques, la kaliémie initialement est très basse, mais avec le temps l'hypokaliémie n'est pas constante. Entre les crises la kaliémie est normale ou basse. Une hyperCKémie, en général modérée, est possible.

Deux gènes sont responsables de la grande majorité des paralysies périodiques hypokaliémiques. Dans 70 p. 100 des cas la paralysie périodique hypokaliémique est liée à une mutation du canal calcique CACNA1S (ou CACNL1A3) dont le locus est situé en 1q31 [11, 17, 26]. Il s'agit de la paralysie périodique hypokaliémique de type 1. Chez environ 10 p. 100 des patients, la paralysie périodique hypokaliémique est secondaire à des mutations du canal sodium musculaire SCN4A, impliqué également dans la paralysie périodique hyperkaliémique et les myotonies du canal sodium. Les mutations du gène *SCN4A* responsables de paralysie périodique hypokaliémique sont différentes des autres canalopathies. La paralysie périodique hypokaliémique secondaire à des mutations du gène *SCN4A* correspond au type 2 [18, 34].

Syndrome d'Andersen-Tawil

Ce syndrome a été décrit la première fois par Andersen en 1971 [3]. Il se caractérise par la triade suivante : paralysie périodique, troubles du rythme cardiaque et syndrome dysmorphique [37]. Il s'agit d'une pathologie dont la transmission est autosomique dominante, avec une pénétrance extrêmement variable. Il existe des cas sporadiques. L'expression phénotypique peut être incomplète, en particulier le syndrome dysmorphique. Les accès paralytiques surviennent dans l'enfance avec des taux variables de potassium. Une faiblesse musculaire proximale est souvent retrouvée. L'ECG de base est fréquemment anormal avec en particulier un bigéminisme, une onde U proéminente, un espace QTc allongé [45]. Il existe un risque d'arythmie ventriculaire qui prédispose à une mort subite, justifiant dans certains cas la mise en place d'un défibrillateur implantable [8]. Le syndrome dysmorphique peut comprendre une petite taille, un hypertélorisme, des oreilles basses implantées, un micrognatisme, une racine du nez élargie, un palais ogival, une brachydactylie, une clinodactylie, une syndactylie. Il peut également exister une scoliose, des reins dysplasiques, une atrésie vaginale, un ptosis [42].

Dans deux tiers des cas, le syndrome d'Andersen-Tawil est secondaire à des mutations dans le gène *KCNJ2*, codant la sous-unité alpha du canal potassique Kir2.1 [24, 42]. La recherche de mutation dans ce gène est négative pour 10 à 20 p. 100 des patients qui présentent pourtant un phénotype caractéristique de syndrome d'Andersen-Tawil. Il existe certainement un ou d'autres gènes impliqués dans cette affection.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les huit canalopathies du muscle squelettique décrites précédemment sont secondaires à des mutations délétères de quatre gènes différents codant pour des canaux ioniques musculaires. Les canaux ioniques sont des structures protéiques transmembranaires qui régulent les échanges d'ions entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Au niveau de la fibre musculaire squelettique ils sont impliqués, schématiquement, dans le maintien du potentiel de repos et la repolarisation de la membrane (canaux chlore), la propagation et le contrôle du potentiel d'action (canaux sodium), le couplage entre excitation de la membrane et contraction de la fibre musculaire (canaux calcium) [6].

Canal chlore

Les mutations du canal chlore (mutations faux sens ou non-sens ou délétions) sont responsables des myotonies congénitales de Thomsen et de Becker. Elles conduisent à une perte de fonction du canal chlore. L'expression d'un canal chlore non fonctionnel au niveau de la fibre musculaire est responsable d'un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire qui favorise l'ouverture des canaux sodium dont les décharges répétées se traduisent cliniquement par la myotonie. Les canaux chlore comprennent deux pores dont l'ouverture rapide est indépendante et un passage lent agissant de façon simultanée sur les deux pores. Les mutations du canal chlore CLCN1 qui ont un effet dominant négatif (responsable de la myotonie congénitale de Thomsen) pourraient être liées à un effet sur le passage lent commun [32].

Canal sodium

Quatre maladies sont secondaires à des mutations du canal sodium musculaire SCN4A : la paramyotonie congénitale et les myotonies aggravées par le potassium (myotonies du canal sodium), la paralysie périodique hyperkaliémique et certaines formes de paralysies périodiques hypokaliémiques.

Les canaux sodiques jouent un rôle clé dans l'excitabilité de la membrane de la fibre musculaire. Ils comportent quatre domaines dont chacun est composé de six segments transmembranaires. Le 4^{e} segment de chaque domaine (S4) agit comme détecteur de voltage. Après activation, il existe une modification de la conformation du canal entraînant son ouverture et le passage d'un flux entrant d'ions sodium responsable de la dépolarisation de la fibre musculaire. Un mécanisme d'inactivation rapide suit immédiatement la dépolarisation qui prévient la génération de nouveaux potentiels d'action.

Les mutations du gène *SCN4A* sont responsables d'une augmentation de l'activation, ou bien d'un délai ou d'une modification de l'inactivation [6]. En général, les mutations du gène *SCN4A* responsables d'une augmentation de la durée du potentiel d'action sont responsables du phénotype paramyotonie congénitale et myotonies aggravées par le potassium (myotonies du canal sodium). Lorsque la mutation entraîne un maintien de la dépolarisation, on observe un phénotype de type paralysie périodique hyperkaliémique. Dans les deux cas, il existe un gain de fonction avec augmentation du flux de sodium. Un flux de sodium modérément augmenté va générer des potentiels d'action répétés se traduisant cliniquement par une myotonie. Une augmentation importante du flux de sodium va être responsable d'une dépolarisation de longue durée responsable d'une inexcitabilité du sarcolemme, avec pour traduction clinique une faiblesse musculaire voire une paralysie. Lorsqu'il existe une mutation du gène *SCN4A* qui touche le segment détecteur de voltage S4 du domaine 2, il existe une augmentation de l'inactivation du canal responsable d'une paralysie périodique hypokaliémique de type 2 [18].

Canal calcium

Les mutations du canal calcium CACNA1S (ou CACNL1A3) correspondant aux récepteurs des dihydropyridines sont responsables d'environ 70 p. 100 des cas de paralysies périodiques hypokaliémiques (type 1). Les canaux calcium permettent de coupler l'excitation de la membrane avec la contraction de la fibre musculaire. En général les mutations du gène *CACNA1S* sont de type perte de fonction. Elles touchent les segments qui confèrent au canal sa sensibilité aux variations du potentiel de la membrane musculaire [6].

Canal potassium

Les mutations dans le gène *KCNJ2*, qui code la sous-unité alpha du canal potassique Kir2.1, sont responsables d'environ 60 p. 100 des cas de syndrome d'Andersen-Tawil [24]. Il s'agit en général de mutations responsables d'une perte de fonction du canal conduisant à une absence de potentiel de repos : après dépolarisation la fibre musculaire devient inexcitable. Le gène *KCNJ2* s'exprime également dans le muscle cardiaque mais les mécanismes physiopathologiques conduisant à la symptomatologie cardiaque sont encore mal connus.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de canalopathie musculaire est fortement suspecté par les données cliniques. L'électromyogramme orienté apporte très souvent des informations importantes pour guider l'analyse en biologie moléculaire du gène responsable qui confirmera la pathologie.

Données cliniques

Signes d'appel

Les deux manifestations cliniques clés qui doivent faire évoquer une canalopathie musculaire sont la myo-

tonie et les crises de paralysie. Il s'agit de phénomènes paroxystiques dont la description dépend le plus souvent du patient et de son entourage.

La *myotonie* peut être décrite comme une crampe, une sensation de contracture involontaire, une impression de faiblesse musculaire. Il est important de préciser les circonstances de survenue et de disparition du symptôme. Dans les myotonies congénitales de Thomsen et Becker, elle est améliorée par l'exercice physique, peut être aggravée par le froid et souvent déclenchée par le mouvement après le repos, une émotion, le maintien d'une posture. Dans la paramyotonie congénitale et les myotonies aggravées par le potassium (myotonies du canal sodium), il s'agit d'une myotonie dite paradoxale qui s'aggrave à l'effort et à l'exposition au froid. Elle prédomine dans la région chéiro-facio-linguale. Au cours de la paramyotonie congénitale il existe une diminution secondaire de la force musculaire qui n'est pas observée dans les myotonies aggravées par le potassium.

Les *accès de paralysie* peuvent être très bruyants, responsables d'une tétraplégie flasque aréflexique ou bien très frustes pouvant ne toucher qu'un segment de membre. Le patient rapporte une sensation de faiblesse musculaire précédée ou accompagnée de douleurs, décrites quelquefois comme des crampes. L'âge de survenue des premières manifestations et les facteurs déclenchants peuvent orienter vers la forme hyperkaliémique ou hypokaliémique. Dans la paralysie périodique hyperkaliémique les symptômes débutent dès la première décennie. Ils sont favorisés par un court repos après l'exercice, le froid et le jeûne. La prise de glucide ou un exercice au moment des premiers symptômes peuvent éviter l'installation de la paralysie. Dans la paralysie périodique hypokaliémique, les premiers accès débutent classiquement au cours de la 2^{e} décennie, mais un début précoce est possible [7]. Les attaques sont favorisées par des repas riches en glucides et le repos après un exercice physique.

Examen clinique

Dans tous les cas, la recherche d'une myotonie clinique doit être systématique. Elle comprend la myotonie d'action (serrement de la main) et la myotonie mécanique (percussion d'une masse musculaire). La myotonie clinique est quasiment constante dans les myotonies congénitales de Thomsen et Becker. Dans ces affections, on retrouve également très souvent une hypertrophie musculaire globale touchant les membres et le tronc. L'association de ces deux signes cliniques, myotonie et hypertrophie musculaire globale, est quasiment pathognomonique des myotonies congénitales de Thomsen et de Becker.

La myotonie paradoxale qui caractérise la paramyotonie congénitale et les myotonies aggravées par le potassium est beaucoup plus difficile à retrouver à l'examen clinique. Il est nécessaire pour cela de mettre en œuvre les circonstances de survenue de cette myotonie qui sont l'exercice musculaire (clignements des paupières) et le froid (immersion de l'avant-bras dans de l'eau à 15° pendant 30 minutes) (*voir* plus haut).

Dans les paralysies périodiques, l'examen clinique est le plus souvent normal entre les épisodes paralytiques. Dans la forme hyperkaliémique, on peut retrouver une myotonie clinique et un signe de la paupière. Il n'y a jamais de myotonie dans la paralysie périodique hypokaliémique. Une faiblesse musculaire proximale, quelquefois accompagnée d'une amyotrophie, est fréquemment observée après quelques années d'évolution. Elle est le témoin le plus souvent d'une myopathie vacuolaire qui sera confirmée par l'analyse histologique musculaire. Lors des accès de paralysie, il existe un déficit flasque aréflexique qui peut être précédé, accompagné, ou suivi de paresthésies, quelquefois de myalgies. Les accès de paralysie durent de quelques minutes à quelques heures dans les formes hyperkaliémiques, ils sont beaucoup plus prolongés dans les formes hypokaliémiques allant de quelques heures à 24-48 heures.

Devant un tableau de paralysie périodique, il faudra s'attacher à rechercher les éléments morphotypiques caractéristiques du syndrome d'Andersen-Tawil avec des signes qui peuvent être quelquefois très frustres.

Créatine kinases, kaliémie et ECG

Les CK peuvent être élevées de façon modérée dans toutes les canalopathies musculaires, en général autour de 2 fois la normale [20].

Les autres explorations ne sont nécessaires que devant un tableau de paralysie périodique. Elles sont indispensables au moment d'un accès paralytique. Dans la paralysie périodique hyperkaliémique, la kaliémie est classiquement élevée au moment d'un accès paralytique mais peut être également normale. Elle est normale ou quelquefois inférieure à la normale entre les accès. Dans la forme hypokaliémique, la kaliémie est très basse au moment des accès paralytiques. Elle est normale ou abaissée entre les crises. La kaliémie est variable dans le syndrome d'Andersen-Tawil. Les CK sériques peuvent augmenter au cours et au décours des accès paralytiques, dans les paralysies périodiques.

L'ECG permet d'évaluer l'impact de l'hypo- ou de l'hyperkaliémie au niveau de la repolarisation cardiaque, au cours des accès de paralysie. Surtout l'ECG de base est fréquemment anormal, en dehors des épisodes de paralysie, dans le syndrome d'Andersen-Tawil. Il est classiquement observé un bigéminisme, une onde U proéminente, un allongement de l'espace QTc. La suspicion de diagnostic de syndrome d'Andersen-Tawil doit conduire à des explorations électrophysiologiques cardiaques détaillées pour une prise en charge adaptée [21].

Électromyogramme (EMG)

C'est une exploration qui devrait être incontournable dans ce type de pathologie, mais qui reste le plus souvent sous-utilisée à l'âge pédiatrique étant donné ses contraintes.

Des décharges myotoniques « spontanées » déclenchées par l'aiguille d'EMG sont constantes chez les patients qui présentent une myotonie congénitale, une paramyotonie congénitale ou une myotonie aggravées par le potassium (myotonies du canal sodium). Quelques décharges plus courtes et déclenchées par la percussion du muscle sont également enregistrées, environ une fois sur deux, chez les patients qui présentent une paralysie périodique hyper-

kaliémique. Aucune décharge myotonique n'est enregistrée dans la paralysie périodique hypokalièmique [13].

En utilisant des épreuves de sensibilisation (test d'effort bref répété de 10 secondes et test d'effort long de 5 minutes), Fournier et coll. ont décrit cinq patterns EMG différents correspondant chacun à un groupe particulier de mutations des trois principaux canaux ioniques impliqués (SCN4A, CLCN1, CACNA1S) [13]. Dans une étude complémentaire les mêmes auteurs ont montré l'intérêt de coupler test d'effort bref et test au froid (application d'un sac de glace sur le muscle analysé pendant 7 minutes juste avant le test d'effort) pour avoir une meilleur discrimination des phénotypes EMG et de leurs corrélations avec le génotype dans les myotonies non dystrophiques par mutation des gènes *SCN4A* et *CLCN1* [14] (*voir* Tableau 19-IX).

Étude en biologie moléculaire

Les données cliniques et de l'EMG permettent d'orienter fortement vers le ou les gènes à étudier et quelquefois les principales mutations à rechercher [13, 14].

Lorsqu'il existe une myotonie au premier plan, une analyse des gènes *CLCN1* et *SCN4A* devra être envisagée. L'analyse clinique et le pattern obtenu aux différentes épreuves de l'EMG peuvent permettre de cibler l'enquête moléculaire vers le gène et les mutations responsables connues en particulier pour le gène *SCN4A* (*voir* ci-dessus). Pour les patterns EMG I et III, des mutations ciblées du gène *SCN4A* seront d'abord recherchées avant d'envisager une analyse plus complète du même gène puis éventuellement du gène *CLCN1*. Lorsque le pattern EMG II est retrouvé, c'est le gène *CLCN1* qui sera d'abord analysé, mais sans pouvoir cibler des mutations spécifiques. Dans tous les cas si les premières investigations moléculaires ciblées sont normales des analyses complémentaires des gènes *SCN4A* et *CLCN1* doivent être entreprises après une nouvelle concertation clinique et EMG.

Lorsque le phénotype dominant est celui d'une paralysie épisodique, trois gènes différents pourront être impliqués : *SCN4A*, *CACNA1S*, *KCNJ2*. S'il existe une myotonie clinique ou électrique associée, c'est le gène *SCN4A* qui devra être d'abord considéré. Les différentes épreuves EMG permettent également de cibler quelquefois le gène et la ou les principales mutations responsables : pattern IV pour le gène *SCN4A* et pattern V pour le gène *CACNA1S*. Le taux de potassium au moment de la paralysie est également d'une aide précieuse : l'hyperkaliémie oriente d'abord vers le gène *SCN4A* puis vers le gène *KCNJ2* ; l'hypokaliémie vers le gène *CACNA1S* puis *SCN4A* ou *KCNJ2*. À nouveau la normalité des premières investigations moléculaires doit conduire à des analyses complémentaires successivement sur les trois différents gènes après réévaluation clinique et EMG.

Il est important de souligner que malgré une démarche diagnostique rigoureuse il n'est pas possible d'identifier l'anomalie moléculaire en cause chez certains patients qui présentent à l'évidence un trouble de l'excitabilité musculaire évoquant une canalopathie. D'autres gènes, encore non connus, sont certainement impliqués dans ces pathologies.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Prise en charge et traitement des myotonies non dystrophiques

La majorité des patients qui présente une myotonie non dystrophique ne nécessite aucun traitement médical spécifique, en particulier dans la forme de Thomsen. L'hygiène de vie est importante afin d'éviter les facteurs favorisants comme l'exposition au froid.

Un traitement doit être proposé lorsque la myotonie retentit sur les activités quotidiennes, éducatives, sociales, sportives, professionnelles, etc. Les molécules utilisées sont des antiarythmiques ou des antiépileptiques qui agissent sur le canal sodium musculaire. De nombreuses molécules ont été utilisées avec plus ou moins d'efficacité sur la myotonie mais aucun essai clinique prospectif rigoureux n'a été réalisé : mexilétine, carbamazépine, phénytoïne, quinine, procaïnamide, etc. [31, 41]. Les trois molécules principalement utilisées sont le mexilétine, la carbamazépine et la phénytoïne. Le mexilétine est considéré par la majorité des auteurs comme la molécule de première intention, du moins chez l'adulte [20, 31]. Elle permet de diminuer la myotonie, et semble également prévenir les accès de faiblesse transitoire qui peuvent survenir au cours de certaines formes de myotonie de Becker. La mise en route de ce traitement doit être précédée d'un bilan cardiologique avec ECG pour éliminer tout trouble de la conduction qui est une contre indication à son utilisation ; un suivi cardiologique est préconisé. Chez l'adulte le mexilétine peut être introduit à la posologie de 100 mg/j et augmenté progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 200 mg 3 fois par jour [20, 31]. Tout arrêt de traitement par mexilétine doit être progressif. Les effets secondaires les plus fréquents sont une dyspepsie, une diarrhée, des troubles de la vision. À l'âge pédiatrique, il est certainement plus facile d'utiliser la carbamazépine en débutant à une posologie modérée de l'ordre de 5 mg/kg/j et en augmentant progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 10 à 15 mg/kg/j en 2 prises (200 mg 2 à 3 fois par jour chez l'adulte). Ces informations restent empiriques car aucun essai thérapeutique rigoureux n'a encore été réalisé dans cette affection rare.

L'acétazolamide est le traitement de choix de la myotonie répondant à l'acétazolamide en débutant à la posologie 125 mg/j chez l'adulte pour atteindre en fonction de la tolérance et de l'efficacité 250 mg 3 fois par jour [31]. Ce traitement représente un test diagnostique devant un tableau de myotonie congénitale accompagnée de phénomènes douloureux.

Il est important d'informer les patients sur les risques d'une éventuelle anesthésie générale. Le propofol et les agents dépolarisants neuromusculaires peuvent aggraver la myotonie avec des phases prolongées de réveil, ils sont donc contre-indiqués. Il est particulièrement important d'éviter toute hypothermie, hypoglycémie et hyperkaliémie en particulier dans les myotonies du canal sodium. Il existe également un risque possible d'hyperthermie maligne [20].

Prise en charge et traitement des paralysies périodiques

Il est capital d'éduquer les patients et leurs familles pour éviter les facteurs déclenchants les accès paralytiques. Le contrôle du ionogramme sanguin avec dosage de la kaliémie doit être systématique au moment des crises paralytiques importantes et/ou répétées.

Paralysie périodique hyperkaliémique

Il faut éviter les aliments riches en potassium, le jeûne, la prise d'alcool, les activités physiques importantes. Les accès de faiblesses sont généralement modérés et courts et ne nécessitent souvent aucun traitement spécifique.

La prise en charge d'un patient au moment d'une crise paralytique est fonction de l'importance de la faiblesse musculaire. Lors d'un épisode modéré la simple prise d'hydrates de carbone par voie orale peut être suffisante (diminution de la kaliémie par libération d'insuline). Sinon l'administration de glucose intraveineux peut être utilisée. Les agonistes beta-adrénergiques peuvent être proposés. Dans les formes sévères, l'utilisation de glucose et d'insuline par voie intraveineuse peut être justifiée.

Dans certains cas, il est nécessaire de mettre en place un traitement prophylactique quotidien. Les traitements les plus utilisés sont les diurétiques thiazidiques, l'acétazolamide et le dichlorphénamide. L'acétazolamide peut être donnée de 1 à 3 fois par jour en fonction des besoins et de la tolérance. L'efficacité du dichlorphénamide sur la prévention des accès de paralysies a été démontrée par un essai prospectif randomisé en double aveugle mais ce médicament est uniquement disponible en Italie [30, 38].

Lors d'une anesthésie générale il est important de prévenir toute hyperthermie et hypoglycémie. Les drogues dépolarisant le muscle sont contre-indiquées.

Paralysie périodique hypokaliémique

Les facteurs déclenchants à éviter sont les repas riches en hydrates de carbone et l'activité physique importante, les périodes de repos musculaire prolongé, surtout après un effort physique.

Le traitement des accès paralytiques repose sur l'administration de chlorure de potassium par voie orale dés le début des symptômes (0,25 mEq/kg toutes les 30 minutes jusqu'à l'amélioration de la force musculaire) en recommandant au patient de maintenir une activité motrice modérée [20, 31]. L'administration de chlorure de potassium par voie IV est quelquefois nécessaire sous surveillance électrocardiographique stricte dans le cadre d'hypokaliémie importante. Chez les patients qui font des accès sévères et/ou répétés, il est possible de prescrire des doses de chlorure de potassium d'action immédiate en solution préparée en pharmacie, que le patient pourra prendre dès le début des symptômes.

L'administration orale de potassium à libération prolongée peut aider à prévenir les crises, en particulier le soir au coucher. Des posologies de 20 à 40 mEq de chlorure de potassium à libération prolongée le soir au coucher sont préconisées [31]. L'acétazolamide, à la posologie la plus faible possible, peut être associée au potassium à libération prolongée, mais uniquement s'il s'agit d'une mutation du canal calcium CACNA1S. Dans les cas d'une mutation du canal sodium SCN4A, l'acétazolamide peut avoir un effet aggravant, il est donc recommander de limiter le traitement de fond à du chlorure de potassium [34]. Pour les patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas l'acétazolamide, certains auteurs ont proposé l'utilisation de diurétiques épargneurs du potassium (triamtérène, spironolactone). Comme dans la paralysie périodique hyperkaliémique, le dichlorphénamide est efficace sur la prévention des accès de paralysies dans la forme hypokaliémique [30, 38].

Lors d'une anesthésie générale il est important de prévenir toute hypothermie et hyperglycémie. Les drogues dépolarisant le muscle sont contre-indiquées.

Il est nécessaire de surveiller régulièrement la kaliémie, mais également l'uricémie (tous les 3 mois par exemple) et de réaliser une échographie rénale annuelle en cas de traitement par acétazolamide au long cours.

Prise en charge et traitement du syndrome d'Andersen-Tawil

La surveillance cardiologique est essentielle pour la prévention des troubles du rythme. Très souvent, un traitement par bêtabloquant sera nécessaire pour prévenir des arythmies ventriculaires. L'amiodarone peut également être utilisée [16]. La gravité des troubles du rythme qui peuvent survenir dans cette affection doit faire discuter la mise en place d'un défibrillateur implantable [8]. Les médicaments qui augmentent l'espace QT sont contre-indiqués.

Comme pour les paralysies périodiques hyper- ou hypokaliémique, l'acétazolamide en traitement de fond peut prévenir la survenue des accès paralytiques chez certains patients [16]. L'activité physique modérée permet de raccourcir ou d'éviter un accès de paralysie. Les efforts physiques importants doivent être évités. Au cours des accès, il est indispensable de mesurer la kaliémie pour adapter la prise en charge.

Les dyskaliémies et l'hypothermie doivent être prévenues lors des anesthésies générales ; les drogues dépolarisantes sont contre-indiquées.

SYNDROME DE SCHWARTZ-JAMPEL

Le syndrome de Schwartz-Jampel, aussi appelé myotonie chondrodystrophique, se caractérise par une pseudomyotonie associée à des anomalies ostéoarticulaires, une dysmorphie et un nanisme [1, 2, 23, 33, 35]. La pseudomyotonie (appelée également neuromyotonie) correspond à une contracture musculaire continue, ce qui la différencie de la myotonie ou de la paramyotonie qui se manifestent par des contractures musculaires paroxystiques le plus souvent consécutives à des facteurs déclenchants bien connus. Le syndrome de Schwartz-Jampel est une maladie génétique exceptionnelle dont seulement une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature. La transmission est autosomique récessive. Le gène impliqué, *HSPG2*, localisé en 1p36, code pour le protéoglycane perlecan qui est le principal constituant de la membrane basale [22]. La physiopathologie exacte reste

inconnue mais les données les plus récentes à partir de souris transgéniques seraient en faveur d'une diminution en acétylcholinestérase au niveau de la fente synaptique secondaire au déficit en perlecan [36].

La symptomatologie peut débuter dès la période néonatale par une pseudo-myotonie qui touche l'ensemble du corps avec un nouveau-né anormalement raide et souvent des anomalies orthopédiques. En général la symptomatologie débute au cours des deux premières années. La contracture musculaire s'installe plus ou moins progressivement et va toucher notamment les muscles de la face responsable d'un blépharospasme avec des lèvres pincées, un faciès qui se fige avec une contracture permanente (Figure 19-29). Cet aspect très particulier du visage peut être associé à une dysmorphie : implantation basse des oreilles, orifice du conduit auditif externe centré, micrognathie. Le tableau clinique va progressivement se compléter au cours des années avec apparition de limitations articulaires et de déformations orthopédiques touchant en particulier les hanches, les os longs et le rachis. Les raideurs articulaires atteignent leur maximum au cours de l'adolescence. Un nanisme s'installe progressivement. Un hirsutisme, une myopie et une cataracte, des testicules de petites tailles peuvent être présents.

Les radiographies du squelette montrent classiquement un aplatissement des plateaux vertébraux, des hanches dysplasiques, des diaphyses arquées et des épiphyses irrégulières. L'électromyogramme confirme la myotonie. La biopsie musculaire révèle des anomalies non spécifiques avec des signes d'atrophie, des fibres vacuolisées. Le diagnostic est confirmé par l'étude immunocytochimique à partir d'un prélèvement de muscle, de peau ou de culture de fibroblastes qui montre une diminution du perlecan localisé au niveau de la matrice extracellulaire.



Figure 19-29. – Syndrome de Schwartz-Jampel. Il existe une contracture permanente de l'ensemble des muscles de la face avec un blépharospasme, des lèvres pincées qui gênent le sourire, une contracture de la houppe du menton.

La prise en charge doit être multidisciplinaire et en particulier orthopédique et ophtalmologique (blépharophymosis). Le traitement de la myotonie est particulièrement difficile. La carbamazépine peut améliorer la symptomatologie [40]. L'injection de toxine botulinique a été proposée comme alternative pour la prise en charge du blépharospasme avant le recours à la chirurgie [43]. Il existe un risque d'hyperthermie maligne qu'il faut prévenir en cas d'anesthésie générale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aberfeld DC, Hinterbuchner LP, Schneider M. Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). Brain, 1965, *88* : 313-322.
2. Aberfeld DC. Chondrodystrophic myotonia versus Schwartz-Jampel syndrome. Ann Neurol, 1979, *5* : 210.
3. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome ? Acta Paediatr Scand, 1971, 60 : 559-564.
4. Becker PE. Genetic approaches to the nosology of muscular disease : myotonias and similar diseases. Birth Defects Orig Artic Ser, 1971 *7* : 52-62.
5. Bernard G, Shevell MI. Channelopathies : a review. Pediatr Neurol, 2008, *38* : 73-85.
6. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. Annu Rev Neurosci, 2006, *29* : 387-415.
7. Chabrier S, Monnier N, Lunardi J. Early onset of hypokalaemic periodic paralysis caused by a novel mutation of the CACNA1S gene. J Med Genet, 2008, *45* : 686-688.
8. Chun TU, Epstein MR, Dick M 2nd et al. Polymorphic ventricular tachycardia and KCNJ2 mutations. Heart Rhythm, 2004, *1* : 235-241.
9. Colding-Jorgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. Muscle Nerve, 2005, *32* : 19-34.
10. Eulenburg A. Ueber eine familiare, durch 6 generationen verfolgbare form congenitaler Paramyotonie. Neurologisches Centralblatt, 1886, *12* : 265-272.
11. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. Nat Genet, 1994, *6* : 267-272.
12. Fontaine B. Muscular genetic disorders caused by abnormal membrane excitability. Rev Neurol (Paris), 2004, *160* : S35-37.
13. Fournier E, Arzel M, Sternberg D et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. Ann Neurol, 2004, *56* : 650-661.
14. Fournier E, Viala K, Gervais H et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. Ann Neurol, 2006, *60* : 356-365.
15. Gamstorp I. Adynamia episodica hereditaria. Acta Paediat, 1956, *45 (Suppl. 108)* : 1-126.
16. Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E et al. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. Neurology, 2002, *59* : 466.
17. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. Hum Mol Genet, 1994, *3* : 1415-1419.
18. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C et al. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, *97* : 9549-9554.
19. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. Science, 1992, *257* : 797-800.
20. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rüdel R. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies – Guidelines of the Ulm muscle centre. Acta Myol, 2008, *27* : 98-113.

21. Nagase S, Kusano KF, Yoshida M, Ohe T. Electrophysiologic characteristics of an Andersen syndrome patient with KCNJ2 mutation. Heart Rhythm, 2007, *4* : 512-515.
22. Nicole S, Davoine CS, Topaloglu H et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). Nature Genet, 2000, *26* : 480-483.
23. Nicole S, Topaloglu H, Fontaine B. 102nd ENMC International Workshop on Schwartz-Jampel syndrome, 14-16 December, 2001, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 2003, *13* : 347-51.
24. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. Cell, 2001, *105* : 511-519.
25. Ptacek LJ, George AL Jr, Griggs RC et al. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. Cell, 1991, *67* : 1021-1027.
26. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. Cell, 1994, *77* : 863-868.
27. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC et al. Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. Neurology, 1994, *44* : 1500-1503.
28. Rudel R, Lehmann-Ornf. Workshop Report. Paramyotonia, potassium-aggravated myotonias, and periodic paralyses. Neuromuscul disord, 1997, *7* : 127-132.
29. Ryan AM, Matthews E, Hanna MG. Skeletal-muscle channelopathies : periodic paralysis and nondystrophic myotonias. Curr Opin Neurol, 2007, *20* : 558-563.
30. Sansone V, Meola G, Links T et al. Treatment for periodic paralysis. Cochrane Database Syst Rev, 2008, *1* : CD005045.
31. Saperstein DS. Muscle channelopathies. Semin Neurol, 2008, *28* : 260-269.
32. Saviane C, Conti F, Pusch M. The muscle chloride channel ClC-1 has a double-barreled appearance that is differentially affected in dominant and recessive myotonia. J Gen Physiol, 1999, *113* : 457-468.
33. Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. Arch Ophthal, 1962, *68* : 52-57.
34. Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K et al. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. Brain, 2001, *124* : 1091-1099.
35. Stum M, Davoine CS, Fontaine B, Nicole S. Schwartz-Jampel syndrome and perlecan deficiency. Acta Myol, 2005, *24* : 89-92.
36. Stum M, Girard E, Bangratz M et al. Evidence of a dosage effect and a physiological endplate acetylcholinesterase deficiency in the first mouse models mimicking Schwartz-Jampel syndrome neuromyotonia. Hum Mol Genet, 2008, *17* : 3166-3179.
37. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG et al. Andersen's syndrome : potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. Ann Neurol, 1994, *35* : 326-330.
38. Tawil R, McDermott MP, Brown R Jr et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. Ann Neurol, 2000, *47* : 46-53.
39. Thomsen J. Tonic cramps of voluntarily moved muscles due to an inherited psychological disposition [in German]. Arch Psychiatr Nervenkrankheiten, 1876, *6* : 702-718.
40. Topaloglu H, Serdaroglu A, Okan M et al. Improvement of myotonia with carbamazepine in three cases with the Schwartz-Jampel syndrome. Neuropediatrics, 1993, *21* : 232-234.
41. Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev, 2006, *1* : CD004762.
42. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). J Clin Invest, 2002, *110* : 381-388.
43. Vargel I, Canter HI, Topaloglu H, Erk Y. Results of botulinum toxin : an application to blepharospasm Schwartz-Jampel syndrome. J Craniofac Surg, 2006, *17* : 656-660.
44. Venance SL, Cannon SC, Fialho D et al. The primary periodic paralyses : diagnosis, pathogenesis and treatment. Brain, 2006, *129* : 8-17.
45. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations : characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. Circulation, 2005, *111* : 2720-2726.

DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE TYPE 1 (DM1) OU MALADIE DE STEINERT

M. MAYER

La DM1, dont l'expression peut débuter à n'importe quel âge, est une maladie évolutive, multisystémique, comprenant une myotonie, une dystrophie musculaire et l'altération de nombreuses fonctions indépendantes du muscle strié : cette dernière peut dominer le tableau et fait la gravité de la maladie.

GÉNÉTIQUE

La transmission est autosomique dominante. L'anomalie moléculaire responsable est une expansion anormale (> 50) d'un triplet CTG à l'extrémité 3' non traduite du gène de la myotonine (*dystrophia myotonica protein kinase* ou *DMPK*), situé sur le bras long du chromosome en 19q13.2-19q13.3. Cette anomalie explique une grande partie des aspects cliniques, génétiques et physiopathologiques de l'affection, en particulier sa variabilité phénotypique inter- et intrafamiliale. La taille de l'expansion est variable d'un sujet à l'autre et d'un tissu à l'autre chez un même sujet [22, 52] et tend à augmenter avec l'âge, ce qui explique en partie l'évolutivité de la maladie [34]. Le nombre de répétitions de triplets est statistiquement corrélé avec la précocité et la gravité de l'expression phénotypique, mais cette corrélation n'est pas constante et la taille de l'expansion ne permet pas, en pratique, de prédire la précocité ni la sévérité de l'expression chez un sujet donné, surtout pour les expansions comprises entre 100 et 1 000 [30, 32, 41].

Dans la population normale, la taille des répétitions du triplet CTG est comprise entre 5 et 35 et sa transmission est stable, contrairement à une amplification supérieure à 50 qui se modifie à chaque transmission : cette instabilité méiotique de l'expansion CTG anormale constitue la base moléculaire du phénomène d'anticipation, bien connue dans cette maladie et qui se traduit par l'aggravation et la précocité croissante de l'expression de la maladie, au fil des générations. Cependant, le nombre de répétitions se modifie d'une manière différente selon le sexe du parent transmetteur [5, 26]. Les mères ont tendance à transmettre une expansion toujours plus importante que la leur [18]. Lorsque le nombre de répétitions est inférieur à 100 triplets, l'amplification est plus

importante à la génération suivante si le père est transmetteur. En revanche, lorsque le nombre de répétitions est supérieur à 500 triplets, l'amplification s'accentue si la mère est transmettrice, alors qu'elle diminue si c'est le père qui transmet la maladie. De plus, chez l'homme ayant un nombre de triplets répétés supérieur à 1 000 dans les leucocytes, le sperme ne contient jamais de répétition supérieure à 1 000. Cette limitation de l'expansion lors de la transmission paternelle explique en partie la transmission quasi exclusivement maternelle de la forme néonatale mais ce n'est pas la seule raison car il est aussi à noter qu'un enfant issu d'un père atteint ne présente pas la forme néonatale même pour une expansion aussi importante que celle observée habituellement dans une forme néonatale [53]. Globalement, le risque pour une mère atteinte d'avoir un premier enfant atteint de forme très sévère est de 20 p. 100 ; en revanche, il est de 30 à 40 p. 100 pour les suivants si un premier enfant a eu une forme très grave [1]. Ce risque est sans rapport direct avec l'importance de sa propre amplification ni celle de son expressivité, même s'il est, dans l'ensemble, plus élevé si l'amplification maternelle est déjà importante.

Si la mise en évidence de l'amplification anormale permet sans ambiguïté de confirmer le diagnostic cliniquement suspecté de maladie de Steinert, le défaut de corrélation génotype-phénotype, l'hétérogénéité tissulaire et l'instabilité méiotique peuvent rendre délicat le conseil génétique que ce soit en termes de diagnostic prénatal par biopsie de trophoblaste (en particulier lorsque le père est transmetteur) ou de diagnostic pré-symptomatique [17].

CLINIQUE

Forme de l'adulte [16]

Elle a été décrite en 1909 par Steinert d'une part, Batten et Gibb d'autre part. La DM1 est la dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte et aussi la plus fréquente des maladies avec myotonie : sa prévalence varie selon les auteurs, de 2,1 à 14,3 pour 100 000 habitants (5 pour 100 000 en Europe), son incidence est d'environ 1 pour 8 000 naissances.

Les premiers signes cliniques apparaissent la plupart du temps autour de 20 à 25 ans ; un début plus tardif, jusqu'à plus de 60 ans, est possible dans les formes pauci-symptomatiques. L'évolutivité est lente et de gravité très variable [34], pouvant n'entraîner qu'une gêne fonctionnelle minime ou conduire à une impotence grave avec perte de la marche après 40 ou 50 ans.

Atteinte musculaire squelettique

Elle est dominée par la myotonie. La myotonie se définit cliniquement comme un retard et une lenteur à la décontraction, bien mise en évidence lorsqu'on demande au patient de serrer la main de l'examinateur puis de la relâcher brutalement (myotonie d'action). On la recherche aussi par percussion du muscle (myotonie mécanique) : au niveau de la langue ou du biceps, le choc entraîne la formation d'un bourrelet musculaire persistant ; la percussion de l'éminence thénar entraîne une flexion-adduction du pouce suivie de sa lente réextension. La myotonie est indolente. Elle est aggravée par le froid et la fatigue ; elle est améliorée par la répétition du mouvement : ce fait, bien connu du sujet, lui permet de s'adapter à son handicap en répétant au préalable le mouvement qu'il souhaite effectuer. Électriquement, la myotonie se traduit par l'existence de décharges caractéristiques (*voir* chapitre 3, p. 61).

Celle-ci, rarement généralisée, est le plus facilement objectivée au niveau des mains, mais peut intéresser aussi les muscles de la face et notamment les muscles masticateurs et la langue responsable de difficultés intermittentes de mastication et d'élocution. Le patient n'en ressent le plus souvent que peu de gêne fonctionnelle car il a appris à éviter certains gestes.

La faiblesse musculaire prédomine sur la musculature distale, faciale et axiale (fléchisseurs du cou et abdominaux) et ne contamine que plus tardivement le segment proximal des membres. L'atteinte de la face est constante, diffuse mais modérée, et touche les muscles extra-oculaires. Le faciès est caractéristique et trop souvent responsable d'une gêne sociale importante et pernicieuse lorsque l'on sait le rôle de la mimique dans la communication : figé, bouche entre-ouverte, ptosis responsable d'un port de la tête en arrière avec sourcils hauts, joues creuses et, chez l'homme, calvitie de type androgénique. L'atteinte du voile et du pharynx induit une voix monocorde, nasonnée (facteur aggravant encore l'efficience de la communication sociale) et des difficultés de déglutition. L'atteinte des sternocléidomastoïdiens est précoce et le respect relatif des muscles postérieurs de la nuque et des muscles des épaules est important dans le diagnostic différentiel avec la dystrophie facio-scapulo-humérale. Au niveau des membres, l'atteinte est distale et modérée : elle prédomine au niveau des avant-bras et des releveurs de pieds ; il n'y a pas de pseudo-hypertrophie musculaire, ce qui différencie la DM1 des autres dystrophies. La marche est préservée, au moins jusqu'à un âge avancé. Avec le temps, la myotonie active régresse tandis qu'apparaît l'amyotrophie et que devient plus sensible le déficit distal.

Atteinte respiratoire

Elle est liée aux lésions dystrophiques des intercostaux et du diaphragme [3], siège également, lors d'efforts ventilatoires, de phénomènes myotoniques [45]. Elle conduit à une hypoventilation alvéolaire encore aggravée par un trouble de la commande centrale et de la modulation réflexe proprioceptive [23, 43, 50] et les surinfections répétées liées aux fausses routes. Les complications respiratoires constituent la cause principale de morbi-mortalité dans la DM1 [9] (30 à 40 p. 100 des décès). Cette atteinte respiratoire participe à l'hypersomnie fréquente chez ces patients ; elle doit être dépistée systématique par respisomnographie, ou du moins enregistrement nocturne de la PO_2-PCO_2, afin de reconnaître une indication de ventilation nocturne non invasive, d'application souvent difficile pour des questions d'interface avec le masque et de compliance des patients et dont l'utilité fonctionnelle est donc loin d'être démontrée dans cette affection.

Atteinte cardiaque

C'est l'une des plus fréquentes des manifestations systémiques de la DM1, qui en fait toute la gravité car elle engage le pronostic vital et constitue, après les complications respiratoires, la principale cause de décès de ces patients [9, 28, 30]. Une mort subite est possible, parfois inaugurale ; sa fréquence paraît relativement grande bien que diversement appréciée et sa genèse n'est pas univoque [29] : la plus évidente est un trouble paroxystique de conduction, plus rarement du rythme, mais sa survenue sous enregistrement ECG continu n'ayant pas saisi d'anomalie fait supposer d'autre(s) mécanisme(s).

L'altération du tissu conductif entraîne un allongement progressif de PR et de QRS traduisant un trouble de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire (blocs auriculoventriculaires de tous degrés, blocs de branche rarement complets). Les troubles du rythme sont plus rares, arythmies supraventriculaires ou, plus graves mais très rares, ventriculaires ; les apnées du sommeil, fréquentes au cours d'une DM1, semblent favoriser la survenue d'une arythmie [27]. Une cardiomyopathie dilatée est rare mais une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique peut être détectée par échographie.

L'atteinte cardiaque, longtemps asymptomatique et de gravité sans rapport avec l'expressivité musculaire squelettique, doit être systématiquement et régulièrement recherchée afin d'en anticiper les complications, lesquelles sont graves et de caractère le plus souvent subit : sont recommandés, chez le patient asymptomatique, un ECG standard annuel, un Holter-ECG et une échocardiographie tous les 2 ans. Ce suivi s'intensifie respectivement à 6 mois et 1 an, en présence d'un trouble conductif de haut grade (PR > 200 msec ou QRS > 100 msec) ou d'un antécédent de trouble du rythme ventriculaire. Chez le sujet symptomatique cliniquement ou présentant un trouble de conduction de haut grade, s'impose une électrophysiologie du faisceau de His, voire l'implantation d'emblée d'un entraînement électrosystolique. Chez le patient pratiquant une activité sportive, une épreuve d'effort est nécessaire afin de dépister une hyperexcitabilité à l'effort. En ce qui concerne le traitement médicamenteux anti-arythmique, il est recommandé de ne recourir qu'aux bêtabloquants et à la Cordarone®.

Atteinte oculaire

Elle est fréquente [14]. Il s'agit principalement d'une cataracte qui serait constante après 40 ans et peut être la seule manifestation de la maladie ; sa présence précoce, possible dès l'âge de 10 ans, permet le dépistage des formes frustes ; typiquement, l'examen à la lampe à fente reconnaît des opacités sous-capsulaires multicolores caractéristiques. Il peut également exister une dégénérescence rétinienne avec anomalies de l'électrorétinogramme, mais retentissant rarement sur l'acuité visuelle [12]. Des lésions cornéennes, à dépister systématiquement, probablement secondaires au défaut de clignement et de fermeture palpébrale, sont possibles ainsi qu'une anomalie de la chambre antérieure avec hypotonie du globe oculaire.

Atteinte du système nerveux central

Elle se traduit par des troubles cognitifs, de l'humeur et de la régulation émotionnelle et par des traits particuliers de la personnalité.

Un déficit intellectuel global affecte 10 à 24 p. 100 des patients. Ailleurs existent, diversement associés, un trouble des fonctions exécutives (trouble de la flexibilité mentale, de la résistance aux interférences et de l'attention partagée, fatigabilité excessive) [19, 35], un trouble des fonctions visuo-spatiales [35, 36], un déficit de la mémoire [36], une altération de la reconnaissance des expressions faciales et de l'utilisation des émotions dans la prise de décision pouvant sérieusement retentir sur les interactions sociales [13, 35, 51].

La prépondérance de traits de personnalité évitants majore les difficultés de relations, d'adaptation et de participation sociales que vient parfois aggraver un syndrome dépressif ou pseudo-dépressif [4, 10].

S'il n'existe pas de lésions spécifiques anatomopathologiques, les techniques de neuro-imagerie peuvent montrer une atrophie cérébrale parfois évolutive et/ou des anomalies de la substance blanche et des calcifications des ganglions de la base ; celles de TEP ou SPECT montrent des diminutions métaboliques des aires frontales, temporales et pariéto-occipitales. L'hypersomnie, dont souffre un tiers des patients DM1, n'est qu'en partie expliquée par l'hypoventilation, car elle est principalement due à une altération centrale primitive [23, 25, 33, 42] ; elle est objectivée et quantifiée par une polysomnographie et améliorée par le modafinil [31].

Atteinte des muscles lisses

L'atteinte des muscles lisses au niveau des artères, entraîne une hypotension et, au niveau des corps ciliaires, une hypotension oculaire. Au niveau du système urinaire, l'atteinte vésico-sphinctérienne est peu étudiée [47] ; a été rapportée la possibilité d'une dilatation urétérale rare, source de stase responsable d'infection et de lithiase. Les troubles digestifs sont liés autant à la diminution de la motilité du tractus qu'à l'atteinte myotonique : dysphagie, dilatation de l'estomac ou du grêle, côlon spasmodique source de diarrhée et de douleurs, mégacôlon responsable, avec la myotonie du sphincter anal, d'une constipation opiniâtre [16]. Des lithiases biliaires imposent une intervention dans un tiers des cas. L'atteinte du muscle utérin est responsable de difficultés obstétricales (*voir* ci-après).

Altération des sécrétions endocrines

L'altération de nombreuses sécrétions endocrines ont été rapportées [16, 37] concernant notamment l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes, sans traduction clinique évidente en rapport. Une insulinorésistance, fréquente, d'origine périphérique, se traduit rarement par un diabète sucré. Il existe chez 50 à 80 p. 100 des hommes atteints, un hypogonadisme avec hyperpituitarisme réactionnel.

Grossesse et accouchement

Les problèmes liés à la grossesse et à l'accouchement sont multiples [11] : avortements, hydramnios, contrac-

tions utérines anormales, efforts de poussée inefficaces, rétention placentaire, hémorragies du post-partum, accidents anesthésiques aboutissant à une morbidité maternelle et à une mortalité fœtale accrues.

Examens complémentaires

Le diagnostic, évoqué sur la clinique, repose sur l'étude du gène en biologie moléculaire.

Le dosage de la créatine phosphokinase est en règle normal.

L'électromyogramme, qui n'a plus d'utilité diagnostique, montrerait, en plus de la myotonie, une atteinte myogène. Un ralentissement des vitesses de conduction et, surtout, une réduction d'amplitude des potentiels évoqués sensitifs et moteurs, corrélés aux données histologiques, avaient été également rapportés chez l'adulte [38].

Sur la biopsie musculaire (Figure 19-30), également sans intérêt diagnostique, certains signes sont évocateurs : fibres annulaires, noyaux centraux très abondants, souvent en chaînettes dans les fibres coupées en long ; cette abondance de noyaux peut rendre le diagnostic différentiel difficile avec les myopathies centronucléaires. Les fibres en cible sont fréquentes ainsi que les masses sarcoplasmiques – agrégats de tubules et de ribosomes bien vus en microscopie électronique. Il peut exister une atrophie des fibres de type I. Les fuseaux neuromusculaires peuvent être anormaux. Par ailleurs, existent des signes de dystrophie musculaire : les fibres fendues et les nécroses sont abondantes mais l'infiltration conjonctivo-graisseuse reste modérée.

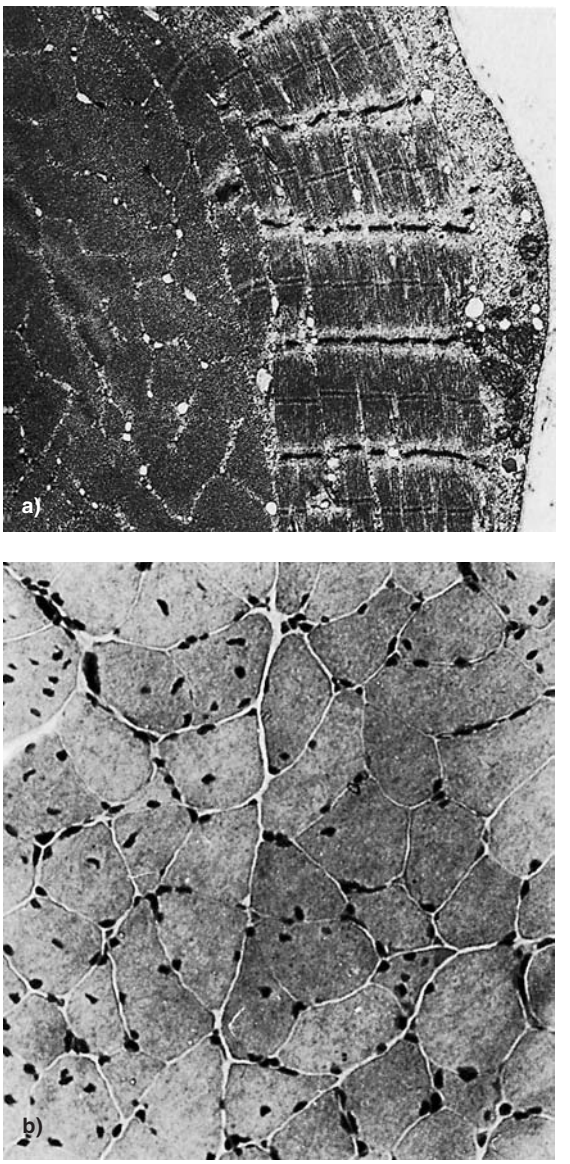


Figure 19-30. – Maladie de Steinert : **a)** Fibre annulaire : sur cette coupe transversale, des myofibrilles en périphérie sont disposées concentriquement alors qu'au centre de la fibre la disposition est normale, c'est-à-dire longitudinale. **b)** On note la très grande abondance des noyaux centraux (G × 210).

Traitement [15]

La prise en charge est multidisciplinaire et symptomatique : traitement médicamenteux de la myotonie, de la douleur, des troubles du sommeil et de la fatigue, des troubles cardiaques, des infections bronchopulmonaires, des troubles digestifs, vésicosphinctériens et endocriniens. Les prises en charge de réadaptation fonctionnelle, orthopédique, respiratoire, orthophonique, orthodontique et oculaire sont indiquées le cas échéant, ainsi qu'une prise en charge obstétricale par une équipe avertie. Sur le plan cardiaque, la mise en place d'un pacemaker et éventuellement d'un défibrillateur implantable se discute devant des troubles de la conduction [28]. Une cure chirurgicale du ptosis est parfois proposée [20]. La surveillance périanesthésique doit être particulièrement vigilante, notamment en raison du risque de décompensation de troubles cardiaques, respiratoires et de déglutition jusqu'alors infracliniques.

Formes pédiatriques de DM1 [8, 21, 46]

L'expression clinique pédiatrique d'une DM1 répond à un continuum de sévérité. En pratique, on décrit selon l'âge d'apparition des signes, les phénotypes congénitaux et le phénotype infanto-juvénile.

Formes congénitales

La *forme anténatale* est reconnue dans la moitié des cas sur une diminution des mouvements actifs. Un hydramnios, conséquence du défaut de déglutition du fœtus, signe le dysfonctionnement bulbaire et comporte en cela un caractère pronostique péjoratif : il est effectivement plus fréquemment retrouvé dans l'histoire des enfants relevant de la réanimation néonatale (de l'ordre de 60 p. 100 des cas) que chez ceux ne justifiant qu'un séjour en néonatologie (de l'ordre de 20 p. 100). Des anomalies orthopédiques peuvent déjà être dépistées au cours des échographies anténatales : pieds bots, ou, plus caractéristiques, pieds équins directs, au maximum arthrogrypose. L'atteinte de la mère étant souvent à son insu en raison de son âge encore jeune, c'est systématiquement, devant ces anomalies fœtales, qu'il faut rechercher chez elle, une

myotonie, une cataracte ou des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque, de calvitie ou de cataracte précoces, et, au moindre doute, effectuer l'étude en biologie moléculaire.

La *forme néonatale* est celle d'une hypotonie majeure et d'une hypomobilité avec une atteinte sévère et diffuse de la face, notamment des masséters, responsable d'une chute de la mâchoire, mais respectant l'oculomotricité en dehors d'un ptosis qui, contrairement à celui de l'adulte, est inconstant et toujours discret. L'hypotonie axiale, surtout cervicale, est disproportionnée par rapport à celles des membres laquelle, somme toute, est modérée voire même discrète. La myotonie clinique est absente à cet âge ; elle peut exister, de façon très inconstante, électriquement. Des anomalies orthopédiques sont constatées dans 60 p. 100 des cas : outre celles de début anténatal, sont possibles torticolis, cyphose, luxation des hanches.

L'atteinte de la succion et de la déglutition est très fréquente (80 à 90 p. 100 des cas) nécessitant en règle le gavage : le microrétrognatisme et le palais ogival sont le corollaire d'un début anténatal de ses deux symptômes.

Un reflux gastro-œsophagien par hypotonicité des sphincters et dyskinésie œsophagienne, très fréquent si ce n'est constant, majore les difficultés alimentaires.

L'atteinte respiratoire, précipitées par les fausses routes, est présente chez près de la moitié des enfants : sa gravité engage le pronostic vital, notamment lorsque s'est installée une hypoplasie pulmonaire, conséquence d'un début anténatal de l'hypoventilation ; elle impose une ventilation assistée dans près de deux tiers des cas et environ 15 p. 100 des enfants décèdent en réanimation au cours de la période néonatale. La cryptorchidie est banale comme au cours de toute hypotonie massive anténatale.

L'expression est souvent aggravée (40 à 60 p. 100 des cas) par des stigmates, notamment pyramidaux, d'une souffrance cérébrale fœtale anté- et pernatale surajoutée, secondaire aux difficultés de grossesse et de l'accouchement. En effet, la grossesse et l'accouchement ont souvent été difficiles car, en règle, la mère est donc elle-même atteinte (*voir* plus haut) : dans notre expérience, la moitié des cas nécessite une césarienne en urgence, hémorragies maternelles et dystocie peuvent être source d'une anoxo-ischémie anté- et pernatale chez l'enfant.

Au total, le tableau néonatal évoque bien davantage une origine centrale que périphérique à cette expression neurologique ; l'enfant est plus hypomobile que réellement paralytique et son mauvais contact oculaire (50 p. 100 des cas) traduit son défaut d'éveil, l'amimie accentuant encore l'impression péjorative ; faute d'avoir reconnu les antécédents familiaux, c'est d'ailleurs très souvent vers une étiologie centrale que s'oriente initialement le diagnostic pour peu que l'anamnèse documente l'existence d'une souffrance circulatoire pernatale surajoutée. Cela justifie, devant tout tableau d'hypotonie néonatale majeure ne faisant pas sa preuve, de rechercher, par biologie moléculaire, une dystrophie de Steinert au même titre qu'une maladie de Willi-Prader ou que le dosage chez la mère des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine, qui en sont les deux diagnostics différentiels (*voir* p. 722, 764).

Ce diagnostic d'atteinte centrale va être de plus, du moins initialement, conforté par l'évolution, car, si l'enfant survit à la période néonatale, celle-ci est favorable : l'enfant récupère son autonomie sur le plan respiratoire en quelques jours ou semaines, sur le plan de la déglutition en quelques semaines ou mois. L'hypotonie régresse au cours des 3 à 4 premières années, la marche, avec plus ou moins de retard, est toujours acquise. L'examen moteur va ainsi se normaliser au cours des 5 premières années de la vie, en dehors de séquelles orthopédiques, mineures d'ailleurs, notamment des pieds bots et autres anomalies arthrogryposiques : le pronostic moteur est donc bon et meilleur que dans les autres atteintes musculaires congénitales ; on peut, en revanche, continuer de retrouver les éléments moteurs centraux, notamment pyramidaux, stigmates d'une souffrance pernatale surajoutée. C'est en fait l'atteinte intellectuelle, non progressive, qui est le facteur limitant du développement de ces enfants et l'élément le plus gênant fonctionnellement au cours de l'enfance : le QI va de 40 à 80, l'acquisition de la lecture et de l'écriture est en règle impossible, les troubles du comportement sont en grande partie liés aux difficultés de communication [8].

Avec le temps, l'aspect du visage devient caractéristique : à l'aspect figé du visage, décrit précédemment, s'ajoute la forme en accent circonflexe de la lèvre supérieure conférant au visage l'aspect en « museau de carpe ». À ce déficit bucco-labial, source de trouble de la croissance mandibulo-maxillaire, s'ajoute l'insuffisance vélaire persistante venant aggraver, par des difficultés de phonation, les difficultés de langage liées au retard mental : une prise en charge stomatologique et orthophonique permet d'améliorer efficacement cet élément. L'insuffisance vélaire est également source de dysfonctionnement tubaire et donc d'otite séreuse : le déficit auditif qui pourrait en découler doit être dépisté et énergiquement traité puisque venant encore aggraver les difficultés de langage, cognitives, de communication et d'interaction sociale de l'enfant.

L'évolution ultérieure est marquée par le développement, à un âge en règle plus précoce, de la sémiologie multiviscérale de la forme adulte : au niveau musculaire, la myotonie devient manifeste à partir de 10 ans, parfois même 5 ans ; en raison de l'intrication avec l'expression inaugurale de la dyspraxie buccofaciale et manuelle, de la rétraction des triceps et de la myotonie parfois précoces, il est difficile de dégager l'âge exact d'apparition du déficit de la force musculaire distale (petits muscles des mains et des pieds, loges antéro-externes) et axiale, notamment des sternocléidomastoïdiens, mais il est sûr qu'il s'installe avant l'âge adulte, très probablement au plus tard en période pubertaire comme en témoigne l'amyotrophie de ces territoires dès lors bien visible ; la cataracte et l'atteinte cardiaque [39] peuvent, pour leur part, débuter dès 10 ans.

La biopsie musculaire, sans utilité diagnostique, ne montrerait que des signes peu spécifiques, les fibres sont souvent atrophiques, arrondies, mal différenciées de types I et II, les noyaux centraux sont abondants, certaines fibres ont un halo périphérique non réactif aux enzymes oxydatives, le pourcentage de cellules satellites est augmenté [40] (*voir* Figure 19-30).

L'IRM montre volontiers une certaine dilatation ventriculaire [7, 24].

Le diagnostic repose essentiellement sur l'évocation du diagnostic et la mise en évidence d'une pathologie maternelle, celle-ci étant quasi-constante, mais plus ou moins cliniquement évidente. Les principaux diagnostics différentiels sont la myasthénie congénitale ou transmise, la maladie de Willi-Prader (où initialement existe une hypovigilance et habituellement pas d'anomalies orthopédiques), le syndrome de Mœbius (où existe une paralysie oculomotrice), la forme congénitale de dystrophie facio-scapulo-humérale (où le contact oculaire est bon, l'atteinte faciale cantonnée aux orbiculaires sans atteinte de la déglutition), les autres myopathies congénitales. Il est facilement résolu par l'étude en biologie moléculaire effectuée au moindre doute.

Forme infanto-juvénile

Dans ce cas, l'enfant se développe initialement normalement et l'expressivité va se révéler par des difficultés des apprentissages scolaires en rapport avec un déficit des fonctions supérieures [2, 49] notamment de langage [6, 48] et peu ou pas de déficit intellectuel à proprement parler. Les difficultés d'attention peuvent être aggravées par une somnolence diurne [8, 44] à dépister systématiquement par l'interrogatoire, l'enregistrement nocturne de la respiratoire voire une polysomnographie complète. Comme au cours de la forme congénitale, l'expressivité ultérieure va être marquée par le développement de la sémiologie multiviscérale habituelle de la forme adulte, notamment motrice, mais souvent de façon plus précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrews PI, Wilson J. Relative disease severity in siblings with myotonic dystrophy. J Child Neurol, 1992, *7* : 16-17.
2. Angeard N, Garguilo M, Jacquette A et al. Cognitive profile in chilhood myotonic dystrophy type I : is there a global impairment ? Neuromuscul Disord, 2007, *17* : 451-458.
3. Begin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relational between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. Am J Respir Crit Care Med, 1997, *156* : 133-139.
4. Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1998, *65 (3)* : 353-356.
5. Cobo AM, Poza JJ, Martorell L. Contribution of molecular analyses to the estimation of the risk of congenital myotonic dystrophy. J Med Genet, 1995, *32 (2)* : 105-108.
6. Cohen D, Plaza M, Angeard N et al. reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy. J Neurolinguistics, 2006, *19* : 455-465.
7. D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. Muscle Nerve, 2006, *34* : 16-33.
8. De Die-Smulders C. Congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *In* : PS Harper, B Van Engelen, B Eymard, DE Wilcox. Myotonic dystrophy : present management, future therapy. Oxford, Oxford University Press, 2004 : 162-175.
9. De Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. Brain, 1998, *121 (Pt 8)* : 1557-1563.
10. Delaporte C. personality patterns in patients with myotonic dystrophy. Arch Neurol, 1998, *55* : 635-640.
11. Dufour P, Berard J, Vinatier D et al. Myotonic dystrophy and pregnancy. A report of two cases and a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1997, *72 (2)* : 159-164.
12. Dumont P, Malthieu D, Turut P et al. Reticular macular dystrophy and Steinert disease. Bull Soc Ophtalmol Fr, 1989, *89 (2)* : 277-278, 261-282.
13. Gaul C, Schmidt T, Windisch G et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type I (DM1). And type 2 (DM2). Neurology, 2006, *67* : 350-352.
14. Ginsberg J, Hamlet J, Manefee M. Ocular abnormality in myotonic dystrophy. Ann Ophtalmol, 1978, *10* : 1021-1028.
15. Harper PS, Engelen BV, Eymard B, Wilcox DE. Myotonic dystrophy : present management, future therapy. Oxford, Oxford University Press, 2004, 264 pages.
16. Harper PS. Myotonic dystrophy, 3e Ed. London, WB Saunders Co, 2002, 436 pages.
17. Heron D. Conseil génétique dans la dystrophie de Steinert : mise au point. In Maladies neuromusculaires de l'enfant et de l'adulte. Dystrophie myotonique de Steinert et amyotrophie spinale infantile. Paris, Éditions Frison-Roche, 2007 : 21-26.
18. Imbert G, Kretz C, Johnson K, Mandel JL. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy. Nat Genet, 1993, *4 (1)* : 72-76.
19. Kalkman JS, Schilling ML, Van de Werf SP et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral, dystrophy, myotonic dystrophy and HSMN1. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2005, *76* : 1406-1409.
20. Karim A, Schapiro D, Morax S. Steinert myotonic dystrophy and blepharoptosis surgery : 9 cases reports. J Fr Ophtalmol, 2003, *26* : 54-58.
21. Khalil S. Aspects cliniques de la dystrophie myotonique de Steinert dans sa forme congénitale. Mémoire pour l'obtention de l'attestation de formation spécialisée approfondie en Neuropédiatrie. Paris V, 1995.
22. Kinoshita M, Takahashi R, Hasagawa T et al. (CTG) n expansions in various tissues from a myotonic dystrophy patient. Muscle Nerve, 1996, *19 (2)* : 240-242.
23. Kumar SP, Sword D, Petty RK et al. Assessment of sleep studies in myotonic dystrophy. Chronic Respir Dis, 2007, *4* : 15-18.
24. Kuo HC, Hsiao KM, Chen CJ et al. Brain magnetic image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. Brain Dev, 2005, *27* : 291-296.
25. Laberge L, Begin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. J Sleep Res, 2004, *13* : 95-100.
26. Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P et al. Myotonic dystrophy : size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. Am J Hum Genet, 1993, *52 (5)* : 875-883.
27. Lazarus A, Varin J, Jouvert G et al. Relationship between cardiac arrythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy. Neuromuscul Disord, 2007, *17 (5)* : 392-399.
28. Lazarus A, Varin J, Babuty D et al. Long term follow-up of arrythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing. A multicenter pacing study. J Am Coll Cardiol, 2002, *40* : 1645-1652.
29. Lazarus A, Varin J, Cazeau S et al. Multicenter study about sudden death in myotonic dystrophy. Diagnostic pacemaker study in myotonic dystrophy : preliminary results. Pace, 1995, *18 (4, part II)* : 910.
30. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z et al. Relationship among electrophysiological findings and clinical status, heart function and extend of DNA mutation in myotonic dystrophy. Circulation, 1999, *99* : 1041-1046.
31. Mac Donald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. Neurology, 2002, *59* : 1876-1880.
32. Marchini C, Lonigro R, Verriello L et al. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. Clin Genet, 2000, *57* : 74-82.
33. Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. Sleep, 2003, *26* : 287-290.
34. Martorell L, Martinez JM, Carey N et al. Comparison of CTG repeat lengh expansion and clinical progression of myo-

tonic dystrophy over a five year period. J Med Genet, 1995, *32 (8)* : 593-596.
35. Meola G, Sansone V, Perani D et al. Dysexecutive dysfonction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type I (DM1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM-DM2). Neuromuscul Disord, 2003, *13* : 813-821.
36. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG et al. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type I. Arch Neurol, 2004, *61* : 1943-1947.
37. Molina MJ, Lara JI, Riobo P et al. Primary hyperthyroidism and associated hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy : Steinert with hyperthyroidism and hyperparathyroidism. Am J Med Sci, 1996, *311 (6)* : 296-298.
38. Mondelli M, Rossi A, Malandrini A et al. Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand, 1993, *88 (2)* : 141-148.
39. Morgenlander JC, Nohria V, Saba Z. EKG abnormalities in pediatric patients with myotonic dystrophy. Pediatr Neurol, 1993, *9, 2* : 124-126.
40. Muller-Felber W, Schmidt-Achert M, Pongratz DE. Skeletal muscle in children with congenital myotonic dystrophy in the first year of life. Clin Neuropathol, 1993, *12 (4)* : 211-214.
41. Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E et al. Discordant clinical outcome in myotonic dystrophy relatives showing (CTG)n > 700 repeats. Neuromuscul Disord, 1995, *5 (2)* : 157-159.
42. Ono S, Takahashi K Jinnai K et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy : a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. Neurology, 1998, *50* : 535-538.
43. Ono S, Takahashi K et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. Neurology, 1998, *51* : 1121-1124.
44. Quera salva MA, Blumen M, Jacquette A et al. Sleep disorders in childhood onset myotonic dystrophy type I. Neuromuscul Disord, 2006, *16* : 564-570.
45. Rimmer KP, Golar SD, Lee MA, Whitelaw WA. Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. Am Rev Respir Dis, 1993, *148* : 1018-1022.
46. Roig M, Balliu PR, Navarro C et al. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. Pediatr Neurol, 1994, *11 (3)* : 208-213.
47. Sakakibara R, Hattori T, Tojo M et al. Micturitional disturbance in myotonic dystrophy. J Auton Nerv Syst, 1995, *52 (1)* : 17-21.
48. Sjögreen L, Engvall M, Ekström AB et al. Orofacial dysfonction in children and adolescents with myotonic dystrophy. Journal of Neurolinguistics, 2006, *19* : 455-465.
49. Steyaert J, Umans S, Willekens D et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. Clin Gen, 1997, *52* : 135-141.
50. Ververs CC, Van der Meche FG, Verbraak AF et al. Breathing pattern awake and asleep in myotonic dystrophy. Respiration, 1996, *63* : 1-7.
51. Windblat S, Hellstrom P, Lindberg C, Hansen S. facial emotion recognition in myotonic dystrophy type I correlates with CTG repeat expansion. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2006, *77 (2)* : 219-223.
52. Wong LJ, Ashizawa T, Monckton DG et al. Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. Am J Genet, 1995, *56 (1)* : 114-122.
53. Zeesman S, Garson N, Whelan DT. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type I : a new case and review of the literature. Am J Genet, 2002, *107 (3)* : 222-226.

MYOSITES ET DERMATOMYOSITES

C. RICHELME

Les myosites constituent en pédiatrie des affections acquises rares dont la physiopathologie, la gravité clinique, la stratégie thérapeutique et le pronostic sont très variables. On distingue d'une part les atteintes musculaires inflammatoires idiopathiques dont l'origine est liée à un dysfonctionnement immunitaire dont le chef de file chez l'enfant est la dermatomyosite juvénile, d'autre part les myosites secondaires à un processus infectieux d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou fongique, enfin une entité controversée, la myofasciite à macrophage [10], qui reste exceptionnelle chez l'enfant.

ATTEINTES MUSCULAIRES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES

Épidémiologie

Les myopathies inflammatoires idiopathiques juvéniles associent aux dermatomyosites (DM), qui sont les plus fréquentes, les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (IBM) dont la fréquence pédiatrique est plus faible. L'incidence de l'ensemble de ces affections chez les enfants et adolescents se situe entre 2,5 et 5,1 par million avec une prédominance féminine variable selon les études et un ratio F/H entre 1,7 et 5,1/1. Cette différence serait moins marquée chez les enfants plus jeunes avec un ratio proche de 1. Peu d'études épidémiologiques concernent spécifiquement en pédiatrie les PM et les myosites à inclusions dont le ratio par rapport à la DM se situerait aux environs de 1/20.

Physiopathologie

Les travaux actuels montrent qu'à côté de la réaction mettant en jeu l'immunité adaptative humorale et cellulaire, le système immunitaire inné joue un rôle central dans la physiopathologie des myopathies inflammatoires idiopathiques et notamment par l'intermédiaire du complément (complexe d'attaque membranaire MAC et sa protéine de régulation CD59) et des molécules d'adhésion (principalement ICAM-1, V-CAM-1, L-selectin) [8, 25]. Les interférons sont également largement impliqués notamment par leur propriété de (sur)moduler l'expression des antigènes de classe I de complexe majeur d'histocompatibilité et ainsi d'induire une réaction inflammatoire locale [8]. La nature des cellules responsables de la (sur)production locale des interférons est discutée. Elle pourrait impliquer des cellules dendritiques plasmocytoïdes présentes dans les tissus affectés, voire la cellule musculaire elle-même [8]. Enfin, de nouveaux autoanticorps et leurs cibles sont régulièrement identifiés [9].

Dermatomyosite juvénile

Il s'agit d'une maladie auto-immune d'étiologie inconnue. Cependant un faisceau croissant d'arguments suggère : 1) le rôle de facteurs environnementaux ; 2) la responsabilité probable de facteurs infectieux ; 3) une susceptibilité individuelle sous-tendue par des facteurs génétiques [25].

Facteurs environnementaux

Une prévalence relative croissante existe entre le nord et le sud de l'Europe, l'influence saisonnière est évoquée bien que discutée, la responsabilité de certains vaccins (hépatite B, ROR, typhoïde, choléra), de l'hormone de croissance et de certains médicaments (D-pénicillamine) est suspectée.

Facteurs infectieux

Plusieurs études suggèrent le rôle d'infections virale (influenza, para-influenza, hépatite B, coxsackie, parvovirus), bactérienne (borréliose, streptocoque pyogène) ou parasitaire (toxoplasmose). Une homologie structurelle entre composants microbiens (le rôle de la protéine M5 du streptocoque a été particulièrement étudié) et épitope de la myosine (Myo aa114-122) conduit à l'activation de cellules T cytotoxiques responsables des lésions du tissu musculaire.

Facteurs génétiques

Des arguments forts utilisant les techniques de génétique traditionnelle (haplotype DQA1*0501 du complexe majeur d'histocompatibilité, allèle TNFα-308A du gène de régulation du TNF-α) ou le criblage par technique des micropuces (*DNA microarray*) qui permet de quantifier simultanément l'expression anormale de milliers de gènes ont mis en évidence le rôle majeur de l'interféron-α, du TNF et de la thrombospondine-1.

Polymyosite et myosite à inclusions

Ce sont des formes moins fréquentes chez l'enfant et leur mécanisme physiopathologique est différent avec, comparé à la DM, un rôle plus important de la cytotoxicité cellulaire médiée par les lymphocytes T-CD8$^+$, une responsabilité moindre de l'interféron et la prédominance des cellules dendritiques par rapport aux cellules plasmocytoïdes [8, 21].

Signes cliniques

Dermatomyosite juvénile

C'est la plus fréquente des myosites aiguës idiopathiques de l'enfant. Dans une étude épidémiologique [12] exhaustive réalisée au Royaume-Uni et en Irlande sur 5 ans, elle représente 80 p. 100 des cas. Elle survient préférentiellement chez les filles avec un ratio de 1/2,2 à un âge moyen de 7,7 ans (SD 3,85). Bien que cela ne semble pas avoir d'influence sur l'évolutivité de la maladie, dans environ 70 p. 100 des cas les symptômes apparaissent dans les trois mois suivant une infection d'origine virale le plus souvent respiratoire (80 p. 100). Cliniquement [5, 7, 12, 15, 26] elle se manifeste par l'association d'une altération de l'état général avec perte de poids, une faiblesse musculaire prédominante aux ceintures et une fatigabilité, une éruption cutanée et parfois une fièvre. Les symptômes peuvent apparaître de manière aiguë et brutale ou de manière plus chronique et insidieuse. L'atteinte cutanée peut précéder ou au contraire succéder à l'atteinte musculaire ce qui peut rendre le diagnostic difficile. Peuvent être associés aux symptômes principaux retrouvés dans plus de 80 p. 100 des cas des douleurs diffuses abdominales et thoraciques, des myalgies (65 p. 100), des arthralgies (60 p. 100) ou arthrites (30 p. 100) et plus rarement une dysphagie par atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne, un œdème, des ulcérations cutanées, des signes respiratoires ou digestifs. La présence de ces signes plus rares témoigne de la gravité et de l'évolutivité de la maladie. D'autres signes ont également été décrits comme un érythème périunguéal douloureux, un œdème de la face, des zones de lipodystrophie.

L'examen recherche particulièrement les signes cutanés, en particulier l'érythème orbitaire en lunettes de couleur lilas, les papules de Gottron décrites comme des plaques érythémateuses plus ou moins violacées siégeant à la face dorsale des articulations phalangiennes et plus rarement au niveau des coudes et des genoux. Au niveau musculaire, le déficit est en règle proximal et symétrique mais une atteinte distale n'élimine pas le diagnostic. Sur le plan ophtalmologique [2] en dehors des stigmates cutanés de la maladie au niveau palpébral et des cataractes secondaires à la corticothérapie les anomalies à type de rétinopathie ou d'uvéite sont rares. La survenue d'une calcinose au cours de l'évolution est fréquente (30 à 70 p. 100 des cas) et peut avoir des conséquences redoutables notamment sur le plan fonctionnel. D'autres atteintes devront être recherchées spécifiquement notamment au niveau respiratoire avec fréquemment présence d'un syndrome restrictif ou d'une atteinte interstitielle, au niveau cardiaque, à type de troubles de la conduction, et au niveau rénal.

Dermatomyosite amyopathique

Cette forme particulière de dermatomyosite juvénile [6] est caractérisée par l'absence de faiblesse musculaire après plus de 6 mois d'évolution des stigmates cutanés de la maladie. Cette forme particulière de meilleur pronostic car moins évolutive touche l'enfant de 2 à 17 ans avec un sex-ratio de 1/1. Bien que sans atteinte musculaire clinique, un faible nombre d'enfants ont des anomalies musculaires biologiques, électromyographiques, à l'IRM ou à la biopsie. Le traitement sera adapté à l'évolution clinique mais sera souvent limité à une simple surveillance et au seul traitement des anomalies cutanées.

Autres formes de myosites idiopathiques juvéniles [5]

Elles sont beaucoup plus rares. Les polymyosites qui représentent de 2 à 8 p. 100 des myosites sont caractérisées par une faiblesse musculaire à la fois proximale et distale et par une atrophie musculaire marquée. En dehors des manifestations cutanées qui sont absentes tous les autres symptômes de la DM peuvent être présents. Les myosites à inclusion ont une évolution plus lente avec une faiblesse musculaire proximale et distale et en général pas ou peu d'élévation des CPK. Pour ces deux formes le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie musculaire qui retrouve des lésions caractéristiques. Enfin dans 3 à 10 p. 100 des cas, les enfants atteints de myosites idiopathiques présentent un autre type de maladies auto-immunes. Ont été rapportées des associations avec la sclérodermie, le lupus, l'arthrite chronique juvénile, la maladie cœliaque, etc.

Démarche diagnostique [5]

Le diagnostic des myosites juvéniles idiopathiques repose encore actuellement sur les critères de Bohan et Peter datant de 1975 associant aux signes cliniques décrits ci-dessus des signes biologiques avec une élévation dans deux tiers des cas des CPK et autres enzymes musculaires, électrophysiologiques avec un tracé myogène à l'électromyogramme, et anatomopathologiques à la biopsie musculaire qui sera analysée dans quatre domaines :

– l'inflammation à type d'infiltrat mononucléé périvasculaire ou intrafasciculaire ;

– les modifications vasculaires à type de thrombose des artérioles et nécrose des capillaires et veinules périfasciculaires ;

– l'atteinte musculaire mettant en évidence une surexpression du complexe majeur d'histocompatibilité, une atrophie périfasciculaire et des phénomènes de nécrose régénération ;

– la fibrose endo- et périmysiale.

D'autres examens moins invasifs sont actuellement largement utilisés [5], en particulier l'IRM musculaire qui met en évidence dans 75 p. 100 des cas l'inflammation et l'œdème musculaire, et la capillaroscopie qui montre une réduction significative de la densité capillaire au niveau des ongles.

Le diagnostic différentiel [22] entre la DM et les autres myosites juvéniles repose essentiellement sur l'absence d'atteinte cutanée dans les PM et IBM et sur les critères spécifiques à la biopsie musculaire qui montrent des différences sur la localisation et le type de cellules composant l'infiltrat mononucléé, l'absence d'atteinte vasculaire dans les PM et retrouve des lésions spécifiques dans l'IBM.

Approche thérapeutique

Il n'y a pas actuellement de différence significative dans l'approche thérapeutique des différentes formes de myosites primitives chez l'enfant. Les corticostéroïdes, qui ont permis de réduire significativement la mortalité de ces affections, restent le traitement de première intention le plus utilisé [23, 24] mais au prix d'effets secondaires parfois importants. À ce jour, aucun consensus n'existe ni sur les modalités initiales d'administration, per os ou en bolus intraveineux, de méthylprednisolone, ni sur la dose, entre 1 et 3 mg/kg/j de prednisone per os, ni sur la durée du traitement qui doit cependant être poursuivi durant plusieurs mois avec une diminution très lente. Les effets secondaires de ces corticothérapies au long cours et le fait que de nombreux enfants ne répondent pas de manière satisfaisante ont conduit de nombreux auteurs à recourir à des traitements immunosuppresseurs en monothérapie ou en association avec une corticothérapie plus modérée [23]. Le plus utilisé est le méthotrexate en association ou en relais de la corticothérapie ou en cas de corticorésistance. Les immunoglobulines sont bien tolérées chez l'enfant [11]. En association elles semblent permettre une diminution des doses de corticoïdes et la survenue d'effets secondaires. Le cyclophosphamide [18] est utilisé dans les formes sévères caractérisées par des ulcérations cutanées et gastro-intestinales et une atteinte respiratoire, mettant en jeu le pronostic vital, à des doses cumulées de 3 à 9 g/m^2, avec une bonne efficacité sauf au niveau cutané, et sans effets secondaires notables. D'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus et l'azathioprine ont été utilisés en seconde intention avec des résultats variables [23]. Parmi les traitements spécifiques, les anti-TNFα (infliximab 3 mg/kg et étanercept) [19, 23] et surtout les antilymphocytes CD20 (rituximab) [4] semblent prometteurs et doivent faire l'objet d'études plus larges. Le traitement de la calcinose est particulièrement difficile ; elle répond de manière variable aux différents traitements parmi lesquels les plus utilisés sont le diltiazem, le probénécide et les biphosphonates (alendronate) [3, 13].

En conclusion, si de nombreux progrès ont été faits ces dernières années dans le traitement et la prise en charge globale des dermatomyosites de l'enfant avec un certains consensus [17] sur la stratégie thérapeutique globale, de nombreuses études contrôlées restent encore à mener pour définir la durée optimale de traitement, les associations thérapeutiques les plus performantes et les moins toxiques, et les meilleurs traitements des complications. À côté des thérapeutiques médicamenteuses, il ne faudra pas oublier de proposer de manière systématique à ces enfants une kinésithérapie douce et un entretien physique régulier pour lutter contre les rétractions et limiter les séquelles.

MYOSITES SECONDAIRES À UN PROCESSUS INFECTIEUX

À côté des myosites inflammatoires idiopathiques qui restent des pathologies rares, les myosites aiguës secondaires à un processus infectieux viral, bactérien ou parasitaire sont beaucoup plus fréquentes. Ce sont des affections bénignes en règle rapidement résolutives et de bon pronostic sous réserve, pour certaines d'entres elles, d'un diagnostic étiologique précis et d'un traitement antiinfectieux bien conduit.

Myosites virales

Elles sont caractérisées le plus souvent chez un garçon de 5 à 8 ans dans les jours suivants une infection virale banale, par l'apparition de myalgies préférentiellement localisées aux loges postérieures de la jambe, survenant dans un contexte fébrile et associées à un déficit musculaire rendant la marche difficile voire impossible. L'examen retrouve des mollets tendus, douloureux à la palpation. Les créatine phosphokinases (CPK) sont en règle élevées. L'électromyogramme montre un tracé myogène mais sa réalisation n'est pas indiquée dans les cas typiques. L'évolution est le plus souvent spontanément résolutive en quelques jours. Le traitement se limite à la prescription d'antalgiques et au repos. Au niveau étiologique, les virus les plus souvent en cause sont les myxovirus influenza et parainfluenza [1] ainsi que les coxsachies A ou B et les écho- et adénovirus, mais d'autres virus ont été plus rarement retrouvés comme l'herpès, le virus de l'hépatite B et le virus Epstein-Barr. Des recherches particulières (arbovirus, etc.) [14] pourront être envisagées en cas d'enfants revenant de pays d'endémie. La récidive, qui est exceptionnelle, ou un tableau sévère associant rhabdomyolyse et myoglobinurie doivent faire évoquer la

possibilité d'une anomalie associée de la béta oxydation des acides gras ou de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces situations nécessitent de poursuivre les investigations en milieu spécialisé.

Myosites bactériennes

Les formes primitives sont exceptionnelles dans nos pays et doivent faire rechercher un terrain particulier (diabétiques, immunodéprimés ou toxicomanes). Il s'agit de suppuration ou d'abcès siégeant dans le tissu musculaire et secondaire le plus souvent à une plaie ou piqûre. Les germes les plus souvent en cause sont le *Staphylococcus aureus* ou le *Streptococcus*. Des localisations musculaires secondaires peuvent survenir au cours d'infections généralisées. En règle générale, la symptomatologie musculaire s'intègre dans un tableau clinique plus riche qui fera évoquer en priorité les borrélioses (Lyme), la tuberculose [27], la syphilis ou la leptospirose.

Myosites fongiques ou parasitaires

Les myosites à *Candida* associant myalgies et éruption cutanée sont exceptionnelles et doivent faire rechercher un déficit immunitaire sous-jacent. Au niveau parasitaire, la trichinose après ingestion de viande de porc ou de sanglier mal cuite, la toxocarose et la cysticercose après ingestion d'aliments souillés et mal lavés, et la toxoplasmose acquise par ingestion d'aliments souillés ou par ingestion de viandes mal cuites peuvent être à l'origine de myosites parasitaires. Cliniquement la phase d'invasion se traduit par des manifestations générales en contexte fébrile. L'hyperéosinophilie n'étant pas systématique, le diagnostic repose en cas d'éléments évocateurs sur des recherches sérologiques spécifiques. L'examen anatomique du muscle met en évidence les larves du parasite enkystées au sein d'une réaction inflammatoire ou granulomateuse plus ou moins importante. Le traitement est basé sur une antibiothérapie adaptée parfois associée à une corticothérapie.

MYOFASCIITES À MACROPHAGES

Caractérisée par une accumulation périfasciculaire de macrophages sans nécrose associée, cette myopathie inflammatoire est exceptionnelle chez l'enfant. Elle peut être évoquée chez un jeune enfant présentant un retard du développement, une hypotonie et une faiblesse musculaire sans étiologie retrouvée. La présence d'inclusions d'aluminium au sein des macrophages sur les biopsies musculaires et la présence d'un taux d'aluminium élevé dans le muscle d'une majorité des enfants rapportés dans la littérature [20] ont fait évoquer une relation avec certains vaccins, mais sa rareté chez l'enfant malgré le large usage des vaccinations dans cette tranche d'âge remet cette hypothèse en cause.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agyeman P, Duppenthaler A, Heininger U et al. Influenza-associated myositis in children. Infection, 2004, *32 (4)* : 199-203.
2. Akikusa JD, Tennankore DK, Levin AV et al. Eye findings in patients with juvenile dermatomyositis. J Rheumatol, 2005, *32* : 1986-1991.
3. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M et al. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Alendronate therapy. J Rheumatol, 2005, *32* : 1837-1839.
4. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis : a report of four pediatric patients. Arthritis Rheum, 2007, *56 (9)* : 3107-3111.
5. Feldman BM, Rider LG, Reed AM et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. Lancet, 2008, *371* : 2201-2212.
6. Gerami P, Walling HW, Lewis J et al. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. Br J Dermatol, 2007, *157* : 637-644.
7. Gissinger-Prévot S, Figarella-Branger D, Mancini J et al. La dermatomyosite de l'enfant : diagnostic et prise en charge. Arch Pédiatr, 2008, *15* : 50-53.
8. Griffin TA, Reed AM. Pathogenesis of myositis in children. Curr Opin Rheumatol, 2007, *19 (5)* : 487-491.
9. Gunawardena H, Betteridge ZE, Mc Hugh NJ. Newly identified autoantibodies : relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. Curr Opin Rheumatol, 2008, *20 (6)* : 675-680.
10. Lach B, Cupler EJ. Macrophagic myofasciitis in children is a localized reaction to vaccination. J Child Neurol, 2008, *23 (6)* : 614-619.
11. Manlhiot C, Tyrell PN, Liang L et al. Safety of intravenous immunoglobulins in the treatment of juvenile dermatomyositis : adverse reactions are associated with immunoglobulin A content. Pediatrics, 2008, *121 (3)* : 626-630.
12. Mc Cann LJ, Juggins AD, Maillard SM et al. The juvenile dermatomyositis national registry and repository (UK and Ireland) – Clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. Rheumatology, 2006, *45 (10)* : 1255-1260.
13. Nakamura H, Kawakami A, Ida H et al. Efficacy of Probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. J Rheumatol, 2006, *33* : 1691-1693.
14. Rajajee S, Ezhilarasi S, Rajarajan K. Benign acute childhood myositis. Indian J Pediatr, 2005, *72 (5)* : 399-400.
15. Ramanan AV, Feldman B. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol, 2002, *14 (6)* : 658-662.
16. Reed AM. Myositis in children. Curr Opin Rheumatol, 2001, *13 (5)* : 428-433.
17. Rider LG. The heterogeneity of juvenile myositis. Autoimmun Rev, 2007, *6* : 241-247.
18. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis : a review of efficacy and safety. Rheumatology, 2004, *43 (4)* : 491-496.
19. Riley P, Mc Cann LJ, Maillard SM et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. Rheumatology, 2008, *47* : 877-880.
20. Rivas E, Gomez Arnaiz M, Ricoy JR et al. A. Macrophagic myofasciitis in childhood : a controversial entity. Pediatr Neurol, 2005, *33* : 350-356.
21. Rostasy KM, Piepkorn M, Goebel HH et al. Monocyte/macrophage differentiation in dermatomyositis and polymyositis. Muscle Nerve, 2004, *30* : 225-230.
22. Serratrice G, Daumen-Legré V, Schiano A et al. Dermatopolymyosites. Editions techniques, Encycl Med Chir, Appareil locomoteur, 1994, 14-245-B-50 : 9p.
23. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol, 2006, *18 (5)* : 503-506.
24. Tabarki B, Ponsot G, Prieur AM et al. Childhood dermatomyositis : clinical course of 36 patients treated with low doses of corticosteroids. Eur J Paediatric Neurol, 1998, *2* : 205-211.
25. Wargula JC. Update on juvenile dermatomyositis : new advances in understanding its etiopathogenesis. Curr Opin Rheumatol, 2003, *15 (5)* : 595-601.
26. Wedderburn LR, Li CKC. Pediatric idiopathic inflammatory muscle disease. Best practice and research clin Rheumatol, 2004, *18 (3)* : 345-58.
27. Wei-Yao Wang, Frank Cheau-Feng Lin, Tang-Yi Tsao et al. Tuberculous myositis : an unusual presentation of extrapulmonary tuberculosis. J Microbiol Immunol Infect, 2007, *40* : 79-82.

PARALYSIES DES PAIRES CRÂNIENNES NON INFLAMMATOIRES CONGÉNITALES ET NÉONATALES

M. MAYER et G. PONSOT

GÉNÉRALITÉS

Les paralysies congénitales et néonatales non inflammatoires des nerfs crâniens peuvent être uni- ou bilatérales, toucher un seul nerf ou plusieurs, être associées à d'autres symptômes neurologiques ou à d'autres anomalies (dysmorphies, atteintes neurosensorielles, viscérales, cardiaques, rénales, génitales) et entrer alors dans le cadre de syndromes dysmorphiques très variés.

La majorité des paralysies des paires crâniennes congénitales et néonatales sont dues à des perturbations développementales d'un ou de plusieurs noyaux des nerfs crâniens, ou plus étendues du tronc cérébral. D'autres étiologies sont possibles : circulatoires, traumatiques.

Une démarche clinique complète et rigoureuse est indispensable pour établir le tableau clinique de ces paralysies.

La symptomatologie clinique dépend du nerf crânien atteint : immobilité faciale uni- ou bilatérale visible au repos et lors de la mimique en cas de paralysie faciale, troubles respiratoires s'exprimant par un stridor, troubles de la succion-déglutition en cas de paralysies laryngées, anomalies de la mobilité des globes oculaires en cas de paralysies des nerfs oculomoteurs externes. Ces symptômes peuvent s'associer en proportions variables en cas d'atteintes multiples des paires crâniennes et nécessiter des mesures thérapeutiques urgentes (troubles respiratoires).

On recherchera d'autres signes, neurologiques – troubles du tonus, déficits moteurs, spasticité – et extraneurologiques – dysmorphies (face, oreilles +++), anomalies cardiaques, rénales, génitales. On précisera les antécédents personnels et familiaux, les modalités de la grossesse et de l'accouchement – prématurité, RCIU, encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme.

En fonction des données de l'examen clinique, on demandera avec discernement les investigations complémentaires, examens radiologiques, électrophysiologiques, endoscopiques, polysomnographie, génétiques en sachant qu'un certain nombre d'entre eux sont d'interprétation et de réalisation difficile à cet âge, voire non dénués de risques (examens endoscopiques) rendant obligatoire leur réalisation dans les services spécialisés dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies (ORL pédiatrique, neurophysiologie, neuropédiatrie).

PARALYSIES FACIALES CONGÉNITALES ET NÉONATALES NON INFLAMMATOIRES

Paralysies faciales bilatérales

Une paralysie faciale bilatérale constatée dès la naissance, le plus souvent sévère avec une amimie complète du visage, est très en faveur d'une anomalie développementale des noyaux des nerfs faciaux voire du rhombencéphale. Elle est souvent associée à l'atteinte d'autres paires crâniennes et même à d'autres anomalies. La pathologie la plus fréquente est le syndrome de Moebius.

Syndrome de Moebius

L'association d'une paralysie congénitale bilatérale des VI^{e} et VII^{e} paires crâniennes est signalée pour la première fois en 1880 par Von Graefe et individualisée en syndrome après sa description par Moebius en 1888. Sa survenue est relativement rare : 2/100 000 naissances.

Le syndrome de Moebius est rarement pur, le plus souvent associé à d'autres anomalies et alors désigné sous le terme de Moebius+ : il s'agit en fait d'un continuum correspondant à une anomalie de développement plus ou moins étendue de la partie basse du tronc cérébral [7, 24, 32]. Les vérifications anatomiques sont rares [29, 33], le pronostic vital étant peu mis en jeu.

Son étiopathogénie n'est pas encore complètement cernée :

– il existe d'incontestables formes monogéniques, surtout en l'absence de signes associés, de transmission essentiellement dominante, rarement autosomique récessive ou liée à l'X [14] ;

– la plupart du temps, notamment dans le cadre du Moebius+, les cas sont sporadiques. Il pourrait s'agir de néomutation monogénique, mais un processus clastique, en particulier ischémique ou toxique, est volontiers avancé [4, 19, 27]. A été également évoquée [32], mais non démontrée à ce jour, une origine polygénique : le phénotype ne s'exprimerait que si plusieurs mutations coexistent dans un ou plusieurs gènes du développement ; l'interaction, à une période clé du développement du tronc cérébral, avec un facteur environnemental (en particulier les toxiques déjà incriminés) pourrait alors expliquer la variabilité inter- et intrafamiliale des symptômes.

La diplégie faciale est complète dans 30 p. 100 des cas, partielle dans 60 p. 100 des cas, prédominant de façon très caractéristique dans le secteur supérieur, sinon homogène sur les secteurs supérieur et inférieur ; elle est volontiers asymétrique, voire, dans 8 p. 100 des cas, unilatérale. À la limite nosologique de ce syndrome, la diplégie faciale congénitale peut être isolée, c'est-à-dire sans paralysie oculomotrice, et représente alors 20 p. 100 de l'ensemble des cas de Moebius.

La paralysie du VI est en règle bilatérale avec impossibilité d'abduction des yeux au-delà de la ligne médiane.

Un examen soigneux et un suivi prolongé des patients font apparaître que ces deux éléments nécessaires et suffisants au diagnostic que sont l'atteinte congénitale du VII et du VI ne sont que rarement isolés et, en fait, le plus souvent associés à un certain nombre d'autres anomalies neurologiques et extraneurologiques, suggérant un trouble du développement dépassant les simples noyaux faciaux et abducens et contaminant les noyaux adjacents ainsi que les voies longues traversant le tronc cérébral à leur hauteur.

Les anomalies neurologiques retrouvées sont :

– une paralysie de fonction (50 p. 100 des cas), un syndrome de Duane ou une fibrose congénitale des muscles extra-oculaires (35 p. 100 des cas ; *voir* plus loin) ;

– un déficit d'une ou plusieurs autres paires crâniennes, en particulier les III^{e}, V^{e} (moteur ou, plus rarement, sensitif) et surtout du XII^{e} (bien toléré sur le plan fonc-

tionnel, présent dans trois quarts des cas et 1 fois sur 10 d'un seul côté) et IX^{e}-X^{e} (présent dans près de 75 p. 100 des cas, source de difficultés initiales de succion-déglutition et d'élocution nasonnée) ;

– la fréquence d'un trouble de déglutition et surtout de ventilation est supérieure à ce que peut expliquer l'atteinte des noyaux bulbaires concernés, signifiant une altération associée des centres bulbaires correspondants ;

– sur le plan moteur, on observe souvent un retard des acquisitions, un trouble de la motricité globale ou surtout fine (80 p. 100), ou un trouble de la coordination. Ces troubles, associés parfois à des signes pyramidaux ou cérébelleux, suggèrent une altération au niveau rhombencéphalique, des voies cortico-spinales et/ou cortico-bulbo-cérébelleuses, ce que corroborent des données de l'IRM [24] ;

– un retard mental n'est probablement pas rare mais, dans les études de séries, il est peu documenté dans sa nature et sa fréquence [34] ;

– il a également été signalé la possibilité d'une neuropathie périphérique ou d'une hyposensibilité à la douleur ;

– sur le plan sensoriel, les anomalies auditives sont également mal documentées. L'existence d'une malvoyance est rare.

Certaines anomalies malformatives sont fréquentes :

– éléments dysmorphiques faciaux (épicanthus, hypertélorisme, micrognathie, palais ogival, anomalie des lobes auriculaires ou des dents, etc.) ;

– agénésie musculaire dont le syndrome de Poland ;

– malformation des extrémités des membres dans près de deux tiers des cas (brachy-, clino- ou camptodactylie, syndactylie, etc. ; déformation ou hypoplasie des membres inférieurs ou du bassin, etc.) ;

– plus rarement, malformation cardiaque ou cérébrale.

Reconnaître un syndrome de Moebius impose de rechercher une paralysie oculomotrice devant toute paralysie faciale congénitale non traumatique et vice versa. L'association permet d'affirmer le syndrome, après avoir éliminé les autres pathologies comportant de même une diplégie faciale et/ou oculomotrice :

– l'association diplégie faciale et paralysie oculomotrice, isolée ou dans un contexte d'hypotonie, doit faire évoquer avant tout une myasthénie. On s'attachera à reconnaître la variation diurne des symptômes et le ptosis qui nécessite, pour apparaître, de verticaliser l'enfant. La myasthénie est soit transmise, en règle spontanément résolutive et confirmée par la mise en évidence des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine ou anti-Musk chez la mère, souvent asymptomatique ; soit d'origine génétique : le diagnostic est à l'électrophysiologie et à l'identification du gène en cause ;

– une myopathie ou une dystrophie musculaire congénitale (MPC ou DMC) se discute devant une diplégie faciale survenant dans un contexte d'hypotonie paralytique diffuse, avec éventuellement rétractions ostéoarticulaires, voire arthrogrypose. Un argument différentiel crucial est l'importance relative de l'atteinte faciale et de l'hypotonie : une diplégie complète est très probablement un Moebius, même si l'enfant est « un peu » hypotonique ; inversement, une diplégie partielle chez un bébé nettement hypotonique est plutôt une MPC ou DMC, surtout si l'atteinte faciale prédomine en territoire inférieur.

Ainsi :

– une diplégie partielle diffuse chez un nourrisson nettement hypotonique, présentant une paralysie oculomotrice progressive, fait rechercher une myopathie myotubulaire s'il s'agit d'un garçon, ou une myopathie centronucléaire. À noter que lorsque l'enfant est vu tardivement, le caractère secondaire de l'ophtalmoplégie risque d'être ignoré ;

– lorsque la diplégie faciale affecte nettement le territoire facial inférieur chez un nouveau-né hypotonique, avec éventuellement des pieds bots ou plutôt équins directs, de contact volontiers médiocre, mais dont l'oculomotricité est respectée, on est plutôt orienté vers un Steinert. Le diagnostic repose sur l'examen de la mère (myotonie, cataracte), mais souvent encore asymptomatique, et donc, de première intention, sur l'étude génétique ;

– enfin, une diplégie faciale partielle, prédominant sur les orbiculaires de la face en épargnant les peauciers, parfois asymétrique, doit faire discuter une myopathie facio-scapulo-humérale dans sa forme congénitale [12] : le diagnostic est fait par l'étude génétique. Avec la myasthénie congénitale, il s'agit dans notre expérience de l'erreur la plus souvent commise, malgré le respect de l'oculomotricité, probablement parce que l'expression de cette myopathie peut longtemps ne se cantonner qu'à ce seul territoire facial.

Une fois le diagnostic affirmé, il convient d'étudier scrupuleusement l'extension du syndrome, dont dépendent le pronostic fonctionnel, la prise en charge thérapeutique et le conseil génétique. Le bilan recherche toute anomalie malformative ou clastique de la ligne médiane et des étages sus- et sous-jacents au rhombencéphale : il comporte un examen neurologique et somatique soigneux, une exploration complète sensorielle, neurophysiologique et radiologique, à la fois osseux et cérébromédullaire.

Le syndrome de Moebius nécessite ainsi un abord multidisciplinaire tant sur le plan diagnostique que thérapeutique impliquant un grand nombre de spécialistes, sans oublier le psychologue, tant une diplégie faciale avec regard fixe ou désaxé expose à un retentissement sociofamilial et scolaire dramatique. Le généticien peut être contacté précocement, mais il ne pourra délivrer de conseil génétique qu'après l'établissement d'un diagnostic fiable et l'évaluation très complète de toutes les anomalies associées par un neuropédiatre.

Autres symptômes

Une paralysie faciale bilatérale peut se voir dans d'autres syndromes.

Le *syndrome de Poland-Moebius* [8] comprend une paralysie faciale bilatérale, une ophtalmoplégie externe, une absence de grand pectoral droit, de la main et du pied du même côté, des anomalies de la main controlatérale.

Le *syndrome de « dysgénésie du tronc cérébral » d'Athabascan* (encore appelé « syndrome du tronc cérébral de Navajo ») [16] a été décrit chez 10 nouveau-nés Indiens (ethnies Navajo et Apache) comprenant autant de filles que de garçons. Plusieurs caractéristiques le différencient du syndrome de Moebius avec lequel il a été confondu au

début. Il comprend une paralysie de fonction du regard horizontal (100 p. 100 des cas), une surdité de perception (100 p. 100 des cas), une hypoventilation centrale (100 p. 100 des cas) plus ou moins sévère ayant nécessité une ventilation assistée dans 2 cas et s'améliorant avec l'âge, une paralysie faciale uni- ou bilatérale présente dans seulement 6 cas sur 10, une paralysie des cordes vocales dans 2 cas sur 10 avec des troubles de la succion-déglutition, des anomalies cardiaques variées (tétralogie de Fallot, anomalies valvulaires aortiques, canal artériel, coarctation aortique, double arc aortique) dans 70 p. 100 des cas, un retard de développement psychomoteur de modéré à sévère dans 100 p. 100 des cas associé à des crises épileptiques dans 4 cas. L'IRM pratiquée dans 9 cas n'a pas montré d'anomalies du tronc cérébral. Pour les auteurs, ce syndrome est récessif autosomique (autant de filles que de garçons, 2 sujets atteints dans 2 familles). Récemment il a été montré que ce syndrome était dû à une mutation homozygote du gène *HOXA1* (mutation d'un gène de développement *HOX* humain) [5].

Le *syndrome de CHARGE* [18] comprend une paralysie faciale bilatérale dans 20 p. 100 des cas, des paralysies laryngées (IX, X, XI) dans 40 à 50 p. 100 des cas associées à une atrésie des choanes, un colobome, des anomalies des oreilles avec une surdité, des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot), des atteintes rénales, une hypoplasie génitale chez le garçon, un retard de croissance et de développement psychomoteur. La majorité des syndromes de CHARGE sont dus à des mutations habituellement sporadiques du gène *CDH*. L'atteinte des paires crâniennes et l'atrésie des choanes dans ce syndrome permettent de le différencier du syndrome délétionnel 22q11.2 qui a un phénotype très voisin [un colobome, des anomalies des oreilles, une surdité, des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot), une atteinte rénale, un retard de croissance et de développement psychomoteur] [18].

Le *syndrome de Sticker* [6] partage certains symptômes avec les deux précédents. C'est une maladie du tissu conjonctif autosomique dominante, qui comprend des anomalies oculaires (glaucome, cataracte précoce, décollements rétiniens), une surdité, des anomalies faciales et une hypoplasie maxillo-faciale associée parfois à une paralysie faciale, une atteinte ostéoarticulaire inflammatoire.

Le *syndrome de Goldenhar* associe une paralysie faciale, des petites oreilles malformées, une hypoplasie faciale et mandibulaire, des malformations oculaires (colobome, kyste épibulbaire) et vertébrales. Ce syndrome est hétérogène, la majorité des cas sont sporadiques, des cas familiaux ont été rapportés (autosomique dominant).

D'autres syndromes oculo-auriculo-vertébraux moins complets pouvant comporter une paralysie faciale bilatérale, sporadiques ou familiaux ont été décrits à plusieurs reprises [31].

Paralysies faciales unilatérales

Ce sont pour elles que l'on évoque avant tout une origine traumatique. Une paralysie faciale traumatique toucherait 0, 73 à 1 p. 100 des nouveau-nés à terme [22].

Il convient de distinguer plusieurs types.

Paralysies faciales unilatérales transitoires

Elles sont probablement les plus fréquentes et régressent spontanément dans la majorité des cas en moins de 4 à 6 semaines. Elles sont liées en règle à une compression du nerf facial à son émergence du trou stylo-mastoïdien ou au niveau de la branche horizontale de la mandibule, parfois due à l'utilisation du forceps [10, 23].

Paralysies faciales unilatérales prolongées

Elles persistent après 6 à 8 semaines d'évolution [21].

Dans ces paralysies faciales durables, on ne retrouve aucun facteur de risque traumatique lors de l'accouchement. Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le groupe des paralysies faciales du VII unilatérales durables pour l'utilisation du forceps, la primiparité, le poids de naissance supérieur à 3500 g, par rapport à la population générale [21]. La cause de ces paralysies faciales est anténatale. Une étiologie traumatique est possible, mais on ne peut pas exclure une cause circulatoire ou malformative. Ces paralysies faciales unilatérales durables ont un pronostic beaucoup plus réservé, elles demandent une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse pour proposer la thérapeutique adaptée en temps voulu.

Les examens neuroradiologiques apportent des données importantes. La tomodensitométrie peut montrer un trait de fracture, une opacité des cellules mastoïdiennes signant un épanchement sanguin post-traumatique ou au contraire des anomalies du rocher et du canal de Fallope en faveur d'une malformation. L'IRM est indispensable pour l'exploration du VII intracérébral et de sa première portion intrapétreuse. Elle peut révéler un signal anormal du nerf ou une tumeur. Très souvent toutefois ces explorations radiologiques ne permettent pas de différencier une paralysie faciale traumatique d'une paralysie faciale malformative.

Les explorations électrophysiologiques ne sont utiles que si elles sont faites par des équipes connaissant bien la neurophysiologie faciale néonatale et si elles sont réalisées précocement et répétées. Plusieurs techniques sont employées (réflexe trigémino-facial, électromyographie, électroneurographie, test de Hilger) pour évaluer la gravité de la lésion du nerf et suivre sa régénération. Mais tous ces tests sont d'interprétation et de réalisation difficiles chez le nouveau-né.

Plusieurs auteurs [10, 23] proposent l'attitude thérapeutique suivante : devant une paralysie faciale qui n'a pas régressé au bout de 6 à 8 semaines et si un doute persiste quant à leur cause après les examens électrophysiologiques et neuroradiologiques, exploration systématique du nerf au niveau du trou stylo-mastoïdien. Sa présence à ce niveau est en faveur d'une cause traumatique et on poursuit la décompression des 2e et 3e portions du canal de Fallope ; au contraire son absence est en faveur d'une agénésie du nerf facial et il est inutile de poursuivre l'intervention.

Le pronostic de ces paralysies faciales unilatérales prolongées est sévère et les séquelles sont fréquentes [10, 21, 23, 28].

Hypoplasie du triangulaire des lèvres

Le diagnostic de ces paralysies faciales unilatérales prolongées se pose avec l'hypoplasie du triangulaire des lèvres [20]. Ce syndrome est fréquent, 0,5 à 1 p. 100 des nouveau-nés [20], et facile à distinguer du syndrome de Moebius ou d'une paralysie faciale traumatique.

Le signe clinique principal est l'absence de déplacement vers le bas et l'extérieur du coin de la bouche lors du cri ou d'une grimace (syndrome du cri asymétrique) qui peut faire croire à une paralysie faciale de ce côté. Le reste de l'examen de la face est tout à fait normal. Cette asymétrie du cri ou de la grimace s'atténue avec l'âge.

La seule gravité de l'hypoplasie du triangulaire des lèvres est sa possible association à d'autres malformations congénitales en particulier cardiaques (5 à 10 p. 100 des cas) [20]. Les principales malformations cardiaques sont les communications interventriculaires et plus rarement tétralogie de Fallot, canal artériel, coarctation de l'aorte.

PARALYSIES CONGÉNITALES ET NÉONATALES NON INFLAMMATOIRES DES NERFS OCULOMOTEURS EXTERNES, III, IV, VI [30]

Ces paralysies sont responsables de limitations des mouvements des globes oculaires et des paupières et sont souvent d'origine malformative et génétique. Ces paralysies touchant la motricité externe des globes oculaires sont décrites dans le chapitre 25, p. 920.

Nous n'envisagerons dans ce paragraphe que quelques paralysies oculomotrices génétiques.

Le *syndrome de Moebius* comporte dans 80 p. 100 des cas une paralysie de la VI^{e} paire (*voir* plus haut).

Le *syndrome de Duane type 1*, dû à une absence des neurones de la VI^{e} paire avec une innervation aberrante du muscle oculomoteur externe par le III, se traduit par une abduction limitée de l'œil atteint associée à un rétrécissement de la fente palpébrale lors de l'adduction et rétraction des globes oculaires. La localisation génétique de ce syndrome est sur le chromosome 2 en 2q31.

Il a été rapporté des syndromes de Duane avec d'autres anomalies : hypoplasie du nerf optique, ou encore agénésie du radius (syndrome de Okihiro, gène *SALLA*).

Les *fibroses congénitales des muscles oculomoteurs externes* (FCMOE) [30] sont responsables d'une limitation sévère des mouvements des globes oculaires (ophtalmoplégie externe) associée à un ptosis. Trois FCMOE ont été individualisées : la FCMOE 1 (chromosome 12, gène *KIF21A*) de transmission autosomique dominante, la FCMOE 2 (chromosome 11q13, gène *ARIX*) de transmission récessive autosomique, la FCMOE 3 de transmission autosomique dominante (chromosome 16q24.2-24.3). Les patients présentant une FCMOE ont le plus souvent une atteinte isolée de la motricité oculaire, mais dans quelques familles d'autres anomalies sont associées : colobome, hypoplasie du nerf optique, hypoplasie du vermis cérébelleux (syndrome de Joubert), rétrécissement du canal médullaire cervical. Ces FCMOE sont dues à des anomalies développementales des noyaux des nerfs oculomoteurs ou, comme dans la FCMOE 1, à une anomalie du transport axonal de molécules indispensables au fonctionnement des muscles oculomoteurs externes.

D'autres syndromes oculomoteurs externes ont été rapportés comme la paralysie du regard horizontal associée à une scoliose évolutive de début précoce, de transmission récessive autosomique, dont le gène est localisé sur le chromosome 11q23-q25.

SURDITÉS CONGÉNITALES ET NÉONATALES NON INFLAMMATOIRES (ATTEINTE DE LA VIII^{E} PAIRE)

Dans 20 à 40 p. 100 des cas elles sont environnementales, acquises en pré-, péri- ou postnatal (CMV, toxoplasmose, rubéole, oreillons, médicaments ototoxiques) et dans près de 60 à 70 p. 100 des cas d'origine génétique avec un mode de transmission varié : surtout récessif autosomique mais aussi autosomique dominant, récessif lié au sexe, mitochondrial. Ces surdités génétiques sont syndromiques dans 10 à 15 p. 100 des cas et non syndromiques dans 80 p. 100 des cas.

PARALYSIES LARYNGÉES CONGÉNITALES ET NÉONATALES NON INFLAMMATOIRES [2, 9, 13, 15, 35]

Aspects cliniques

Les paralysies uni- (70 p. 100 des cas) ou bilatérales (30 p. 100 des cas) des cordes vocales entraînent un trouble de la mobilité des cordes vocales. Elles représentent 10 à 15 p. 100 des anomalies congénitales du larynx [2], et sont beaucoup moins fréquentes que la laryngomalacie (60 à 75 p. 100) à laquelle elles peuvent être associées [2].

Comme toutes les anomalies congénitales du larynx, les paralysies laryngées sont responsables d'un dysfonctionnement plus ou moins sévère et complet du carrefour aérodigestif [2, 11].

Ce dysfonctionnement est caractérisé par des symptômes variés : troubles respiratoires dont le symptôme audible est le stridor dû au passage de l'air à travers un segment rétréci du tractus respiratoire, troubles de la succion-déglutition pouvant entraîner des fausses routes alimentaires, anomalies de la phonation et du cri, malaises avec apnée. Ces troubles sont souvent associés à un reflux gastro-œsophagien.

Les nouveau-nés présentant une paralysie bilatérale des cordes vocales ont principalement un stridor inspiratoire ou biphasique, une dyspnée et moins souvent une dysphonie et des troubles de la déglutition, alors qu'en cas de paralysie unilatérale le stridor est associé à des modifications de la voix et à des troubles de la déglutition [9].

En fonction des étiologies, d'autres symptômes sont associés : neurologiques, extraneurologiques (cardiaques), des anomalies malformatives diverses, faciales, des oreilles, cérébrales.

La démarche clinique et paraclinique décrite au début de ce chapitre est fondamentale pour caractériser ces paralysies des cordes vocales, évaluer leur gravité, identifier leurs étiologies et proposer le traitement adapté. Elle

nécessite une coopération étroite entre les services spécialisés d'ORL pédiatrique, de pédiatrie/neuropédiatrie, d'électrophysiologie, de radiologie

Les explorations endoscopiques sont indispensables [9, 25] pour le diagnostic des anomalies congénitales du carrefour laryngé, elles doivent être faites en milieu ORL pédiatrique, le plus souvent lors d'une hospitalisation car elles présentent des risques en cas de troubles respiratoires.

La fibroscopie nasolaryngée sous simple anesthésie locale de la fosse nasale est l'examen initial le plus simple pour visualiser une anomalie du carrefour laryngé, en particulier une paralysie uni- ou bilatérale des cordes vocales. Elle peut montrer également un œdème du larynx très en faveur d'un reflux gastro-œsophagien associé. Cette technique peut être insuffisante pour bien visualiser le larynx et la mobilité des cordes vocales, obligeant dans ces cas à recourir à une endoscopie complète souple et rigide sans et avec anesthésie générale au bloc opératoire, ce qui permet de visualiser ce qui se passe lors du sommeil et de voir complètement les étages glottique, sous-glottique et trachéobronchique. Cette endoscopie complète permet de faire le diagnostic des paralysies, le bilan des lésions associées (laryngées, trachéobronchiques) et de visualiser les troubles de la déglutition par l'analyse dynamique du dysfonctionnement du carrefour aérodigestif et de la sensibilité pharyngo-laryngée et l'évaluation de la présence et de l'abondance des sécrétions pharyngées.

L'échographie est un complément intéressant à l'endoscopie pour le diagnostic d'immobilité des cordes vocales. Dans 80 p. 100 des cas les résultats obtenus sont en concordance avec ceux de l'endoscopie [2, 9, 15].

La place de l'électromyographie laryngée pour le diagnostic et le pronostic des paralysies des cordes vocales est très discutée, en particulier à la période néonatale. La fiabilité de cet examen, qui doit être fait en salle d'opération, dépend étroitement de la mise en place des électrodes par le chirurgien ORL et l'interprétation des résultats dépend des compétences et de l'expérience de l'électromyographiste [2, 9, 15]. Ces explorations échographiques et électrophysiologiques ne peuvent en aucun cas remplacer les investigations endoscopiques.

L'évaluation des troubles respiratoires est indispensable pour la prise en charge thérapeutique de ces nouveaunés [11]. Elle comporte une évaluation de l'hématose sur 24 heures (gaz du sang, SaO_2, PCO_2) qui, dans la mesure du possible, doit être couplée à une polysomnographie. L'échographie cardiaque et le Holter de 24 heures sont indispensables pour évaluer les conséquences des troubles respiratoires et en cas de malaises.

Les autres examens complémentaires seront demandés principalement en fonction des données de l'examen clinique. Le scanner et surtout l'IRM sont indispensables pour rechercher une malformation cérébrale et du tronc cérébral (malformation d'Arnold-Chiari +++) à l'origine des paralysies laryngées [9].

L'étude de la déglutition en radio-cinéma est inutile et dangereuse à cette période. En l'absence de rejets extériorisés, une pH-métrie des 24 heures peut être indiquée pour confirmer le diagnostic de RGO.

Tableau 19-X. – Étiologies des paralysies laryngées.

Malformations cérébrales :	
Malformation d'Arnold-Chiari +++	Paralysies bilatérales des cordes vocales +++
Syndrome de Dandy-Walker	
Atrophies olivo-pontocérébelleuses	
Hydrocéphalies congénitales	
Pathologie circulatoire du tronc cérébral	
Syndrome de CHARGE +++	
Syndrome de Moebius +	
Maladies neuromusculaires congénitales :	
Dystrophies musculaires (Steinert) et myopathies congénitales	
Syndromes myasthéniques congénitaux	
Traumatiques	Paralysies unilatérales des cordes vocales +++
Iatrogènes (postchirurgie cardiaque)	
Idiopathiques	Paralysies bilatérales des cordes vocales +++

La manométrie pharyngo-œsophagienne est utile si l'on suspecte une participation œsophagienne à ces troubles de la déglutition, pour évaluer le péristaltisme et le tonus des sphincters supérieur et inférieur, permettant par exemple de prouver une achalasie du muscle cricothyroïdien ou de mettre en évidence des troubles de la commande centrale de l'œsophage.

Étiologies des paralysies laryngées [9, 13]

Les paralysies unilatérales des cordes vocales sont le plus souvent iatrogènes, traumatiques (compression du nerf récurrent au niveau du cou lors de l'accouchement) ou postchirurgie cardiaque. Les paralysies bilatérales des cordes vocales sont le plus souvent idiopathiques ou d'origine neurologique (malformation d'Arnold-Chiari) (Tableau 19-X).

Diagnostic différentiel [2, 9, 11, 13]

La démarche clinique décrite plus haut, avec en particulier la recherche de signes associés (signes neurologiques et généraux, dysmorphies) à la symptomatologie du dysfonctionnement du carrefour aérodigestif et avec l'aide des examens endoscopiques, permet de s'orienter vers les très nombreuses étiologies pouvant entraîner un tel dérèglement.

Autres anomalies congénitales du larynx

À côté des paralysies laryngées, les principales causes de troubles sont les laryngomalacies (60 à 75 p. 100 des cas) [9, 13] qui peuvent être associées aux paralysies laryngées. La laryngomalacie est caractérisée par l'affaissement à des degrés variables du vestibule et de la margelle laryngée à l'intérieur de la lumière endolaryngée lors de l'inspiration [25].

Dans la majorité des cas la laryngomalacie est bénigne, débutant dès la naissance par un stridor isolé. L'examen de l'enfant est par ailleurs normal. L'évolution est spontanément favorable après une aggravation transitoire dans les 4 à 6 premiers mois. Le stridor se stabilise pour

disparaître avant la fin de la 2e année. Le seul examen utile dans cette forme est la fibroscopie nasopharyngée pour visualiser l'affaissement [25].

Dans 10 à 15 p. 100 des cas il s'agit de formes graves ayant la symptomatologie complète décrite plus haut et posant de difficiles problèmes de traitement. Ces laryngomalacies sévères se voient souvent dans des encéphalopathies diverses, fixées : circulatoires, malformatives ou liées à des maladies neurométaboliques ou dégénératives.

Beaucoup plus rarement il s'agit d'une sténose congénitale sous-glottique qui se révèle par un stridor biphasique ou inspiratoire associé à des difficultés respiratoires de gravité variable [26].

Les autres anomalies congénitales du larynx sont exceptionnelles : kystes, hémangiomes laryngés, atrésie laryngée, etc. [2, 13].

Atteintes diverses

Des atteintes très diverses du tronc cérébral peuvent entraîner un dysfonctionnement du carrefour aérodigestif [9].

• Malformations cérébrales comme la malformation d'Arnold-Chiari, le syndrome de Dandy-Walker, certaines atrophies olivo-pontocérébelleuses ou lésions circulatoires du tronc cérébral.

L'atteinte du tronc cérébral peut être plus limitée et ne toucher que les noyaux des dernières paires crâniennes IX, X, XI comme dans le syndrome de CHARGE.

Très rarement il peut s'agir d'une compression congénitale du tronc cérébral par des déformations osseuses, une achondroplasie, des luxations, une trisomie 21, ou par des tissus anormaux comme dans certaines mucco-glycoprotéinoses à début néonatal.

• Il peut s'agir d'un dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral [11] qui est responsable de la défaillance de la fonction et de la coordination des dernières paires crâniennes. Ce dysfonctionnement est d'origine indéterminée et comprend des troubles de la succion-déglutition, des troubles du tonus glossopharyngé, des troubles de la motricité œsophagienne et une dysrégulation sympato-parasympathique cardiaque. Il est associé à des pathologies très diverses.

• Certains syndromes comme le syndrome de Pierre-Robin ou plus précisément la séquence de Pierre-Robin qui comprend une fente vélo-palatine postérieure médiane ogivale, un rétrognathisme et une glossoptose [1]. Il a été montré récemment que certaines séquences de Pierre-Robin seraient dues à une anomalie de l'expression du gène *SOX9* qui a un rôle dans le développement de la mandibule [3, 17].

• Un dysfonctionnement peut se voir dans certaines cardiopathies congénitales, en particulier conotroncales. Il constitue parfois la symptomatologie la plus précoce chez certains enfants qui développeront par la suite une encéphalopathie plus ou moins sévère et souvent inexpliquée.

Maladies neuromusculaires

De nombreuses maladies neuromusculaires congénitales comportent un dysfonctionnement du carrefour aérodigestif : dystrophies musculaires dont la myotonie de Steinert, myopathies et syndromes myasthéniques (*voir* p. 700, 722, 764).

Encéphalopathies avec atteinte suprabulbaire des dernières paires crâniennes

Elles sont habituellement dues à une pathologie circulatoire périnatale du nouveau-né à terme. Ces enfants présentent une symptomatologie extrapyramidale athéto-dystonique, des troubles de la déglutition avec une hypersialorrhée, une dysarthrie sévère avec un langage souvent incompréhensible alors que leur compréhension est préservée. La rééducation de ces enfants, en particulier du langage, est particulièrement complexe.

Anomalies fonctionnelles du carrefour aérodigestif

Chez les prématurés nés avant 34 semaines, la commande de la succion-déglutition n'est pas encore mature obligeant souvent à avoir recours à la nutrition entérale. On peut observer un tel retard chez les nouveau-nés à terme sans aucune anomalie à l'examen neurologique. La physiopathologie de ce retard est inconnue, la manométrie œsophagienne est normale. L'évolution est favorable avec régression des troubles avant la fin de la première année.

Évolution. Traitement des paralysies laryngées [9, 15]

La majorité des paralysies congénitales et néonatales des cordes vocales uni- ou bilatérales régressent spontanément durant la première année (50 à 60 p. 100 des cas). L'évolution dépend de la cause, elle est d'autant plus favorable que les paralysies sont idiopathiques ou associées à une pathologie neurologique.

La surveillance des nouveau-nés atteints et le traitement de ces paralysies sont complexes et ne peuvent être envisagés que dans une coopération transdisciplinaire entre ORL, pédiatres/neuropédiatres et réanimateurs. L'information et la participation des professionnels qui vont s'occuper de l'enfant (kinésithérapeutes), du médecin traitant et des parents sont fondamentales pour qu'ils puissent assurer son suivi quand le retour à domicile est possible.

Dans la majorité des cas il est indispensable de garder le nouveau-né à l'hôpital durant plusieurs semaines afin d'évaluer la gravité des signes respiratoires et nutritionnels et pour mettre en route les mesures thérapeutiques adaptées.

Les paralysies unilatérales des cordes vocales posent surtout des problèmes de succion-déglutition qui peuvent nécessiter une nutrition entérale transitoire (gastrostomie). La surveillance respiratoire peut nécessiter, du moins au début, un « monitorage » à domicile.

Dans les paralysies bilatérales, il est parfois indispensable (rarement) d'intuber puis de trachéotomiser le nouveau-né dans les premiers jours de vie en raison de la gravité des troubles respiratoires ce qui n'exclut pas une évolution spontanément favorable par la suite.

Dans près de la moitié des cas une surveillance respiratoire très étroite suffit avec parfois l'aide d'une ventilation assistée non invasive.

Dans environ 50 p. 100 des cas une trachéotomie s'impose, on ne sait pas si l'utilisation plus large de la ventilation assistée non invasive pourrait diminuer les indications de la trachéotomie.

Les objectifs de la prise en charge respiratoire et nutritionnelle sont d'apporter une sécurité vis-à-vis de la fonction respiratoire, de préserver l'architecture et les fonctions du larynx et d'assurer un développement staturopondéral correct en attendant la récupération.

La fréquence d'une évolution spontanément favorable fait que les mesures chirurgicales (aryténoïdectomie, cordectomie, greffe de cricoïde postérieur avec du cartilage costal) ne doivent pas être envisagées avant la fin de la première année.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C et al. Brainstem dysfunction : a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. Eur J Pediatr, 2002, *161* : 275-280.
2. Ahmad SM, Ahned BS, Soliman SD. Congenital anomalies of the larynx. Otolaryngol Clin N Am, 2007, *40* : 177-191.
3. Benko S, Fantes JA, Amiel J et al. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre-Robin sequence. Nat Genet, 2009, *41* : 359-364.
4. Blanchard K, Winikoff B, Ellertson C. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius's syndrome in infants. N Engl J Med, 1998, *339* : 1553-1554.
5. Bosley JM, Abraincy IA, Salih MA et al. The clinical spectrum of homozygotous HOXA1 mutations. Amer J Med Genet A, 2008, *146A* : 1235-1240.
6. Bowling EL, Brown MD, Trundle TV. The Sticker syndrome : case reports and literature review. Optometry, 2000, *71* : 177-182.
7. Cattaneo L, Chierici E, Bianchi B et al. The localization of facial motor impairment in sporadic Möbius syndrome. Neurology, 2006, 66 : 1907-1912.
8. Cetin II, Aktas D, Tunçbilek E. Ipsilateral foot and contrololateral hand anomalies in a patient with Poland-Moebius syndrome. Eur J Med Genet, 2005, *48* : 183-187.
9. Chen EY, Inglis AF Jr. Bilateral vocal cord paralysis in children. Otolaryngol Clin North Am, 2008, *41* : 889-901.
10. Cotin G, Bodard M, Paquelin F et al. Paralysie faciale neonatale. Notre experience à propos de 44 cas. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1983, *100* : 327-332.
11. Couloigner V, Van Den Abbeele T, Abadie V. Anomalies du carrefour aéro-digestif du nouveau-né. ORL de l'enfant, 2e éd. Paris, Flammarion édecine-Sciences, 2006 : 197-207.
12. Felice KJ, Jones JM, Conway SR. Facioscapulohumeral dystrophy presenting as infantile facial diplegia and late-onset limb-girdle myopathy in members of the same family. Muscle Nerve, 2005, *32* : 368-382.
13. Grundfast KM, Harley E. Vocal cord paralysis. Otolaryngol Clin North Am, 1989, *22* : 569-597.
14. Gutowski NJ, Bosley TM, Engle EC. 110th ENMC International Workshop : the congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs). Naarden, The Netherlands, 25-27 October, 2002. Neuromusc Disord 2003, *13* : 573-578.
15. Hillel AD, Benninger M, Blitzer A et al. Evaluation and management of bilateral vocal cord immobility. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, *121* : 760-765.
16. Holve S, Friedman B, Hoyme HE et al. Athabascan brainstem dysgenesis syndrome. Am J Med Genet, 2003, *120A* : 169-173.
17. Jacobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J et al. The genetic basis of the Pierre Robin sequence. Cleft Palate Craniofac J, 2006, *43* : 155-159.
18. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia chonae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome deletion 22q11. 2 deletion syndrome : a comparison of immunologic and non immunologic phenotypic features. Pediatrics, 2009, *123* : 871-877.
19. Kankirawatana P, Tennison MB, D'Cruz O, Greenwood RS. Möbius syndrome in infant exposed to cocaine in utero. Pediatr Neurol, 1993, *9* : 71-72.
20. Lahat E, Heyman E, Barkay A et al. As symetric crying facies and associated congenital anomalies : prospective study and review of the literature. J Cild Neurol, 2000, *15* : 808-810.
21. Laing JH, Harrison DH, Jones BM et al. Is permanent congenital facial palsy caused by birth trauma. Arch Dis Child, 1996, *74* : 56-58.
22. Levine MG, Holroyde J, Woods JR et al. Birth trauma/incidence and predisposing factors. Obstet Gynecol, 1984, *63* : 792-797.
23. Narcy P, Tran-Ba-Huy E, Margoloff B et al. Indications thérapeutiques dans les paralysies faciales du nouveau-né A propos de 9 cas. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1982, *99* : 377-382.
24. Pedraza S, Gamez J, Rovira A et al. MRI findings in Mobius syndrome : correlations with clinical features. Neurology, 2000, *55* : 1058-1060.
25. Roger G. Laryngomalacie. *In* : ORL, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2006 : 208-213.
26. Schroeder JW, Hollinger LD. Congenital laryngeal stenosis. Otolaryngol Clin N Am, 2008, *41* : 865-875.
27. St Charles, Di Mario FJ, Grunnet ML. Mobius syndrome : further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. Am J Med Genet, 1993, *47* : 289-293.
28. Toelle SP, Bolshauser E. Long term outcome in children with congenital unilateral facial nerve palsy. Neuropediatrics, 2001, *32* : 130-135.
29. Towfighi J, Marks K, Palmer E, Vannuci R. Mobius syndrome. Neuropathologic observations : Acta Neuropathol (Berl), 1979, *48* : 11-17.
30. Traboulsy EI. Congenital abnormalities of cranial nerve development : overview, molecular mechanisms, and future evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. Trans. Am Optalmol Soc, 2004, *102* : 373-389.
31. Vendramini-Pittoli S, Kokitsu-Nakata NM. Oriculovertebral spectrum : report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature. Clin dysmorphol, 2009, *18* : 67-77.
32. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Mobius syndrome redefined : a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. Neurology, 2003, *61* : 327-333.
33. Verzijl HT, van der Zwaag B, Lammens M et al. The neuropatholoy of hereditary congenital facial palsy vs Mobius syndrome. Neurology, 2005, *64* : 649-653.
34. Verzijl HT, van Es N, Berger HJ et al. Cognitive evaluation in adult patients with Mobius syndrome. J Neurol, 2005, *252* : 202-207.
35. Zoumalan R, Madalozzo J, Holinger LD. Etiology of Stridor in Infants. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2007, *116* : 329-334.

20

TRAITEMENT DES MALADIES MUSCULAIRES ET DES ENCÉPHALOPATHIES CHRONIQUES ET PROGRESSIVES

ATTEINTE RESPIRATOIRE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

K. MAINCENT et M. MAYER

Au cours des maladies neuromusculaires, l'atteinte musculaire retentit sur la fonction respiratoire en entraînant en premier lieu un déficit ventilatoire. La prise en charge a pour objectif de limiter les conséquences du déficit ventilatoire et de préserver la qualité de vie.

Les muscles respiratoires comptent les muscles inspiratoires (le diaphragme, les intercostaux et les muscles accessoires de la partie supérieure du tronc tels que les pectoraux, les muscles du cou qui soulèvent le haut du thorax) et expiratoires (muscles abdominaux, les lombaires qui compriment l'abdomen et abaissent les côtes). Le diaphragme est le muscle respiratoire principal : lorsqu'il se contracte, il s'abaisse, écarte et soulève les basses côtes et provoque l'inspiration. L'expiration est passive, elle est liée au relâchement du diaphragme. L'expiration devient active en cas d'effort (de toux notamment). La pompe respiratoire ainsi composée du thorax, de la colonne vertébrale, et des muscles respiratoires, assure la ventilation.

Tous les muscles respiratoires ne sont pas utilisés en même temps, leur recrutement est effectué en fonction des besoins ventilatoires : pendant le sommeil, le diaphragme fonctionne seul, ainsi que dans la veille, au repos. Néanmoins, l'activité des muscles intercostaux et abdominaux va contribuer à la bonne amplitude des mouvements thoraciques et abdominaux. Les muscles accessoires ne participeront qu'à la ventilation forcée afin d'augmenter l'amplitude des mouvements respiratoires. Ainsi, la posture, l'état de veille ou de sommeil, l'effort vont influer sur la capacité des muscles respiratoires à mobiliser efficacement la pompe respiratoire.

Le contrôle involontaire de la respiration est situé au niveau du tronc cérébral : au cours du sommeil lent, le contrôle de la respiration est métabolique, c'est-à-dire sous l'influence des afférences de chémorécepteurs centraux et périphériques. Au cours du sommeil paradoxal, il est sous l'influence des contrôles supra-pontiques et du contrôle cortical de la ventilation.

La croissance pulmonaire reste une préoccupation importante de la prise en charge respiratoire : il faut savoir qu'elle se poursuit de la naissance jusqu'à l'adolescence. Elle comprend une phase de multiplication alvéolaire qui s'étend jusqu'à l'âge de 7-8 ans, au cours de laquelle le nombre d'alvéoles est multiplié par dix, et une phase de croissance en volume des alvéoles par la suite. Cette dernière phase se termine à la fin de la puberté. Ce sont les mouvements de ventilation qui induisent multiplication et croissance pulmonaire, permettant ainsi le développement harmonieux de la cage thoracique.

CONSÉQUENCES DE LA MALADIE NEUROMUSCULAIRE

La gravité et le profil ventilatoire dépendent de la maladie neuromusculaire en cause.

Chez l'enfant, l'atteinte des muscles intercostaux est constante, ainsi que celle des muscles de la sangle abdominale à l'origine d'une diminution de l'ampliation thoracique et d'une hypotonie abdominale.

Quant au diaphragme, muscle inspirateur principal, son atteinte est variable selon l'étiologie de la maladie neuromusculaire. En cas de paralysie du diaphragme, le compartiment abdominal est alors aspiré vers la cage thoracique au cours de l'inspiration (l'enfant « avale »

l'abdomen à l'inspiration), ce qui limite l'augmentation du diamètre vertical du thorax. Ce mouvement est majoré en décubitus, par l'effet de la pesanteur sur l'abdomen, et il faut en tenir compte lors d'une décompensation respiratoire aigüe en évitant de laisser l'enfant en décubitus dorsal à plat. Lorsque l'atteinte est plus discrète, elle se traduit par une hypoventilation alvéolaire qui apparaît au cours du sommeil.

En cas de paralysie des muscles intercostaux, le développement thoracique est réduit au niveau des apex, les basses côtes étant sous l'effet du diaphragme élargies en auvent et le sternum projeté en avant (aspect en carène ou en proue de navire). Quand l'enfant inspire, le thorax s'affaisse d'où le terme de respiration paradoxale. Cet effet paradoxal est d'autant plus marqué que l'hypotonie abdominale induite par la paralysie des abdominaux ne fait pas contre-appui à l'abaissement du diaphragme.

Lorsque l'atteinte est mixte, on observe un aplatissement antéro-postérieur du thorax.

La corrélation entre le déficit musculaire des membres et l'atteinte respiratoire dépend de l'étiologie de la maladie neuromusculaire sous-jacente.

CONSÉQUENCES DU DÉFICIT VENTILATOIRE

La faiblesse des muscles entraîne une réduction des volumes d'air mobilisés, caractérisant le syndrome restrictif, et donc une diminution de la ventilation alvéolaire. Quand le syndrome restrictif devient important, une hypoventilation alvéolaire s'installe, conduisant à une insuffisance respiratoire chronique (IRC). Si cette faiblesse musculaire s'installe au cours de la période de croissance pulmonaire, il y a un retentissement direct sur la croissance pulmonaire et le développement de la cage thoracique, d'autant plus important que le début est précoce. À un stade encore modéré, l'hypoventilation alvéolaire apparaît au cours du sommeil, et d'abord en phase de sommeil paradoxal. L'hypercapnie est le signe de l'IRC. L'hypoxie, plus tardive, doit faire rechercher l'effet shunt d'une atélectasie, une hypertension artérielle pulmonaire, une pneumopathie associée, etc.

Les affections neuromusculaires sont caractérisées par l'installation habituellement insidieuse de l'hypoventilation. Les poussées d'insuffisance respiratoire aiguë surviennent le plus souvent dans les situations d'encombrement bronchique ou de surinfections dont les effets s'ajoutent à ceux du syndrome restrictif. En effet, des signes classiques tels qu'une dyspnée, une fatigabilité à l'effort ne peuvent à l'évidence en être des marqueurs chez un enfant à la mobilité déjà fortement restreinte. Il faut garder en mémoire que la faiblesse des scalènes et des sternocléidomastoïdiens va masquer les signes de lutte tels qu'un tirage en cas de détresse respiratoire.

En revanche, un amaigrissement, une sémiologie respiratoire nocturne (sueurs, ronflements, réveils fréquents, somnolence diurne, asthénie et céphalées au réveil) sont très évocateurs et il faut savoir les rechercher. L'hypercapnie retentit en effet sur les fonctions particulièrement consommatrices d'énergie que sont les fonctions musculaire et digestive. Un encombrement récurrent ou chronique, avec ou sans infection, peut aussi être le seul signe d'hypoventilation dans les affections neuromusculaires. Habituellement, on estime que l'hypercapnie risque d'apparaître lorsque la capacité vitale est inférieure à 50 p. 100 de la théorique mais certains enfants, dont les besoins ventilatoires sont très faibles, peuvent supporter, en période de stabilité, une capacité vitale diminuée jusqu'à 20 p. 100 sans hypercapnie. L'insuffisance respiratoire chronique retentit à terme sur la fonction cardiaque et vasculaire : le dépistage d'une hypertension artérielle pulmonaire est systématique.

À terme, les conséquences directes du déficit ventilatoire sont :

– une inhibition de la croissance pulmonaire ;

– une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie et hypoxie : elle va elle-même être à l'origine d'une asthénie et d'une majoration de la fatigabilité musculaire. La fatigabilité des muscles respiratoires est donc aggravée ;

– des difficultés à drainer efficacement les sécrétions qui le sont en règle par la ventilation. La fatigabilité respiratoire va aussi participer à diminuer la capacité à la toux ;

– la cage thoracique, par son hypomobilité, tend à s'enraidir, entraînant aussi une perte d'élasticité des poumons, d'où l'apparition de résistances supplémentaires contre lesquelles les muscles respiratoires doivent lutter pour soulever le thorax.

Au cours de la prise en charge respiratoire, la lutte contre les facteurs aggravants du syndrome restrictif est essentielle et concerne :

– l'enraidissement des articulations costovertébrales dorsales et chondrosternales qui accentue la diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires ;

– l'hypotonie du tronc et/ou les déséquilibres musculaires paravertébraux, à l'origine de déformations du rachis telles que la cyphoscoliose, et plus grave encore la lordose dorsale en raison de la diminution du diamètre antéropostérieur qu'elle entraîne ;

– l'encombrement qui est la conséquence de l'hypoventilation alvéolaire et de la mauvaise qualité de la toux : la stagnation des sécrétions est à l'origine des troubles ventilatoires surajoutés et conduisent à la constitution d'atélectasies, territoires exclus de la ventilation. L'encombrement ainsi que l'existence de territoires pulmonaires atélectasiés accentuent le syndrome restrictif et accroissent le risque de surinfection aiguë ;

– les troubles de la déglutition et le reflux ajoutent une composante obstructive et pneumopathique au syndrome restrictif pariétal initial. On se méfiera d'un asthme constitutionnel ou allergique associé, un syndrome asthmatiforme pouvant également être induit par l'encombrement bronchique ;

– des effets iatrogènes peuvent précipiter l'aggravation de la fonction ventilatoire : on sera vigilant vis-à-vis des corsets contraignants limitant l'expansion thoracique, et amputant la capacité vitale avec un risque de décompensation non négligeable. Une contrainte respiratoire maintenue ainsi plusieurs heures par jour amène à un épuisement des muscles respiratoires. Il en est de même des têtières (dont l'effet recherché est la traction) qui, mal adaptées, nuisent à la fonction des muscles inspiratoires accessoires. Le traitement chirurgical du rachis

retentit aussi sur la fonction ventilatoire : une perte de 20 p. 100 de la capacité vitale est classiquement observée en postopératoire immédiat d'une arthrodèse vertébrale, notamment en cas d'atteinte particulièrement sévère des patients. Tout médicament dont l'effet dépresseur respiratoire est connu sera proscrit.

Ainsi, même si la maladie neuromusculaire est cliniquement stable, on observe une auto-aggravation de l'atteinte respiratoire.

BILAN RESPIRATOIRE

Il s'agit d'une évaluation qualitative et quantitative de la fonction respiratoire qui permet de déboucher sur une prise en charge adaptée à chaque enfant. L'objectif est au départ de dépister tout déficit ventilatoire puis d'en suivre l'évolution sous prise en charge adéquate. La plupart des pathologies neuromusculaires ont vu, au cours des dernières années, leur évolution et leur pronostic s'améliorer grâce à l'efficacité conjointe de la prise en charge orthopédique et respiratoire [4, 6]. L'efficacité de ces traitements est liée au respect des indications mais aussi à la date de leur instauration au cours de l'évolution de la maladie : cela implique une connaissance de l'histoire naturelle de chaque pathologie neuromusculaire et de l'évolution propre à chaque enfant. Il est donc indispensable de s'appuyer sur une évaluation régulière et systématique (en moyenne deux fois par an chez l'enfant), tenant compte du type de pathologie et de l'évolutivité de l'atteinte respiratoire.

L'examen clinique comporte une phase d'interrogatoire recueillant des données concernant la fréquence des encombrements bronchiques, l'appétit et la capacité à prendre du poids, la qualité du sommeil : des réveils fréquents au cours de la nuit, des sueurs nocturnes, une respiration irrégulière, des ronflements, des céphalées, une fatigue dès le réveil, une somnolence diurne témoignent d'une hypoventilation nocturne. Sont recherchés également des signes de reflux gastro-œsophagien et des troubles de la déglutition.

La mesure du poids et de la taille font partie intégrante de l'examen clinique. L'examen clinique est effectué sur un enfant en position assise et couchée. Lorsque la position couchée est moins bien tolérée, cela signe une atteinte prédominante du diaphragme. La morphologie du tronc est inspectée : l'atteinte spécifique de certains muscles entraîne des déformations rachidiennes et thoraciques et des anomalies de la respiration thoracique ou abdominale, avec perturbation possible de la synergie musculaire comme décrit ci-dessus. La souplesse de la cage thoracique est évaluée à l'inspiration forcée (on mesure le périmètre thoracique sous la ligne mamelonnaire) et à la palpation en inspiration et expiration forcées bloquées. Il est important d'examiner de façon conjointe la souplesse du rachis (à la recherche d'un *rigid spine*) et d'évaluer la tonicité de la paroi abdominale lors des mouvements respiratoires. La fréquence respiratoire est relevée, l'auscultation détecte une éventuelle asymétrie du murmure vésiculaire, le degré d'encombrement et la présence de sibilants.

EXPLORATIONS

Par la mesure des volumes d'air mobilisés, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) évaluent quantitativement le syndrome restrictif. La capacité vitale (CV) est le reflet de la fonction inspiratoire : sa valeur dépend de l'âge, de la taille, du sexe. Sa mesure est influencée par le degré de coopération technique de l'enfant. L'examen est effectué en position assise et au moindre doute couchée afin de démasquer une atteinte diaphragmatique, avec et sans corset pour vérifier l'absence de retentissement respiratoire de l'appareillage. Le résultat est rendu en valeur absolue et en pourcentage de la valeur théorique par rapport à l'envergure : en effet, l'utilisation de la théorique par rapport à la taille peut être erronée en raison des troubles de croissance staturale liés aux déformations orthopédiques. La valeur normale de la CV est supérieure à 80 p. 100 de la capacité pulmonaire totale. Dans la pratique, une valeur de CV inférieure à 40 p. 100 de la théorique ou inférieure à 1 litre est un critère de gravité. La mesure de la CV est complétée par celles de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR) [1]. Le suivi régulier de la CV reste actuellement le meilleur indicateur de l'évolution du syndrome restrictif.

La force des muscles respiratoires est évaluée par les mesures de pressions inspiratoires et expiratoires maximales (Pi_{max} et Pe_{max}). La Pe_{max} est obtenue après expiration contre une occlusion effectuée en fin d'inspiration forcée et résulte de la force des muscles expiratoires ; la Pi_{max} est obtenue lors d'une inspiration au terme d'une expiration forcée et résulte de la force des muscles inspiratoires [1]. Leur mesure nécessite la motivation de l'enfant. Comparée à la CV, leur mesure détecte plus précocement la baisse de force musculaire. La Pe_{max} est volontiers plus sévèrement abaissée que la Pi_{max} comme cela est démontré dans le cas des dystrophies musculaires de Duchenne et Becker, les amyotrophies spinales infantiles (ASI), les myopathies facio-scapulo-humérales. L'atteinte des muscles expiratoires est en effet la plus précoce dans les affections neuromusculaires, liée au déficit des abdominaux. La qualité de la toux en dépend, même en cas de syndrome restrictif modéré. Chez l'enfant, la valeur de Pe_{max} minimale efficace serait de 100 cmH_2O. Dans les affections sévères, ces valeurs peuvent descendre jusqu'à moins de 20 cmH_2O. Le débit expiratoire de pointe est utile comme indicateur pronostique de la capacité du patient à se drainer seul et de la nécessité de mettre en place les mesures de toux assistée.

La manœuvre de reniflement ou *sniff-test* gagne à être davantage utilisée. Cet examen semble plus physiologique que la Pi_{max}.

L'analyse des gaz du sang, sur prélèvement artériel ou capillaire, est l'examen de référence pour dépister une hypoventilation alvéolaire [1]. Une PaO_2 inférieure à 55-60 mmHg indique une insuffisance respiratoire, une $PaCO_2$ supérieure à 45 mmHg indique une hypercapnie et une hypoventilation. Une SaO_2 inférieure à 90 p. 100 révèle une PaO_2 insuffisante. Les indications de la gazométrie artérielle sont : la décompensation respiratoire aiguë, la chute de la CV en dessous de 50 p. 100, la suspicion d'hypoventilation centrale (Steinert, sélénopathie, etc.).

L'enregistrement continu de la saturation et de la PO_2/PCO_2 transcutanées explore les variations de la qualité des échanges gazeux sur de longues périodes. Ces variations sont surtout importantes au cours du sommeil, elles précèdent l'apparition d'anomalies diurnes. L'examen est prescrit lorsque la CV est inférieure à 40 p. 100, en cas de sémiologie obstructive, chez les patients à risque d'hypoventilation centrale et à fortiori en cas de signes d'hypoventilation nocturne.

La polysomnographie du sommeil, faite au laboratoire du sommeil, peut enregistrer la SaO_2, les mouvements thoraco-abdominaux, le flux aérien naso-buccal, l'électrocardiogramme, l'électro-oculogramme, voire l'électroencéphalogramme. Il y a une analyse continue de la qualité du sommeil, des variables cardiorespiratoires, des désaturations et apnées. Cet examen permet de détecter une anomalie ventilatoire, d'en préciser le type et la gravité. Il est prescrit aux sujets symptomatiques, ou en cas de gazométrie nocturne anormale, avant décision d'une éventuelle ventilation assistée.

Les capacités du diaphragme peuvent être étudiées par la mesure simultanée de la pression œsophagienne et de la pression gastrique qui donnent la pression transdiaphragmatique. L'inconvénient de cet examen est lié à la contrainte de la pose d'une sonde gastrique munie de capteurs de pression.

Un schéma de surveillance est proposé à chaque patient en fonction de la pathologie et du potentiel évolutif de l'atteinte respiratoire. Les EFR sont demandées régulièrement afin de suivre la CV, l'enregistrement des pressions maximales est important surtout en début d'évolution. On peut retenir un seuil de CV de 40 p. 100 pour prescrire un enregistrement nocturne de la saturation et de la PO_2/PCO_2 transcutanées. L'enregistrement polysomnographique du sommeil sera discuté pour chaque cas. La fréquence varie de 2 fois par an pour les pathologies à risque à 1 fois tous les 2 ans, voire uniquement en cas d'indication opératoire comme pour la neuropathie de type Charcot-Marie-Tooth. Il est important d'expliquer aux patients qu'à la différence d'autres pathologies, ces examens doivent précéder les signes et non succéder à l'apparition des symptômes car l'atteinte de la fonction respiratoire existe bien avant l'apparition des signes cliniques.

L'évaluation de la déglutition est essentielle car son dysfonctionnement retentit sur la nutrition, le confort, la qualité de vie, et sur la fonction respiratoire en raison des risques d'inhalation qu'il incombe. La déglutition est en effet perturbée au cours des affections neuromusculaires et aggravée par la macroglossie, les anomalies de l'articulé dentaire secondaires à l'atteinte musculaire de la face, l'hyperlordose cervicale dans la myopathie de Duchenne, les troubles d'innervation bulbaire des ASI, la myotonie des patients Steinert. Elle est au premier plan et précoce dans la myasthénie, et dans certains cas de dystrophie de Steinert. L'interrogatoire relève un reflux de liquides par le nez, une toux pendant l'alimentation, des difficultés de mastication, une hypersalivation. La diminution de l'appétit, la transformation ou la sélection des aliments, la durée très allongée des repas sont des signes indirects à ne pas négliger. Des manœuvres répétées pour déglutir font évoquer une insuffisance pharyngée tandis qu'une dysphagie, des régurgitations, des gastralgies orientent vers un dysfonctionnement œsophagien. Une prise en charge spécifique est proposée, associant au pneumologue, l'ORL, le gastroentérologue et le stomatologue de façon multidisciplinaire.

PARTICULARITÉS DES DIFFÉRENTES PATHOLOGIES NEUROMUSCULAIRES

Le délai d'apparition de l'insuffisance respiratoire dépend de chaque affection : certaines conduisent toujours à un syndrome restrictif grave (dystrophie de Duchenne, amyotrophies spinales précoces, etc.). Néanmoins, la plupart d'entre elles se caractérisent par une variabilité interindividuelle pour une même pathologie (myopathies et dystrophies musculaires congénitales, etc.). Elles se différencient aussi par le caractère sélectif de certaines atteintes : respect relatif du diaphragme des amyotrophies spinales infantiles, opposé à l'atteinte élective du diaphragme dans le déficit en maltase acide par exemple.

Dans les *ASI*, l'atteinte respiratoire est constante et elle va déterminer le pronostic à moyen et long terme [2]. Le syndrome restrictif résulte donc de la paralysie des muscles intercostaux, abdominaux, et respiratoires accessoires. La prééminence des côtes et du diaphragme entraîne une respiration de type paradoxal. Le thorax hypotonique se déforme. La paralysie des intercostaux entraîne une mauvaise ventilation surtout au niveau des sommets. La croissance alvéolaire se ralentit : le nombre des alvéoles n'augmente pas suffisamment dans les premières années, puis le retard touche la taille des alvéoles après la huitième année. L'hypoplasie pulmonaire est d'autant plus importante que l'expressivité de la maladie est plus précoce. Dans le cas des ASI de type I, le pronostic est particulièrement sombre en lien avec la précocité de l'atteinte respiratoire, associée aux troubles bulbaires aggravant le tableau. La survenue d'atélectasies augmente le syndrome restrictif, entraîne une hypoxie par effet shunt, et favorise les infections pulmonaires et bronchiques. Tout facteur aggravant peut alors faire décompenser une situation respiratoire précaire. Lors d'un épisode d'encombrement bronchique, les sécrétions sont difficilement éliminées, la toux est inefficace et le nourrisson s'épuise en raison des efforts répétés. Il faut garder à l'esprit que les enfants atteints d'ASI respirent mieux en position couchée ou du moins semi-proclive. Un élément essentiel de la prise en charge respiratoire est consacré à la lutte contre la déformation rachidienne, dont la fréquence dépasse 90 p. 100 des cas d'ASI non marchants. Il y a en effet un effondrement en charge avec une grande cyphose [7]. Le corset garchois est ainsi proposé à partir de l'âge de 1 an, associé à un appui occipito-mentonnier pour le bon contrôle de la tête.

Au cours de la *dystrophie musculaire de Duchenne*, la décroissance de la CV s'observe à partir de l'âge de 10 ans avec une valeur proche de 75 p. 100 de la théorique. L'atteinte respiratoire est caractérisée par l'atteinte précoce des muscles expiratoires, progressive, aboutissant pour un tiers des patients à l'instauration d'une ventilation non-invasive nocturne à partir de l'âge de 16 ans [3]. On estime à 200 ml la perte de CV par an à partir de

l'âge de 12 ans. Les EFR sont proposées tous les ans à partir de l'âge de 6 ans, en tenant compte de la capacité de compréhension de l'enfant dans l'interprétation des résultats en particulier pour la CV, les Pi_{max} et Pe_{max}. Après l'âge de 14 ans, ou dès que la CV chute à moins de 1 litre, un enregistrement de la SaO_2 nocturne couplée à celui de la $PtcCO_2$ et $PtcO_2$ nocturne est effectué en même temps qu'une gazométrie artérielle [8].

Pour les *myopathies congénitales*, l'hypotonie induit un effondrement du tronc et le développement d'une scoliose dont l'évolutivité va s'accentuer à l'occasion de la puberté. L'atteinte respiratoire peut compliquer d'emblée la maladie sous forme de détresse respiratoire aiguë décompensée à l'occasion d'une infection : la trachéotomie sera souvent le seul moyen de sevrer la ventilation sur intubation. En période néonatale, l'association fréquente à des troubles de la succion et de la déglutition peut également faire débuter une ventilation assistée sur trachéotomie. Cette dernière va préserver au mieux la croissance pulmonaire de ces enfants dont un certain nombre va pouvoir être sevré après quelques années.

Dans le cas des *dystrophies musculaires congénitales* (DMC), le type et la sévérité de l'atteinte varient en fonction des cadres nosologiques. L'atteinte est sévère dans le cas des déficits en mérosine. Elle est sous-tendue par une hypoventilation nocturne précoce dans le cas des sélénopathies [9]. Pour ces dernières, le trouble de la statique et de la mobilité rachidienne est ici au premier plan, souvent porte d'entrée pour l'approche diagnostique. Certaines DMC s'accompagnent de rétractions des extenseurs du tronc, ce que l'on désigne sous le terme de *rigid spine*. Il s'en suit une inversion de courbure avec l'installation d'une hyperlordose dorsale qui vient majorer la réduction du diamètre antéropostérieur commune à toutes les myopathies.

PRISE EN CHARGE

Elle est menée à visée préventive pour favoriser la croissance thoraco-pulmonaire et à visée curative pour compenser les effets du déficit ventilatoire.

Dès le diagnostic, une éducation de la conduite du souffle doit être instituée.

La souplesse du thorax, de la colonne vertébrale et des muscles respiratoires est entretenue par les exercices de mobilisation en kinésithérapie respiratoire permettant de modeler le thorax. On y associe les hyperinsufflations en pression positive, effectuées à l'aide d'un relaxateur de pression [1], ventilateur barométrique à pression positive. L'air est insufflé jusqu'à obtenir une mobilisation passive du thorax, supérieure à la mobilisation spontanée. Les interfaces utilisés dépendent de l'âge et de l'atteinte des muscles de la face (masque naso-buccal, masque nasal, canule buccale, ou de trachéostomie le cas échéant). Les séances quotidiennes se font avec une contention abdominale dans la majorité des cas, en position semi-couchée afin d'orienter préférentiellement le flux. Ainsi, en mobilisant la cage thoracique et les alvéoles pulmonaires, on aide à une meilleure croissance pulmonaire, surtout avant l'âge de 8 ans. Chez l'enfant plus âgé, l'intérêt de le poursuivre est de maintenir la lutte contre les rétractions de la cage thoracique et les atélectasies, mobiliser les sécrétions, optimiser les manœuvres d'aide à la toux par augmentation du volume inspiratoire. En revanche, cette rééducation n'est en règle pas applicable en cas de troubles de déglutition majeurs avec stase salivaire.

Le désencombrement bronchique par le drainage bronchique et la toux assistée est essentiel pour éviter une aggravation brutale des troubles respiratoires en période d'encombrement bronchique. Le kinésithérapeute effectue des manœuvres sur le thorax et l'abdomen pour diriger le flux d'air lors de l'expiration, amenant ainsi les sécrétions vers les voies aériennes supérieures. Une technique de drainage mécanique peut s'effectuer à l'aide d'un appareil de ventilation à pression positive (de type Percussionnaire®), en insufflant des petits volumes d'air très rapprochés. La toux assistée (compression du thorax et de l'abdomen pour augmenter le débit expiratoire) devrait idéalement être exercée au quotidien comme geste préventif de l'encombrement bronchique. Pour cela, il est nécessaire d'éduquer l'entourage. La technique par Cough-assist® demande un apprentissage spécifique, elle est basée sur l'utilisation d'un appareil exerçant une hyperinsufflation en pression positive puis une hyperexsufflation en pression négative. L'effet obtenu est équivalent à celui d'un relaxateur de pression et d'un aspirateur non invasif de sécrétions.

L'assistance ventilatoire peut être nécessaire. Le principe de la ventilation mécanique assistée est d'insuffler de l'air dans les poumons à l'aide d'un ventilateur, à un rythme déterminé, rétablissant ainsi une hématose correcte. La ventilation non invasive (VNI) est proposée en première intention au mieux lorsque l'insuffisance respiratoire s'installe, ou plus tard après les premiers signes de décompensation. On utilise des appareils à pression positive, facilitant l'inspiration. On distingue les ventilateurs volumétriques (type Eole®) et barométriques (type Onyx®), ou mixtes (type Legendair®). Les cycles respiratoires sont déclenchés sur un mode assisté ou sur un mode contrôlé. L'interface doit être parfaitement adaptée, sachant que la durée de ventilation est prolongée sur plusieurs heures (nuit, associée ou non à plusieurs heures dans la journée). L'interface choisie est généralement un masque nasal, pour éviter le risque d'inhalation en cas de vomissements. Chez le jeune enfant ou le nourrisson, des masques moulés sur mesure sont effectués, sous surveillance maxillo-faciale régulière, car il y a un risque de déformation faciale. La mise en place de la ventilation se fait en hospitalisation par une équipe médicale et paramédicale entraînée et nécessite un contrôle régulier de sa tolérance et de son efficacité [5, 10].

Lorsque tous les modes de VNI appliqués deviennent insuffisants, ou lorsque s'ajoutent des troubles de la déglutition trop importants, la trachéotomie s'avère nécessaire. L'état nutritionnel et la situation orthopédique (décision d'arthrodèse vertébrale) sont des données de la discussion. L'objectif est la normoxémie et la normocapnie. Le choix de la canule de trachéotomie (simple, avec ou sans ballonnet, fenêtrée ou non, souple ou rigide, etc.) et de l'appareil de ventilation est établi en fonction du confort et des besoins de chaque enfant. Chaque enfant est équipé d'un ventilateur de secours.

Dans la pratique, il est proposé de façon consensuelle :

• pour les ASI :

– en préventif : l'hyperinsufflation périodique par relaxateur de pression, systématique pour les types II, à partir de l'âge de 12 mois, avec une sangle abdominale, associée au modelage thoracique et dès que nécessaire aux exercices de désencombrement des voies aériennes et de toux assistée ;

– en curatif : en cas d'hypercapnie ou d'hypoxie sévère, d'encombrements répétés, la VNI par masque nasal associée à un contre-appui exercé sur l'estomac par sangle ou corset avec coussin xyphoïdien pour éviter le ballonnement abdominal. La trachéotomie est envisagée si les encombrements se répètent malgré la mise en place de la VNI, en cas d'échec de la ventilation au masque dans une situation de décompensation respiratoire, ou d'impossibilité d'extubation ;

• pour la dystrophie musculaire de Duchenne :

– en préventif, il est institué comme pour les ASI, l'aide au désencombrement. La rééducation par relaxateur de pression est initiée en règle quelques mois avant l'arthrodèse vertébrale et se poursuit au décours ;

– en curatif : la VNI est instaurée dès les premiers signes d'hypoventilation nocturne, la ventilation sur trachéotomie repose sur les indications citées plus haut [6].

Dans tous les cas, la surveillance du calendrier vaccinal est systématique : vaccin contre le pneumocoque tous les 5 ans, contre la grippe chaque année. La prescription d'antibiotiques à large spectre doit être systématique devant toute fièvre se maintenant plus de 12 heures et devant tout encombrement bronchique même non fébrile persistant après 2 ou 3 jours de kinésithérapie respiratoire bien conduite. Les fluidifiants bronchiques et les antitussifs sont contre-indiqués. On propose également, en raison des bronchospasmes fréquents, notamment pour les ASI, des bronchodilatateurs et anti-inflammatoires inhalés. Il ne faut pas hésiter à proposer de façon systématique un traitement du reflux gastro-œsophagien, très fréquent (50 p. 100 des cas de type I et 30 p. 100 des cas d'ASI toutes confondues). Il est dû à une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, il est majoré ou déclenché par l'hyperinsufflation, les manœuvres de toux assistée, la VNI.

Une prise en charge respiratoire bien menée dépend en premier lieu de l'éducation des parents et de l'enfant aux gestes du quotidien et aux situations d'urgence : la coopération de l'enfant et de ses parents est essentielle pour comprendre et appliquer les données pratiques enseignées à l'hôpital et au domicile par la structure qui met à disposition et entretient le matériel ventilatoire. L'implication des différents intervenants, le kinésithérapeute, le médecin traitant, la disponibilité du médecin référent et de l'équipe multidisciplinaire à l'hôpital, le travail en réseau avec les institutions et les structures de soins à domicile sont indispensables.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES. Modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises (à l'exclusion du drainage bronchique et de la ventilation mécanique). 26 et 27 septembre 2001, Génocentre Evry.
2. Barois A, Mayer M, Desguerre I et al. Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases). Bull Acad Natl Med, 2005, *189 (6)* : 1181-1198 ; discussion 1198-1199.
3. Cheminee M, Desguerre I, Becane HM et al. Expressions précoces de la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne. *In* : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2003 : 243-248.
4. Essouri S, Nicot F, Clément A et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction : comparison of continuous and bilevel positive pressure. Intensive Care Med, 2005, *31 (4)* : 574-580.
5. Estournet-Mathiaud B. Noninvasive ventilation at home in neuromuscular diseases. Arch Pediatr, 2000, *7 (Suppl. 2)* : 210s-212s.
6. Finder JD, Birnkrant D, Carl J et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy : ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med, 2004, *170 (4)* : 456-465.
7. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Pediatr Pulmonol, 2000, *29* : 141-150.
8. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med, 2001, *164* : 2191-2194.
9. Sponholz S, von der Hagen M, Hahn G et al. Selenoprotein N muscular dystrophy : differential diagnosis for early-onset limited mobility of the spine. J Child Neurol, 2006, *21 (4)* : 316-320.
10. Société de Pneumologie de Langue Française. Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Rev Mal Respir, 2006, *23* : 14S3.

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES RESPIRATOIRES DANS LES ENCÉPHALOPATHIES

I. DESGUERRE

La prise en charge doit être envisagée en fonction de l'étiologie précise de la maladie et de son potentiel évolutif. Il convient en effet de distinguer les encéphalopathies fixées des encéphalopathies progressives conduisant à un état grabataire rapide.

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES PATIENTS POLYHANDICAPÉS ET DE LEUR BESOINS

Lorsqu'on cherche des données épidémiologiques publiées sur les besoins de santé des patients polyhandicapés en termes de soins d'urgence ou de réanimation, il est difficile d'identifier cette population. Le terme « polyhandicap » en anglais ne veut rien dire, et les seules données existantes se retrouvent sous le terme *cerebral palsy* (CP) avec trois degrés de gravité (*mild*, *moderate* et *severe*) où coexiste un handicap moteur et intellectuel sévère, et

l'appellation *severe motor and cognitive disability* où coexistent les pathologies dégénératives et les handicaps séquellaires traumatologique, vasculaire et infectieux. Les besoins hospitaliers et de soins des CP sur une population de 587 CP de 13 à 17 ans et 477 CP de 23 à 32 ans ont été évalués avec des témoins appariés du même âge [4]. Les visites médicales sont respectivement multipliées par 2,2 et 1,9 et les hospitalisations par 4,3 et 10,6. L'espérance de vie des CP est très différente selon le degré de CP [2, 3]. À 20 ans, elle est de 95 p. 100 dans les CP légers et de 40 p. 100 dans les CP sévères. Les facteurs de mauvais pronostics sont l'existence de troubles de la déglutition et/ou d'une dénutrition. Le mauvais état nutritionnel est corrélé à la sévérité du handicap. Les deux causes de décès sont l'épilepsie et les infections respiratoires. Sur 345 sujets (*motor and cognitive severe disability*) âgés de 19 à 26 ans, seuls 24 p. 100 ont un médecin traitant alors qu'ils ont en moyenne 11,6 consultations médicales urgentes par an, soit 9 fois plus qu'un sujet témoin de même âge. Ils sont hospitalisés une fois tous les 6,8 ans, soit 3 fois plus souvent que les témoins [2]. Au total, les besoins de soins en urgence et d'hospitalisation en urgence des patients polyhandicapés sont clairement plus importants que ceux de la population générale, avec une espérance de vie médiocre. Paradoxalement, aucune structure ni organisation en réseau ne paraît exister pour répondre à ce besoin. La prise en charge globale de l'enfant polyhandicapé vise à un état orthopédique et respiratoire optimal pour le confort du patient. Elle repose sur trois types de mesures préventives.

PRÉVENTION DES TROUBLES DE LA DÉGLUTITION

Les troubles de la déglutition existent parfois d'emblée mais peuvent être un signe d'aggravation de l'encéphalopathie sous-jacente. Ils favorisent les surinfections pulmonaires et les atélectasies. Les fausses routes alimentaires sont souvent bien notées car spectaculaires, alors que les fausses routes salivaires, beaucoup plus fréquentes, sont sous-évaluées. Elles surviennent durant le sommeil en particulier en décubitus dorsal accompagnées d'une stase salivaire oropharyngée et d'une toux inefficace de désencombrement. Les solutions préconisées vont de simples mesures posturales pour les repas (assis avec la tête défléchie vers l'avant), repas épaissis mixés homogènes et fractionnés, eau gélifiée, à des solutions plus radicales comme la gastrostomie d'alimentation qui va régler le problème des fausses routes alimentaires mais pas celui des fausses routes salivaires.

TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO)

Le RGO est fréquent chez le nourrisson et sa persistance chez l'enfant encéphalopathe est liée à différents facteurs : déformation orthopédique du rachis, hypotonie des muscles abdominaux et position permanente en décubitus dorsal. Il existe parfois une dysmotricité œsophagienne d'origine neurologique, en particulier dans les atteintes bulbaires et les encéphalopathies avec une atteinte périphérique musculaire ou neurogène associée. Le reflux favorise les pneumopathies directement par le reflux dans les bronches en décubitus dorsal et majore les troubles de déglutition en provoquant une inflammation de la région oropharyngée, et de ce fait une dyskinésie. La posture est fondamentale, associée à des traitements médicamenteux qui ne supprimeront pas le reflux mais viseront à sa neutralité. Les prokinétiques tels que le Motilium® sont utiles ainsi que les pansements gastriques, mais ce sont surtout les antiacides tels que le Raniplex® ou les inhibiteurs de la pompe à protons tels que le Mopral® qui sont les plus performants. Les chirurgies du reflux sont parfois pratiquées mais sont à risque plus élevé de morbidité. Le simple fait d'améliorer l'état nutritionnel d'un enfant par une alimentation correcte sur gastrostomie diminue souvent l'importance du reflux en améliorant le tonus du diaphragme et la trophicité de la masse musculaire, et évite un geste plus complexe [1].

PRÉVENTION DES DÉFORMATIONS ORTHOPÉDIQUES

La scoliose et les effondrements en cyphose du rachis sont malheureusement très fréquents et provoquent un syndrome respiratoire restrictif sévère progressif. Il existe parfois lors de fortes rotations un syndrome compressif bronchique associé responsable d'atélectasies définitives et de phénomènes de *trapping*. L'installation en siège moulé avec une bavette pour éviter l'effondrement vers l'avant est la première mesure. L'usage d'un corset de type Garchois en cas de grand effondrement ou de rotation est indispensable et bien toléré, contrairement aux idées reçues. L'arthrodèse du rachis peut se discuter au moment de la puberté mais nécessite un bon état nutritionnel et une situation respiratoire pas trop dégradée.

PRISE EN CHARGE CURATIVE

La kinésithérapie de désencombrement avec aspiration nasopharyngée est fondamentale. La toux est souvent inefficace du fait de l'hypotonie des muscles abdominaux et de la dyskinésie oropharyngée. La mobilisation simple et les changements de position dans la journée favorisent le drainage bronchique. L'usage depuis peu d'appareils d'aide au drainage par des oscillations haute fréquence au masque nasobuccal quelques minutes en début de séance de kinésithérapie (percussionnaire) paraît un appoint intéressant. Il permet aussi la levée d'atélectasies. L'antibiothérapie sera à la demande ou systématique pour l'hiver sous forme d'antibiothérapie alternée (par cycle de 10 jours avec trois familles d'antibiotiques différents) en cas de surinfections répétées. La vaccination antigrippale systématique est recommandée.

Les complications respiratoires des mucopolysaccharidoses sont spécifiques, liées à l'infiltration oropharyngée, trachéobronchique et à la souffrance du tronc cérébral par rétrécissement du trou occipital. L'infiltration des parties molles orotrachéobronchiques est souvent majeure et étendue. Un dépistage clinique de l'obstruction (bruit inspiratoire ou aux deux temps) doit faire rechercher tous les facteurs d'obstacle haut curables. Toutefois, avant une

amygdalectomie, il faut essayer d'évaluer la tonicité du carrefour car ce sont parfois les amygdales même volumineuses qui sont les piliers de l'oropharynx qui s'effondre totalement en postopératoire. Les troubles du sommeil, la fatigue récente du sujet doivent évoquer un syndrome obstructif ou une hypoventilation nocturne qui sera confirmée par des enregistrements nocturnes non invasifs de saturation oxyhémoglobinée, de pression transcutanée en O_2 et CO_2. Une trachéotomie sera rarement envisagée. L'usage d'aérosol de Pulmicort® dans les obstructions hautes ainsi que la prévention de l'inflammation par le traitement du RGO sont des appoints utiles. On envisagera aussi l'utilisation d'asséchants salivaires tels que le Laroxyl® (1 goutte/kg/j) per os ou les patchs à la scopolamine. Une assistance ventilatoire nocturne par masque nasal en pression positive (CPAP ou BIPAP) est parfois intéressante. Sa tolérance dépend de la sévérité de la dyskinésie oropharyngée et de la stase salivaire. Si l'indication est bonne, le sujet s'y adapte très rapidement et en tire un bénéfice immédiat. Ces appareils sont utilisables à domicile ou en centre et ne nécessitent aucune surveillance médicalisée.

Au total, la survenue de surinfections bronchiques répétées conduit à développer une bronchopathie chronique obstructive et des dilatations des bronches. Le cercle vicieux est alors bouclé, conduisant à une situation d'impasse thérapeutique. Dans tous les cas, les choix thérapeutiques viseront au confort de l'enfant et à l'amélioration de sa qualité de vie et seront pris en concertation avec les parents et l'équipe éducative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burd RS, Price MR, Whalen TV. The role of protective antireflux procedures in neurologically impaired children : a decision analysis. J Pediatr Surg, 2002, *37 (3)* : 500-506.
2. Hutton JL, Colver AF, Mackie PC. Effect of severity of disability on survival in north east England cerebral palsy. Arch Dis Child, 2000, *83 (6)* : 468-474.
3. Hutton JL, Pharoah PO. Life expectancy in severe cerebral palsy. Arch Dis Child, 2006, *91 (3)* : 254-258.
4. Maudsley G, Hutton JL, Pharoah PO. Cause of death in cerebral palsy : a descriptive study. Arch Dis Child, 1999, *81 (5)* : 390-394.

PRISE EN CHARGE NEURO-ORTHOPÉDIQUE

C. BOULAY et P. CARRELET

La classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) a défini un cadre pour mieux appréhender la prise en charge globale de l'individu. Ainsi une pathologie a une influence sur trois niveaux : la déficience, les activités et la participation d'un sujet. Ces niveaux sont eux-mêmes sous l'influence de facteurs environnementaux et personnels. Ainsi la prise en charge globale d'un patient est multidimensionnelle, multifactorielle et multidisciplinaire (modèle de Golberg, 1994). De plus, la Haute Autorité de la Santé (HAS) impose de raisonner en termes de service rendu au malade, d'objectifs de prise en charge, de preuves d'efficacité de traitement et de médecine factuelle (*evidence based medicine*). La prise en charge neuro-orthopédique est donc pluridisciplinaire essentiellement autour du neuropédiatre, du chirurgien orthopédiste pédiatre et du médecin de médecine physique et de réadaptation (rééducation). Cette prise en charge se doit d'être fonctionnelle à partir d'objectifs communs aux intervenants : enfants, parents, médecins, paramédicaux et les personnels médico-sociaux. En effet il ne s'agit pas de raisonner uniquement en termes de lésions d'organes mais surtout en termes de fonctions. La première étape est de déterminer l'état de l'enfant, non seulement son niveau d'expression et de compréhension quant à son état et à ses souhaits, mais également son comportement et sa coopération à l'égard de la prise en charge et enfin s'il est marchant ou pas. Parallèlement la demande des parents doit être exprimée car c'est eux qui décideront en tant que responsable de l'enfant. La seconde étape est d'établir des objectifs et des priorités qui évoluent et s'ajustent avec le temps notamment à cause de la croissance : un gain d'autonomie (marche, fonctionnalité du membre supérieur), le confort, la lutte contre l'aggravation des déformations neuro-orthopédiques, l'insuffisance respiratoire restrictive, les escarres et l'indolence. Par exemple il faut pouvoir répondre à ces questions : traitement de l'hyperactivité musculaire (spasticité, dystonie) pour aboutir à quoi ? Chirurgie tendineuse, de hanche dans quels buts ? Arthrodèse rachidienne : pourquoi opérer avec quel(s) bénéfice(s) dans les activités de la vie quotidienne pour l'enfant, ses parents et les soignants ? C'est pourquoi des scores ont été créés. Par exemple l'échelle fonctionnelle *gross motor function classification system* (GMFCS) est utilisée dans la paralysie cérébrale [39] et traduite par l'évaluation motrice fonctionnelle globale (EMFG) [23] ; l'échelle mesure de la fonction motrice (MFM), validée dans les maladies neuromusculaires [3] ; une échelle générique de qualité de vie (vécu et santé perçus de l'adolescent (VSP-A), validée chez l'enfant, l'adolescent et les parents) [47]. Ainsi, après avoir évalué les risques, les bénéfices peuvent être évalués avant et après traitement afin de répondre à la question : a-t-on rendu service au patient ? Viehweger et coll. ont d'ailleurs utilisé cette démarche dans la paralysie cérébrale [47].

Ainsi la prise en charge neuro-orthopédique dépend d'une part du caractère préventif et/ou curatif, d'autre part de l'atteinte centrale et/ou périphérique (neuromusculaire), et enfin du caractère évolutif ou acquis des lésions.

La prise en charge neuro-orthopédique du rachis puis des membres inférieurs et supérieurs sera abordée de façon globale et en particulier en fonction des principales pathologies.

PRISE EN CHARGE NEURO-ORTHOPÉDIQUE DU RACHIS

L'objectif est déterminé suivant le statut fonctionnel du sujet (GMFCS) afin de conserver au mieux ce dernier : empê-

cher l'aggravation de la déformation rachidienne et thoracique et ces répercussions cardiopulmonaires et cutanées tant lors de l'enfance, de l'adolescence que lors de l'avancée en âge (une meilleure installation, le confort, l'indolence).

Les déformations neuro-orthopédiques du rachis, dont la plus fréquente est la scoliose, répondent non seulement à des données valables pour des atteintes rachidiennes idiopathiques mais également à des facteurs spécifiques : obliquité pelvienne, luxation de hanche, effondrement du tronc en charge, atteintes asymétriques, spasticité, dystonies et douleurs principalement. De ces facteurs vont dépendre les appareillages et les indications, les techniques chirurgicales (avec les complications éventuelles) ainsi que la qualité de vie ultérieure (pour le patient comme pour son entourage).

Facteurs communs entre déformations rachidiennes idiopathiques versus neuro-orthopédiques

La scoliose est une déformation enraidissante et structurée 3D : inclinaison latérale, cyphose ou lordose et rotation segmentaire du rachis. Les localisations habituelles sont : thoracique droite, thoraco-lombaire droite ou gauche, lombaire gauche, doubles courbures combinées (thoracique droite et lombaire gauche).

L'élément principal est la loi d'évolutivité de la scoliose décrite par Duval-Beaupère qui n'a pas été jusqu'à maintenant remise en cause en tout cas pas pour les périodes prépubertaire et pubertaire. L'aggravation scoliotique est une fonction linéaire de la durée de la croissance et non de la valeur quantitative de celle-ci [12]. Cette évolutivité passe donc par trois phases (Figure 20-1) :

– *prépubertaire* (ou P1) ;

– *pubertaire débutante* avec l'apparition de la pilosité pubienne (P2). Ce P2 marque le départ d'une évolutivité majorée par rapport à P1. L'apparition des règles est située dans cette période. Cette phase se termine avec la fin de la croissance synonyme de maturation des caractères sexuels secondaires (stade de Tanner 4 en particulier pour la pilosité pubienne) et surtout par la soudure du noyau d'ossification à l'aile iliaque (test de Risser 5) ;

– *adulte* : contrairement à ce qui était admis, cette période a également son évolution naturelle remarquablement décrite par Marty-Poumarat [34].

Il convient de revenir sur cette période pubertaire à haut risque d'évolutivité. En effet l'augmentation de la vitesse évolutive pubertaire est proportionnelle à l'évolutivité prépubertaire : plus cette dernière est rapide en période prépubertaire, plus l'aggravation pubertaire sera importante (Figure 20-2). Cette aggravation sera d'autant plus marquée chez le garçon.

Quelques repères chronologiques relatifs aux repères de maturation pubertaire doivent être mentionnés : maturation sexuelle (classification de Tanner), stade de maturation osseuse avec l'âge osseux (AO et noyau d'ossification des crêtes iliaques) et courbe de croissance de taille totale et assise.

Tout d'abord l'âge osseux (AO) permet mieux que l'âge civil d'apprécier la taille de l'enfant. Des corrélations existent entre maturation osseuse et manifestations pubertaires débutantes : l'activité physiologique des gonades ne commence pas avant l'apparition du sésamoïde du pouce soit 11 ans AO chez la fille et 13 ans AO chez le garçon. D'ailleurs cette relation se retrouve dans les avances ou les retards pubertaires physiologiques qui s'accompagnent d'un décalage correspondant de l'âge osseux. L'âge osseux est corrélé à la survenue des premières règles (DPR) soit aux environs de 13 AO quel que soit l'âge civil (AC). La DPR correspond à P2 + 2 ans.

Ensuite l'apparition du noyau d'ossification des crêtes iliaques (Risser 1) est un témoin fidèle de la maturation rachidienne mais de survenue tardive (DPR + 1 an) et également imprécis car précédant de 1 à 3 ans le Risser 5, c'est-à-dire la soudure du noyau d'ossification à l'aile iliaque et correspondant, ainsi, à la fin de l'évolution scoliotique.

Enfin plus que la courbe de croissance, c'est la courbe de vélocité, réalisant un pic de croissance, qui informe de l'entrée en période pubertaire. Ce pic de croissance est un repère précieux à cause de son antériorité par rapport à la DPR soit aux environs de 15 mois.

Ces éléments apportent deux types d'informations qui ont des conséquences directes sur les principes de réédu-

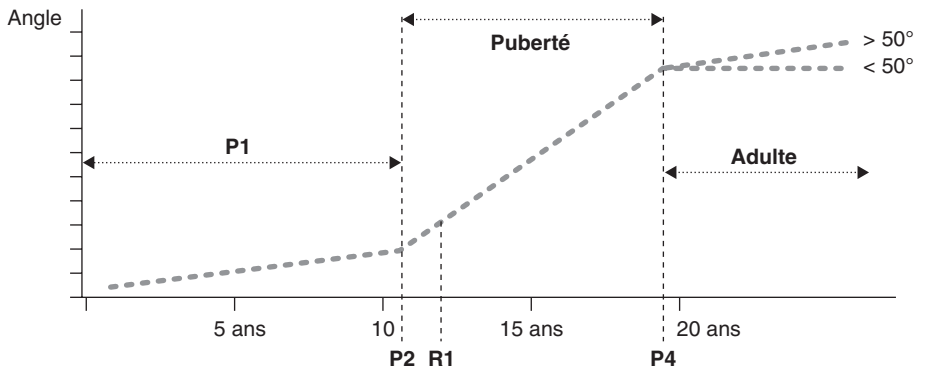


FIGURE 20-1. – Diagramme d'évolutivité linéaire en fonction de la durée de la croissance des scolioses selon 3 phases : prépubertaire (P1), pubertaire (P2 ou apparition de la pilosité pubienne à P4 ou maturation de la pilosité pubienne ; R1 date des premières règles) et adulte (soudure du noyau d'ossification à l'aile iliaque ou test de Risser 5). (D'après Duval-Beaupère [12].)

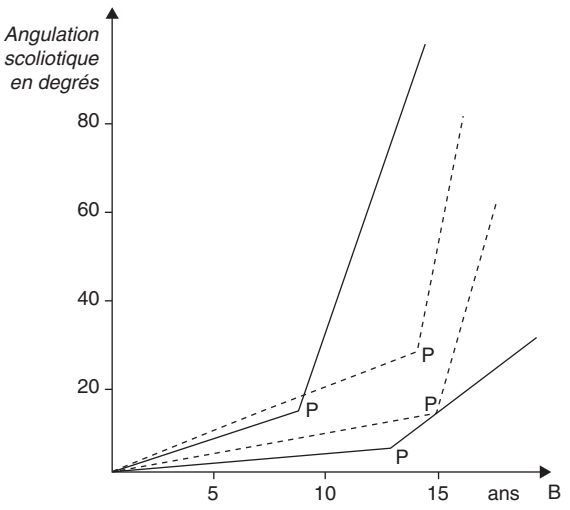


FIGURE 20-2. – Illustration de l'importance de l'augmentation de la vitesse évolutive pubertaire suivant la rapidité de l'évolutivité prépubertaire. (D'après Duval-Beaupère [12].)

cation et les indications chirurgicales du rachis en neuro-orthopédie :

– d'une part la *quantité de croissance* (taille totale et assise) peut être utile pour fixer la date opportune d'une arthrodèse rachidienne ou pour suivre la croissance rachidienne sous traitement ;

– d'autre part et surtout la *durée de la puberté* (AO, taille, maturation sexuelle, DPR, Risser, avec une moyenne de 5 années pour les filles et de 4 pour les garçons avec des variantes bien entendu) permettant de fournir des éléments pronostiques et thérapeutiques quant à la prise en charge.

Ces données permettent d'organiser et de prédire la tactique thérapeutique en fonction de la vitesse évolutive constatée sur le diagramme (pentes de P1 et de P2) : surveillance, kinésithérapie, corsets et/ou plâtres correcteurs (dans le but d'interrompre l'évolution), arthrodèse rachidienne ou pelvi-rachidienne (quand la faire ? quelles limites ? quelles techniques ? défaut de croissance du tronc à tolérer).

Facteurs spécifiques aux déformations neuro-orthopédiques du rachis

De nombreux facteurs spécifiques interviennent directement ou indirectement dans la physiopathologie et la prise en charge des déformations neuro-orthopédiques du rachis, à savoir : scoliose et attitude scoliotique, obliquité pelvienne, puberté précoce et puberté retardée et polyhandicap, état de dépendance, statut fonctionnel (EMFG).

Scoliose neuro-orthopédique et attitude scoliotique : clinique, radiologie et surveillance

La scoliose se définit par une rotation vertébrale localisée à l'apex de la courbure segmentaire rachidienne à l'origine d'une gibbosité pathognomonique d'une scoliose. Si une rotation vertébrale est présente sur l'ensemble du rachis, il s'agit alors d'une attitude scoliotique. À la frontière de ces deux notions, il peut exister une rotation segmentaire due à une hyperactivité musculaire localisée (spasticité, dystonies, dystonie spastique, co-contraction spastique) à l'origine d'une gibbosité ; cependant cette dernière cesse à l'arrêt de l'hyperactivité musculaire. Toutefois une évolution propre d'une scoliose peut se développer dans ce contexte.

Dans le plan frontal une hyperactivité musculaire localisée (spasticité, dystonie, dystonie spastique, co-contraction spastique) peut artificiellement majorer l'angle de Cobb rendant une imprécision de mesure de ±15° à l'origine d'un pronostic évolutif faux.

Ces deux éléments obligent à la réalisation d'une radiographie du rachis entier de face avec les deux têtes fémorales en position couchée et non assise ou debout afin de se soustraire à la composante d'effondrement en charge du tronc et aux hyperactivités musculaires localisées ou du moins de se mettre dans des conditions optimales afin de minimiser les variabilités intra- et extra-observateurs des mesures de l'angle de Cobb. Le mieux est la présence du médecin ou du kinésithérapeute afin de répondre aux conditions suivantes décrites par Duval-Beaupère :

– réduire l'obliquité pelvienne de son influence sous pelvienne en tolérant et en accompagnant le « coup de vent des membres inférieurs » afin d'horizontaliser le pelvis dans les plans frontal et horizontal (par le biais des épines iliaques antéro-supérieures et des crêtes iliaques) ;

– effectuer une traction (qui sera relâchée lors de la prise du cliché) dans l'axe du tronc, contre prise pelvienne avec traction sous axillaire et/ou occipito-cervicale, afin de réduire une attitude posturale parasite.

Il faut compléter par un cliché standardisé de profil debout si possible ou assis pour l'étude sagittale de l'équilibre thoraco-lombo-pelvi-fémoral [2, 4, 32] si indispensable à la prise en charge orthopédique (médicale ou chirurgicale). La réalisation d'un cliché de profil en décubitus latéral n'a pas une reproductibilité suffisante pour être réalisée sauf pour apprécier la réductibilité qui sera le mieux évaluée par les bendings.

La surveillance radiologique de face est annuelle pendant la période prépubertaire (biannuelle en clinique) puis tous les 3 à 4 mois dans l'année qui suit P2 et enfin semestrielle jusqu'à Risser 5 mais toujours à moduler en fonction du contexte clinique et pathologique. En effet certaines paralysies cérébrales avec atteintes des noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, pallidum) et/ou du thalamus, si elles aboutissent aux mêmes déformations pelvi-rachidiennes, développent principalement des dystonies ce qui apparaît dans certains cas plus difficile à prendre en charge [Boulay 2008, communication personnelle].

L'efficacité d'un corset sera vérifiée par un cliché de face couché si le corset est porté la nuit ; debout ou assis de face et de profil si le port est diurne et ce jusqu'à Risser 5.

En effet une radio de face assis où se combineront les déformations de la scoliose mais aussi l'effondrement du tronc est utile car ces enfants vivant essentiellement en position assise, c'est ainsi leur « axe de vie » que l'on évalue.

Obliquité pelvienne [9]

L'obliquité pelvienne est l'illustration par excellence de l'interaction rachis-pelvis-hanches. La vertèbre pelvienne s'adapte aux contraintes sus- et sous-pelviennes [5, 32] avec un potentiel pelvien de déformation propre [10].

Les causes d'obliquité pelvienne sont :

– *infrapelviennes* : le plus souvent asymétriques, rétractions musculo-tendineuses et/ou articulaires, luxation de hanche, hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies) ;

– *pelviennes* : déformations séquellaires (traumatiques, infectieuses) ou acquises (congénitales), dissymétrie constitutionnelle [6] ;

– *suprapelviennes* : scolioses diverses par absence de courbure de compensation lombo-sacrée conditionnée par la morphologie osseuse acquise du bassin (grand ou petit angle d'incidence pelvienne) [4], rétractions musculaires (carré des lombes), rétraction ligamentaire (ligament ilio-lombaire), hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies), déficit moteur des érecteurs du tronc.

L'identification de la ou des causes d'obliquité pelvienne permet de mieux la prendre en charge médicalement et/ou chirurgicalement au sein d'une stratégie thérapeutique (avant ou après la chirurgie) en fonction d'objectifs fixés au préalable.

Puberté précoce, puberté retardée

Chez le sujet sain, la puberté d'origine gonadique et l'activité androgénique des surrénales surviennent simultanément ou de façon peu dissociées dans le temps. Alors que chez le sujet atteint de paralysie cérébrale, une puberté précoce peut être observée à type de pilosité pubienne isolée semblant être d'origine surrénalienne (notamment dans les atteintes du diencéphale), la puberté d'origine gonadique est respectée en débutant à 11 ans d'âge osseux chez la fille et à 13 ans d'âge osseux chez le garçon. Ce déroulement pubertaire dissocié et étalé dans le temps s'accompagne d'une aggravation scoliotique. Le démarrage secondaire, c'est-à-dire gonadique, de la puberté marque une nouvelle phase d'évolutivité de la scoliose. Cependant il peut aussi exister un retard pubertaire qui n'en est pas moins délétère sur la capacité d'évolution maligne de la scoliose [13, 15, 33].

De façon plus récente, si les auteurs constatent et reconnaissent la présence de troubles de la croissance et de la puberté dans la paralysie cérébrale, les études divergent quant à leur conclusion : retard de maturation [22, 28], précocité [17, 22]. Worley et coll. [48] mettent en évidence une pilosité pubienne précoce et isolée et une puberté retardée avec des DPR survenant en moyenne à 14 ans, contre 12,8 ans dans leur population contrôle. Cela confirme les travaux initiaux de Duval-Beaupère [15]. Mais seuls ces derniers ont corrélé l'évolution scoliotique avec la chronologie et la durée de la puberté ; ils restent donc une référence.

Autres facteurs spécifiques à l'origine de complications

Insuffisance respiratoire

Elle est présente même dans les scolioses thoraco-lombaires et lombaires à cause de l'évolution maligne et de l'augmentation du nombre de vertèbre dans la courbure scoliotique envahissant les régions adjacentes.

Elle peut être due de façon conjointe à l'atteinte neurologique. La gibbosité intrathoracique est mieux visualisée avec les coupes scanographiques et évaluée avec « l'index de pénétration rachidienne » qui grèvent également le pronostic par compression bronchique [44]. Les polyhandicapés peuvent tolérer des hypercapnies et des hypoxies majeures étant donné leur très faible besoin énergétique de base mais décompenser leur insuffisance respiratoire chronique brutalement devant un élément intercurrent mineur.

Douleur, installation et inconfort

Contrairement à la scoliose idiopathique, les déformations neuro-orthopédiques rachidiennes sont douloureuses pour de multiples raisons [24-27] : les douleurs d'appuis (gibbosité, ischion sur bassin oblique), les conflits (dernières côtes et crête iliaque), les cervicalgies (horizontalité du regard) pour compenser un déséquilibre pelvi-lombo-thoracique, les contractions musculaires pathologiques douloureuses d'autant plus en présence de l'importance de la déformation rachidienne.

Le confort notamment d'installation doit donc être un objectif constant.

Autres

Troubles des fonctions supérieures au sens large (expression, compréhension, comportement), état nutritionnel et cutané, troubles de la sensibilité (superficielle, profonde), troubles sensoriels (visuels, vestibulaires), troubles de la déglutition (fausse route et hyperextension du rachis cervical), troubles digestifs (reflux gastro-œsophagien aggravé par le météorisme abdominal, constipation chronique), risque stomatologique (ankylose et déformation des articulations temporo-mandibulaires notamment lors du port d'un corset avec une mentonnière).

Stratégie thérapeutique

Elle est pluridisciplinaire et doit répondre avant tout à des objectifs fonctionnels : empêcher la dégradation neuro-orthopédique, maintenir le statut fonctionnel dans le confort (préserver la marche, une position assise confortable) c'est-à-dire son niveau d'activité et de participation sociale, un nursing indolore, le confort tant pour le patient que pour l'entourage.

Cette prise en charge survient dans un contexte : le patient enfant/adolescent/adulte, les parents, l'équipe médicale et paramédicale qui s'occupe au quotidien (installation, toilette, hygiène, habillage, alimentation) du secteur médico-social concerné. Cet environnement permet d'établir un consensus autour du projet thérapeutique basé sur des objectifs fonctionnels.

La rééducation est incontournable même et surtout si une chirurgie est envisagée.

Stratégie thérapeutique orthopédique

Massage, mobilisations articulaires passives, postures et étirements musculaires

Le massage est un excellent moyen de confort pour initier, tolérer, prolonger et récupérer de la kinésithérapie. Le but est de maintenir la réductibilité des déformations

pelvi-rachidiennes ce qui ne modifiera pas le cours évolutif de celles-ci. Les principales mobilisations sont : les tractions axiales pelvi-rachidiennes associées à la réduction de la gibbosité, l'ouverture de la concavité de la scoliose, les mobilisations costales, de la ceinture scapulaire (notamment de la scapulo-thoracique) et dans le sens inverse des déformations (travail de la cyphose thoracique dans le dos creux). Les postures, manuelles et sur table avec sangles, se font contre le flessum de hanche – voire des tractions pelvi-rachidiennes dans l'axe dans le cadre de Cotrel-Dubousset. Les muscles suivants sont à étirer : rectus femoris, ilio-psoas, tenseur du fascia lata, carré des lombes, adducteurs de hanche, pelvi-trochantériens, trapèze et sternocléidomastoïdien.

Travail actif ou actif aidé, rééducation proprioceptive

Cette étape dépend de la sévérité de l'atteinte motrice, donc de la lésion neurologique et de son cortège de facteurs spécifiques associés cités ci-dessus. Le but est d'abord de développer, dans le meilleur des cas, la motricité existante grâce à toutes les informations sensitives et sensorielles, aux niveaux d'évolution motrice ensuite d'intégrer ces acquisitions dans un programme moteur automatisé (difficile) et enfin d'utiliser au mieux la motricité automatique. Le principe est une prise de conscience, quand cela est possible, d'abord de la déformation rachidienne puis de la position corrigée (rachis axé, effacement des gibbosités) associée à un travail actif et proprioceptif ; cela peut d'ailleurs être réalisé avec le corset.

Rééducation respiratoire hors désencombrement bronchique, ventilation mécanique

Elle débute par une préparation : massage abdominal, mobilisation des côtes, installations confortables et optimales, la cyphose limitant la mobilité costale et diaphragmatique. Les buts sont : la ventilation spontanée et, lors d'activités ludiques, l'augmentation du volume de réserve expiratoire (guidage manuel, jeux, musique) et du volume de réserve inspiratoire (appareils de relaxateur de pression, chant), le travail de guidage manuel en regard de la chambre d'expansion du corset.

Corset Garchois [14, 41]

Le corset Garchois est la référence dans les déformations neuro-orthopédiques du rachis. Sa réalisation nécessite un moulage en plâtre au mieux dans le cadre de Cotrel-Dubousset (réalisant une élongation, une dérotation et une flexion, ou EDF) ; dans certains cas un moulage sur table avec certains principes est utilisé. Le but est de freiner la vitesse d'aggravation et d'infléchir la courbe du diagramme évolutif afin de programmer l'arthrodèse dans de bonnes conditions. Sa description mériterait un chapitre indépendant. Il a été mis au point par Duval-Beaupère [14, 41] et doit respecter certains principes : matériel indéformable, têtière pour lutter contre l'effondrement, fixation pelvienne, respect de la ventilation thoracique, réglage du corset en hauteur et en largeur pour suivre la croissance et protéger la peau. Les points clés portent sur la réalisation du pince taille de la position du bassin, des membres inférieurs et de la correction 3D de la déformation rachidienne. En effet, selon les recommandations de Touzeau [41], lors du moulage il faut respecter l'attitude vicieuse des membres inférieurs en fonction du statut fonctionnel du patient afin d'obtenir le placement optimale de la vertèbre pelvienne, condition indispensable à la correction du rachis donc à l'efficacité et à la tolérance du Garchois. La position des cuisses s'adapte à la position du bassin et non l'inverse ; c'est l'installation en position assise, dans le corset siège, qui va devoir tolérer une certaine asymétrie et ne pas rechercher une symétrie parfaite d'abduction de hanches. Cela rejoint l'obliquité 3D du pelvis : rechercher sa cause pour mieux la traiter et assurer une position assise confortable.

Plâtre correcteur

Les plâtres correcteurs réalisés dans le cadre de Cotrel-Dubousset sont plus efficaces que le corset Garchois mais plus contraignants (risque d'escarres) avec une efficacité qui s'arrête à l'ablation de ceux-ci. Ils peuvent être ainsi utilisés avant la mise en place d'un corset ou bi-valvés pour un port nocturne.

Que peut-on attendre de l'installation dans la prise en charge des déformations neuro-orthopédiques du rachis ?

À un stade débutant, où les déformations sont réductibles, les corrections seront passives (matelas de posture nocturne, verticalisateur) ou actives (corset siège moulé corrigeant la rétroversion pelvienne et la cyphose lombaire).

Au stade du corset Garchois, le corset siège sur moulage doit lutter contre la déviation latérale du tronc sur le bassin (cales latérales du tronc). De plus, l'installation doit-elle corriger l'obliquité pelvienne dans sa composante infrapelvienne en agissant sur le positionnement des cuisses ? Oui, si cela corrige l'obliquité pelvienne tout en soulageant les appuis dans le corset : un bassin « homologue » peut voir l'ascension de la crête iliaque s'abaisser en jouant sur les rotations de hanche et leur adduction/abduction. C'est pourquoi la symétrisation (rotation indifférente) des cuisses dans le corset siège, même en abduction, ne doit pas être une nécessité car elle peut être péjorative en augmentant les appuis dans le corset en regard d'une épine iliaque antéro-supérieure et de la crête iliaque hypothéquant ainsi sa tolérance et son efficacité. Le respect d'une asymétrie des cuisses se justifie alors, même si c'est au prix d'un entretien des rétractions musculaires qui peuvent, dès lors, faire l'objet d'une kinésithérapie spécifique, de changement d'installation au cours du nycthémère (verticalisation), voire d'un traitement spécifique par toxine botulique ou par chirurgie des parties molles.

Dans les stades évolués, c'est plus un matelas-siège qu'un corset-siège, réalisé en mousse expansée et modelé sur les déformations sans but correcteur.

Cependant, les installations ne pourront jamais corriger une déformation structurée.

Toxine botulique

La toxine botulique est dorénavant un outil incontournable dans l'arsenal thérapeutique de la neuro-orthopédie. Sans revenir dans le détail sur son utilisation, il faut rappeler les mécanismes d'action de la toxine botulique à la jonction neuromusculaire et sur le système ner-

veux périphérique [37]. La neurotoxine est utilisée pour bloquer la libération de neurotransmetteurs : d'une part l'acétylcholine à l'origine d'une parésie pour le traitement de l'hyperactivité musculaire (spasticité, dystonie) et d'autre part le glutamate, de peptides dans un but antalgique. Ainsi cette action antalgique de la toxine botulique reposerait sur l'inhibition de l'exocytose de glutamate et de peptides par les fibres nociceptives [37].

L'utilisation de la toxine botulique est donc indiquée non seulement dans les hyperactivités musculaires (spasticité, dystonie) en cause dans l'origine infrapelvienne de l'obliquité pelvienne (petit fessier, tenseur du fascia lata, adducteurs, ischio-jambiers, droit de la cuisse) [21] mais également dans un but antalgique notamment en cas de hanche(s) douloureuse(s), de luxation ou de sub-luxation de la coxo-fémorale. Les indications d'injections de toxine botulique doivent être posées dans un but fonctionnel avec des objectifs fixés au préalable : marche plus fonctionnelle, installation confortable, meilleure tolérance du corset, indolence à la mobilisation des hanches (station assise, toilette, hygiène, habillage). Des recommandations professionnelles ont été établies en 2008 à la demande de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et sous l'égide de la Sofmer (Société française de médecine physique et de réadaptation) [39].

L'utilisation de la toxine botulique dans la scoliose neuro-orthopédique ne fait pas l'objet de publications ; on retrouve un seul article dans Pub-Med [36] sans valeur d'*evidence based medecine*.

Stratégie thérapeutique chirurgicale

Principe

Il est de réduire à chaque niveau vertébral la déformation rachidienne ou pelvi-rachidienne afin d'empêcher son évolution grâce à la mise en place d'un matériel d'ostéosynthèse assurant ainsi une contention et de réaliser une pérennisation de la correction grâce à une arthrodèse par greffe osseuse.

Information

Une information doit être délivrée à l'enfant et à ses parents par le chirurgien orthopédiste afin d'assurer une transparence totale sur les modalités de la chirurgie, sa réalisation, la prise en charge au sein de l'équipe pluridisciplinaire avant, pendant et après la chirurgie, et les complications inhérentes à la chirurgie, mais également en fonction de la maladie neurologique ou musculaire sous-jacente. La décision d'une chirurgie est toujours collégiale.

Indication d'une chirurgie [29]

Faut-il opérer ? La réponse se pose tout d'abord en termes de limites éthiques basées sur le diagnostic neurologique par une approche pluridisciplinaire et une prise en charge globale autour de la personne handicapée et de sa famille en fonction de la connaissance scientifique et de l'expérience, ensuite en termes de bénéfices, de risques et des limites aux techniques médico-chirurgicales.

Quand faut-il opérer ? Ce n'est ni l'angle de Cobb ni la gibbosité qui conditionne l'indication chirurgicale. Trois critères sont retenus : 1) l'évolutivité de la déformation (importance de l'obliquité pelvienne et de la déviation de l'axe occipito-rachidien) ; 2) la dégradation fonctionnelle et 3) la gravité et l'évolutivité de la pathologie neurologique. Ainsi il faut savoir opérer avant que la situation cardio-respiratoire ne se détériore et empêche la chirurgie ; pratiquer un programme chirurgical a minima et aussi surseoir à la chirurgie.

Bilan d'opérabilité. Ici survient tout l'intérêt de la prise en charge pluridisciplinaire en termes de suivi : respiratoire (indication à une ventilation non invasive, VNI ; à une trachéotomie), cardiologique, nutritionnel, cutané et surtout en anesthésie réanimation. Cela débouche sur une préparation à la chirurgie : mise en place d'une VNI, d'une trachéotomie avec une acceptation, une éducation préalable de l'entourage afin d'éviter une trachéotomie en urgence toujours mal vécue et source de complications, d'une gastrostomie, supplémentation nutritionnelle, traitement anti-reflux gastro-œsophagien, contre la constipation, l'aérocolie, la stase stercorale.

Techniques chirurgicales

• **Chirurgie de l'obliquité pelvienne.** Comme avec le corset Garchois, le but de la chirurgie est d'obtenir une vertèbre pelvienne la plus équilibrée suivant sa propre morphologie établie avec la mesure de l'angle d'incidence pelvienne qui dicte aux étages sus- (lordose, pente sacrée) et sous-pelviens (version pelvienne) leur valeur physiologiques avec ± 1 écart-type ; au-delà de ces limites, le principe biomécanique d'économie articulaire, musculaire et énergétique n'est plus respecté [5, 19, 20, 32, 43].

Il existe un pattern de déformation plus fréquent : subluxation tête fémorale gauche, coup de vent vers la droite des cuisses (adduction hanche gauche et abduction hanche droite) et scoliose à convexité gauche, mais l'obliquité pelvienne n'a pas de prédominance.

• **Chirurgie de l'obliquité pelvienne de cause infrapelvienne.** La chirurgie a une place majeure dans la prise en charge du bassin oblique à cause du retentissement fonctionnel de ce dernier. En effet un flessum de(s) hanche(s), à l'origine d'une antéversion pelvienne, évalué cliniquement et/ou par une radio en décubitus latéral effectuée en présence du chirurgien, plus ou moins associé à un abductum a des conséquences sur l'équilibre du tronc sur les têtes fémorales tant pour la tolérance de la position assise ou debout qu'à la marche.

Le très fréquent « coup de vent » latéral (droit) des cuisses est dû à des rétractions associées à une hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies) des adducteurs de hanche (gauche) à l'origine d'un recul de l'hémi-bassin gauche, d'excentration voire de luxation de hanche et des abducteurs de hanche (droit) à l'origine d'une avancée de l'hémi-bassin droit.

Cela rend compte de la déformation 3D de l'obliquité pelvienne et de ses conséquences possibles en rotation sur le rachis déformé ou arthrodésé.

Cependant, ces libérations chirurgicales des parties molles, si elles peuvent être bénéfiques, peuvent aussi être délétères. Il est fréquent de voir des patients garder certaines fonctions de transferts, de déambulation grâce aux rétractions associées à l'hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies) qu'il convient alors de respecter.

C'est à ce niveau qu'intervient toute l'importance de la rééducation (posture, étirements des muscles en cause) et surtout de la toxine botulique encadrée non seulement par de la rééducation mais aussi avec des orthèses de posture faites sur moulage. Cela souligne l'importance de la collaboration étroite et des liens de confiance existants entre chirurgien, médecin de rééducation et orthoprothésiste.

• **Chirurgie de l'obliquité pelvienne de cause suprapelvienne.** La réductibilité de cette obliquité peut être appréciée par des radios : frontale, sagittale, traction axiale avec ouverture de la concavité. Si l'origine suprapelvienne principale est l'évolutivité de la déformation rachidienne, la libération du ligament ilio-lombaire et des muscles sacro et ilio-lombaires rétractés est indiquée pour certains auteurs [29], ainsi que la réalisation en per-opératoire d'une traction asymétrique d'ouverture de la concavité.

• **Extension de l'instrumentation au bassin.** La fixation pelvienne est réalisée de deux manières : soit les tiges ilio-sacrées sont fixées aux tiges rachidiennes (Cotrel-Dubousset ; la correction du bassin se fait grâce à l'instrumentation en traction asymétrique) (Figure 20-3), soit la tige rachidienne et iliaque est en continuité (*Luque Galveston unit rod* ; la correction du bassin se fait par manœuvres externes en per-opératoire) (Figure 20-4). Cette extension instrumentale au bassin est conditionnée au statut fonctionnel, c'est-à-dire à la possibilité qu'ont les muscles pelviens (fessiers et pelvi-trochantériens) d'assurer la stabilité de la vertèbre pelvienne lors de la position assise. Si tel n'est pas le cas, l'extension de l'instrumentation au bassin est indispensable dans les cas où le patient est non marchant. Il est rare de voir cette extension instrumentale au pelvis lorsque le patient est encore marchant.

• **À quel moment traiter la pathologie de hanche : avant ou après l'arthrodèse rachidienne ?** Excepté le cas où il existe une hanche en extension avec un bassin en rétroversion et une cyphose lombaire [29], une hanche à l'origine de tout ou partie d'une obliquité pelvienne d'origine infra et/ou suprapelvienne devra être traitée après l'arthrodèse du rachis afin d'avoir un tronc équilibré. Le traitement de la hanche dans une obliquité pelvienne d'origine suprapelvienne n'a pas montré la preuve de son efficacité dans le contrôle de l'évolutivité de la déformation neuro-orthopédique du rachis [29]. Senaran et coll. confirment le rôle d'une hanche luxée dans l'obliquité pelvienne mais sans influence sur l'évolutivité de la scoliose (Figure 20-5).

• **Chirurgie rachidienne en 1 temps (postérieur) versus 2 temps (antérieur et postérieur).** L'indication chirurgicale d'un temps antérieur est basée sur la raideur et les grandes courbures (discectomie pour favoriser la correction angulaire lors de l'abord postérieur) ainsi que pour des déformations survenant dans un contexte de fort potentiel évolutif de croissance rachidienne : discectomie et épiphysiodèse antérieure pour éviter l'effet vilebrequin si un redressement par arthrodèse postérieur isolé était réalisé, situation très fréquente (*voir* plus haut « Puberté précoce, puberté retardée »). Deux temps opératoires semblent favoriser les complications [42].

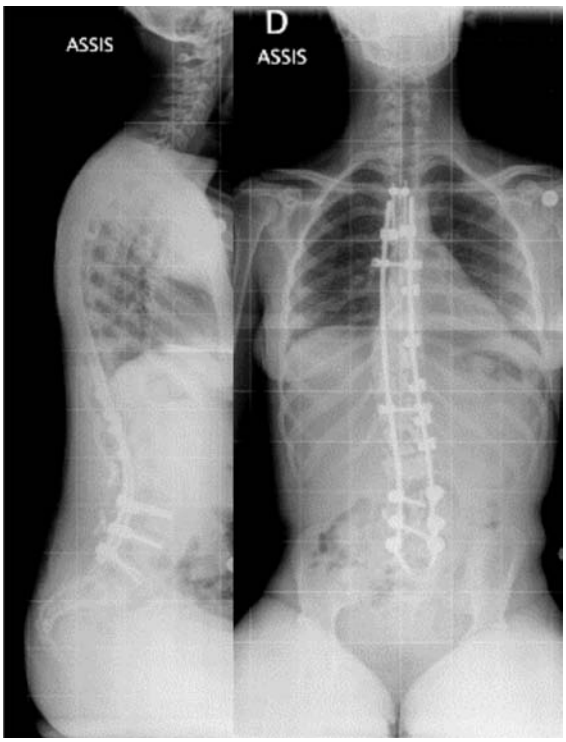


FIGURE 20-3. – Arthrodèse pelvi-rachidienne selon l'instrumentation de Cotrel-Dubousset (CD).

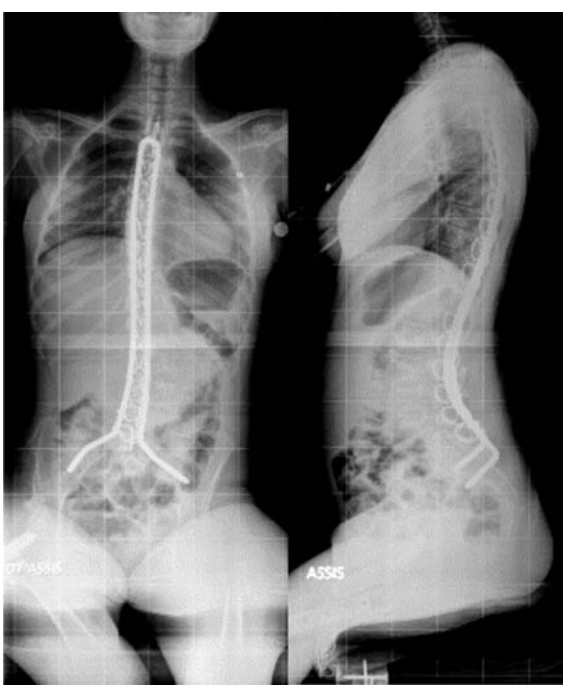


FIGURE 20-4. – Arthrodèse pelvi-rachidienne selon l'instrumentation de Luque-Galveston.

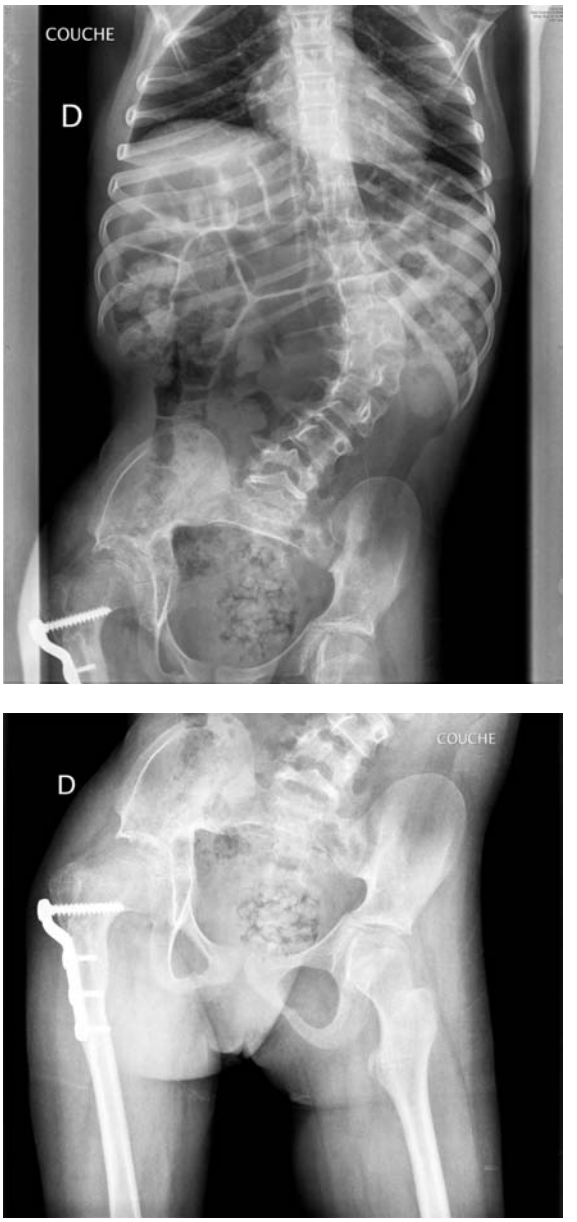


FIGURE 20-5. – Paralysie cérébrale avec scoliose, bassin oblique et « coup de vent » vers la gauche des cuisses sur le bassin : hanche droite en adduction et rotation interne, hanche gauche en abduction et rotation externe. Malgré une chirurgie de hanche droite, l'obliquité du bassin a un rôle majeur dans la globalité de la déformation.

• **Phénomène du vilebrequin ou «*crankshaft phenomenon*»** [11]. Il est dû à la dissymétrie de croissance entre l'absence de croissance postérieure due à l'arthrodèse postérieure et la croissance persistante au niveau des corps vertébraux, d'autant plus que la rotation axiale de la vertèbre apicale est supérieure à 10°, que l'angle de Cobb est supérieur à 20° et qu'il existe un fort potentiel évolutif résiduel de croissance rachidienne. Cliniquement cela se traduit par une augmentation de l'angle de Cobb, de la rotation apicale, de la gibbosité, de la déviation de l'axe occipito-rachidien du côté de la convexité, une récidive de l'obliquité pelvienne dans sa composante suprapelvienne ; et ce d'autant plus que le sujet est jeune avec une scoliose à grand rayon de courbure.

PRISE EN CHARGE POSTOPÉRATOIRE

La collaboration pluridisciplinaire – réanimation, respiratoire, gestion de l'antalgie difficile en cas de troubles des fonctions supérieures, reprise du transit intestinal – est de mise notamment en termes de rééducation : nursing, prévention d'escarre, installations, rééducation respiratoire, mobilisations des membres, massage abdominal, transferts, station assise, marche, éducation des parents à la nouvelle morphologie des enfants notamment lors des transferts, massage et étirements doux des muscles cervicaux et occipitaux, adaptations de leur lieu de vie à la nouvelle physiologie notamment l'installation dans le fauteuil roulant, sa conduite ; l'aide d'un ergothérapeute peut être nécessaire.

Le séjour en chirurgie est de l'ordre de 2 semaines (selon les cas) avec un retour à domicile ou en centre de rééducation sans mise en place de corset avec une surveillance clinique et radiologique à 6 semaines, 6 mois et 1 an.

QUALITÉ DE VIE

A-t-on rendu service au malade et à son entourage ? Les bénéfices sont-ils réels ? Les objectifs ont-ils été remplis ?

Pour répondre il faut citer une revue de la littérature [35] : l'arthrodèse rachidienne de la scoliose neurologique dans la paralysie cérébrale améliore significativement la qualité de vie des patients et cette indication obtient le grade C en force des recommandations en médecine factuelle correspondant à un niveau de preuve 3,4 soit un faible niveau de preuve scientifique.

Les échelles d'évaluation fonctionnelle (par exemple *The spinal alignment and range of motion measure*, SAROMM) ont aussi leur importance dans l'évaluation thérapeutique.

Maladies neuromusculaires

Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

La scoliose ou la cyphoscoliose avec bassin oblique est l'évolution naturelle de la DMD avec une aggravation corrélée à la perte de la marche et à la croissance. Pour certains, un corset Garchois mis en place dès l'apparition clinique de la scoliose permet d'une part une station assise corrigée, confortable et favorable à la ventilation et d'autre part d'attendre dans de bonnes conditions biomécaniques la chirurgie. L'arthrodèse pelvi-rachidienne est le traitement de référence réalisée avant que l'atteinte cardiaque ne devienne une contre-indication. Même si on peut constater quelquefois l'absence de scoliose chez certains patients DMD (sans explication connue), la scoliose reste une complication majeure.

La mise en place d'une corticothérapie a modifié l'évolution naturelle de cette pathologie : retard de la perte de la marche et de l'apparition de la scoliose, qui serait moins sévère avec une chirurgie rachidienne plus tardive ; et ce d'autant plus que le traitement cardiaque précoce et préventif contribue également à cette évolution favorable [1,

8, 30, 31, 49]. L'arthrodèse rachidienne améliore la qualité de vie et l'état fonctionnel des patients et de leur famille même s'il manque des essais cliniques contrôlés et randomisés suivant les critères de l'*evidence based medicine* selon une Cochrane database [8]. Se posent également des questions quant à l'évolution de la scoliose avec l'avancée en âge, à la prolongation d'une corticothérapie au long cours et aux conditions cardio-respiratoires si une arthrodèse devait avoir lieu.

Amyotrophies spinales

Le type I ou maladie de Werdnig-Hoffman est la plus sévère et la prise en charge neuro-orthopédique est très rarement de mise face à la gravité de l'atteinte respiratoire et au pronostic rapidement fatal. Tout au plus un confort d'installation en position assise est mis en place pour compenser l'effondrement du tronc et la chute de la tête. Cependant cette installation est rarement tolérée par l'enfant.

Le type II ou maladie de Kugelberg-Welander nécessite une prise en charge neuro-orthopédique indispensable précocement devant l'apparition quasi-constante d'une scoliose sévère avec effondrement du tronc et d'un bassin oblique [16] (Figure 20-6).

Le corset Garchois est la règle car il corrige la déformation pelvi-rachidienne, respecte la croissance pulmonaire,

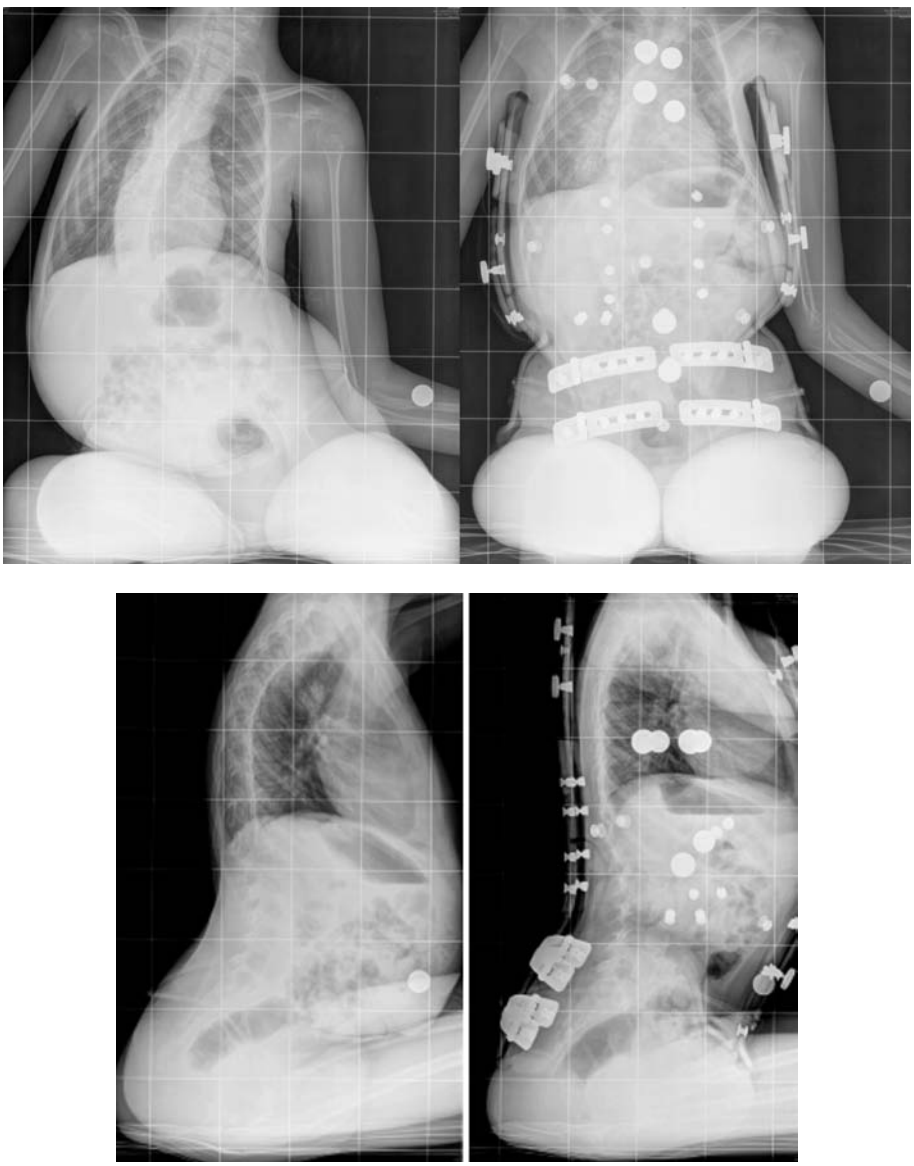


FIGURE 20-6. – Amyotrophie spinale de type 2. Scoliose avec bassin oblique sans (Cobb 75°) et avec (Cobb 30°) corset Garchois ; pas de déviation de l'axe occipito-rachidien, bassin équilibré, meilleur équilibre sagittal (restauration de courbures plus harmonieuse avec un bassin moins antéversé).

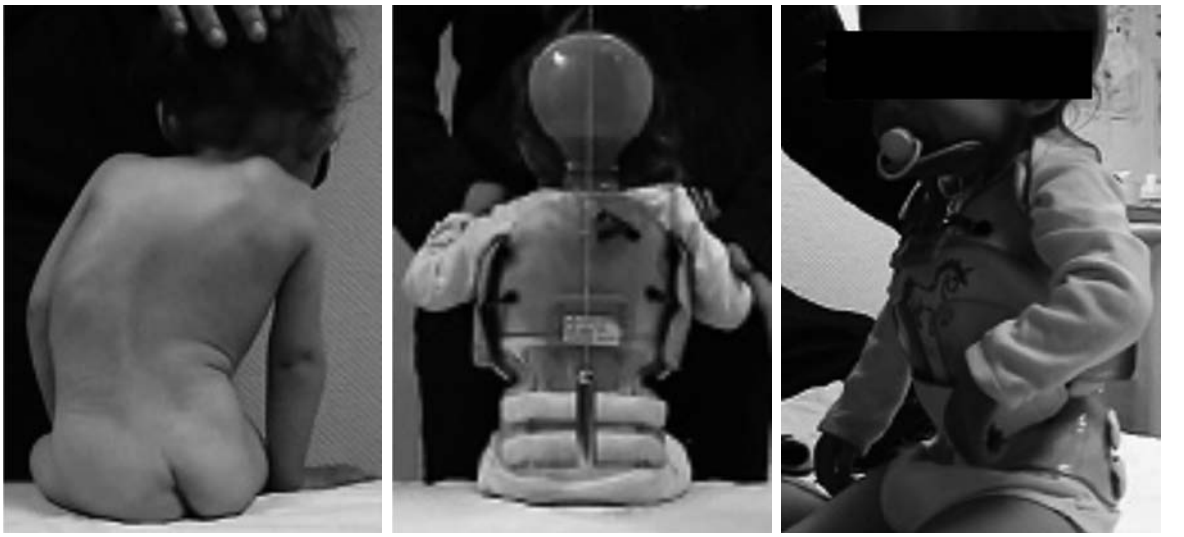


FIGURE 20-7. – Amyotrophie spinale de type 2 : scoliose avec bassin oblique sans corset Garchois (bassin oblique, scoliose et déviation de l'axe occipito-rachidien vers la droite) et avec corset Garchois (tronc équilibré).

thoracique et la ventilation, et enfin permet une kinésithérapie respiratoire sans enlever le corset (Figure 20-7).

La présence d'une trachéotomie est également compatible avec ce type de corset. Très souvent la déformation pelvi-rachidienne est évolutive et nécessite une prise en charge chirurgicale d'autant plus délicate face à l'altération de la fonction respiratoire. Avant d'envisager l'arthrodèse pelvi-rachidienne postérieure avec greffe à la puberté, idéalement à 13 ans AO pour les filles et 15 ans AO pour les garçons, un traitement chirurgical précoce est très souvent nécessaire. Il s'agit de tiges de distraction costale ou vertébrale sans greffe nécessitant des interventions itératives périodiques de remise en tension de l'instrumentation afin d'accompagner la croissance rachidienne pouvant aboutir à une « pseudo-arthrodèse fibreuse » qui ne dispense pas de l'arthrodèse avec greffe. Une technique elle aussi basée à partir d'une distraction progressive par tiges sous-cutanées dynamiques, c'est-à-dire avec allongement magnétique sans interventions itératives, est en cours d'évaluation en France. Lorsqu'arrive le moment de l'arthrodèse avec greffe, la réalisation d'un temps antérieur est délicate à cause de l'atteinte possible du diaphragme ; c'est pourquoi un seul temps postérieur est le plus souvent de mise. Il faut souligner le rôle fondamental de la prise en charge pluridisciplinaire (réanimateur, pneumologue) dans le traitement chirurgical tant en pré-, per- et postopératoire (ventilation non invasive, trachéotomie préchirurgie).

Le type III est rarement à l'origine de scoliose neurogène ; quoi qu'il en soit, le traitement est orthopédique et très rarement chirurgical.

Autres maladies neuromusculaires

La dystrophie musculaire de Becker et autres *limb girdle muscular dystrophy* (sarcoglycanopathies, calpaïnopathie, myopathie des ceintures comme Emery-Dreifuss, Erb, fascio-scapulo-humérale de Landouzy-Déjerine, etc.) peuvent avoir, mais de façon plus rare, une atteinte rachidienne non seulement à type de scoliose mais également avec une grande lordose de l'ensemble du rachis à type d'équilibration pour compenser le déficit moteur.

Les dystrophies musculaires congénitales (par exemple le déficit en mérosine) peuvent être à révélation néo-natales et avoir une atteinte conjointe du système nerveux central. Le principe de la prise en charge neuro-orthopédiques de ces déformations rachidiennes reste le même.

Les myopathies congénitales (*central cores* : némaline, myotubulaire, centronucléaire) peuvent de façon moins fréquente présenter une déformation rachidienne. La myopathie à multi-minicores (déficit en sélénoprotéine) provoque une scoliose avec un *rigid spine* d'évolution lente.

Dans ces maladies neuromusculaires, le principe de la prise en charge neuro-orthopédique est basé sur l'évolutivité de la maladie et l'existence ou non de la marche et la perspective de sa perte. Si le traitement orthopédique permet de garder le statut fonctionnel des enfants, l'arthrodèse sera soit pelvi-rachidienne si l'enfant est non marchant soit la plus courte possible sans prise pelvienne si la marche est encore possible.

Poliomyélite

L'éradication de cette maladie a été décrétée en 2000. En France, il s'agit de séquelles neuro-orthopédiques secondaires évolutives à l'âge adulte ou de populations émigrées. Il s'agit de déficit moteur asymétrique des membres inférieurs plus ou moins étendu au tronc, aux intercostaux et aux abdominaux dans un contexte de rachis en croissance avec un bassin oblique de cause haute et/ou basse : déficit asymétrique, luxation de hanche, rétractions, inégalité des membres inférieurs. Cependant le caractère non évolutif des déficits ne rend pas nécessairement obligatoire la chirurgie d'autant plus qu'elle peut

remettre en cause l'autonomie. La chirurgie est donc réservée aux courbures évolutives.

Déformation neuro-orthopédique d'origine centrale

Paralysie cérébrale et polyhandicap

Si l'atteinte neurologique (lésion primaire) n'est pas évolutive, les conséquences neuro-orthopédiques le sont, à type de lésions secondaires (rétractions, déformations osseuses et des bras de levier) et tertiaires (compensations). Il s'agit plus souvent de tétraparésie spastique que de diplégie ou d'hémiplégie spastique.

La déformation pelvi-rachidienne se caractérise par une scoliose associée à un déséquilibre sagittal du rachis (cyphoscoliose, plus rarement lordose) mais également à une asymétrie de l'atteinte et une hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies) ce qui favorise d'autant plus les rétractions des parties molles et des articulations. L'ensemble concourt à un traitement orthopédique plus délicat, plus contraignant ; dans ce contexte la chirurgie est plus difficile, avec un taux de complications supérieur à celui rencontré dans les maladies neuromusculaires. Ces éléments cliniques sont accentués par l'existence d'un polyhandicap en raison des atteintes non seulement motrices mais également sensorielles, notamment au niveau des fonctions supérieures.

La qualité et le confort de l'installation sont fondamentaux mais l'évolutivité des déformations est liée à la durée de la croissance (voir la loi d'évolutivité de la scoliose de Duval-Beaupère) et non à la valeur quantitative de celle-ci. Ainsi une puberté précoce est très souvent constatée, d'origine surrénalienne, dès l'âge de 8 ans et prolongée après 18 ans (*voir* plus haut).

La précocité de la prise en charge porte sur l'installation membres inférieurs-pelvis-rachis-tête (corset siège avec ou sans têtière, matelas de posture nocturne), les orthèses afin de prévenir les rétractions (équins, flexum hanches et genoux, antéversion pelvienne, obliquité pelvienne), les mobilisations passives avec étirements, postures manuelles et sur table avec sangles (ilio-psoas, rectus femoris, carré des lombes). Les injections de toxine botulique (carré des lombes, oblique externe) ont leur place dans la prise en charge de l'obliquité pelvienne et de l'installation. Le corset Garchois va freiner la vitesse d'aggravation et infléchir l'évolutivité de la déformation afin de programmer l'arthrodèse dans de bonnes conditions. La décision d'une chirurgie est collégiale et basée sur l'importance de la déformation, son potentiel évolutif et la dégradation de la qualité de vie : altération de l'état général, douleur, trouble de la déglutition majoré, perte progressive de la station assise, altération de la fonction respiratoire. De plus il faut répondre à la question de savoir à quel moment, avant ou après arthrodèse, il faut traiter une déformation coxo-fémorale (*voir* plus haut).

Ataxie spino-cérébelleuse ou maladie de Friedreich

La conjonction d'une atteinte du faisceau spino-cérébelleux, des cordons postérieurs et de la voie pyramidale provoque une ataxie, un syndrome cérébelleux statique et cinétique avec une dysarthrie, un syndrome radiculocordonal postérieur (aréflexie) et un syndrome pyramidal (Babinski constant mais peu de déficit moteur) ; le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque. La scoliose est quasi constante et peut être rapidement évolutive notamment lors de la croissance. Le traitement par corset est peu toléré, peu efficace, et la chirurgie est la règle si l'atteinte cardiaque le permet. À noter l'absence de monitoring des PES en peropératoire.

Syringomyélie

Une hématomyélie traumatique, des lésions ischémiques, méningées inflammatoires chroniques (tuberculeuses), traumatiques (atteintes sus-jacentes lors de paraplégie), des tumeurs médullaires (épendymome, gliome), une pathologie du filum terminale responsable de moelle attachée et malformations d'Arnold Chiari peuvent s'accompagner d'une scoliose thoracique supérieure gauche avec une cavité syringomyélique dans 20 à 25 p. 100 des cas selon Tokunaga et coll. [40]. Il convient de traiter d'abord la cause de la syringomyélie avant la scoliose étant donné le risque médullaire de décompression. Le traitement orthopédique par corset de Milwaukee est inefficace, la scoliose étant trop haute ; le traitement est chirurgical et risqué (période de traction par halo crânien préopératoire).

Syndrome de Rett

La déformation scoliotique associe également un bassin oblique, un effondrement en cyphose avec une évolutivité sévère où le traitement est chirurgical avec une arthrodèse pelvi-rachidienne afin de conserver une position assise fonctionnelle.

Déformation neuro-orthopédique d'origine mixte, centrale et périphérique

Lésions médullaires

Les traumatismes médullaires responsables de paraplégie ou de tétraplégie provoquent des cyphoscolioses par plusieurs mécanismes plus ou moins intriqués : instabilité chronique, paralysie des muscles paravertébraux, épiphysiodèse asymétrique et laminectomie. Le traitement du rachis est chirurgical par ostéosynthèse et arthrodèse. En effet, l'évolutivité des déformations pelvi-rachidiennes est d'autant plus péjorative à cause de l'asymétrie des atteintes, de la spasticité et des rétractions à l'origine de bassin oblique de causes sus et/ou sous-pelviennes et des troubles de la sensibilité (risque d'escarres avec le port des appareillages). C'est pourquoi il faut souligner l'importance du traitement orthopédique associé (rôle de la toxine botulique) pour préparer au mieux la chirurgie rachidienne.

Des arthropathies neuropathiques du rachis (maladie de Charcot du rachis) peuvent survenir et réalisent des destructions d'un ou des corps vertébraux à l'origine de dislocation(s).

Myéloméningocèles

Les déformations (scoliose, hyperlordose, flexum des hanches) sont la règle de survenue très précoce et toujours

d'évolution péjorative étant donné la durée du potentiel de croissance. Et cela d'autant plus que les malformations et lésions associées peuvent être nombreuses : hémivertèbres, diastématomyélie, syringomyélie, paraplégies spastiques, bassin oblique, trouble de la sensibilité notamment en regard de la cicatrice au niveau de la zone de fermeture de la myéloméningocèle à la naissance. La chirurgie précoce par arthrodèse est la règle.

Arthrogrypose, syndrome arthrogryposique, amyoplasie

Dans ces atteintes congénitales et non évolutives, l'association scoliose non malformative, hyperlordose, bassin oblique et flexum de hanches est classique, mais elle se caractérise par une adaptation et une compensation au déficit de la mobilité et aux rétractions des membres supérieurs, notamment de la ceinture scapulaire, et par une évolution enraidissante. Une chirurgie rachidienne peut limiter les mécanismes de compensation et faire perdre de l'autonomie à ces enfants. L'évolution enraidissante de ces déformations rachidiennes permet d'espérer un équilibre rachidien acceptable lors de l'avancée en âge [50].

Encéphalopathies chroniques et progressives

Il s'agit le plus souvent de maladies métaboliques de surcharge où le déficit enzymatique affecte, entre autres, le métabolisme du lysosome (mucopolysaccharidoses ou MPS, glycoprotéinoses, sphingolipidoses), de la mitochondrie (déficit de la chaîne respiratoire, dont le syndrome de Leigh), les aminoacidopathies (homocystinurie). L'atteinte est spécifique au système ostéoarticulaire mais également à l'atteinte des systèmes nerveux central et périphérique avec des déformations neuro-orthopédiques conjointes. De façon chronologique, il faudra lutter contre les déformations des membres inférieurs à l'origine de bassin oblique de cause basse. Le corset siège permet une station assise adaptée luttant contre la cyphose. La verticalisation et la marche si possible luttent contre les rétractions et la déformation du rachis. Dans les MPS de type IV (maladie de Morquio) et VI (maladie de Maroteaux-Lamy), on retrouve des lésions spécifiques :

– d'une part une vertèbre L1 en rostre à l'origine d'une instabilité, d'une cyphose thoraco-lombaire localisée qui évolue vers une compression médullaire nécessite une arthrodèse localisée pouvant malgré tout avec le temps conduire à une nouvelle compression médullaire (notamment dans les MPS de type II ou maladie de Hunter, de type IV ou maladie de Morquio) par instabilité au-dessus ou sous l'arthrodèse (Figure 20-8) ;

– d'autre part une instabilité occipito-rachidienne avec agénésie ou hypoplasie de l'odontoïde (exposant à une compression bulbaire). Dans ce dernier cas, une arthrodèse cervico-occipitale avec ou sans décompression du trou occipital et de l'arc postérieur de l'atlas est réalisée précocement.

Les déformations classiques en cyphoscoliose avec bassin oblique accompagnent les atteintes nerveuses périphériques et/ou centrales où la prise en charge ne diffère pas de celle rencontrée précédemment si ce n'est en termes d'objectif fonctionnel afin d'empêcher l'aggravation des déformations et son retentissement dans la qualité de vie, tout en sachant le caractère évolutif des lésions.

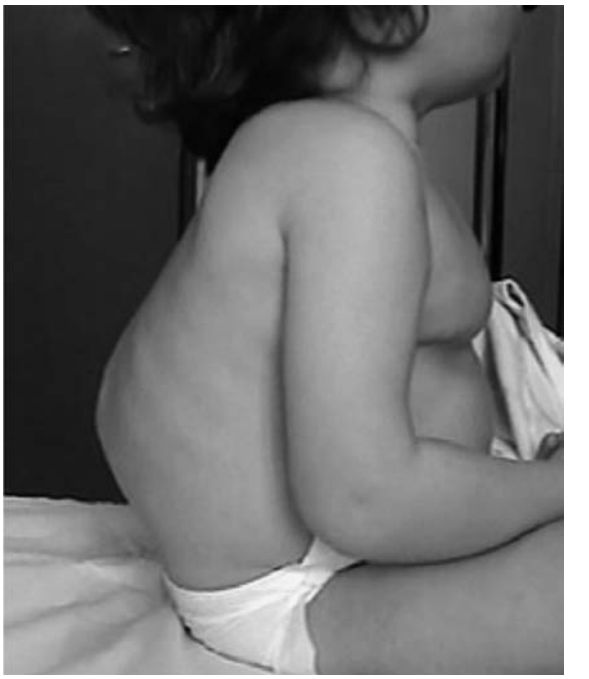


FIGURE 20-8. – Mucopolysaccharidose type II (maladie de Hunter) : cyphose thoraco-lombaire.

PRISE EN CHARGE NEURO-ORTHOPÉDIQUE DES MEMBRES

Elle ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge fonctionnelle globale.

L'objectif est d'optimiser les capacités fonctionnelles et l'autonomie de l'enfant, de lui permettre d'atteindre la fin de sa croissance en ayant acquis le plus de capacités et en ayant limité les déformations orthopédiques. Elle prend en charge un enfant et non une somme d'articulations.

Les objectifs sont différents selon la pathologie en cause. Un enfant porteur d'une maladie évolutive, qu'elle soit d'origine neurologique centrale (maladie de surcharge) ou périphérique (maladie neuromusculaire), peut présenter des déformations orthopédiques similaires à celles d'un enfant porteur de séquelles de paralysie cérébrale. Un enfant présentant des capacités de déambulation peut avoir des déformations similaires à celle d'un enfant qui ne pourra jamais acquérir la marche ou qui l'a perdue. Cependant, le profil évolutif des pathologies n'est pas le même et les indications thérapeutiques doivent être adaptées aux différents pronostics fonctionnels et vitaux ce qui impose un diagnostic le

plus précis possible et une étroite collaboration entre les pédiatres, médecins MPR et chirurgiens orthopédiques ou neurochirurgiens.

Nos moyens d'action sont néanmoins les mêmes : kinésithérapie, appareillage, ergothérapie, traitement médical ou chirurgical d'une spasticité, chirurgie d'allongement et/ou de transfert musculo-tendineux, de repositionnement articulaire essentiellement au niveau des hanches.

L'acquisition de la marche ou la préservation de celle-ci est souvent l'objectif dominant. De ce fait la prise en charge des membres supérieurs est trop souvent négligée ou prise en compte tardivement ou par défaut ou par dépit. Devant les résultats de la prise en charge neuro-orthopédique globale des membres inférieurs, il existe la même et légitime demande pour le membre supérieur. La conjonction des injections de toxine botulique aux membres supérieurs accompagnées d'une rééducation adaptée (ergothérapie surtout) apporte des résultats très satisfaisants, d'autant plus que la fonction des membres supérieurs est essentielle pour l'autonomie dans les activités de vie quotidienne (AVQ).

La prise en charge des membres est intimement liée à la prise en charge du rachis et toute indication thérapeutique au niveau du rachis, qu'elle soit chirurgicale ou orthopédique, doit s'inscrire dans un bilan global des capacités fonctionnelles de l'enfant mais aussi de son bilan orthopédique, particulièrement au niveau du bassin.

Paralysie cérébrale

Nous y associerons toutes les conséquences (lésions primaires) de pathologie neurologique non évolutive qui auront des séquelles neuro-orthopédiques évolutives à type de lésions secondaires (rétractions musculo-tendineuses et articulaires, déformations osseuses avec anomalies des bras de levier osseux) et de lésions tertiaires (compensation).

La prise en charge a pour objectif d'accompagner l'enfant vers une autonomie optimale compte tenu de l'étendue de ces trois types de lésions.

L'acquisition de la marche est l'objectif prioritaire, néanmoins il est parfois illusoire et dans ce cas il faut rapidement prendre en compte les aptitudes des membres supérieurs qui permettront de prendre appui sur un cadre de marche ou de propulser un fauteuil roulant manuel ou dans les cas plus sévères conduire avec dextérité un fauteuil électrique.

La prise en charge ne se conçoit qu'accompagnée de bilans précoces, répétés et pluridisciplinaires. Le neuropédiatre, responsable du diagnostic, confie précocement l'enfant au médecin de rééducation qui évalue l'évolution motrice de l'enfant et coordonne les différents moyens d'action. En cas d'apparition de déformations il sollicite l'avis du chirurgien afin que ce dernier ait lui aussi une notion d'évolutivité des déformations en cas d'indication chirurgicale éventuelle.

Toute prise en charge repose sur un bilan. Ce bilan est global, c'est-à-dire fonctionnel, orthopédique mais se situe au sein d'une appréhension holistique : cognitive, sensorielle, sociale et affective.

Bilan fonctionnel

Il repose sur l'évaluation des capacités d'autonomie de l'enfant comparées à celles d'un enfant du même âge puis comparées à lui-même, d'où la nécessité de bilans itératifs, selon des items standardisés si possible validés par des échelles d'évaluation.

Il est donc fondamental de connaître les différentes étapes du développement psychomoteur de l'enfant avec les étapes clés des acquisitions du tonus postural : tenue de tête à 3 mois, retournements à 6 mois, station assise stable à 8 mois, passage debout à 10-12 mois et marche à 18 mois au plus tard ; mais également les étapes de la préhension qui, de réflexe avec le grasping à la naissance, devient au contact à 4 mois et volontaire à 5 mois où l'enfant va chercher un objet situé à sa portée dans son champ visuel ; la prise est d'abord cubitale, puis en râteau, puis digito-palmaire, pour devenir fine termino-terminale à 12 mois. Vers 8 mois, l'enfant passe un objet d'une main dans l'autre. La connaissance de ces différentes étapes est fondamentale ; en effet, elle est nécessaire pour le bilan mais constitue également la base des exercices qui vont être sollicités, affinés lors de la rééducation.

C'est pourquoi des échelles d'évaluation ont été créées, comme par exemple : *Gross motor function classification system* (GMFCS), échelle fonctionnelle utilisée dans la paralysie cérébrale [1] et traduite par l'Évaluation motrice fonctionnelle globale (EMFG) [2]. Cette EMFG, validée en français, est utilisée dans tous les protocoles thérapeutiques médicamenteux et chirurgicaux pour évaluer le bénéfice fonctionnel. Elle évalue sur 88 items répartis sur 5 rubriques les capacités fonctionnelles de l'enfant selon 4 niveaux de performance selon que l'enfant ne fait pas du tout, partiellement, presque totalement ou parfaitement l'item concerné. Elle est très fiable pour la locomotion mais évalue peu la fonction des membres supérieurs qui pourra être mesurée par la MIF Mômes [7]. On utilise aussi le *Physician rating scale* des membres supérieurs notamment avant injection de toxine botulique, mais également la QUEST (*Quality of upper extremity skills test*), la *Melbourne unilateral upper limb assessment* et la SHUE (*Shriners hospital for children upper extremity*) bientôt validée en français. La qualité de vie est évaluée par une échelle générique (vécu et santé perçus de l'adolescent, VSP-A, validée chez l'enfant, l'adolescent et les parents). Ainsi les bénéfices peuvent être évalués avant et après traitement afin de répondre à la question : a-t-on rendu service au patient ? Viehweger et coll. ont d'ailleurs utilisé cette démarche dans la paralysie cérébrale [46, 47].

Concernant la marche, le score de Gillette et le GGI (*Gillette gait index* calculé à partir de l'analyse quantifiée de la marche ou AQM) sont utilisés en association avec d'autres comme celles de Roddha [38] et de Graham [18].

Bilan neuro-orthopédique

Il est totalement complémentaire afin de déterminer l'existence de déformations, leur caractère fixé ou non ; il est systématiquement couplé à la recherche et à la quantification d'une spasticité éventuellement associée.

Il est standardisé et ses résultats sont reportés sur une fiche qui évalue à la fois les amplitudes articulaires et la spasticité. La fiche d'examen donne également les consignes de mesure notamment le positionnement global de l'enfant pour chaque mesure concernée [45].

MEMBRES INFÉRIEURS

Au niveau des hanches, on recherche une limitation d'amplitude de l'extension ou de l'abduction mais également des rotations. L'examen se fait en général en bout de table permettant de positionner le bassin en position d'extension maximale et limiter la compensation par la lordose. On note non seulement les amplitudes de chaque côté mais également la notion de bassin oblique et son caractère réductible ou non qui retentit défavorablement sur le rachis et pèse dans l'indication chirurgicale éventuelle.

Au niveau des genoux, la déformation est le plus souvent en flexion et la mesure de l'extension se fait à la fois genou tendu pour évaluer un flexum fixé mais également genou et hanche fléchis pour évaluer le degré de rétraction/spasticité des ischio-jambiers. Il est également important de noter la limitation éventuelle de l'extension liée à une rétraction/spasticité du droit fémoral.

Au niveau de la tibio-tarsienne, l'analyse de la flexion dorsale se fait à la fois genou en extension et en flexion pour faire la part de la composante liée aux gastrocnémiens et au soléaire. La déviation dans le plan frontal en varus ou valgus est également notée.

Au niveau des pieds, on note la déviation de l'avant pied, le plus souvent en adductus, et on évalue la part liée aux prédominances musculaires : tibial antérieur, tibial postérieur, long extenseur des orteils, long fibulaire. On note également la position dans le plan horizontal en supination ou pronation de l'avant-pied en décharge et son retentissement sur l'arrière-pied.

On note également sur la fiche l'angle d'antéversion fémorale et l'angle cuisse-pied qui évalue la torsion tibiale.

Toutes ces données sont analysées en référence aux résultats de l'AQM et éventuellement de l'EMG dynamique pour mieux déterminer les indications thérapeutiques.

La combinaison de toutes ces données permet de définir les différents types de marche habituellement décrits chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale : équin vrai (*true equinus*), équin recurvatum (*jump gait*), équin apparent (*apparent equinus*), triple flexion (*crouch gait*), marche asymétrique, auxquels on peut rajouter la marche en ciseaux [18, 38].

Ce bilan va déterminer les groupes musculaires pouvant relever d'injections de toxine botulinique ou le type d'intervention chirurgicale à pratiquer.

MEMBRES SUPÉRIEURS

Le bilan est plus rarement codifié ; s'il est le plus souvent normal en cas de diplégie type Little, il est bien évidemment asymétrique dans les hémiplégies et perturbé dans les diplégies sévères et a fortiori dans les tétraplégies. Là encore il importe de faire la part de la mobilité articulaire stricte et des amplitudes fonctionnelles qui sont souvent limitées par la spasticité mais également les syncinésies et l'apraxie.

Au niveau des épaules, il importe de mesurer les amplitudes dans les six secteurs flexion/extension, abduction/adduction, rotation externe/interne mais également l'adduction horizontale. Les mesures se font en passif et en actif.

Au niveau du coude, la mesure de la flexion et de l'extension se fait en passif et actif mais également en pronation et supination, coude au corps ou épaule en flexion.

Au niveau du poignet, la déformation est le plus souvent en flexion mais parfois aussi en extension ; chez les dystoniques, l'inclinaison ulnaire est fréquente.

Au niveau de la main, il faut évaluer distinctement la flexion/extension des métacarpo-phalangiennes, des interphalangiennes proximales et distales ainsi que la distance pulpe-paume et pouce-5^{e} doigt en opposition. Cette évaluation se fait en notant la position du poignet et en vérifiant si l'on peut ou non obtenir une extension concomitante du poignet et des articulations métacarpo-phalangiennes et des doigts.

L'utilisation du *Physician rating scale* réalise une excellente synthèse du bilan orthopédique et fonctionnel.

Que ce soit au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, la spasticité quand elle est présente est évaluée selon une échelle validée : échelle de Tardieu et/ou d'Ashworth.

Moyens d'action

Certains, comme la kinésithérapie et l'appareillage, sont communs aux pathologies centrales et périphériques.

KINÉSITHÉRAPIE

Son objectif est multiple :

– faciliter et guider les acquisitions fonctionnelles. Elle s'appuie pour cela sur le bilan fonctionnel, et vise à accompagner l'enfant dans les acquisitions successives des différents niveaux d'évolution motrice (NEM) en luttant contre la mise en place de schémas pathologiques qui vont faciliter l'apparition de déformations orthopédique ou pérenniser des schémas moteurs archaïques. Elle s'attache à consolider les étapes acquises avant de travailler l'acquisition du niveau ultérieur. Elle suppose une parfaite connaissance du développement psychomoteur normal de l'enfant et de ses variantes ;

– lutter contre les déformations articulaires et les rétractions musculaires : elle s'appuie sur les mobilisations actives ou réflexes provoquées et sur des postures courtes et répétées ;

– renforcer les groupes musculaires antagonistes des muscles hypertoniques ou injectés en toxine botulinique ou allongés ;

– renforcer le contrôle moteur sélectif au niveau de certains groupes musculaires qui auront été identifiés par le bilan ;

– entretenir des capacités résiduelles chez un enfant dont la croissance, la prise de poids et l'augmentation des bras de levier à force musculaire constante ne permettent pas de conserver le niveau fonctionnel acquis ;

– lutter contre la douleur : le mauvais positionnement, les rétractions, le manque de mobilité sont pourvoyeurs

de douleurs qui doivent être évaluées et soulagées. Le massage, les manœuvres de décontraction, de relaxation font partie de la prise en charge de la douleur.

Le kinésithérapeute est plus proche de l'enfant et de sa famille que les médecins, il fait partie intégrante de l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge l'enfant. Il doit être informé des thérapeutiques, il est souhaitable qu'il y participe. Il doit communiquer la progression de son travail à l'équipe. Il importe que les objectifs soient partagés afin d'être exposés d'une seule voix à la famille et à l'enfant.

Appareillage

Il permet de réaliser une posture, appareillage passif, ou de faciliter une fonction, appareillage actif. On y adjoint les aides techniques. L'efficacité de l'appareillage dépend de la collaboration et de la disponibilité des orthoprothésistes, des kinésithérapeutes et des médecins prescripteurs. Ces derniers sont responsables de la qualité et de l'adéquation des appareillages avec le patient et sa pathologie.

• **L'appareillage passif.** On distingue les appareillages d'aide au positionnement : corset siège moulé ou verticalisateur qui permettent, quand celle-ci n'est pas acquise par l'enfant, la station assise ou verticale. Ils sont réalisés sur moulage ou sur mesure. Ils ne sont pas totalement passifs car permettent à l'enfant une certaine acquisition de tonus postural. Ils s'adressent aux jeunes enfants. Quand l'enfant grandit, il bénéficie d'une installation dans son fauteuil ou d'une verticalisation dynamique en fauteuil si celle-ci est jugée opportune.

Les orthèses de posture sont essentiellement portées la nuit afin de profiter de la résolution du tonus musculaire pendant le sommeil pour maintenir les articulations en position « fonctionnelle ». Il faut les réaliser sur moulage et ne pas chercher une position trop correctrice qui ne sera pas supportée. Elles doivent pour être efficace être portées au minimum 6 heures.

• **L'appareillage actif.** Il est porté le jour et facilite une fonction ou permet d'en améliorer le déroulement.

Les plus utilisés sont les orthèses suro-pédieuses ou mollet-plantes. Elles ont pour objectif de limiter l'équin et parfois la déviation frontale en varus ou valgus. Elles sont statiques ou articulées. Plus rarement une attelle antitalus est prescrite notamment lorsque le pied s'effondre lors d'une démarche en *crouch gait*, pour compenser un déficit du triceps sural et/ou du quadriceps.

L'appareillage anti-recurvatum du genou est utilisé lors de la présence de spasticité des gastrocnémiens, voire de dystonies. Une association peut être réalisée avec un effet anti-talus.

Le grand appareillage des membres inférieurs (orthèse pelvi-cruro-suro-pédieuse) est rarement utilisé maintenant sauf dans les séquelles neuro-orthopédiques d'atteintes neurologiques périphériques seules ou mixtes (paraplégie par myéloméningocèle, tumeurs médullaires).

L'appareillage des membres supérieurs comprend des orthèses d'ouverture de première commissure ou des orthèses de positionnement du poignet et de la main notamment après chirurgie ou injections de toxine botulinique.

• **L'appareillage postopératoire.** Il peut être soit passif avec pour objectif le maintien d'un gain d'amplitude obtenu chirurgicalement (il est mis en place en post opératoire immédiat, il est alors permanent, puis uniquement nocturne) soit actif pour faciliter la reprise de la locomotion.

• **Les bottes plâtrées.** Elles ont pour objectif de réduire un équin fixé. Certains les utilisent également pour lutter contre un équin dynamique. Leur efficacité a même été comparée par certains auteurs à celle des injections de toxine botulique avec un résultat parfois meilleur au niveau du gain articulaire mais une moins bonne acceptation du traitement. Elles supposent une réalisation minutieuse par un personnel habitué à la réalisation d'appareils plâtrés circulaires et nécessitent une surveillance rigoureuse. Elles peuvent être réalisées en résine et sont de ce fait plus légères et plus résistantes à l'eau. Le plus souvent une série de trois bottes, à une dizaine de jours d'intervalle avec correction progressive de l'équin est réalisée. Elles sont utilisées par certaines équipes en complément des injections de toxine botulique, mais le plus souvent elles sont indiquées en cas d'équin fixé, ce qui ne constitue pas une bonne indication de toxine, chez un enfant trop jeune pour la chirurgie.

• **Les chaussures orthopédiques.** Elles sont diversement prescrites selon les équipes. Elles sont parfois l'unique moyen de chausser un pied paralytique, large, court, même chez un enfant non marchant, ou un pied déformé par la marche en équin avec élargissement de l'avant pied, douloureux par hyper appuis. Leur objectif doit être rigoureusement évalué avant leur prescription, en effet, elles habillent plus qu'elles ne corrigent une déformation dynamique du pied à la marche et dans tous les cas alourdissent le segment distal. Elles ne doivent en aucun être prescrites au seul prétexte d'usure trop rapide des chaussures du commerce ou du fait d'un équin isolé, qu'elles ne corrigent d'aucune façon. Il est souvent utile d'évaluer la marche avec chaussures du commerce et avec chaussures orthopédiques avant d'effectuer un renouvellement systématique des chaussures orthopédiques.

• **Les aides techniques.** Il s'agit des cadres de marche qui peuvent être antérieurs ou postérieurs selon la démarche de l'enfant. Chez les enfants ou adolescents très déficitaires, ils peuvent avoir un soutien axillaire ou même un maintien par « culotte » lorsque la réaction de redressement n'est pas contrôlée. Ils permettent à des enfants très déficitaires d'avoir cependant un certain degré d'autonomie de déplacement.

• **Les fauteuils roulants.** Ils permettent aux enfants n'ayant pas acquis la marche ou qui sont en train de la perdre d'acquérir ou de conserver une autonomie de déplacement. Leur prescription n'est absolument pas antinomique avec la poursuite d'une marche d'intérieure mais chez un enfant fatigable, la locomotion en fauteuil permet d'obtenir une autonomie plus grande. De même l'attribution d'un fauteuil permettant la scolarisation d'un enfant en maternelle est complémentaire du travail d'amélioration du niveau fonctionnel avec possible acquisition de la marche chez un enfant IMC.

Le fauteuil manuel est réservé aux enfants ayant une bonne utilisation de leurs membres supérieurs et une bonne fonction cardiorespiratoire.

Le fauteuil électrique permet à des enfants ayant peu de capacités fonctionnelles et/ou une mauvaise tenue de tronc ou des capacités d'adaptation à l'effort réduites, d'acquérir ou de conserver une autonomie. Le fauteuil électrique peut être prescrit à partir de deux ans chez un enfant atteint d'amyotrophie spinale infantile ou de dystrophie musculaire congénitale. Il peut être prescrit d'emblée chez un enfant atteint de dystrophie musculaire qui marche encore mais au prix d'une lourde dépense énergétique et sur une faible distance. Le fauteuil électrique permet un multipositionnement et une verticalisation éventuelle.

Prise en charge de la spasticité

Elle est spécifique aux pathologies d'origine centrale et plus particulièrement à la paralysie cérébrale. Cette prise en charge est complexe et pluridisciplinaire, aussi seuls les moyens sont mentionnés sans leur description. Ce qu'il faut retenir est la détermination des objectifs : pourquoi traiter la spasticité ? dans quelles perspectives fonctionnelles ?

Les *traitements antispastiques oraux* sont peu prescrits chez l'enfant du fait de leurs effets secondaires sur la vigilance : les benzodiazépines, le baclofène, le dantrolène sodique, la tizanidine.

La *toxine botulique* ne sera pas décrite. Ce qu'il faut retenir c'est son utilisation focale ou en injections multisites. Avant son utilisation des objectifs doivent être fixés ; la prise en charge paramédicale est obligatoire avant et après injection.

Les *blocs moteurs* et les *neurotomies périphériques* sont peu utilisés en pédiatrie.

L'*infusion intrathécale de baclofène* (pompe) est utilisée notamment dans les polyhandicaps mais également dans le cas de spasticité diffuse aux membres inférieurs chez des sujets marchants.

La *chirurgie des parties molles* ou la *chirurgie multisites* s'adressent aux lésions dites secondaires que sont les rétractions musculaires et les déformations osseuses. Elles ont transformé la prise en charge des patients présentant une paralysie cérébrale. Leur indication est délicate et nécessite une évaluation clinique, fonctionnelle et paramétriques (AQM et EMG de la marche).

Le principe des *rhizotomies dorsales postérieures* est d'interrompre les voies afférentes à la moelle à la fois monosynaptique et polysynaptiques du réflexe d'étirement. Le candidat idéal semble être l'enfant de 4 à 6 ans, ne présentant pas de rétractions fixées, dont la spasticité est trop diffuse pour la toxine mais qui est trop jeune pour la pompe à baclofène. Leur indication est d'autant plus délicate que le traitement est irréversible.

À l'interface entre prise en charge de la spasticité et du déficit moteur et fonctionnel, il faut mentionner les transferts tendineux (notamment aux membres supérieurs) afin de restaurer une fonction.

Dystrophinopathie (dystrophie musculaire de Duchenne, de Becker), amyotrophie spinale 2 ou 3

Il s'agit de déformations classiques : varus équin, flexum des genoux, des hanches. Le traitement est orthopédique avec les moyens d'action essentiellement basés sur la kinésithérapie et les orthèses. Le but est de tenter d'empêcher ou de différer l'aggravation qui est inéluctable. La chirurgie des varus équins est utilisée pour certains : maintenir la marche, la verticalisation ou plus modestement permettre un chaussage, éviter des lésions cutanées (en regard du talus, du calcanéum).

Aux membres supérieurs le traitement est orthopédique avec comme objectif de permettre une autonomie dans la conduite du fauteuil roulant électrique, en informatique en fonction du potentiel moteur restant et fonctionnel.

Neuropathies sensitivomotrices

La plus fréquente est la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A où l'atteinte prédomine aux membres inférieurs en distal alors qu'aux membres supérieurs l'atteinte reste le plus souvent discrète avec une fonction préservée. Ainsi les pieds sont le plus fréquemment déformés en pieds creux mais des pieds plats sont constatés. Le traitement orthopédique est de toute importance pour différer la chirurgie ou la préparer dans de bonnes conditions. Les évaluations cliniques, fonctionnelles et quantitatives (AQM et EMG dynamique de la marche) permettent de guider la thérapeutique orthopédique et chirurgicale et d'apporter des éléments de compréhension dans la physiopathologie des déformations neuro-orthopédiques. L'existence de troubles de la sensibilité vient compliquer le traitement en termes de proprioception et de risque cutané.

CONCLUSION

La prise en charge neuro-orthopédique ne se conçoit qu'en raisonnant en termes de prise en charge fonctionnelle, globale et pluridisciplinaire. Cette prise en charge neuro-orthopédique voit son champ d'action et d'efficacité s'élargir et se modifier grâce à l'utilisation de la toxine botulique et à son action contre l'hyperactivité musculaire (spasticité, dystonies) mais aussi dans un but antalgique. Le traitement neuro-orthopédique médico-chirurgical passe toujours par l'établissement d'objectifs fonctionnels entre le patient, sa famille et les différents intervenants médicaux, paramédicaux et médico-sociaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am, 2004, *86-A (3)* : 519-524.
2. Barois A, Estournet B, Duval-Beaupere G et al. Infantile spinal muscular atrophy. Rev Neurol (Paris), 1989, *145 (4)* : 299-304.
3. Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscul Disord, 2005, *15 (7)* : 463-470.
4. Boulay C, Tardieu C, Hecquet J et al. Anatomical reliability of two fundamental radiological and clinical pelvic parameters : Incidence and Thickness. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2005, *15* : 197-204.

5. Boulay C, Tardieu C, Hecquet J et al. Sagittal alignment of spine and pelvis regulated by pelvic incidence : standard values and prediction of lordosis. Eur Spine J, 2006, *15 (4)* : 415-422.
6. Boulay C, Tardieu C, Benaim C et al. Three-dimensional study of pelvic asymmetry on anatomical specimens and its clinical perspectives. J Anat, 2006, *208 (1)* : 21-33.
7. Charmet E, Bethoux F, Calmels P et al. MIF mômes : étude de la reproductibilité et analyse d'une population témoin d'enfants sains de 1 à 9 ans (échantillon de 169 sujets). Ann Readapt Med Phys, 1996, *39 (1)* : 15-19.
8. Cheuk DK, Wong V, Wraige E et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev, 2007, *(1)* : CD005375.
9. Dubousset J. Pelvic obliquity : a review. Orthopedics, 1991, *14 (4)* : 479-481.
10. Dubousset J, Guillaumat M, Miladi L et al. Correction and fusion to the sacrum of the oblique pelvis using C.D. instrumentation in children and adults. Rev Chir Orthop Rep, 1987, *73 (Suppl. 2)* : 164-167.
11. Dubousset J, Herring JA, Shufflebarger H. The crankshaft phenomenon. J Pediatr Orthop, 1989, *9 (5)* : 541-550.
12. Duval-Beaupère G. Les repères de maturation dans la surveillance des scolioses. Rev Chir Orthop Rep, 1970, *56 (1)* : 59-76.
13. Duval-Beaupere G, Kaci M, Lougovoy J et al. Growth of trunk and legs of children with myelomeningocele. Dev Med Child Neurol, 1987, *29 (2)* : 225-231.
14. Duval-Beaupere G, Poiffaut A, Bouvier CL et al. Molded plexidur corrective corsets in the treatment of paralytic scolioses. Evaluation after 7 years usage. Acta Orthop Belg, 1975, *41 (6)* : 652-659.
15. Duval-Beaupere G, Soulignac G. Premature pubarche and the growth of the trunk in paralysed children. Ann Hum Bio, 1975, *2 (1)* : 69-80.
16. Fujak A, Ingenhorst A, Heuser K et al. Treatment of scoliosis in intermediate spinal muscular atrophy (SMA type II) in childhood. Ortop Traumatol Rehabil, 2005, *7 (2)* : 175-179.
17. Gilbert SR, Gilbert AC, Henderson R. Skeletal maturation in children with quadriplegic cerebral palsy. J Pediatr Orthop, 2004, *24* : 292-297.
18. Graham HK. Classifying cerebral palsy. J Pediatr Orthop, 2005, *25* : 127-128.
19. Guigui P, Levassor N, Rillardon L et al. Physiological value of pelvic and spinal parameters of sagital balance : Analysis of 250 healthy volunteers. Rev Chir Orthop Rep, 2003, *89 (6)* : 496-506.
20. Hanson DS, Bridwell KH, Rhee JM, Lenke LG. Correlation of pelvic incidence with low- and high-grade isthmic spondylolisthesis. Spine, 2002, *27 (18)* : 2026-2029.
21. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol, 2006, *10 (5-6)* : 215-225.
22. Henderson RC, Gilbert SR, Clement ME et al. Altered skeletal maturation in moderate to severe cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2005, *47 (4)* : 229-236.
23. Hodgkinson I, Berard C. Evaluation motrice fonctionnelle globale (EMFG) : une mesure objective pour enfants infirmes moteurs cérébraux. Motricité Cérébrale, 1998, *19 (1)* : 9-12.
24. Hodgkinson I, Vadot JP, Metton G et al. Prevalence and morbidity of hip excentration in cerebral palsy : review of the literature. Rev Chir Orthop Rep, 2000, *86 (2)* : 158-161.
25. Hodgkinson I, Jindrich ML, Duhaut P et al. Hip pain in 234 non-ambulatory adolescents and young adults with cerebral palsy : a cross-sectional multicentre study. Dev Med Child Neurol, 2001, *43 (12)* : 806-808.
26. Hodgkinson I, d'Anjou MC, Dazord A, Berard C. Quality of life of a population of 54 ambulatory children with cerebral palsy. A cross-sectional study. Ann Readapt Med Phys, 2002, *45 (4)* : 154-158.
27. Houlihan CM, O'Donnell M, Conaway M, Stevenson RD. Bodily pain and health-related quality of life in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2004, *46 (5)* : 305-310.
28. Ihkkan DY, Yalcin E. Changes in skeletal maturation and mineralization in children with cerebral palsy and evaluation of related errors. J Child Neurol, 2001, *16* : 425-430.
29. Khouri N, Vialle R, Miladi L et al. Déformations du rachis d'origine neurologique et musculaire : stratégies thérapeutiques. EMC (Elsevier SAS, Paris) Appareil Locomoteur, 2006, 15-878-A-10.
30. Kinali M, Main M, Eliahoo J et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol, 2007, *11 (3)* : 160-166.
31. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology, 2007, *68 (19)* : 1607-1613.
32. Legaye J, Duval-Beaupere G, Hecquet J, Marty C. Pelvic incidence : a fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves. Eur Spine J, 1998, *7 (2)* : 99-103.
33. Lespargot A. Les scolioses des enfants IMC ou polyhandicapés. Communication personnelle, 2001.
34. Marty-Poumarat CSL, Marpeau M, Garreau C. Natural history of adult progressive scoliosis. Spine, 2007, *32 (11)* : 1227-1234.
35. Mercado E, Alman B, Wright JG. Does spinal fusion influence quality of life in neuromuscular scoliosis ? Spine, 2007, *32 (Suppl. 19)* : S120-125.
36. Nuzzo RM, Walsh S, Boucherit T, Massood S. Counterparalysis for treatment of paralytic scoliosis with botulinum toxin type A. Am J Orthop, 1997, *26 (3)* : 201-207.
37. Poulain B. Mécanismes d'action moléculaire et cellulaire des toxines botuliques à la jonction neuromusculaire et sur le système nerveux périphérique. 23e Congrès de la SOFMER, 2008, Mulhouse, 2008 : 60.
38. Rodda JM, Graham HK, Carson L et al. Sagittal gait patterns in spastic diplegia. J Bone Joint Surg Br, 2004, *86 (2)* : 251-258.
39. Simon O, Bensmail D, Chaleat Valayer E et al. Traitements médicamenteux de la spasticité. 23e congrès SOFMER, 2008, Mulhouse, 2008 : 60.
40. Tokunaga M, Minami S, Isobe K et al. Natural history of scoliosis in children with syringomyelia. J Bone Joint Surg Br, 2001, *83 (3)* : 371-376.
41. Touzeau C, Marpeau M, Barthel F et al. Le corset garchois. Application a l'IMOC. Ann Readap Med Phys, 1998, *41 (6)* : 299.
42. Tsirikos AI, Chang WN, Dabney KW, Miller F. Comparison of one-stage versus two-stage anteroposterior spinal fusion in pediatric patients with cerebral palsy and neuromuscular scoliosis. Spine, 2003, *28 (12)* : 1300-1305.
43. Vaz G, Roussouly P, Berthonnaud E, Dimnet J. Sagittal morphology and equilibrium of pelvis and spine. Eur Spine J, 2002, *11 (1)* : 80-87.
44. Vialle R, Khouri N, Bataille J et al. Déformations du rachis d'origine neurologique et musculaire : étiopathogénie, analyse de la déformation et évaluation préthérapeutique. EMC (Elsevier SAS, Paris) Appareil Locomoteur, 2006, 15-877-A-10.
45. Viehweger E, Berard C, Beruyer A et al. Testing range of motion in cerebral palsy. Ann Readapt Med Phys, 2007, *50* : 258-265.
46. Viehweger E, Robitail S, Rohon MA et al. Measuring quality of life in cerebral palsy children. Ann Readapt Med Phys, 2008, *51 (2)* : 119-137.
47. Viehweger E, Haumont T, de Lattre C et al. Multidimensional outcome assessment in cerebral palsy : is it feasible and relevant ? J Pediatr Orthop, 2008, *28 (5)* : 576-583.
48. Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME et al. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment : a cross-sectional survey. Pediatrics, 2002, *110 (5)* : 897-902.
49. Yilmaz O, Karaduman A, Topaloglu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. Eur J Neurol, 2004, *11 (8)* : 541-544.
50. Yingsakmongkol W, Kumar SJ. Scoliosis in arthrogryposis multiplex congenita : results after nonsurgical and surgical treatment. J Pediatr Orthop, 2000, *20 (5)* : 656-661.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES DOULEURS

B. HÉRON

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou virtuel, ou décrite en termes d'un tel dommage » (*International association for the study of pain*, 1979). Ainsi toute approche de la douleur passe par la communication avec le patient ou à défaut avec son entourage. L'enfant atteint de maladie neuromusculaire, médullaire ou cérébrale est à très grand risque de douleur, mais les troubles neurologiques ou comportementaux liés à sa maladie peuvent limiter ses possibilités de communication [5]. Les causes de douleurs au quotidien chez ces enfants sont multiples : dues à la maladie elle-même et aux structures neurologiques atteintes, aux conséquences de la maladie, à des affections intercurrentes aiguës, ou aux actes invasifs et chirurgicaux. Il faudra penser systématiquement à la possibilité de douleurs au cours de l'évolution. Reconnaître que l'enfant est douloureux, évaluer précisément cette douleur, sa cause et apprécier les effets des traitements requièrent une démarche d'autant plus rigoureuse qu'il s'agit d'un nourrisson ou d'un enfant ayant des difficultés de communication [4]. Prévenir la douleur est souvent plus facile que la traiter : en cas d'encéphalopathie sévère, de maladie multisystémique ou évolutive, une défaillance pluriviscérale peut s'installer progressivement avec un véritable cercle vicieux où le dysfonctionnement d'un organe retentit sur l'autre et vice et versa. Il est essentiel d'établir en lien avec la famille et les différents partenaires, un véritable projet thérapeutique, incluant la prévention et le traitement des causes de douleur autant que le traitement de la douleur elle-même pour préserver la vie relationnelle, protéger l'état fonctionnel, et permettre un confort de vie optimal.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la douleur peut être simple quand son origine est évidente ou que l'enfant traverse une situation potentiellement douloureuse (chirurgie, traumatisme, maladie intercurrente, etc.). Mais souvent la situation est plus complexe. Il faut prendre en compte une sémiologie douloureuse spécifique à l'enfant : en cas de douleur aiguë, la composante affectivo-émotionnelle est souvent marquée ; en cas de douleur chronique, l'enfant se replie sur lui-même, adopte une position antalgique, avec des raideurs plus ou moins diffuses, même à distance du foyer douloureux, et s'il le peut, des gestes de protection de la zone douloureuse. Après quelques jours peut s'installer une sémiologie pseudo-dépressive avec une atonie psychomotrice, un repli, des mouvements lents et rares, un faciès figé.

L'utilisation d'échelles validées de la douleur permet de confirmer qu'un état douloureux suspecté est présent et permet une évaluation de son intensité afin d'adapter au mieux le traitement analgésique et d'en évaluer l'efficacité. Autant que possible, il faut essayer d'obtenir une autoévaluation de la douleur, même en cas de déficience intellectuelle. Chez l'enfant polyhandicapé ou ayant un handicap cognitif sévère, l'interrogatoire précis de l'entourage, l'examen clinique attentif et patient de l'enfant, et l'utilisation d'échelles d'évaluation adaptées sont nécessaires.

En l'absence de déficience intellectuelle, on peut proposer une évaluation par des échelles standardisées : autoévaluation par échelle de visage à partir de 4 ans et échelle visuelle analogique (EVA, dessin, etc.) à partir de 5-6 ans ; hétéro-évaluation par observation du comportement chez l'enfant plus petit, *Children hospital Eastern Ontario pain scale* (CHEOPS) ou *Objective pain scale* (OPS) pour la douleur aiguë ; échelle Douleur enfant Gustave-Roussy (DEGR) pour la douleur chronique.

En cas de déficience intellectuelle, d'atteinte neurosensorielle ou de troubles de la relation et de la communication, mais aussi de troubles neuromoteurs, l'évaluation est plus difficile. Ainsi, chez l'enfant polyhandicapé, il existe une restriction sévère des possibilités de perception, d'expression et de relation, avec une grande diversité dans les réactions à la douleur. Il est alors important de pouvoir s'appuyer sur les modifications de l'état de base du sujet, tel qu'il peut être décrit par l'entourage familial ou soignant habituel. Deux échelles sont validées en français chez l'enfant ou adolescent polyhandicapé et sont disponibles sur le site http://pediadol.org. L'échelle Douleur enfant San Salvadour (DESS) nécessite une connaissance préalable de l'enfant handicapé : l'analyse des symptômes se fait en référence à son état basal, en tenant compte de ses habitudes de vie, de son comportement relationnel, du profil de ses troubles neuromoteurs [6]. Une référence à certaines expériences douloureuses antérieures (vaccins, traumatismes, chirurgie, etc.) permet également de connaître les réactions propres à l'enfant. Cette échelle est difficilement utilisable en hospitalisation aigue. L'échelle *Non-communicating children pain checklist-revised* (NCCPC-R) [3, 7], validée en français fin 2008 (Grille d'évaluation douleur-déficience intellectuelle ou GED-DI), ne nécessite pas de connaissance du comportement habituel de l'enfant et permet d'évaluer l'efficacité du traitement analgésique, y compris en postopératoire [2].

ÉTIOLOGIES

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (reflux gastro-œsophagien, œsophagite, gastrite, ulcère, constipation, etc.) cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (particulières à certaines maladies de surcharge comme la maladie de Gaucher, les mucopolysaccharidoses, la maladie de Farber, ou liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire, ou liées aux déformations ostéoarticulaires), céphalées (hypertension intracrânienne dans le cadre d'une hydrocéphalie, hypertension artérielle, migraine).

Les douleurs neuropathiques ou de désafférentation par lésions des fibres nerveuses afférentes entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Cela se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline (maladie de Krabbe, d'Austin, leucodystrophie métachromatique, syndrome d'Aicardi-Goutières, etc.), de neuropathie périphérique (maladie de Sanfilippo, mitochondriopathie), ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien, compression médullaire).

Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier (*voir* plus loin, ostéoporose).

TRAITEMENTS

Le traitement de la douleur est d'abord… préventif ! Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques. La pose de crème anesthésiante locale et le MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée. Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux. Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de l'enfant et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.

Principes du traitement

Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, il faut penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, reflux gastro-œsophagien, etc.) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie, etc.) et penser à traiter et la douleur et sa cause ! En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.

Moyens thérapeutiques

Médicaments

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état de l'enfant (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux – parfois bénéfiques –, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez un enfant épileptique, par exemple).

La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par paliers selon les recommandations de l'OMS : le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie générale, ou voie locale en crème ou gel). Le 2e palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine (Nubain®), le tramadol (Topalgic®). Le 3e palier est représenté par la morphine et ses dérivés.

Le traitement des douleurs de désafférentation dépend de la description de la douleur. Les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : clonazepam (Rivotril®), carbamazépine (Tégrétol®) et oxcarbazépine (Trileptal®), gabapentine (Neurontin®), etc. Les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline (Laroxyl®), clomipramine (Anafranil®).

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés les benzodiazépines (Rivotril®, Valium®), le baclofène (Liorésal®), le dantrolène (Dantrium®), le gamma-vinyl-GABA (Sabril®). Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques dont le trihexyphénidyl (Artane®), les antidopaminergiques dont la tétrabénazine (Xénazine®), la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, sans oublier la possibilité d'un traitement locorégional par neurotomie sélective et par toxine botulique dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées [1], et la possibilité de traitements neurochirurgicaux (pompe à baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, stimulation bipallidale en cas de dystonie sévère).

Moyens non pharmacologiques

Ils peuvent contribuer à diminuer la douleur et sont complémentaires des médicaments [8, 9] : moyens thermiques par application de chaleur (douleurs abdominales, raideurs articulaires) ou de froid (douleurs inflammatoires, dentaires), massages, méthodes de distraction, musique, etc.

CONCLUSION

Si la douleur est restée longtemps méconnue ou négligée chez les enfants ayant une maladie ou un handicap neurologique, une forte prise de conscience est apparue ces dernières années permettant une prise en charge plus adaptée. Une analyse précise des symptômes, l'utilisation d'échelles d'évaluation validées, une bonne connaissance de la maladie et de son évolution, une bonne maîtrise des indications, de l'efficacité, des effets secondaires et des interactions des médicaments sont nécessaires pour une prise en charge aussi adaptée que possible de la douleur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barwood S, Baillieu C, Boyd R et al. Analgesic effects of botulinum toxin A : a randomized, placebo-controlled clinical trial. Dev Med Child Neurol, 2000, *42 (2)* : 116-121.
2. Breau L, Grégoire MC, Lévêque C et al. Validation en français de la Grille d'Évaluation de la Douleur-Déficiences Intellectuelles. Poster présenté au 8e Congrès annuel de la SFETD, Strasbourg, France, 19-22 novembre 2008.
3. Breau LM, McGrath PJ, Camfield C et al. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. Dev Med Child Neurol, 2000, *42 (9)* : 609-616.
4. Breau LM, Zabalia M. Évaluer la douleur des enfants atteints de déficience intellectuelle. Enfance, 2006, *58* : 72-84.
5. Collignon P, Guisiano B, Combes JC. La douleur chez l'enfant polyhandicapé. *In* : C Ecoffey, I Murat. La douleur chez l'enfant. Paris, Flammarion Médecine-Science, 1999 : 174-178.
6. Collignon P, Guisiano B. Validation of a pain evaluation scale for patients with severe cerebral palsy. Eur J Pain, 2001, *5 (4)* : 433-442.
7. Jury D, Gallardo C, Kant A et al. A feasibility study of the non-communicating children's pain checklist-post-operative version (NCCPC-PV) : Assessing children with severe neurodevelopmental disabilities in the recovery unit. J Pain, 2005, *S2* : 306.
8. Klassen JA, Liang Y, Tsojvold L et al. Music for pain and anxiety in children undergoing medical procedures : a systematic review of randomized controlled trials. Ambul Pediatr, 2008, *8 (2)* : 117-128.
9. Tsao JC. Effectiveness of massage therapy for chronic, non-malignant pain : A review. Evid Based Complement Alternat Med, 2007, *4 (2)* : 165-179.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

B. HÉRON

DÉFINITION ET ÉTIOLOGIES

La résistance de l'os normal dépend essentiellement des stimulations mécaniques qui s'exercent sur lui dans un contexte d'homéostasie nutritionnelle et vitamino-calcique. L'ostéoporose est caractérisée par une fragilité osseuse excessive due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la microarchitecture osseuse.

L'immobilisation, ou une restriction de la mobilité, augmente la résorption osseuse : elle est le facteur déterminant de la fragilité osseuse chez les enfants atteints de maladie neuromusculaire ou cérébrale avec handicap moteur sévère.

Les carences nutritionnelles caloriques et protéiques, et surtout une carence calcique ou vitaminique D, sont des facteurs aggravants de l'ostéoporose. L'insuffisance d'apport alimentaire, en particulier en période pubertaire, l'insuffisance d'exposition solaire, les interférences de certains médicaments avec le métabolisme phosphocalcique sont accessibles à un traitement préventif.

DIAGNOSTIC

L'expression clinique de l'ostéoporose est la douleur chronique spontanée ou à la mobilisation, et la survenue de fractures spontanées ou lors de « traumatismes » bénins. Les examens radiologiques montrent une raréfaction osseuse évidente qui peut être précisée par une mesure de la densité osseuse (TDM des vertèbres lombaires ou du col du fémur). L'évaluation biologique comporte un dosage de calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, parathormone, 25-OH-vitamine D, calciurie et créatininurie et éventuellement les marqueurs de résorption osseuse (*cross-laps* et D-pyridolines urinaires) [4].

TRAITEMENT [2]

Le traitement préventif repose d'abord sur un bon état nutritionnel et l'entretien des capacités de mobilisation et de verticalisation. Les apports caloriques et protéiques doivent être adaptés pour obtenir une croissance staturo-pondérale satisfaisante. L'apport en calcium suit les besoins selon l'âge : 500 mg/j entre 1 et 3 ans, 800 mg/j entre 4 et 8 ans, puis 1 000 à 1 200 mg/j. Un apport adapté de vitamine D (de l'ordre de 100 000 UI tous les trimestres) permet de maintenir un dosage sérique de 25-OH-D (meilleur marqueur des réserves de vitamine D) entre 20 et 40 ng/ml. Il convient de prendre en compte et si possible d'éviter les traitements au long cours qui altèrent le métabolisme phosphocalcique (certains antiépileptiques [3], corticothérapie prolongée). La mobilisation active ou une mise en charge de l'enfant seront favorisés autant que possible : déplacements actifs ou aidés, verticalisation régulière, traitement des douleurs qui gênent ou empêchent la mobilisation, y compris en postopératoire.

Le traitement curatif de l'ostéoporose repose sur l'administration de biphosphonates intraveineux en cas d'ostéoporose douloureuse ou fracturaire avec signes de résorption osseuse (hypercalciurie, élévation des D-pyridolines) et après correction d'une carence en calcium et en vitamine D. Le médicament le plus utilisé actuellement chez l'enfant est le pamidronate en cures intraveineuses de 3 jours administrées tous les 6 mois, selon l'efficacité clinique et biologique [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder : a clinical study. Acta Orthop Belg, 2005, *71 (1)* : 91-97.
2. Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005, *19 (6)* : 991-1005.
3. Gissel T, Poulsen CS, Verstergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. Expert Opin Drug Saf, 2007, *6 (3)* : 267-278.
4. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. Pediatrics, 2002, *110 (1 pt 1)* : e5.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES TROUBLES NUTRITIONNELS

B. HÉRON

Les troubles digestifs et nutritionnels sont fréquents au cours des atteintes neurologiques de l'enfant [5, 6]. Ils peuvent être particuliers dans certaines étiologies (hypoglycémies et certaines maladies métaboliques, obésité et syndromes comportant un dysfonctionnement de l'hypothalamus) ou liés à l'atteinte neurologique cérébrale ou musculaire. Les difficultés nutritionnelles doivent être détectées le plus tôt possible pour prévenir obésité ou dénutrition qui une fois installées sont de traitement plus difficile.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO)

Symptômes et complications

Très fréquent chez le nourrisson ayant une atteinte neurologique, le RGO peut persister chez l'enfant plus grand. Il est favorisé par les troubles de la motricité œsophagienne et notamment l'hypotonie de son sphincter inférieur, le décubitus prolongé, les déformations thoraco-abdominales. Son diagnostic est facile devant des régurgitations fréquentes, alimentaires, influencées par la position de l'enfant. Une langue dépapillée, des fissures superficielles muqueuses, des anomalies de l'émail dentaire, une mauvaise haleine, des mâchonnements en sont des signes indirects.

L'œsophagite est la complication digestive principale du RGO et sera évoquée devant des douleurs (pyrosis), un refus de manger ou un amaigrissement, une anémie chronique ou récidivante, des vomissements sanglants. Les signes d'œsophagite sont parfois plus discrets et non spécifiques, en particulier chez l'enfant polyhandicapé : une accentuation de la spasticité, un moins bon contact, des crises épileptiques plus fréquentes. L'œsophagite est parfois complètement asymptomatique et découverte fortuitement lors de l'endoscopie faite pour poser une gastrostomie.

Des manifestations extra-digestives telles que l'encombrement respiratoire, les surinfections pulmonaires à répétition, l'installation progressive d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive doivent faire évoquer un reflux gastro-œsophagien. Si les vomissements prédominent il faut écarter des causes infectieuses, toxiques, médicamenteuses, métaboliques, mais aussi penser à la possibilité d'un spasme du cardia, à un ulcère gastrique ou duodénal, à un syndrome de la pince mésentérique chez un enfant avec des déformations rachidiennes et un amaigrissement récent, à un trouble de la vidange gastrique ou à une pseudo-obstruction intestinale chronique. Des vomissements et un syndrome douloureux peuvent être le fait d'une infection à *Helicobacter pylori* en particulier chez l'enfant vivant en établissement spécialisé [9] : son traitement associe une antibiothérapie et un inhibiteur de la pompe à protons.

Examens complémentaires

Les indications d'exploration du RGO doivent tenir compte des qualités, des limites et de la pénibilité des examens, et aussi des compétences et des disponibilités locales. Lorsque le RGO est cliniquement évident et non compliqué, il est d'emblée justifié de débuter un traitement anti-reflux. La pH-métrie œsophagienne des 24 heures peut être indiquée en cas de suspicion de RGO occulte lorsque la clinique n'est pas typique, mais il faut être sûr qu'il n'y a pas d'œsophagite ulcérée qui rende douloureux le maintien de la sonde de pH-métrie pendant 24 heures. De plus sa réalisation pratique chez un enfant non coopérant est difficile. Enfin la forte probabilité d'un RGO et la fréquence de l'œsophagite chez l'enfant polyhandicapé lui font préférer un traitement d'emblée ou une fibroscopie. En cas d'échec du traitement ou lorsque le RGO clinique est compliqué, une exploration peut être effectuée. Le transit œso-gastroduodénal (TOGD) a pour but de rechercher une hernie hiatale et de décrire les rapports anatomiques. La fibroscopie précise l'aspect du bas œsophage et de l'estomac : ulcérations d'œsophagite, nodules d'œsophagite chronique, endobrachy-œsophage, hernie hiatale, gastrite (médicamenteuse ou à *Helicobacter pylori*), ou ulcère et permet de biopsier l'œsophage et/ou l'estomac.

Traitement

Le traitement du RGO de l'enfant handicapé repose en théorie sur les moyens suivants : posture, épaississants, prokinétiques, pansements, antiacides, chirurgie. Les épaississants diminuent le volume et la fréquence des régurgitations. La thérapeutique positionnelle est importante chez l'enfant polyhandicapé dont le RGO résiste au traitement : le proclive, le décubitus latéral gauche et ventral sont préférables au décubitus dorsal du fait de l'anatomie du cardia. Les antiacides (les sels de magnésium et d'aluminium, l'alginate de sodium) ont un effet symptomatique sur la douleur mais leur pouvoir tampon et protecteur est limité en cas de RGO sévère permanent. Les prokinétiques actuellement disponibles n'ont pas démontré leur activité chez des enfants de plus de 3 ans. La dompéridone est le médicament le plus utilisé compte tenu de sa toxicité faible. Les effets secondaires du métoclopramide et son intervalle thérapeutique faible en limitent sa prescription. Le cisapride est désormais réservé aux enfants de moins de 3 ans après échec des autres traitements et son utilisation actuelle est très contrôlée (prescription par un médecin hospitalier, délivrance pour un mois par les pharmacies hospitalières, ECG et bilan avant et 48 heures après le début du traitement, information éclairée des familles). Le béthanéchol renforce le sphincter inférieur de l'œsophage et l'activité motrice de l'estomac et peut être administré par voie orale ou sous-cutanée. Son action cholinergique le contre-indique en cas d'asthme.

Les anti-sécrétoires anti-H2 (la ranitidine ou Raniplex®) et les inhibiteurs de la pompe à protons (l'oméprazole ou Mopral® en gélules de microgranules gastrorésistantes,

l'esoméprazole ou Inexium® et le lansoprazole ou Ogastoro® en comprimés orodispersibles) sont efficaces sur l'œsophagite [3]. Ils sont actuellement les médicaments les plus utilisés chez ces patients, le plus souvent de façon très prolongée, notamment en cas d'ulcération de l'œsophage. Chez l'enfant alimenté exclusivement par sonde nasogastrique ou gastrostomie, il faut préférer les comprimés orodispersibles après dissolution dans l'eau, car il existe un risque d'obstruction des sondes avec les microgranules gastrorésistantes.

La chirurgie anti-reflux par fundoplicature partielle de Nissen [8] se révèle très efficace dans le traitement du RGO sévère avec vomissements à répétition incoercibles, œsophagite résistante au traitement, ou compliqué d'infections respiratoires à répétition. Elle peut être réalisée sous cœlioscopie. La durée de vie du montage chirurgical est probablement inférieure à 5-10 ans en cas de déformation vertébrale progressive.

TROUBLES DE LA DÉGLUTITION

Symptômes et complications

Présents d'emblée ou apparaissant au cours de l'évolution de la maladie, parfois insidieux et intriqués avec un RGO ou une dyskinésie œsophagienne, ils doivent être détectés par un interrogatoire et un examen clinique attentifs recherchant une dysphonie, une toux inefficace, une stase pharyngée salivaire ou alimentaire, et une malposition, amyotrophie, hypertrophie ou des fasciculations de la langue. Ils peuvent être favorisés par une attitude en hyperextension de la nuque.

Les troubles de la déglutition sont responsables de fausses routes salivaires (souvent insidieuses et sources d'encombrement et de bronchopneumopathies chroniques obstructives) ou alimentaires (sources de pneumopathies aiguës ou répétées), mais aussi de refus d'alimentation et de dénutrition.

Examens complémentaires

Le radiocinéma de la déglutition et la manométrie œsophagienne permettent de les analyser si besoin. Le traitement passe par des mesures de rééducation (orthophonie, posture, installation) et des modifications de l'alimentation (eau gélifiée, texture mixée des aliments).

Traitement

Lorsque ces troubles entraînent un inconfort majeur, une dénutrition, des complications respiratoires, ils peuvent justifier une intervention chirurgicale ORL ou une gastrostomie d'alimentation [7].

CONSTIPATION

La constipation est un problème fréquent, sous-estimé et source de douleur, d'inconfort, de vomissements, aggravant le RGO, et favorisant les troubles mictionnels et les infections urinaires. Les causes en sont multiples : faiblesse de la paroi abdominale, atteinte de la musculature digestive, absence de poussée volontaire, hypomobilité ou alitement, spasticité, hydratation et apport en fibres insuffisants, médicaments, difficulté d'installation sur les toilettes, etc. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire, sauf parfois la radiographie d'abdomen sans préparation pour juger de l'importance de la rétention stercorale et adapter le traitement.

En dehors des mesures hygiénodiététiques indispensables (ration hydrique normale, augmenter l'apport en fibres, installation sur les toilettes à heures régulières), il faut rechercher et traiter une fissure anale source d'échec du traitement et de pérennisation de la constipation. On dispose actuellement de laxatifs huileux (huile de paraffine), hyperosmolaires (lactulose ou lactitol) ou à base de polyéthylène glycol (PEG) efficaces et bien tolérés. Des traitements très prolongés sont souvent nécessaires. Le recours aux lavements évacuateurs peut se justifier en cas de fécalome mais n'est pas recommandé en traitement de fond, et il vaut mieux adapter les posologies de laxatifs jusqu'à atteindre la dose efficace. L'objectif du traitement est d'obtenir au moins 3 selles de consistance normale par semaine.

TROUBLES DE LA MOTRICITÉ INTESTINALE

Une dysmotricité sévère réalisant parfois une pseudo-obstruction intestinale chronique peut survenir à la suite de constipation ancienne souvent négligée, chez les patients polyhandicapés, parfois après une gastrostomie ou dans certaines étiologies.

Des radiographies sans préparation, un transit du grêle ou lavement opaque, la mesure du temps de transit global (au rouge carmin) ou segmentaire (avec des marqueurs radio-opaques), voire une manométrie du grêle ou colique permettent de mieux préciser le trouble de motricité.

Les possibilités thérapeutiques sont peu nombreuses : outre la renutrition, le traitement de la constipation, la correction des éventuels troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypophosphorémie), peu de médicaments ont démontré une efficacité et il est parfois nécessaire de recourir à la nutrition artificielle (nutrition jéjunale avec gastrostomie de décompression, nutrition parentérale exceptionnellement) ou à des interventions chirurgicales (iléostomie ou colostomie).

DÉNUTRITION

Causes

La dénutrition est le fait d'une carence d'apports nutritifs ou d'une augmentation des dépenses énergétiques. La carence d'apport résulte de différents facteurs souvent liés : les troubles de la motricité ou de la sensibilité bucco-pharyngée et de la motricité œso-gastro-intestinale entraînent des difficultés de mastication et de déglutition, une lenteur des prises alimentaires, des fausses routes, des douleurs, des pneumopathies d'inhalation, un refus alimentaire responsable de carence nutritionnelle globale. Il existe également des caren-

ces d'apports spécifiques en vitamines, oligoéléments, micronutriments, minéraux favorisées par une alimentation sélective ou quantitativement insuffisante. La dénutrition peut aussi être le fait d'une augmentation des dépenses énergétiques (contractions musculaires quasi-permanentes dues à un syndrome pyramidal ou extrapyramidal généralisé, épilepsie rebelle, augmentation du travail respiratoire dans les maladies neuromusculaires, infections répétées). Dans certaines maladies progressives la dénutrition est rapide. Dans tous les cas, le déséquilibre nutritionnel doit être détecté le plus tôt possible. Il faudra être particulièrement attentif au cours de certaines étapes de l'évolution de l'enfant : chirurgie lourde, adolescence, modification du rythme de vie, dégradation fonctionnelle (perte de marche ou troubles de déglutition, etc.).

Évaluation de l'état nutritionnel

L'évaluation de l'état nutritionnel par le poids, la taille et le rapport de ces deux mesures peut être difficile. La taille est difficile à mesurer s'il existe des déformations ostéoarticulaires. La croissance staturale de l'enfant polyhandicapé est souvent ralentie. Il n'est pas toujours possible de faire la part de ce qui revient au handicap (lésion cérébrale, maladie génétique), aux perturbations neuro-endocriniennes ou à la dénutrition.

Le rapport poids par rapport à la taille, utilisé pour définir une malnutrition récente a tendance à sous-estimer la dénutrition chez l'enfant polyhandicapé (en cas de réduction importante de la taille, le rapport peut être normal même chez des patients sévèrement dénutris). À l'inverse la mesure du poids par rapport à l'âge ou de la taille par rapport à l'âge a tendance à surestimer la dénutrition. En pratique c'est l'évolution de ces paramètres au cours du temps et d'autres signes cliniques (fragilité cutanée, disparition du panicule adipeux, réduction de l'appétit, altération de la qualité de vie) qui doivent alerter et faire discuter un soutien nutritionnel éventuel.

Une évaluation nutritionnelle précise peut se baser sur l'utilisation de courbes spécifiques d'une maladie qui tiennent compte par exemple de l'amyotrophie liée aux maladies neuromusculaires alors que les courbes standards ont été établies pour des enfants « non malades » [1, 10].

Traitement de la dénutrition

Il repose avant tout sur des mesures diététiques et rééducatives. L'enrichissement de l'alimentation orale de l'enfant, son adaptation à ses goûts et dans sa texture aux possibilités de mastication et déglutition, une installation adaptée de l'enfant au moment des repas et la connaissance de quelques gestes techniques sont essentiels. Des compléments nutritionnels peuvent être proposés en adaptant à l'enfant les saveurs et les consistances.

Quand ces mesures sont insuffisantes, le recours à la nutrition entérale devient nécessaire. Elle a pour but d'assurer les besoins nutritionnels élémentaires, de restaurer un état général et une image corporelle satisfaisants, et d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et sa famille [7]. Ses modalités sont à adapter aux besoins, à la tolérance et au rythme de vie des enfants et de leur environnement. La voie nasogastrique dont la pérennisation est propice aux infections ORL et aux œsophagites n'est qu'une solution temporaire. La gastrostomie percutanée endoscopique [4] est souvent privilégiée en raison du moindre risque anesthésique mais ne traite pas le RGO et ne protège pas contre le risque d'inondation bronchique [2]. Ses complications potentielles sont le pneumopéritoine, la fistule gastrocolique, les infections de paroi, les migrations lors du changement de sonde. La gastrostomie chirurgicale, couplée à une intervention de Nissen [8] est indiquée en cas de sténose œsophagienne, de scoliose avec estomac intrathoracique, de vomissements abondants ou d'œsophagite persistante. La nutrition assistée est débutée le lendemain de la mise en place. Le rythme optimal de nutrition est déterminé empiriquement selon la tolérance digestive et l'organisation de vie optimale. Quelle que soit la technique choisie, le retour à la maison est possible après une formation des parents. Un changement de sonde au profit d'un bouton de gastrostomie est possible au-delà de la huitième semaine. Un suivi nutritionnel régulier est indispensable pour adapter les modalités de la nutrition à l'évolution de l'enfant : après la phase de renutrition où les besoins énergétiques sont plus importants, les apports devront être réduits à la couverture des besoins habituels proches de la dépense énergétique de repos chez l'enfant peu mobile ou grabataire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Griffths RD, Edwards RH. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child, 1988, *63 (10)* : 1256-1258.
2. Grunow J, Salam A, Tunel W. Gastro-oesophagal reflux following percutaneus endoscopic gastrostomy in chidren. J Pediatr Surg, 1989, *24* : 42-45.
3. Gunasekaran TS, Hassal EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe Gastrooesophagal reflux in chidren. J Pediatr, 1993, 123 : 148-154.
4. Khoshoo V. Use of endoscopic gastrostomy for neurologically impared children with or without GE reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995, *20* : 467.
5. Somerville H, Tzannes G, Wood J et al. Gastrointestinal and nutritional problems in severe developmental disability. Dev Med Child Neurol, 2008, *50 (9)* : 712-716.
6. Sullivan PB. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. Dev Disabil Res Rev, 2008, *14 (2)* : 128-136.
7. Tawfik R, Thomas A, Dickson A et al. Quality of life following gastrostomy in neurologically impaired children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995, *20* : 460.
8. Vernon-Poberts A, Sullivan PB. Fundoplication versus postoperative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. Cochrane Database Syst Rev, 2007, *24 (1)* : CD006151.
9. Vincent P, Gottrand F, Pernes P et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. Gut, 1994, *35* : 313-316.
10. Willig TN, Carlier L, Legrand M et al. Nutritionnal assessment in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol, 1993, *35 (12)* : 1074-1082.

PLACE DE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES

G. MICHEL

Une transplantation médullaire réussie aboutit à greffer à un patient receveur une petite partie des cellules souches hématopoïétiques d'un donneur pour reconstituer un tissu hématopoïétique et un système immunitaire complet, fonctionnel et tolérant. Sous certaines conditions privilégiées, le greffon est susceptible de produire l'enzyme qui manque à un receveur atteint de maladie métabolique héréditaire et de corriger ainsi les conséquences cliniques liées à cette maladie [1, 3, 4, 6].

MÉCANISME D'ACTION ET CONDITIONS D'EFFICACITÉ DE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES MALADIES DE SURCHARGE

La prise du greffon doit conduire à la production dans l'organisme de l'enzyme manquante

Cela est possible par le biais des cellules de la lignée monocytaire qui ont une origine hématopoïétique. Les monocytes ont la propriété de se différencier dans les tissus en différents types cellulaires, notamment en macrophages, ostéoclastes des os, cellules de Kupffer du foie, cellules de Langerhans de la peau et cellules microgliales du cerveau. Si le gène correspondant à l'enzyme manquante est exprimé par ces cellules ou par un autre type cellulaire d'origine hématopoïétique, la transplantation conduit à greffer une machinerie cellulaire capable de produire l'enzyme. Cette machinerie cellulaire auto-renouvelée va fonctionner pendant toute la vie du receveur. Il est important de noter que le remplacement dans les tissus des cellules d'origine monocytaire est un phénomène plus lent que le remplacement des éléments figurés du sang : 2 à 3 semaines après la greffe, la plupart des cellules nucléées du sang viennent du greffon alors que les macrophages du receveur persistent pendant 3 à 6 mois. Cela explique le délai nécessaire à l'efficacité de la transplantation dans les maladies métaboliques.

La différenciation monocytaire des cellules souches hématopoïétiques du greffon n'est probablement pas le seul mécanisme conduisant à la production de l'enzyme manquante dans les différents tissus. On sait que la prise du greffon conduit aussi à la production d'un petit contingent cellulaire à différenciation non hématopoïétique, soit du fait de la présence dans le greffon de cellules souches non hématopoïétiques, soit du fait d'une propriété particulière de la cellule souche hématopoïétique nommée plasticité. Ce terme fait référence à la possibilité pour ces cellules d'orienter leur différenciation dans d'autres voies que l'hématopoïèse. Ces phénomènes ont été particulièrement démontrés pour les greffons de sang placentaire.

L'enzyme produite par le greffon doit pouvoir corriger la surcharge des cellules touchées par la maladie

Remplacement des cellules déficitaires

Lorsque la maladie atteint exclusivement les cellules du système réticulo-endothélial, comme c'est le cas dans la maladie de Gaucher de type I, le mécanisme de correction est simple parce que ces cellules sont d'origine monocytaire. Il y a alors remplacement des cellules du receveur par des cellules normales générées par le greffon.

Endocytose de l'enzyme par les cellules déficitaires

Dans d'autres cas, la surcharge ne porte pas que sur les cellules d'origine hématopoïétique mais l'enzyme produite par le greffon est susceptible de diffuser jusqu'à l'intérieur des cellules malades. Cette possibilité a été démontrée in vitro dans la maladie de Hurler en co-cultivant des fibroblastes de malades avec des cellules normales. De même, l'arylsulfatase déficiente dans la leucodystrophie métachromatique peut être endocytée par les fibroblastes. Le substratum biologique de ce phénomène est actuellement mieux compris. Il repose au moins en partie sur le système du récepteur du mannose-6-P. Ce récepteur a un rôle physiologique essentiel : présent à la surface luminale du système endomembranaire, il permet l'adressage des enzymes lysosomales aux lysosomes. Il est également présent sur la face extracellulaire de la membrane plasmique, où il a un rôle de recaptage des enzymes après exocytose. Après greffe dans les maladies lysosomales, c'est ce récepteur du mannose-6-P qui permet l'endocytose par les cellules du receveur de l'enzyme produite par les cellules du greffon.

Autres mécanismes de correction

Les cellules du greffon peuvent parfois agir en métabolisant des métabolites toxiques circulants, acides gras à très longue chaîne de l'adrénoleucodystrophie par exemple. Dans cette même maladie, il semble que la greffe puisse agir sur les phénomènes inflammatoires engendrés par l'accumulation dans le cerveau des acides gras à longue chaîne.

Problème de la barrière hémocérébrale

C'est un facteur limitant majeur de l'enzymothérapie par voie générale dans les maladies métaboliques à expression neurologique. Après greffe, l'enzyme peut être produite par les cellules microgliales périvasculaires du cerveau. Ce phénomène a été démontré chez l'animal. Dans le modèle de la *twitcher mouse*, équivalent chez la souris de la maladie de Krabbe de l'homme, une activité enzymatique atteignant 15-20 p. 100 de la normale est détectée dans le cerveau après greffe de moelle. Le même type de démonstration a été fait dans un modèle canin de maladie de Hurler. Il faut cependant souligner que les

activités enzymatiques cérébrales sont inférieures à celles qui sont observées dans d'autres organes. Enfin, quelle que soit la maladie en cause, la transplantation médullaire chez l'homme est toujours un échec lorsqu'il existe déjà des lésions neurologiques sévères au moment de la greffe.

CHOIX DU DONNEUR ET DE LA TECHNIQUE DE GREFFE (Tableau 20-I)

Donneur HLA identique intrafamilial (greffe HLA géno-identique)

Avant la fin des années 1980, la greffe n'était possible que lorsqu'il y avait dans la fratrie du patient un donneur potentiel HLA identique. Ce type de greffe reste la technique de référence. Les patients sont en général préparés à recevoir le greffon médullaire sans irradiation corporelle totale, par une association de busulfan et de cyclophosphamide. Ce greffon, prélevé sous anesthésie générale dans les crêtes iliaques du donneur, est perfusé par voie intraveineuse au receveur. Les premiers signes de reconstitution hématopoïétique apparaissent dans le sang 10 à 20 jours après la greffe. Le risque de maladie du greffon contre l'hôte est atténué par la ciclosporine A. Après quelques mois, les lymphocytes indifférenciés du greffon sont capables de se maturer et d'apprendre le répertoire immunologique de l'hôte pour aboutir à une tolérance immunitaire. Tout traitement immunosuppresseur peut être arrêté 6 mois après la greffe dans la majorité des cas. Les complications de la greffe sont maintenant mieux maîtrisées mais il persiste un risque de mortalité iatrogène aux environs de 5 p. 100.

Donneurs non apparentés

Un donneur familial HLA identique n'existe que dans environ 20 p. 100 des cas. Au cours des deux dernières décennies, il est progressivement devenu possible de trouver un donneur pour des patients qui n'ont pas de frère ou sœur HLA identique. La constitution de différents fichiers de volontaires pour le don de moelle osseuse (plus de 12 millions de donneurs volontaires répertoriés dans le monde) fut un progrès considérable. L'exigence de compatibilité HLA est par contre très stricte et pour beaucoup de patients (notamment dans le cas des minorités ethniques), il n'y a pas de donneur HLA identique non apparenté. Dans d'autres cas, le délai nécessaire pour identifier le donneur et programmer la greffe est trop long par rapport à l'urgence de transplantation. Pour ces patients, la greffe à partir d'un greffon de sang placentaire non apparenté est une possibilité thérapeutique maintenant bien éprouvée car l'exigence de compatibilité HLA est moindre qu'avec un donneur volontaire et que les délais nécessaires pour organiser la greffe sont bien plus faibles. L'écueil majeur des greffes de sang placentaire est la quantité relativement faible de cellules souches hématopoïétiques contenues dans un greffon qui rend les greffes plus difficiles chez les grands enfants et les adolescents. Les greffes à partir de donneur non apparenté ou à partir de cellules souches de sang placentaire sont de mieux en mieux maîtrisées. Dans les équipes les plus expérimentées, les résultats tendent à être équivalents à ceux des greffes à partir de donneur apparenté HLA identique.

PRINCIPALES INDICATIONS ET RÉSULTATS (Tableau 20-II)

Maladie de Hurler (mucopolysaccharidose type IH)

Cette maladie lysosomale est liée à un déficit sévère en α-L-iduronidase qui explique l'accumulation de glycosaminoglycans (GAG). Plusieurs centaines d'enfants ont été greffés ce qui permet de décrire de manière assez précise l'efficacité de ce traitement et les conditions de son efficacité. Le constat général est que certaines conséquences de la maladie sont fortement améliorées ou prévenues par la greffe. Il s'agit du syndrome dysmorphique, de l'hépatosplénomégalie, du retard de croissance, des complications cornéennes et auditives, de l'atteinte ORL, articulaire, myocardique et coronaire (les rétrécissements valvulaires cardiaques sont moins sensibles au traitement) et de l'hydrocéphalie. La survie globale est très améliorée si on la compare à la survie des enfants qui ne sont pas transplantés. Par contre, les anomalies du squelette sont peu ou pas influencées, notamment la dysplasie odontoïde, la cyphose dorsolombaire, le syndrome du canal carpien. Des interventions orthopédiques sont ainsi souvent nécessaires après greffe. L'impact sur le développement intellectuel dépend de l'état neurologique au moment de la greffe. Lorsque l'atteinte neurologique

TABLEAU 20-I. – Avantages et inconvénients des différents types de greffon de cellules souches hématopoïétiques.

	Donneur de la fratrie HLA identique	*Donneur non apparenté HLA identique*	*Sang placentaire non apparenté*
Probabilité de trouver un donneur compatible	25 p. 100 pour chaque frère ou sœur	Environ 50 p. 100 (dépend de l'origine ethnique)	> 90 p. 100
Rapidité d'obtention du greffon	Rapide	Plus lent	Rapide
Risque de greffon hétérozygote pour la maladie	Fréquent	Très rare	Très rare
Reconstitution hématologique	Relativement rapide	Relativement rapide	Plus lente
Maladie du greffon contre l'hôte	Moins fréquente	Plus fréquente	Moins fréquente

TABLEAU 20-II. – Principales indications des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

	Absence de symptômes	*Symptômes extraneurologiques présents, sans symptôme neurologique*	*Symptômes neurologiques et/ou neuroradiologiques mineurs*	*Maladie neurologique avancée*
Maladie de Hurler	Oui	Oui	Oui	Non
Adrénoleucodystrophie	Non	Non	Oui	Non
Leucodystrophie métachromatique	Oui ?	–	Signe clinique dans une forme infantile : Non Forme plus tardive : Oui ?	Non
Maladie de Krabbe	Oui ?	–	Signe clinique dans une forme infantile : Non Forme plus tardive : Oui ?	Non

pré-greffe était mineure, il est habituel de maitriser durablement le retentissement de la maladie sur le développement cognitif.

En conséquence, lorsqu'une décision de greffe est prise, il faut qu'elle soit effectuée précocement, si possible avant l'âge de 18 mois, à un moment où la fonction intellectuelle est encore bien préservée. Longtemps limitée aux enfants qui avaient dans leur fratrie un donneur HLA identique, la greffe peut maintenant être effectuée à partir d'un donneur non apparenté ou à partir d'un greffon de sang placentaire. L'analyse récente des résultats des greffes de sang placentaire apparaît particulièrement prometteuse [7]. Des essais sont en cours pour entourer la greffe (quel que soit le type de greffon) d'un traitement enzymatique dans un double but : réduire la surcharge pré-greffe afin d'améliorer la tolérance de la greffe et assurer une substitution en post-greffe immédiat avant que le greffon soit suffisamment efficace.

Il est bien sûr essentiel de distinguer, avant toute discussion de greffe, la maladie de Hurler des formes plus atténuées de mucopolysaccharidoses type I, maladies de Scheie et de Hurler-Scheie, pour lesquelles le traitement enzymatique est plus adapté que la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Leucodystrophie métachromatique

Dans cette maladie autosomique récessive, le déficit en arylsulfatase A explique l'accumulation de sulfatides dans le système nerveux central et périphérique. On distingue classiquement une forme précoce (appelée *late-infantile* par les auteurs anglo-saxons), une forme dite juvénile et une forme adulte. La transplantation médullaire n'est pas efficace dans les formes infantiles avec symptômes neurologiques, ni dans les formes tardives lorsque l'atteinte neurologique est sévère. Dans ces situations, la détérioration neurologique est plutôt accélérée par la transplantation. Pour les formes tardives, lorsque les enfants sont relativement peu symptomatiques au moment de la greffe, les performances psycho-intellectuelles se stabilisent après une dégradation initiale tandis que l'évolution de l'atteinte motrice périphérique semble peu modifiée par le traitement. Ainsi, il apparaît que la transplantation médullaire est susceptible de modifier l'histoire naturelle de la leucodystrophie métachromatique mais que les délais nécessaires pour observer une efficacité sont longs et qu'il est déjà trop tard lorsque les signes neurologiques des formes précoces de la maladie surviennent. Quelques publications rapportent des greffes très précoces, à un stade pré-symptomatique de la maladie, lorsque le diagnostic est fait dans la fratrie d'un enfant déjà atteint par une forme infantile. Le résultat de la greffe pour ces cas pourrait dépendre du « temps d'incubation prévisible » de la maladie, différentiel entre l'âge de début de la maladie du premier enfant et l'âge de la greffe du patient asymptomatique. Si ce temps est suffisamment long, il est possible que la greffe puisse prévenir la détérioration neurologique.

Forme cérébrale de l'adrénoleucodystrophie

Cette maladie liée à l'X est due à un déficit d'une protéine transport de la membrane du peroxysome. Il en résulte une accumulation d'acides gras à très longue chaîne qui est responsable des lésions cérébrales, sans doute au moins en partie par le biais de réactions inflammatoires. Il existe 6 phénotypes différents de la maladie, malheureusement sans corrélation avec le génotype, qui vont de l'insuffisance surrénale isolée à la forme cérébrale de l'enfance.

Lorsqu'elle est effectuée précocement, la greffe est efficace dans les formes cérébrales. Le premier succès de greffe a été rapporté par Aubourg et coll. La transplantation avait été effectuée très précocement chez un patient peu symptomatique : 18 mois après la transplantation, le taux des acides gras à très longue chaîne était normalisé, les performances psycho-intellectuelles étaient améliorées et les anomalies visibles en IRM avaient disparu. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs. La série la plus importante a été rapportée par Peters et coll. et porte sur 94 garçons greffés [5]. Les résultats dépendent clairement de l'état d'avancement de la maladie. Les enfants qui ont déjà plusieurs déficits neurologiques, un QI performance inférieur à 80 et des anomalies IRM sévères ne doivent pas être greffés car leur survie post-greffe est mauvaise et que le handicap de ceux qui survivent est très lourd.

L'indication de greffe peut être discutée dans deux grands types de situation. Dans certains cas l'enfant n'a

aucune symptomatologie neurologique ni neuroradiologique, parce que le diagnostic est fait soit devant une insuffisance surrénale, soit du fait d'antécédents familiaux. La greffe n'est pas immédiatement indiquée dans ces cas car il n'y a pas de relation phénotype/génotype et que l'évolution de la maladie n'est pas identique d'un patient à l'autre dans une même famille. Par contre, ces enfants doivent être suivis de manière très régulière sur le plan clinique et neuroradiologique. L'IRM avec injection de gadolinium est très sensible et très prédictive d'une évolution vers une forme cérébrale. L'apparition de lésions doit conduire à discuter rapidement l'intérêt de la transplantation. Dans d'autres cas, le diagnostic de la maladie est fait sur des symptômes neurologiques. Il faut alors discuter au cas par cas l'indication de greffe en fonction de l'état neuro-intellectuel et de l'intensité des lésions IRM mais souvent, il est malheureusement déjà trop tard.

Maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe est une maladie lysosomale autosomique récessive, liée à un déficit en galactocérébrosidase et caractérisée par des anomalies de la myélinisation du système nerveux central et périphérique, une détérioration neurologique sévère qui aboutit au décès.

Dans la forme précoce dite infantile, les signes apparaissent au cours de la première année de la vie. L'effet de la greffe dans cette maladie a été documenté dans une étude publiée par Escolar et coll. en 2005 [7]. L'étude porte sur 25 enfants, 11 nouveau-nés asymptomatiques diagnostiqués du fait d'antécédents familiaux et 14 nourrissons qui avaient déjà des signes neurologiques. Tous ont reçu une greffe de sang placentaire non apparenté. Les résultats sont très mauvais pour les nourrissons qui avaient des signes neurologiques au moment de la greffe et il faut maintenant considérer que la présence de signes neurologiques dans la forme infantile de maladie de Krabbe est une contrindication à la greffe. Les résultats sont par contre très encourageants pour les nouveau-nés greffés très précocement (ces enfants étaient âgés de 12 et 44 jours au moment de la greffe), en terme de survie, de développement cognitif et sensoriel. Les fonctions motrices sont moins influencées par la greffe.

Il existe des formes plus tardives de maladie de Krabbe, au cours desquelles des stabilisations prolongées ont été décrites mais le nombre de patients transplantés et publiés est faible.

Autres maladies métaboliques

Les bons résultats obtenus après greffe dans la maladie de Hurler pouvaient laisser espérer une efficacité dans les autres mucopolysaccharidoses. Malheureusement, cette efficacité n'a été constatée que dans la maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI, pour laquelle il y a maintenant la possibilité d'un traitement enzymatique) et la maladie de Sly (MPS VII).

La disponibilité actuelle d'un traitement enzymatique a considérablement diminué l'intérêt de la transplantation médullaire dans la maladie de Gaucher. Il faut cependant rappeler que la greffe de moelle allogénique est un traitement très efficace des formes sans atteinte neurologique (type 1). Dans les formes avec atteinte neurologique sévère et précoce (type 2), la greffe n'est pas efficace. En revanche, des stabilisations neurologiques prolongées après transplantation ont été décrites chez quelques malades atteints du type 3 de la maladie.

Aucun succès convaincant de la greffe n'a été obtenu dans les maladies suivantes : maladie de Niemann-Pick type A, glycogénose de type 2, mucolipidose de type 2, maladie de Farber, mannosidose, gangliosidose à GM1 et GM2.

CONCLUSION

Un petit nombre de patients atteints de maladie de surcharge est susceptible de bénéficier de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. La décision de greffe est toujours difficile et le suivi post-greffe particulièrement délicat. Il est important que ces problèmes soient traités de manière collégiale, après concertation entre équipes spécialisées en transplantation médullaire pédiatrique, en métabolisme, en neurologie et en génétique. Il est également indispensable d'expliquer aux parents les bénéfices potentiels et les risques de la transplantation, à court et long terme. Il faut souvent s'attendre à devoir gérer des handicaps lourds, même en cas de transplantation médullaire « réussie ». Compte tenu de la rareté de ces maladies, il est essentiel de rassembler les observations des patients transplantés dans des bases de données multicentriques. Ces bases de données existent en Europe comme aux États-Unis. Enfin, il est probable que les connaissances acquises par la transplantation médullaire seront utiles au développement d'autres thérapeutiques, traitement enzymatique et thérapie génique notamment.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis, 2006, *29* : 413-414.
2. Escolar ML, Poe M, Provenzale JM et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe disease. N Engl J Med, 2005, *352* : 2069-2081.
3. Orchard PJ, Blazar BR, Wagner J et al. Hematopoietic cell therapy for metabolic disease. J Pediatrics, 2007, *151* : 340-346.
4. Peters C, Steward CG. Hematopietic cell transplantation for inherited metabolic diseases : an overview of outcome and practice guidelines. Bone Marrow Transplant, 2003, *31* : 229-239.
5. Peters C, Charnas LR, Tan Y et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy : the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood, 2004, *104* : 881-888.
6. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. Bone Marrow Transplant, 2008, *41* : 99-108.
7. Staba SL, Escolar ML, Poe M et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med, 2004, *350* : 1960-1969.

ENZYMOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE DES MALADIES LYSOSOMALES

C. MIGNOT, D. DOUMMAR, B. HÉRON, I. KEMLIN et T. BILLETTE DE VILLEMEUR

ENZYMOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE. HISTORIQUE

L'idée d'administrer l'enzyme déficitaire dans les MSL est née il y a plus de 40 ans. Les premières tentatives d'application se sont heurtées à des difficultés techniques, telles que le mode d'extraction de l'enzyme native humaine, sa purification et les transformations requises pour favoriser sa diffusion intracellulaire. Le développement des biotechnologies a permis la production et la commercialisation de l'alglucérase (Cérédase®, Genzyme Corp.) au début des années 1990 pour le traitement de la maladie de Gaucher. Il s'agissait de glucocérébrosidase humaine extraite du placenta et modifiée pour acquérir des résidus mannose permettant la captation cellulaire et l'adressage lysosomal. Finalement, la synthèse de molécules recombinantes a rendu possible la production d'enzymes lysosomales humaines en s'affranchissant des difficultés et des risques potentiels liées à leur extraction. Ainsi, l'imiglucérase (Cérézyme®, Genzyme Corp.) a remplacé l'alglucérase et obtenu l'AMM européenne en 1997. Son succès tant commercial que thérapeutique a mis en lumière la possibilité de développer d'autres enzymothérapie substitutives (ETS) pour d'autres MSL.

MALADIES LYSOSOMALES BÉNÉFICIANT DE L'ENZYMOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

Six déficits enzymatiques bénéficient actuellement d'un traitement substitutif.

Maladie de Gaucher [3]

L'imiglucérase est indiquée chez les patients atteints des types 1 et 3 de la maladie de Gaucher qui présentent des manifestations cliniquement significatives. Le traitement initial comprend une perfusion intraveineuse toutes les deux semaines de 60 U/kg d'imiglucérase dans le type 1 et 120 U/kg dans le type 3. La dose et la fréquence des perfusions sont ensuite adaptées à la réponse thérapeutique individuelle. L'efficacité est prouvée et repose sur plus de deux mille observations réparties à travers le monde. Elle se manifeste d'abord sur les paramètres hématologiques et sur la viscéromégalie qui commencent à se normaliser au cours de la première année. La normalisation de l'hémogramme est généralement atteinte dans les 12-18 mois. Les crises douloureuses à point de départ osseux deviennent rares après la première année de traitement. L'efficacité sur l'atteinte osseuse radiologique s'observe après plusieurs années. Le suivi des patients traités comprend la surveillance clinique et celle des paramètres biologiques et radiologiques anormaux pour en apprécier la normalisation selon des buts thérapeutiques définis [3]. Le monitorage de l'efficacité du traitement est complété par le dosage de l'activité chitotriosidase, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le risque, faible, de réaction allergique lors de la perfusion est présent les deux premières années du traitement, justifiant de ne faire le traitement à domicile qu'au-delà de ce délai. L'apparition d'anticorps antienzyme survient chez environ 15 p. 100 des patients traités mais n'altère pas l'efficacité thérapeutique. Enfin, le coût très élevé du traitement en limite l'utilisation dans certains pays. Le développement d'une ETS alternative (GA-GCB®, Shire Human Genetic Therapies Inc.) est en cours. Si l'enzymothérapie améliore l'atteinte viscérale dans la maladie de Gaucher type 3, elle n'est indiquée pour traiter l'atteinte neurologique que depuis peu. Les données actuellement disponibles suggèrent que l'enzymothérapie est susceptible de ralentir ou de stopper l'évolution, voire de permettre la régression de certains signes neurologiques [2]. Cet effet thérapeutique est possiblement lié au passage de monocytes chargés d'enzymes à travers la barrière hémato-encéphalique ou à la réduction du taux circulant du glucosylcéramide. Cependant, il existe un sous-groupe de patients chez qui l'insensibilité de l'atteinte neurologique semble se dessiner : ceux qui souffrent d'une épilepsie myoclonique. Enfin, le seul essai rapporté d'administration d'imiglucérase par perfusion intracérébrale dans un cas de maladie de Gaucher type 2 en montre la faisabilité, mais ne permet pas de conclure sur l'efficacité ni sur l'innocuité de cette approche thérapeutique [10].

Maladie de Fabry [5]

Les deux molécules disponibles (agalsidase alpha, Réplagal® TKT, et agalsidase bêta, Fabrazyme® Genzyme Corp.) ont obtenu l'AMM en 2002. Elles sont indiquées en France chez les patients asymptomatiques à partir de 18 ans et chez les patientes symptomatiques. L'Afssaps considère que chez l'enfant « l'état actuel des connaissances ne justifie pas de traitement substitutif, sauf dans certaines situations cliniques en rapport avec la maladie ». Deux études récentes rapportent l'administration de l'ETS pendant 6 mois chez un total de 37 enfants atteints de maladie de Fabry [14, 15]. Des réactions allergiques mineures au cours de l'administration ont été notées sans entraîner de retrait de l'étude. Le traitement a permis de diminuer les taux de Gb3 plasmatique et urinaire et d'améliorer les symptômes des patients. Des études à plus long terme sont attendues afin de déterminer la place de l'enzymothérapie substitutive de la maladie de Fabry pédiatrique dans la prévention des atteintes majeures survenant à l'âge adulte.

Mucopolysaccharidose de type 1 (MPSI comprenant les maladies de Hurler, Hurler-Scheie et Scheie)

L'ETS par laronidase (Aldurazyme®, Genzyme Corp. et BioMarin), enzyme recombinante humaine administrée à la dose de 100 U/kg/semaine, a obtenu l'AMM en 2003 dans les trois phénotypes de la maladie. L'efficacité du traitement a été démontrée chez les malades de plus de 5 ans dans plusieurs études [16, 18]. Elle porte après 6-8 mois de traitement sur la fonction respiratoire (capacité vitale, apnées du sommeil), l'hépatomégalie et la splé-

nomégalie, la fonction visuelle, le périmètre de marche, les amplitudes articulaires. L'effet thérapeutique s'accroît avec la durée du traitement. L'atteinte neurologique et les anomalies osseuses ne sont pas significativement modifiées après 6 ans de traitement [16]. La majorité des patients produisent des anticorps anti-laronidase sans en altérer l'efficacité ; des manifestations allergiques mineures lors de la perfusion ont été notées (10 p. 100). Des études sont en cours pour déterminer l'efficacité du traitement chez les enfants atteints de maladie de Hurler de moins de 5 ans et pour déterminer l'efficacité d'injections intrathécales de laronidase sur la compression médullaire dans les maladies de Hurler-Scheie et Scheie. Si l'enzymothérapie substitutive améliore la qualité de vie des patients, son efficacité reste actuellement limitée dans les formes les plus graves.

Maladie de Hunter ou mucopolysaccharidose de type 2 (MPSII)

L'enzyme recombinante est l'idursulfase (Elaprase®, Shire Human Genetic Therapies Inc.), forme recombinante de l'iduronate-2-sulfatase. Elle a obtenu l'AMM européenne en janvier 2007. La première étude de phase I/II évaluant l'idursulfase contre placebo concernait 96 malades âgés de 5 à 31 ans recevant 0,5 mg/kg d'Elaprase® chaque semaine ou une semaine sur deux pendant plus de 1 an [12]. Une étude récente portant sur 12 malades atteints de MPSII âgés de plus de 5 ans et traités pendant 1 an confirme les données préliminaires [11]. L'efficacité thérapeutique de l'idursulfase concerne la disparition de l'hépatosplénomégalie, l'amélioration des performances motrices, le gain de capacité pulmonaire vitale forcée chez les patients les moins atteints et la réduction des apnées nocturnes. Les conséquences sur la fonction et la morphologie du cœur ne sont pas démontrées. Le développement d'anticorps antienzyme chez la moitié des malades ne semble pas en diminuer l'efficacité et le traitement est globalement bien toléré. Des études à venir devraient préciser le devenir à long terme des malades traités et l'effet chez les patients de moins de 5 ans.

Maladie de Maroteaux-Lamy ou mucopolysaccharidose de type 6 (MPSVI)

L'enzymothérapie substitutive par galsulfase (Naglazyme®, BioMarin), forme recombinante de l'arylsulfatase B humaine, a obtenu l'AMM en 2006. Les résultats de l'étude internationale contre placebo concernant jusqu'à 39 malades ont été rapportée dans trois publications [7, 8]. Il en ressort que le Naglazyme® administré à la dose de 1 mg/kg/semaine est efficace sur certains paramètres et globalement bien toléré. Le gain fonctionnel chez les patients traités pendant 6 mois porte sur l'endurance à la marche et le test de montée d'escalier. L'amélioration se renforce après 1 an de traitement. L'efficacité sur la fonction respiratoire reste à démontrer. Quelques réactions indésirables au cours des perfusions ont été relevées n'entraînant pas le retrait de l'essai. L'administration d'un antihistaminique avant la perfusion est conseillée. Presque tous les patients développent des anticorps antienzyme qui n'ont que peu ou pas d'effet neutralisant.

Maladie de Pompe ou glycogénose de type 2

L'enzymothérapie substitutive sous la forme d'alglucosidase alfa (Myozyme®, Genzyme Corp.) administrée à la dose de 20 mg/kg/2 semaines a obtenu l'AMM en 2006. Les essais cliniques actuellement publiés portent sur des patients atteints de la forme infantile de la maladie. La durée de vie des malades et les paramètres cardiologiques et ventilatoires sont globalement améliorés par l'ETS [17]. Dans une étude récente portant sur 18 malades, l'effet de 1 an d'ETS sur la force musculaire est indiscutable, puisque 7 enfants acquièrent la marche, 3 la station debout et 3 autres la station assise [9]. Les réactions lors de la perfusion ne sont pas rares et n'empêchent généralement pas l'administration du traitement. L'immunisation contre l'enzyme est fréquente avec un effet neutralisant chez un malade. Des études à plus long terme sont attendues pour confirmer ces résultats prometteurs. Il s'agit notamment d'évaluer l'efficacité de l'ETS sur l'audition, sur l'atteinte cérébrale et chez les patients atteints de formes plus atténuées de la maladie.

Autres maladies

D'autres MSL sont susceptibles de bénéficier d'une ETS dans les années à venir. Les premiers travaux sur l'animal encouragent à prolonger les essais chez les malades atteints d'alpha-mannosidose, de sialidose ou de maladie de Krabbe. L'ETS des gangliosidoses et de certaines céroïdes lipofuscinoses est en cours de développement. Parmi les études dont les résultats devraient paraître avant la fin de la décennie figurent :

– l'étude de phase I/II portant sur des patients de 1 à 5 ans atteints de leucodystrophie métachromatique et traités par arylsulfatase A recombinante (Metazym®, Zymenex) ;

– l'étude de phase I portant sur les patients de 18 à 65 ans atteints de maladie de Niemann-Pick B traités par la sphingomyélinase acide recombinante (Genzyme Corp.).

BIBLIOGRAPHIE

1. Alfonso P, Pampin S, Estrada J et al. Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. Blood Cells Mol Dis, 2005, *35 (2)* : 268-276.
2. Altarescu G, Hill S, Wiggs E et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. J Pediatr, 2001, *138 (4)* : 539-547.
3. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease : recommendations for treatment and monitoring. Eur J Pediatr 2004, *163 (2)* : 67-75.
4. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease : in vivo detection of transduced cells without myeloablation. Hum Gene Ther, 1998, *9 (17)* : 2629-2640.
5. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease : baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis, 2007, *30 (2)* : 184-192.
6. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. N Engl J Med, 2001, *345 (1)* : 25-32.
7. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I et al, MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI : a phase 3, randomized, double-blind, pla-

cebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr, 2006, *148 (4)* : 533-539.
8. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R et al, MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) : results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics, 2005, *115 (6)* : e681-689.
9. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase : major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology, 2007, *68 (2)* : 99-109.
10. Lonser RR, Schiffman R, Robison RA et al. Image-guided, direct convective delivery of glucocerebrosidase for neuronopathic Gaucher disease. Neurology, 2007, *68 (4)* : 254-261.
11. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab, 2007, 9*0 (3)* : 329-337.
12. Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med, 2006, *8 (8)* : 465-473.
13. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease : efficacy and tolerability over 24 months of treatment. Clin Ther, 2005, *27 (8)* : 1215-1227.
14. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Acta Paediatr, 2007, *96 (1)* : 122-127.
15. Ries M, Clarke JT, Whybra C et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Pediatrics, 2006, *118 (3)* : 924-932.
16. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab, 2007, *90 (2)* : 171-180.
17. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics, 2004, *113 (5)* : e448-457.
18. Wraith JE, Clarke LA, Beck M et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I : a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr, 2004, *144 (5)* : 581-588.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES NOUVELLES DANS LES MALADIES LYSOSOMALES

C. CAILLAUD

Au cours des dernières années, les avancées dans le domaine de la génétique et des biotechnologies ont facilité le développement de stratégies thérapeutiques innovantes pour les maladies héréditaires et notamment les maladies lysosomales (erreurs innées du métabolisme). Compte tenu du mécanisme de survenue de ces affections, plusieurs types de thérapies sont envisageables, qu'elles soient moléculaires (intervention au niveau de l'enzyme, du substrat ou du gène), cellulaires (transplantation de cellules souches) ou géniques (apport d'un gène normal pour remplacer le gène non fonctionnel) (Figure 20-9). Certaines de ces approches ont d'ores et déjà été utilisées avec succès chez l'homme, notamment dans les maladies principalement viscérales (maladie de Gaucher, etc.). D'autres nécessitent la mise au point de stratégies plus

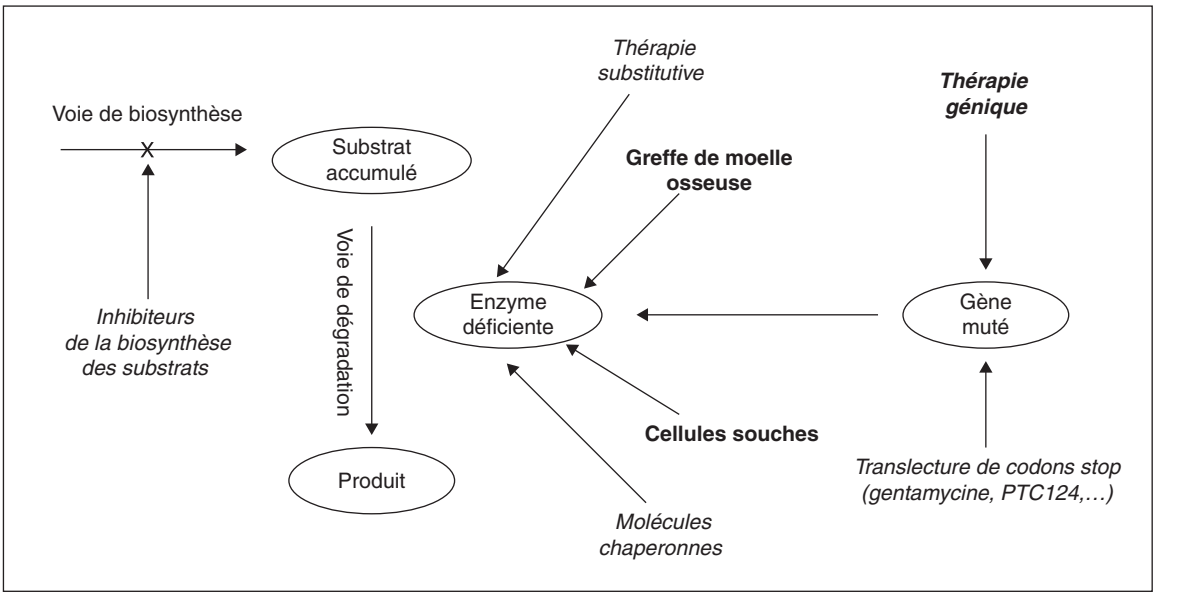


Figure 20-9. – Principaux niveaux d'intervention des thérapies possibles pour les maladies lysosomales. Les thérapies peuvent agir soit sur l'enzyme déficiente en vue de compenser son déficit, soit sur les substrats dans le but de réduire leur accumulation, soit au niveau du gène afin de restaurer la synthèse d'une enzyme fonctionnelle. Les thérapies moléculaires sont notées en *italique*, les thérapies cellulaires en **gras** et la thérapie génique en ***italique gras***.

complexes, en particulier celles qui visent des maladies impliquant des tissus difficilement accessibles, comme le cerveau ou le muscle. Il est à noter que si certaines des approches décrites ici sont restreintes aux maladies lysosomales du fait des particularités de celles-ci (qui seront évoquées dans ce chapitre), la plupart sont applicables à d'autres maladies génétiques ayant les mêmes tissus cibles.

THÉRAPIES MOLÉCULAIRES

Thérapies substitutives

Ce traitement vise à apporter l'enzyme manquante, sous la forme d'une protéine recombinante, administrée par voie intraveineuse et ce pendant toute la vie du patient. Cette approche a fait preuve d'une très grande efficacité dans les maladies lysosomales à atteinte majoritairement viscérale (maladie de Gaucher type 1, de Fabry, etc.) [2]. Ce succès est lié au fait que les enzymes lysosomales bénéficient d'un recaptage tissulaire après injection par voie veineuse, grâce à la présence de résidus mannose-6-phosphate à leur surface permettant de cibler des récepteurs spécifiques (M6P-R) [11]. Il est à noter que dans le cas de la maladie de Gaucher, l'enzyme recombinante a subi des modifications chimiques particulières visant à exposer des résidus mannose, dans le but de faciliter son recaptage par les macrophages qui sont particulièrement riches en récepteurs mannose [1].

L'efficacité de ces thérapies est malgré tout limitée dans certains tissus, comme l'os, du fait d'un recaptage relativement faible. Certaines améliorations pourraient faciliter un ciblage spécifique, notamment par couplage de l'enzyme à un motif se fixant sur l'hydroxyapatite [19]. Cependant, elles ne sont pas adaptables à toutes les enzymes lysosomales, sachant que leurs modifications post-traductionnelles sont complexes et diffèrent d'une enzyme à l'autre. D'autre part, les enzymes recombinantes ne peuvent pas passer la barrière hématoencéphalique (BHE), ce qui les rend inefficaces dans les maladies avec atteinte neurologique (maladie de Gaucher de type 2, etc.). Certaines modifications chimiques visant à faciliter le passage des enzymes au niveau de la BHE sont actuellement explorées dans des modèles murins, mais il reste à démontrer leur efficacité chez l'homme [12].

Inhibiteurs de la biosynthèse des substrats

D'autres types de stratégies ont été développés dans les maladies lysosomales, visant à inhiber la biosynthèse des substrats dans le but d'éviter leur accumulation. Cette approche a été utilisée principalement dans les sphingolipidoses, maladies impliquant les enzymes de la voie de dégradation des glycosphingolipides (GSL) [16]. Certains inhibiteurs de la glucosyltransférase, enzyme clé de la biosynthèse du glucosylcéramide (précurseur des GSL) ont été mis en évidence. Il s'agit de composés de type iminosucres, tels que le N-butyldéoxynojirimycine (NB-DNJ) qui a démontré son efficacité dans le modèle animal de la maladie de Sandhoff, permettant une réduction de la surcharge en GSL dans les tissus et une survie prolongée de l'animal [14]. Un essai clinique a été réalisé avec le miglustat (Zavesca®) chez des patients atteints de maladie de Gaucher montrant une efficacité notable sur la surcharge viscérale [6], mais malgré tout plus modeste et moins rapide que celle obtenue avec la thérapie substitutive. Les inhibiteurs de la biosynthèse des substrats ont l'avantage d'être de petites molécules administrables par voie orale et susceptibles de passer la barrière hématoencéphalique, ce qui les rend utilisables dans des maladies avec atteinte neurologique. Cependant, les molécules actuellement disponibles présentent des effets secondaires non négligeables (perte de poids, diarrhée sévère, etc.). D'autres composés moins toxiques et plus spécifiques sont donc activement recherchés par les entreprises de biotechnologie impliquées dans le domaine.

Molécules chaperonnes

Il a récemment été montré que des inhibiteurs compétitifs réversibles (comme les iminosucres) ou des analogues de substrats peuvent agir comme des molécules chaperonnes. À certaines concentrations, ils pourraient se fixer sur le site actif d'une enzyme, la maintenant dans une conformation qui la rendrait résistante à la dégradation. Ainsi, des enzymes mal conformées retenues dans le réticulum endoplasmique pourraient être stabilisées par ces composés qui faciliteraient leur acheminement vers leur lieu d'action, le lysosome [8]. Cette stratégie a déjà démontré son efficacité chez un patient atteint d'un variant cardiaque de maladie de Fabry présentant une mutation faux sens sur le gène de l'α-galactosidase. L'administration intraveineuse de galactose a permis d'améliorer notablement la fonction cardiaque de ce patient [9]. Cette approche thérapeutique a l'avantage d'utiliser de petites molécules, très diffusibles, notamment au niveau de la BHE. Cependant, elle a l'inconvénient de n'être accessible qu'aux patients présentant des mutations peu sévères permettant le maintien d'une activité résiduelle de l'enzyme. D'autre part, l'efficacité des composés thérapeutiques utilisés doit être testée au préalable in vitro sur fibroblastes en culture, ce qui ne préjuge cependant pas complètement de l'efficacité in vivo chez les patients, ni de l'éventuelle toxicité.

Translecture de codons stop

Certaines mutations responsables des maladies lysosomales sont des anomalies de type non sens générant l'apparition d'un codon stop prématuré qui entraîne soit la synthèse de protéines tronquées, soit plus souvent la dégradation des ARNm anormaux correspondants. Il a été montré in vitro que certains antibiotiques de la famille des aminoglycosides, comme la gentamycine, étaient capables de diminuer la fidélité de la traduction, permettant ainsi de restaurer la synthèse d'un minimum de protéine fonctionnelle [4]. Des résultats encourageants ont été obtenus in vitro sur certains types de codon stop, notamment dans la maladie de Hurler [13]. Cependant, la gentamycine a des effets toxiques (rein, oreille) qui limitent son utilisation à long terme en clinique. Un autre composé chimique appelé PTC124 possédant des propriétés similaires sur la traduction a été décrit plus récem-

ment [24]. Un essai clinique est actuellement en cours dans la mucoviscidose, qui pourrait ouvrir la voie à une application future dans les maladies lysosomales [15].

THÉRAPIE CELLULAIRE

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est l'une des méthodes thérapeutiques les plus anciennement utilisées dans les maladies lysosomales. Elle consiste à administrer par voie intraveineuse la moelle histocompatible d'un donneur à un patient qui a été préalablement soumis à une myélo-ablation. Les cellules injectées s'implantent dans la moelle osseuse et deviennent une source de production de la protéine manquante. En dehors des maladies hématologiques, les maladies lysosomales sont également de bons candidats pour ce type d'approche thérapeutique, dans laquelle les cellules greffées vont apporter au patient l'enzyme qui lui fait défaut dans les différents tissus et organes, ceci par le biais du recaptage spécifique précédemment décrit [20]. Les résultats obtenus sont hétérogènes d'une maladie à l'autre et en fonction de la sévérité clinique (âge de début, atteinte neurologique ou non, etc.). Ils sont détaillés dans un chapitre spécifique de cet ouvrage.

Autres approches de thérapie cellulaire

D'autres types de cellules souches pourraient être utilisés dans les maladies lysosomales, notamment à atteinte neurologique. Des cellules souches neurales ont ainsi été transplantées au niveau du système nerveux central dans un modèle murin de maladie de Sandhoff, permettant une amélioration du phénotype et de la survie des animaux [17]. Cette approche est cependant difficile chez l'homme, car elle repose sur l'utilisation de cellules d'origine embryonnaire. Ces cellules ne peuvent être obtenues qu'à partir d'embryons surnuméraires (issus de la fécondation in vitro) ou de fœtus avortés, la création d'embryons par transfert de noyau (clonage thérapeutique) [25] étant interdite par la loi française. L'accès à ces cellules reste donc limité et pose surtout de gros problèmes éthiques.

Des perspectives nouvelles sont apparues grâce à la découverte de l'existence de cellules souches dans l'organisme adulte (Figure 20-10). Ces cellules semblent avoir conservé leur pluripotence, c'est-à-dire leur capacité à se multiplier et à pouvoir se différencier en de nombreux types cellulaires, quand elles sont placées dans des conditions appropriées. Elles seraient présentes dans tous les tissus, y compris le système nerveux central et auraient d'étonnantes capacités de transdifférenciation [5]. Plus récemment, des cellules souches induites (IPS, *induced pluripotent stem cells*) ont été obtenues à partir de fibroblastes humains adultes dans lesquels ont été introduits des gènes intervenant dans la pluripotence des cellules embryonnaires [23]. Ces cellules ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes, même si de nombreuses interrogations persistent concernant leurs potentiels risques en clinique (tumorigenèse).

THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique consiste à apporter dans l'organisme du sujet malade un nouveau gène destiné à pallier l'insuffisance qualitative ou quantitative du gène résident altéré. Cette technique ne permet pas une correction du génotype (qui nécessiterait de réparer directement l'anomalie au niveau du gène), mais elle a pour but de corriger le phénotype en apportant une version normale du gène qui va produire la protéine manquante. Les maladies lysosomales sont de bons candidats pour la thérapie génique. En effet, les gènes ont été caractérisés pour la plupart d'entre elles, ce qui permet le développement de vecteurs spécifiques. D'autre part, dans ces affections, il est vraisemblable qu'une restauration partielle de l'ordre de 10 p. 100 de l'activité enzymatique normale pourrait être suffisante pour corriger le phénotype pathologique [18]. Enfin, il ne sera probablement pas nécessaire de corriger l'ensemble des cellules d'un tissu, les cellules avoisinantes ou à distance pouvant être corrigées après recaptage des enzymes sécrétées par les cellules transduites [11].

Deux méthodes de transfert de gènes peuvent être distinguées, soit la greffe de cellules génétiquement modifiées, soit l'administration directe d'un vecteur viral dans l'organisme malade (Figure 20-11). La greffe de cellules génétiquement modifiées consiste à prélever des cellules chez un patient, à les corriger à l'aide d'un vecteur à l'extérieur de l'organisme, puis à les réinjecter. Cette technique est basée sur l'utilisation des vecteurs rétroviraux, et notamment lentiviraux (dérivés du virus VIH). L'avantage de cette approche est qu'elle permet d'envisager des greffes autologues chez les patients, ce qui par comparaison à la greffe classique, résout le problème du manque de donneur compatible. Des essais ont été réalisés dans plusieurs modèles animaux de maladies lysosomales. Les résultats les plus significatifs ont été obtenus dans la leucodystrophie métachromatique où une greffe de moelle osseuse surexprimant l'arylsulfatase A après transduction avec un vecteur lentiviral a permis une correction du phénotype neurologique de la souris déficiente. Il a été démontré que les cellules de la microglie issues de la lignée monomacrophagique ont pu pénétrer dans le système nerveux central permettant une distribution large de l'enzyme, une cross-correction des différents types cellulaires cérébraux in vivo et une prévention de la dégradation motrice analysée à l'aide de tests comportementaux [3]. Un essai clinique est prévu prochainement chez l'homme sur la base de ces travaux, dont il reste à démontrer qu'ils sont applicables en clinique avec efficacité et sécurité.

La seconde méthode de transfert de gènes est l'administration directe d'un vecteur contenant le gène d'intérêt. Les vecteurs adénoviraux et AAV (*adeno-associated virus*) sont les plus utilisés dans ce cas et ils peuvent être injectés par différentes voies : intraveineuse, intramusculaire, intracérébrale, etc. L'administration de vecteurs viraux par voie veineuse permet généralement un ciblage du foie qui peut alors synthétiser l'enzyme manquante et la distribuer aux différents organes. Un essai réalisé en période néonatale chez le chien atteint de mucopolysaccharidose de type VII (maladie de Sly) avec un vecteur rétroviral spécifique a ainsi permis d'obtenir une transduction hépatique signifi-

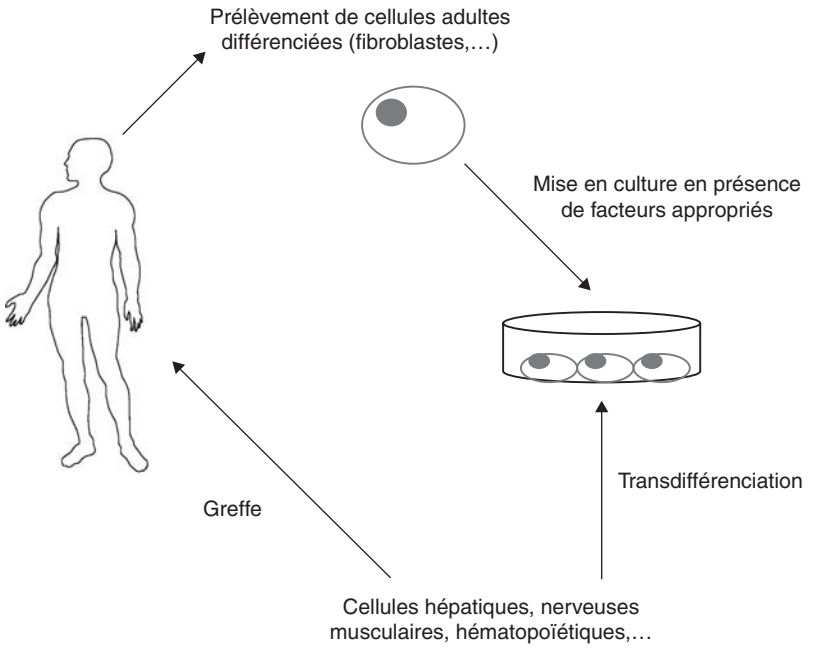


FIGURE 20-10. – Principe de l'utilisation des cellules souches adultes en vue d'une thérapie cellulaire chez l'homme. Le principe de cette approche encore très difficile techniquement est de prélever des cellules adultes (différenciées) chez un patient, de les mettre en culture en présence d'un cocktail de facteurs de croissance permettant de les réorienter vers un type cellulaire donné, puis de les administrer au patient afin de corriger un défaut cellulaire particulier.

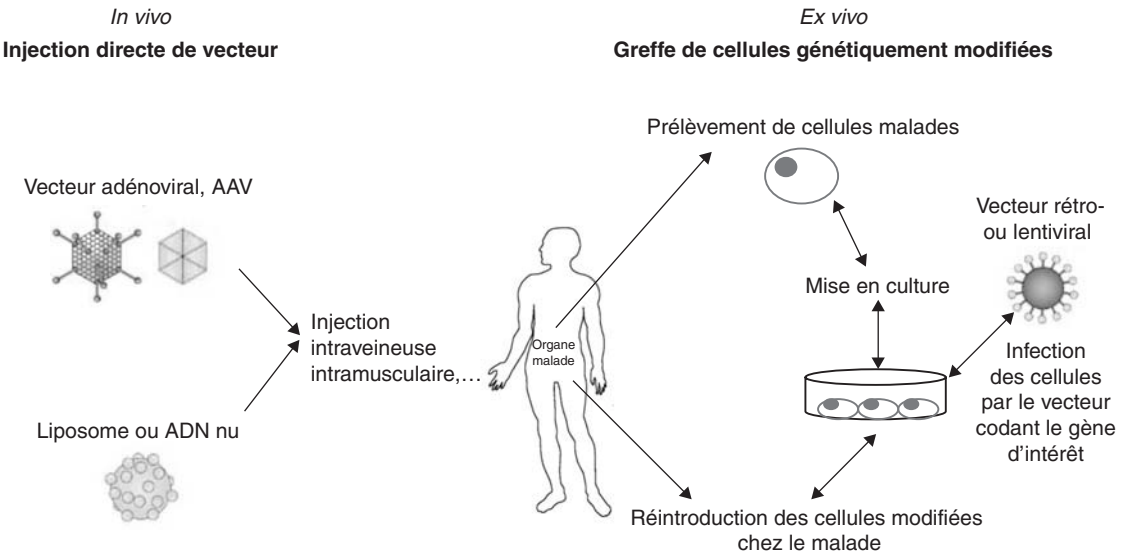


FIGURE 20-11. – Principales méthodes utilisées en thérapie génique. L'une des méthodes vise à administrer directement au patient un vecteur (viral ou non) permettant la synthèse de la protéine d'intérêt dans les tissus transduits. La seconde méthode consiste à prélever chez le patient des cellules malades, à les infecter en dehors de l'organisme (ex vivo) avec un vecteur viral (rétrovirus ou lentivirus) afin de leur faire exprimer la protéine d'intérêt et à réadministrer ensuite les cellules corrigées au patient.

cative, ainsi qu'une restauration des capacités locomotrices pendant au moins 17 mois [21].

Il est à noter que certains tissus sont plus difficiles à corriger par les méthodes de transfert de gènes. C'est notamment le cas du muscle qui est l'organe majoritairement atteint dans la maladie de Pompe et dont le ciblage reste un challenge, même si de nombreux vecteurs (adénovirus ou AAV) ont déjà démontré leur intérêt dans le modèle murin de la maladie [10]. D'autre part, un grand nombre de maladies lysosomales atteignent le système nerveux central (SNC) dont l'accès est restreint par la présence de la BHE. De nombreuses équipes ont exploré

des approches utilisant l'administration intracérébrale par stéréotaxie [22] et des essais cliniques sont en préparation chez l'homme, même si ces méthodes sont relativement invasives. L'injection par voie veineuse ne permet habituellement pas de corriger le SNC, sauf en cas d'administration en période néonatale [7]. Cependant, différentes approches sont actuellement explorées afin de permettre le franchissement de la BHE, soit par des méthodes physiques, soit par modification des vecteurs en vue de leur ciblage sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules endothéliales cérébrales [26].

Au total, l'efficacité des méthodes de transfert de gènes est encore à démontrer chez l'homme. De nombreuses questions restent encore ouvertes, concernant notamment la réaction immunitaire vis-à-vis des vecteurs viraux, ainsi que leurs risques potentiels à long terme.

CONCLUSION

De nombreuses thérapies sont actuellement en développement pour les maladies lysosomales, certaines déjà applicables en clinique, d'autres encore à l'étude. Il semble clair aujourd'hui que les choix thérapeutiques devront être discutés individuellement, en fonction de la sévérité de la forme clinique, des anomalies géniques causales et du rapport bénéfice/risque pour le patient. Des combinaisons de thérapies seront peut-être nécessaires dans certains cas. Les décisions thérapeutiques se feront dans un cadre pluridisciplinaire, notamment au sein des centres de référence. Les choix devront également tenir compte du coût généré pour la société, sachant que la plupart des thérapies sont relativement onéreuses (médicaments orphelins) et que leur utilisation doit donc être parfaitement justifiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ et al. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, *87* : 1913-1916.
2. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders : enzyme replacement, small molecules and gene therapy. Hum Genet, 2007, *121* : 1-22.
3. Biffi A, Capotondo A, Fasano S et al. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. J Clin Invest, 2006, *116* : 3070-3082.
4. Brooks DA, Muller VJ, Hopwood JJ. Stop-codon read-through for patients affected by a lysosomal storage disorder. Trends Mol Med, 2006, *12* : 367-373.
5. Clarke D, Frisen J. Differenciation potential of adult stem cells. Curr Opin Genet Dev, 2001, *11* : 575-580.
6. Cox T, Lachmann R, Hollak C et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet, 2000, *355* : 1481-1485.
7. Daly TM, Vogler C, Levy B et al. Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, *96* : 2296-2300.
8. Fan JQ. A counterintuitive approach to treat enzyme deficiencies : use of enzyme inhibitors for restoring mutant enzyme activity. Biol Chem, 2008, *389* : 1-11.
9. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of fabry's disease with galactose-infusion therapy. N Engl J Med, 2001, *345* : 25-32.
10. Geel TM, McLaughlin PM, de Leij LF et al. Pompe disease : current state of treatment modalities and animal models. Mol Genet Metab, 2007, *92* : 299-307.
11. Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors : new twists in the tale. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, *4* : 202-212.
12. Grubb JH, Vogler C, Levy B et al. Chemically modified beta-glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, *105* : 2616-2621.
13. Hein LK, Bawden M, Muller VJ et al. Alpha-L-iduronidase premature stop codons and potential read-through in mucopolysaccharidosis type I patients. J Mol Biol, 2004, *338* : 453-462.
14. Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, *96* : 6388-6393.
15. Kerem E, Hirawat S, Armoni S et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations : a prospective phase II trial. Lancet, 2008, *372* : 719-727.
16. Lachmann RH, Platt FM. Substrate reduction therapy for glycosphingolipid storage disorders. Expert Opin Investig Drugs, 2001, *10* : 455-466.
17. Lee JP, Jeyakumar M, Gonzalez R et al. Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. Nat Med, 2007, *13* : 439-447.
18. Leinekugel P, Michel S, Conzelmann E, Sandhoff K. Quantitative correlation between the residual activity of beta-hexosaminidase A and arylsulfatase A and the severity of the resulting lysosomal storage disease. Hum Genet, 1992, *88* : 513-523.
19. Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA et al. Enhancement of drug delivery to bone : characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. Mol Genet Metab, 2006, *88* : 244-255.
20. Orchard PJ, Blazar BR, Wagner J et al. Hematopoietic cell therapy for metabolic disease. J Pediatr, 2007, *151* : 340-346.
21. Ponder KP, Melniczek JR, Xu L et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, *99* : 13102-13107.
22. Sands MS, Haskins ME. CNS-directed gene therapy for lysosomal storage diseases. Acta Paediatr Suppl, 2008, *97* : 22-27.
23. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell, 2006, *126* : 663-676.
24. Welch EM, Barton ER, Zhuo J et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature, 2007, *447* : 87-91.
25. Wilmut I, Schnieke AE, Mcwhir J et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, 1997, *385* : 810-813.
26. Zhang Y, Schlachetzki F, Pardridge WM. Global non-viral gene transfer to the primate brain following intravenous administration. Mol Ther, 2003, *7*h 11-18.

21

HANDICAPS NEUROLOGIQUES

DÉFICIENCES ET HANDICAPS D'ORIGINE NEUROLOGIQUE CHEZ L'ENFANT

G. PONSOT

Les handicaps neurologiques de l'enfant constituent un problème majeur de santé publique en raison de leur fréquence et de la gravité de leurs conséquences, en particulier en termes d'éducation et d'insertion sociale.

PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES RESPONSABLES DE DÉFICIENCES ET DE HANDICAPS

Affections neurologiques causales

Elles sont très variées. Les plus fréquentes et les mieux individualisées sont les lésions cérébrales organiques, fixées et irréversibles de causes diverses survenant sur un « cerveau en voie de développement ».

Beaucoup d'autres affections neurologiques peuvent être responsables de déficiences et handicaps neurologiques : pathologies neuromusculaires, neurosensorielles, iatrogènes (accidents+++), maladies métaboliques et dégénératives.

Déficiences

Les déficiences liées à ces lésions cérébrales fixées sont des atteintes motrices perturbant la motricité volontaire et la posture, très souvent associées à d'autres déficiences, cognitives, comportementales, neurosensorielles et épileptiques.

Il peut s'agir aussi :

– d'un retard mental prédominant de gravité variable dont la fréquence est évaluée entre 1 et 3 p. 100 de la population générale (*voir* chapitre 17) ;

– d'un déficit de la force musculaire pouvant débuter à tous les âges et dont l'évolution est de gravité variable en rapport avec les très nombreuses maladies neuromusculaires (*voir* chapitre 19) ;

– d'une amblyopie voire de cécité, de surdité dont la prise en charge et l'accompagnement posent des problèmes complexes en raison des modalités de communication particulière (*voir* chapitre 25) ;

– d'une dégradation psychomotrice aboutissant à des handicaps très sévères dus aux maladies métaboliques et dégénératives (*voir* chapitre 18).

Handicap, situation de handicap. Définitions [11]

Le handicap pour une personne en général, et un enfant en particulier, se définit comme une diminution de ses activés et de sa participation au regard du projet formulé par elle-même ou à défaut, avec et pour elle lorsqu'elle ne peut exprimer son avis.

Une situation de handicap pour une personne peut être définie comme étant le résultat situationnel (processus de production du handicap) dû à l'intrication de deux caractéristiques causales : d'une part les « caractéristiques de la personne », c'est-à-dire ses déficiences et ses incapacités, dues à des maladies, traumatismes ; et d'autre part les « caractéristiques environnementales », familiales, scolaires, socioculturelles, architecturales, facilitant ou au contraire limitant ses activités, sa participation dans une situation donnée – vie familiale, éducation, emploi, loisirs.

L'évaluation de la « situation de handicap » permet d'avoir une vision globale des difficultés dans

lesquelles se trouvent l'enfant et sa famille qui est indispensable pour pouvoir proposer des solutions adaptées.

DÉFICIENCES ET HANDICAP DUS À DES LÉSIONS CÉRÉBRALES ORGANIQUES FIXÉES, SURVENANT SUR UN « CERVEAU EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT »

Nosologie. Définition

Paralysie cérébrale (cerebral palsy) [21]

Ce terme a été créé dans les années 1840 par Little, chirurgien orthopédiste. Pour Little, la paralysie cérébrale se présentait comme une paralysie avec spasticité responsable de limitations articulaires, due à une lésion cérébrale anoxique fréquente chez le prématuré et lors de l'accouchement. Il notait également qu'il pouvait y avoir d'autres déficiences associées, troubles du comportement, épilepsie.

Freud un peu plus tard, vers 1893, pensait que l'anoxie liée à l'accouchement n'était pas la seule cause mais qu'il pouvait y avoir des facteurs prédisposants anténatals. Pour lui, également, les paralysies cérébrales avec des symptômes cérébelleux constituaient un groupe particulier, ce qui a été confirmé par la suite.

Plusieurs auteurs (Ingram, MacKeith) proposèrent des classifications plus complètes mais il faut attendre 1992 avec Mutch et coll. [23] (conférence de consensus de Brioni) pour avoir une identification précise de la « paralysie cérébrale » : le terme « paralysie » regroupant des syndromes moteurs non progressifs, mais pouvant varier avec le temps, due à des lésions cérébrales survenant sur un « cerveau en voie de développement ».

Les dernières définition et classification de la paralysie cérébrale sont dues au groupe de travail dirigé par Rosembaum [29] : « La paralysie cérébrale représente un groupe d'affections définitives du développement du mouvement et de la posture, responsable d'une limitation de l'activité due à des lésions cérébrales non progressives survenant sur un cerveau en cours de développement. L'atteinte motrice est souvent associée à d'autres déficiences, troubles cognitifs et comportementaux, déficits neurosensoriels, épilepsie, et responsable de problèmes musculo-squelettiques pouvant évoluer avec le temps. »

Infirmité motrice cérébrale, infirmité d'origine cérébrale, polyhandicap

En France, deux termes sont utilisés pour caractériser ces handicaps neurologiques avec atteinte motrice due à des lésions cérébrales fixées survenant sur un « cerveau en voie de développement » :

– *infirmité motrice cérébrale* (IMC) (Tardieu, 1969) [32] : elle regroupe les troubles moteurs prédominants et non évolutifs dus à une lésion cérébrale, « conséquence d'une lésions pré-, péri- ou postnatale », pouvant s'accompagner d'atteintes sensorielles et d'atteintes partielles des fonctions supérieures à l'exception d'une déficience intellectuelle. Une étiologie circulatoire (anoxo-ischémique) périnatale était souvent sous-entendue dans cette définition ;

– lorsqu'il existe une déficience intellectuelle associée aux troubles moteurs, on parle d'*infirmité motrice d'origine cérébrale* (IMOC).

Le terme de *polyhandicap* a été individualisé au début des années 1980 par le E. Zucman et le Centre technique national d'études et de recherche sur les handicaps et les inadaptations (CTNERHI) pour caractériser des enfants ayant des handicaps neurologiques très sévères et définitifs : « Le polyhandicap associe une déficience motrice à une déficience mentale très sévère, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation. »

En dehors du terme « polyhandicap » qui décrit un état de « déficiences très sévères » qui va conduire à une situation de handicap complexe et grave sans préjuger de la cause ni de la date à laquelle elle est survenue, les autres définitions ont en commun d'être dues à des lésions cérébrales fixées survenant sur un « cerveau en voie de développement », les maladies progressives et dégénératives du système nerveux étant exclues.

Pour beaucoup d'auteurs [4], la multiplication des termes pour spécifier ces handicaps complique l'ensemble des études épidémiologiques et étiologiques sur les déficiences et handicaps dus à des lésions cérébrales fixées. S'il est souhaitable qu'il y ait une certaine uniformité entre toutes ces classifications, elles apportent toutes un éclairage complémentaire au champ du développement non normal de l'enfant : par exemple le terme de polyhandicap attire l'attention sur une « situation de handicap » où « les déficiences sont d'une extrême gravité » et qui nécessite des besoins spécifiques tant sur le plan cognitif que physique.

« Cerveau en voie de développement »

Si la limite inférieure est précise (début de la grossesse : premier jour des dernière règles), la limite supérieure l'est moins. Pour la majorité des auteurs, elle se situe entre 2 à 3 ans après la naissance. La délimitation des périodes chronologiques du développement du système nerveux central au cours desquelles surviennent ces lésions cérébrales est différente suivant les auteurs :

– pour Jouk [17], la période prénatale va du premier jour des dernières règles à 22 semaines d'aménorrhée et la période périnatale de 22 semaines d'aménorrhée à 8 jours postnatals ;

– pour Hagberg [14], la période prénatale va du premier jour après les dernières règles au début du travail, la période périnatale du début du travail au 7^{e} jour de vie, la période néonatale du 7^{e} jour de vie à 28 jours, et la période postnatale après 28 jours.

Ainsi, pour Jouk, 20 à 35 p. 100 des handicaps ont une origine prénatale, 30 à 60 p. 100 périnatale et 5 à 10 p. 100 postnatale. Pour Hagberg, 20 p. 100 des handicaps ont une origine prénatale, 40 p. 100 périnatale et 40 p. 100 indéterminée. Pour ces deux auteurs, et comme cela fait actuellement consensus [10], la majorité des handicaps sont la conséquence de lésions du système nerveux survenues durant les périodes pré- et périnatales.

Prévalence de la paralysie cérébrale et son évolution

Prévalence

D'après les données de la majorité des études, la prévalence de la paralysie cérébrale (PC) est comprise entre 2 et 2,5 pour 1 000 [5, 10, 16]. Elle est beaucoup plus fréquente chez les prématurés et en particulier les grands prématurés (< 1 500 g), soit 1/20, et beaucoup plus rare chez les nouveau-nés à terme, soit 1/1 500.

La prématurité en Europe (< 37 semaines) représente entre 5 et 9 p. 100 des naissances (1 à 1,5 p. 100 pour la grande prématurité < 1 500 g) et les naissances à terme 91 à 95 p. 100 des cas [10, 13].

Pour Nelson [25, 26], la PC se voit chez les prématurés dans 50 p. 100 des cas (25 p. 100 chez les grands prématurés < 1 500 g) et pour l'autre moitié chez les nouveau-nés à terme.

Évolution de la prévalence

Il y a une évolution commune, c'est-à-dire une stabilité de la prévalence de la PC depuis plus de 30 ans dans tous les pays à développement socio-économique élevé, que l'on trouve illustrée dans le livre de C. Rumeau-Rouquette et coll. [30], une baisse considérable de la mortalité périnatale et néonatale en particulier à partir des années 1970-1972, la mortalité périnatale passe de 21 à 7 pour 1 000 naissances entre 1972 et 1998, la mortalité néonatale passant de 14 pour 1 000 naissances en 1969 à 3 pour 1 000 en 1998-2000 [15]. Dans le même temps, la prévalence de la PC n'a pas varié (2 à 2,5 pour 1 000) en particulier chez les enfants nés à terme et les prématurés entre 32 et 36 semaines, mais aussi chez les grands prématurés [31]. D'après certaines données, il y a eu une augmentation parfois importante de la PC chez les grands prématurés entre 1967-1985 [14], qui s'est stabilisée puis a même diminué par la suite [27]. Ces variations de fréquence sont probablement liées à la qualité de la prise en charge d'enfants très prématurés : la fréquence diminue dès que cet accompagnement est mieux maîtrisé.

Cette stabilité de la prévalence de la PC doit être regardée de deux manières : positivement quand on sait que dans le même temps la mortalité néonatale et périnatale a fortement diminué y compris pour les grand prématurés, augmentant le nombre d'enfants vivants sans augmenter celle de sa prévalence, mais aussi de façon plus négative car cela signifie que la PC est due principalement à des causes prénatales que nous ne connaissons pas, et que nous ne savons pas encore prévenir.

Prévalence en France : IMC, PC, polyhandicap [10]

En France, les données disponibles pour la prévalence sont : pour l'IMC correspondant à la définition initiale de Tardieu, de 1,15 et 1,25 pour 1 000.

Pour la PC correspondant à la définition anglo-saxonne, elle est environ de 2 pour 1 000.

Pour le polyhandicap, les estimations varient de 0,5 à 0,75 pour 1 000 naissances.

Aspect clinique des déficiences

L'appréciation de la situation de handicap pour chaque enfant nécessite d'évaluer ses caractéristiques personnelles et environnementales [11].

Caractéristiques personnelles

Il convient d'abord de suivre une démarche clinique générale (*voir* chapitre 4) comportant la recherche des antécédents personnels et familiaux (arbre généalogique), de l'histoire du développement psychomoteur de l'enfant et de sa pathologie, et enfin de procéder à un examen clinique complet.

Les caractéristiques personnelles (déficiences) ne peuvent pas être identifiées avec précision avant l'âge de 2 ans pour les atteintes motrices et de 5 ans pour les déficits cognitifs et les troubles du comportement, voire plus tard (âge scolaire 6-8 ans) pour les difficultés cognitives spécifiques ou subtiles (cerveau en voie de maturation).

L'examen clinique précise la nature, la localisation, les conséquences fonctionnelles, le retentissement général, en particulier musculo-squelettique, de la déficience motrice et évalue les déficiences associées, cognitives, comportementales, neurosensorielles, les troubles de la déglutition, l'épilepsie, etc.

Nature/localisation des troubles moteurs [5-7, 16]

Il est fréquent durant les premiers mois de vie, voire la première année, que tout se résume à un trouble du tonus comportant habituellement une hypotonie axiale associée à des modifications variables du tonus des membres, tonus normal ou hypertonie, avant que ne s'installe la symptomatologie spécifique (« cerveau en voie de développement »).

Dans 75 à 90 p. 100 des cas, il s'agit d'une atteinte motrice spastique : bilatérale dans 60 p. 100 des cas, dont la moitié environ sont des diplégies spastiques ; unilatérale dans 40 p. 100 des cas. Les diplégies spastiques se voient essentiellement chez les prématurés et les hémiplégies cérébrales chez les nouveau-nés à terme.

Dans 6 à 8 p. 100 des cas, la déficience motrice est de nature extrapyramidale (dystonie +++).

Dans 3 à 5 p. 100, la symptomatologie est de type ataxique. Ce type occupe une place particulière sur le plan étiologique.

Dans 3 à 4 p. 100, la nature de la PC n'est pas individualisée.

Conséquences fonctionnelles de l'atteinte motrice

Parmi les échelles d'évaluation permettant d'apprécier le retentissement fonctionnel de la déficience motrice deux ont une reconnaissance internationale : la classification de la fonction motrice grossière (GMFCS) pour la fonction motrice [28], et le système de classification de l'habilité manuelle pour la capacité à manier les objets avec les mains (MACS) [9].

La GMFCS évalue principalement le contrôle postural et la marche. Elle comporte cinq niveaux de I à V pour quatre tranches d'âge : < 2 ans ; > 2 ans < 4 ans ; > 4 ans < 6 ans ; > 6 ans < 12 ans. Dans le niveau I, l'enfant réalise toutes les activités correspondant à son âge, avec quelques difficultés concernant la vitesse d'exécution, l'équilibre et la coordination. Dans le niveau V, l'enfant n'a pas atteint le

contrôle de la tête et du tronc dans la plupart des positions et n'arrive pas à faire des mouvements volontaires.

La MACS évalue comment l'enfant manie les objets de façon autonome. Elle est utilisée pour des enfants âgés de 4 à 18 ans avec cinq niveaux (I à V). Dans le niveau I, l'enfant manie les objets facilement et avec un résultat satisfaisant, avec tout au plus quelques difficultés quant à la vitesse et à la précision. Dans le niveau V, l'enfant ne sait pas manier les objets et sa capacité pour effectuer même des actes simples est limitée, voire impossible.

Ces évaluations fonctionnelles motrices doivent être réévaluées régulièrement en particulier quand les premières ont été faites précocement (0 à 2 ans).

Retentissement extraneurologique de la déficience motrice

Quand le système nerveux est lésé, il y a un retentissement plus ou moins important en fonction de la gravité des lésions cérébrales et évoluant avec le temps sur l'ensemble des autres organes.

Retentissement musculo-squelettique [7] : ces enfants nécessitent une surveillance très étroite pour dépister le plus précocement possible les déviations rachidiennes, une luxation des hanches, des limitations articulaires en particulier au niveau des chevilles qui peuvent entraver de façon considérable leur mobilité et être source de douleurs très invalidantes (*voir* chapitre 20, p. 785).

Beaucoup d'autres dégradations sont possibles, bronchopulmonaires favorisées par les troubles de la déglutition et les déviations rachidiennes, nutritionnelles : reflux gastro-œsophagien, difficultés alimentaires pouvant entraîner une dénutrition sévère chez les enfants les plus sévèrement atteints (polyhandicap).

Plus rarement, il existe des *complications cutanées* favorisées par l'immobilité, des troubles sphinctériens, etc.

Ce retentissement, qui évolue avec le temps, nécessite un suivi très régulier, prolongé et transdisciplinaire de ces enfants, et ce d'autant plus que leur déficience motrice est grave (tétraplégie, paraplégie).

Déficiences associées. Évaluation [29]

• **Aspects cognitifs.** Un déficit intellectuel sévère (QI < 50) est noté dans 30 p. 100 des PC [5, 16].

Les enfants ayant un retard mental profond et non marchants représentent environ 20 p. 100 des cas de PC (ces 20 p. 100 correspondent probablement à la définition française du polyhandicap) [5, 16].

Les troubles des apprentissages spécifiques ou subtiles (sans déficience mentale), troubles visuo-moteurs, maladresse motrice, troubles de l'attention et de la mémoire sont plus fréquents, en particulier chez les grands prématurés (< 1 500 g), retrouvés dans 25 à 40 p. 100 des cas [37], mais ils se voient avec tous les âges gestationnels. Ils sont difficiles à prévoir (pas de corrélation avec les images d'IRM) et de révélation tardive (CP, CE1, CE2), à l'occasion de difficultés scolaires.

L'évolution cognitive comporte deux parties : le potentiel intellectuel ou QI et le fonctionnement adaptatif.

Le potentiel intellectuel ou QI est mesuré par les outils psychométriques dont les plus utilisés en France sont les échelles de Wechsler, au nombre de trois, administrées selon l'âge chronologique, et plus récemment le K. ABC (*voir* chapitre 23, p. 841).

Pour la petite enfance (< 5 ans), il n'existe pas d'épreuves évaluant le QI à proprement parler. À cet âge, on parle de quotient de développement (*voir* chapitre 23, p. 839) qui est évalué principalement en France par la batterie de Brunet-Lezine dans les domaines de la coordination visuo-motrice, la socialisation, le langage et la motricité (*voir* chapitre 23, p. 840).

Ces échelles ne sont pas adaptées à la déficience mentale sévère ou profonde, pour laquelle il n'existe que très peu de moyens d'évaluation, en dehors de l'échelle de la personne présentant une déficience mentale sévère ou profonde de Tremblay [33].

L'évaluation cognitive demande non seulement des tests adaptés à l'âge et à la gravité de la déficience mentale, mais aussi un suivi prolongé jusqu'à l'âge scolaire en particulier pour les enfants à risque (prématurés, retard de croissance intra-utérin : risque de 20 à 30 p. 100) afin de dépister les déficits cognitifs spécifiques ou subtils.

L'étude française Epipage [1] menée dans neuf régions sur tous les grands prématurés et deux groupes contrôles nés à 33-34 semaines et à 39-40 semaines (durant l'année 1997) confirme que les séquelles cognitives restent la complication la plus importante chez les grands prématurés mais aussi à tous les âges gestationnels. Neuf pour cent des grands prématurée et 1 p. 100 des 33-34 semaines (aucun du groupe 39-40 semaines) ont une PC, 12 p. 100 des grands prématurés et 7 p. 100 des 33-34 semaines ont une déficience intellectuelle sévère ou modérée (3 p. 100 du groupe 39-40 semaines) et respectivement 33 p. 100 et 23 p. 100 (12 p. 100 pour le groupe 39-40 semaines) ont une déficience intellectuelle de sévère à minime.

• **Fonctionnement adaptatif.** La mesure du comportement adaptatif dans les domaines communication, vie quotidienne, socialisation et motricité est effectuée au moyen de l'échelle de Vineland pour laquelle il existe une traduction française du protocole de recueil de données (*voir* chapitre 23).

• **Aspects comportementaux.** Dans le même temps que les compétences cognitives, il convient d'appréhender les aspects psychodynamiques de ces enfants, c'est-à-dire une appréciation de leur condition psychologique et émotionnelle et des troubles du comportement. Les troubles comportementaux – agitation, agressivité, troubles de la relation, voire troubles envahissants du développement – sont présents dans 20 à 30 p. 100 des cas de PC [16], et d'autant plus fréquents qu'il existe une déficience intellectuelle. Leur présence complique singulièrement la prise en charge éducative de ces enfants.

Autres déficiences [10]

Une atteinte neurosensorielle visuelle allant de l'amblyopie à la cécité ainsi qu'une surdité sont présentes respectivement dans environ 10 p. 100 des cas.

Une épilepsie souvent de contrôle difficile est retrouvée dans près de 20 p. 100 des cas, compliquant souvent de façon importante la qualité de vie de ces enfants.

Caractéristiques environnementales [11, 20]

Elles influencent la situation de handicap en facilitant ou au contraire en limitant les activités, la participation et la qualité de vie des enfants.

Elles sont représentées par le milieu familiale (précarité ou non), le stress/la tension des parents, le niveau d'étude de la famille (en particulier de la mère), l'acceptabilité ou non du handicap par le milieu scolaire et social, les possibilités architecturales, etc.

Diagnostic étiologique [10]

Les antécédents personnels et familiaux, l'histoire et l'examen clinique peuvent orienter le diagnostic en éliminant en particulier une maladie progressive et permettent de demander avec discernement les examens complémentaires indispensables pour identifier la cause parmi les nombreuses étiologies de la PC : anomalies génétiques, malformations cérébrales, infectieuses, anoxo-ischémie (Tableau 21-I). Le diagnostic étiologique est essentiel à poser pour le traitement, le type d'accompagnement, l'information génétique.

IRM cérébrale [18]

L'IRM cérébrale occupe une place centrale dans le diagnostic. Elle permet dans un grand nombre de cas de préciser la nature de la lésion, sa date de survenue au cours du développement du système nerveux, et de la corréler avec le terme de la grossesse (prématuré/nouveau-né à terme) et avec le type de l'atteinte motrice.

Dans la PC, tous types confondus, une anomalie à l'IRM est retrouvée dans 90 à 95 p. 100 des cas, principalement dans les formes spastiques (99 p. 100 des cas), plus rarement dans les formes ataxiques (40 à 50 p. 100 des cas).

Tableau 21-I. – Étiologies de la paralysie cérébrale (prématurés 50 p. 100, nouveau-nés à terme 50 p. 100).

Étiologies pré-/périnatales	80 p. 100
Malformations cérébrales	10 p. 100
Causes génétiques/métaboliques	5 p. 100
Embryofœtopathies (CMV, toxo., rubéole, alcool)	3 à 4 p. 100
Pathologie circulatoire (acquise ++, génétique)	40 à 50 p. 100
Porencéphalie Schizencéphalie Encéphalomalacie multikystique Hydranencéphalie Mycrogyrie/polymicrogyrie Hémorragies intracrâniennes (thrombopénies allo-/auto-immunes) Leucomalacie périventriculaire ± hémorragies Autres pathologies de la substance blanche	
Étiologies du per-partum	10 p. 100
Encéphalopathie anoxo-ischémique (nouveau-né a terme) Accident vasculaire cérébral Ictère nucléaire	
Étiologies postnatales	10 p. 100
Post-infectieuses (méningites, encéphalites) Iatrogènes (noyades) Traumatiques	

Les malformations cérébrales (1er et 2e trimestres) sont retrouvées dans environ 10 p. 100 des cas. Elles se voient plus fréquemment chez le nouveau-né à terme, et entraînent une atteinte motrice spastique uni- ou bilatérale.

Les lésions cérébrales de la substance blanche se voient dans environ 55 p. 100 des cas, surtout chez le prématuré (90 p. 100 des cas) alors qu'elles ne représentent que 20 p. 100 des lésions cérébrales du nouveau-né à terme. Elles sont associées habituellement à des atteintes spastiques modérées (diplégies spastiques).

Les lésions corticales sont présentes dans 15 à 20 p. 100 des cas, surtout chez le nouveau-né à terme avec une atteinte motrice spastique bilatérale et sévère (tétraplégie) ; plus rarement il s'agit d'une forme extrapyramidale et les lésions à l'IRM touchent alors les noyaux gris centraux et le thalamus. Il peut s'agir également de lésions cortico-sous-corticales bilatérales.

Dans les formes spastiques unilatérales du nouveau-né à terme, l'IRM montre essentiellement des lésions clastiques.

Dans les PC de type ataxique qui ne représentent que 3 à 5 p. 100 des PC, l'IRM montre des anomalies dans environ 40 p. 100 des cas, principalement à type de malformations cérébelleuses, ou des lésions difficiles à classer.

Examens métaboliques et génétiques [2]

Il est indispensable de pousser plus avant l'enquête étiologique en demandant des examens génétiques et métaboliques suivant l'arbre décisionnel du Tableau 21-II.

Information génétique

Elle devra être fournie avec l'ensemble des données de l'examen clinique et des examens complémentaires. Si aucune étiologie n'a pu être précisée, un risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse ne peut pas être écarté.

Facteurs de risque. Prévention

Les facteurs de risque de la PC sont nombreux, mais ils n'expliquent qu'une faible partie des PC, en particulier chez le nouveau-né à terme.

Facteurs de risque [10, 13, 24]

Les mieux identifiés sont les suivants.

La prématurité et surtout la grande prématurité (< 1 500 g)

Elle est en augmentation dans tous les pays développés ; elle représente aujourd'hui en France 7 p. 100 des naissances. Ses causes sont multiples et associées en proportion variable avec le terme de la grossesse, mais dans la majorité des cas aucun mécanisme précis ne peut être trouvé.

Causes maternelles :

– les grossesses rapprochées (< 6 mois) ;

– l'état nutritionnel de la mère au cours de la grossesse (index de la masse corporelle) ;

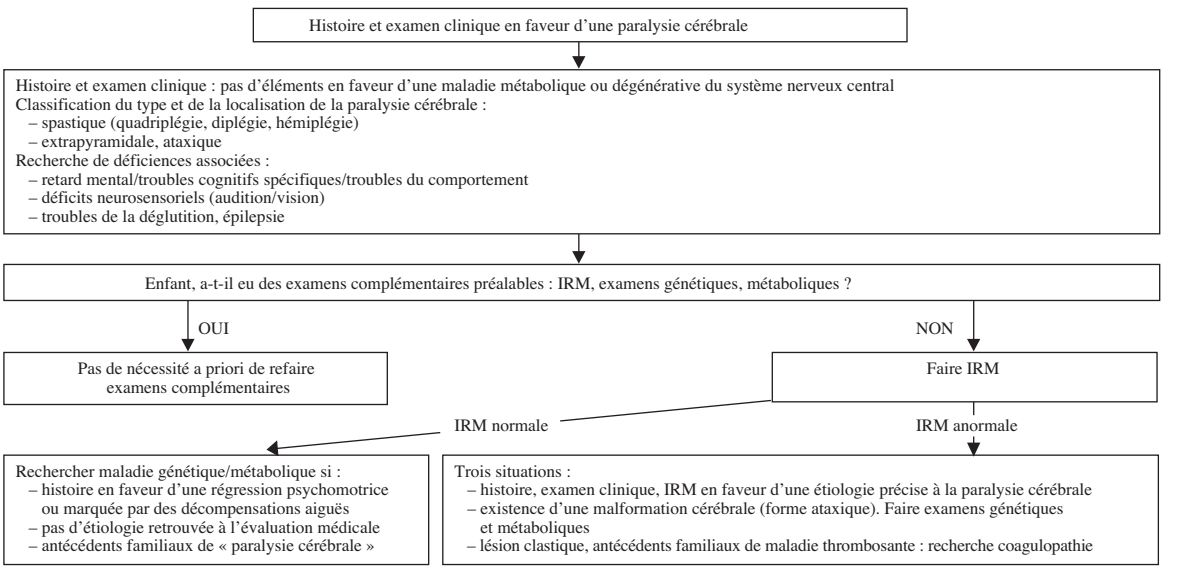
– les antécédents de prématurité.

Causes génétiques : antécédents de prématurité chez les sœurs.

Causes liées à la grossesse :

– les grossesses multiples ;

Tableau 21-II. – Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une paralysie cérébrale.



– l'état psychologique au cours de la grossesse (stress, dépression) ;

– le tabagisme, l'utilisation de drogue (cocaïne) ;

– les infections.

Le retard de croissance intra-utérin

Certaines causes sont assez bien identifiées :

– les embryofœtopathies génétiques, infectieuses, toxiques (alcool) ;

– les syndromes vasculo-rénaux ;

– les grossesses multiples.

Parmi les autres causes

On trouve :

– les chorio-amniotites pour les enfants proches du terme ou à terme (2 500 g et plus) ;

– les pathologies thromboemboliques. Elles sont à rechercher systématiquement devant un accident vasculaire artériel du nouveau-né à terme ;

– l'anoxie au cours du per-partum [10, 12, 26]. C'est un facteur de risque et rare (10 p. 100) de PC. Il doit être retenu sur des critères très stricts : acidose métabolique (pH < 7 et base déficit < 12 nmol/l), score d'Apgar < 5 à 5 minutes, symptomatologie de l'encéphalopathie anoxo-ischémique chez un nouveau-né de plus de 34 semaines, PC à type de quadriplégie ou de dystonie. Elle est difficile à prévenir. Le monitoring du per-partum a augmenté de façon considérable le nombre de césariennes sans modifier la prévalence de la PC, conduisant à faire penser que les signes d'asphyxie du per-partum sont très souvent en fait la conséquence d'un état pathologique ante-partum [26].

Prévention [10, 26, 34]

Dans la majorité des cas de PC aucun facteur de risque n'est retrouvé, d'où une prévention qui reste encore malheureusement limitée en l'absence de connaissance précise de ces facteurs de risque, surtout chez les nouveau-nés à terme. Et lorsque ces facteurs sont retrouvés, on ne sait pas dans la majorité des cas les prévenir.

Il existe toutefois des mesures préventives variées qui sont indispensables à poursuivre et dont certaines ont déjà apporté des résultats encourageants (*voir* chapitre 9) :

– les maternités de niveau III pour l'accueil des grossesses à risque ;

– certaines molécules qui ont des effets bénéfiques sur les lésions cérébrales de la prématurité : corticothérapie anténatale, caféine, sulfate de magnésium [19] ;

– d'autres thérapeutiques sont intéressantes pour le nouveau-né à terme comme traitement anti-infectieux des chorioamniotites [36], ou l'hypothermie dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme [34] (*voir* chapitre 9) ;

– enfin, le suivi précoce et prolongé des nouveau-nés à risque, indispensable pour dépister les séquelles neurocognitives et les prendre en charge le plus tôt possible, s'organise de mieux en mieux en France comme le montre l'étude EPIPAGE [1].

AUTRES DÉFICIENCES ET HANDICAPS NEUROLOGIQUES DE L'ENFANT

Le *retard mental prédominant isolé ou syndromique* dont la fréquence est élevée – 1 à 3 p. 100 de la population, léger dans 90 p. 100 des cas et sévère dans 10 p. 100 – est responsable d'un handicap complexe, difficile à prendre en charge en termes d'éducation. Les étiologies chromosomiques et génétiques (20 à 40 p. 100) représentent la cause principale des retards mentaux sévères. L'étiologie est très souvent inconnue dans les retards mentaux légers (40 à 50 p. 100) (*voir* chapitre 17).

Les *déficits neurosensoriels*, amblyopie/cécité et surdité dont la prévalence pour chacun est d'environ 0,7/1 000, nécessitent des compétences particulières et un matériel adapté pour l'éducation que l'on ne trouve

que dans peu d'endroits, compliquant singulièrement les parcours scolaires de ces enfants.

Les *maladies neuromusculaires* de causes très diverses sont responsables de déficiences motrices débutant à tous les âges et de gravité variable. C'est l'« accessibilité » qui est le handicap majeur de ces affections (*voir* chapitre 19).

Certaines *maladies métaboliques ou hérédodégénératives* peuvent être responsables de déficiences intellectuelles et motrices, peu ou pas évolutives, semblables à la PC comme les troubles de la glycolysation, le déficit en acide guanidino-acétique et transporteur de la créatine, les anomalies du métabolisme des purines, le déficit en GLUT1, etc. (*voir* chapitre 18).

Mais le plus souvent ces maladies sont responsables d'une dégradation psychomotrice débutant à des âges variés et aboutissant à une « situation de handicap » très sévère qui peut durer plusieurs années avec l'amélioration des thérapeutiques symptomatiques. Cette situation de handicap est particulièrement complexe à accompagner et douloureuse pour les familles qui ont eu à vivre une dégradation cognitive, comportementale et motrice de leur enfant évoluant vers un handicap très lourd, pour lequel les solutions adaptées sont difficiles à trouver (enfants souvent refusés de partout).

ACCOMPAGNEMENT MÉDICAL, ÉDUCATIF ET RÉÉDUCATIF

Généralités

Ces enfants et leurs familles nécessitent un accompagnement global tenant compte de l'ensemble de leurs caractéristiques personnelles et de leur environnement. Comme le rappelle avec force la loi de février 2005, ils ont les mêmes droits en ce qui concerne les soins et l'éducation que tous les autres enfants.

Toute lésion cérébrale, et ce d'autant plus qu'elle est sévère, entraîne un dysfonctionnement de tous les autres organes : déglutition, nutrition, trouble bronchopulmonaire, musculo-squelettique. Ce retentissement viscéral varie avec le temps et la croissance de l'enfant, nécessitant de l'évaluer et de le réévaluer régulièrement.

L'accompagnement médical, éducatif et rééducatif est d'autant plus difficile à réaliser qu'il existe un déficit cognitif et/ou un trouble de la communication, de la relation : retard mental, troubles envahissants du développement, déficit neurosensoriel. Ces différents accompagnements nécessitent une formation adaptée de tous les intervenants prenant en charge ces enfants (médecins hospitalier, traitant, scolaire, d'institution, autres personnels techniques, enseignants). Ils doivent être prolongés et transdisciplinaires avec les différents médecins, les enseignants et bien sûr avec la participation active et l'écoute attentive des parents et des proches. La meilleure façon de réaliser cette prise en charge transdisciplinaire est l'existence d'un réseau non pas formalisé, imposé, mais reposant sur des professionnels qui ont appris à se connaître et établi entre eux des relations personnalisées.

Prise en charge médicale

Il s'agit des soins médicaux liés à la pathologie causale et des soins courants. Ils sont d'autant plus complexes que la déficience motrice est sévère et qu'elle est associée à un trouble de la communication.

Il peut s'agir de :

– défaillances aiguës, bronchopulmonaires, digestives, infectieuses, épileptiques, réclamant des soins urgents en milieu hospitalier. Un réseau déjà établi entre le lieu de vie (famille et/ou institution), les services de transport (SAMU), l'hôpital, ainsi qu'un carnet de vie regroupant les principaux renseignements généraux et médicaux de l'enfant ayant un handicap neurologique facilement accessible faciliteraient énormément la prise en charge de ces défaillances aiguës ;

– dégradations subaiguës de différents organes, conséquence de la pathologie : retentissement musculo-squelettique en particulier au niveau des hanches, du rachis et des articulations (cheville ++), constant dans les atteintes motrices spastiques surtout si elles sont bilatérales. Le but principal est de conserver une marche la plus autonome possible pour ces enfants. Lorsque celle-ci est impossible à conserver ou à obtenir, il convient de tout faire pour conserver une posture la plus confortable pour l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne et la communication (position assise) (*voir* chapitre 20, p. 785).

Il conviendra également de traiter et prévenir les troubles digestifs et de la nutrition, les troubles de la déglutition, les douleurs viscérales et ostéoarticulaires (ostéoporose), l'épilepsie, etc. (*voir* chapitre 20, p. 783, 802, 805).

Toutes ces dégradations subaiguës sont à évaluer et à réévaluer au cours de l'évolution, et leur complexité nécessite des équipes spécialisées dans la prise en charge des handicaps neurologiques et travaillant de façon transdisciplinaire.

Un problème fréquent et souvent difficile à vivre pour les familles est l'accompagnement médical de leurs enfants quand ils deviennent adultes. Ce « passage » sera facilité si les pédiatres hospitaliers et traitants le préparent avec les médecins d'adultes, avec l'accord et la participation des familles.

Accompagnement éducatif

Il est traité plus loin (*voir* p. 827). Il s'agit d'un problème majeur et particulièrement complexe quand il existe un retard mental et/ou des troubles du comportement.

La situation scolaire de ces enfants est bien montrée dans une enquête récente de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) [3], menée en 2004-2005 auprès de seize Commissions départementales d'éducation spécialisées (CDES) réparties sur l'ensemble de la France et concernant 2 556 enfants.

Les enfants ayant une pathologie chronique non neurologique ou déficients moteurs sans atteinte intellectuelle bénéficient d'une éducation ordinaire sans accompagnement médico-scolaire (24 p. 100).

Les enfants souffrant principalement d'une déficience sensorielle (7 p. 100) ont des parcours scolaires variés. Cette diversification n'est pas due à leur niveau d'autonomie mais est plus en rapport avec l'existence d'équipe-

ments spécialisés et l'histoire de l'intégration scolaire des enfants déficients sensoriels en France.

Les enfants et adolescent présentant des troubles spécifiques des apprentissages, en particulier du langage, sont scolarisés en milieu ordinaire (5 p. 100).

Les adolescents atteints d'une pathologie psychiatrique ou comportementale sont majoritairement pris en charge en instituts thérapeutiques et pédagogiques (ITEP) à l'issue d'une scolarité normale.

Les plus nombreux sont les enfants/adolescents/adultes jeunes ayant un retard mental avec deux situations différentes :

– les enfants présentant une limitation des fonctions mentales (44 p. 100) ont trois parcours différents : un parcours scolaire en milieu ordinaire avec un soutien SESSAD (service d'éducation spéciale et de soins à domicile) dans la moitié des cas, un accueil en IME (institut médico-éducatif) après une scolarisation en primaire, un accueil en IME après une scolarisation en maternelle ;

– les enfants lourdement handicapés (14 p. 100) (enfants autistes, retards mentaux sévères et profonds, enfants polyhandicapés) n'ont jamais connu de scolarisation en milieu ordinaire et sont pris en charge en IME ou dans un établissement sanitaire pour personnes polyhandicapées. Dans un cas sur huit, ils vivent au domicile sans aucun accompagnement médico-social ; on parle d'enfants « sans solution ».

Ces situations scolaires, en particulier pour les enfants ayant les déficiences mentales les plus graves, illustrent bien les enjeux posés aujourd'hui aux pouvoirs publiques dans l'application de la loi du 11 février 2005 qui affirme la volonté de privilégier la scolarisation ordinaire sans toutefois en faire un droit absolu : « Tout enfant, tout adolescent présentant un handicap ou un trouble invalidant de la santé, est inscrit dans l'école ou dans l'un des établissements scolaires le plus proche de son domicile, qui constitue son établissement de référence. »

ACTIVITÉS, PARTICIPATION, QUALITÉ DE VIE [11]

Depuis plus de 15 ans, les équipes anglo-saxonnes, en particulier canadiennes, se sont investies dans le retentissement que pourrait avoir la situation de handicap des enfants et des adultes sur leurs activités et participation et sur leur qualité de vie [8, 11].

Leurs travaux consistent à étudier les conséquences des caractéristiques personnelles et environnementales (situation de handicap) des enfants ou des adultes ayant tous types de handicaps, et en particulier des handicaps neurologiques, sur leurs activités quotidiennes et sociales, et sur les différents domaines de qualité de vie, bien-être physique, autonomie, vie à la maison, vie scolaire et sociale, etc., à partir d'échelles validées comme par exemple Life H pour activités/participation et Kidscreen pour la qualité de vie [8, 11, 22].

L'objectif est d'identifier les facteurs facilitant ou au contraire limitant l'activité, la participation et l'accès à une qualité de vie satisfaisante de ces personnes handicapées pour répondre avec plus de précision à leurs besoins. Ces études révèlent que les facteurs qui influencent le plus les activités/participation et la qualité de vie sont l'âge, la gravité des déficiences motrices et intellectuelles, la douleur, le « stress » des parents et cela d'autant plus que l'environnement est défavorable [8, 20]. Ces évaluations posent des problèmes encore difficiles à résoudre quand il existe une déficience mentale sévère ou profonde. Dans cette situation l'enfant ne peut pas donner d'avis personnel sur sa qualité de vie qui ne peut être approchée que par l'avis des parents et des proches [35].

Cette manière d'envisager les conséquences du handicap n'est pas de pratique courante en France, pourtant elle pourrait permettre de mieux identifier la situation de handicap de ces enfants et d'y apporter des solutions plus adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel PY, Livinee T, Larroque B et al. Cerebral Palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities : the Epipage cohort study. Pediatrics, 2006, *117* : 828-835.
2. Ashwal S, Russman BSn Blasco PA et al. Practice parameter : diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. Neurology, 2004, *62* : 851-863.
3. Barreyre JY, Bouquet C, Fiacre P, Peintre C. Les trajectoires institutionnelles et scolaires des enfants passés en CDES. Etudes et résultats, DREES, 2007, *580* : 1-8.
4. Cans C, Lenoir S, Blair E et al. Déficiences motrices chez l'enfant, pour une clarification nosologique dans les études épidémiologiques. Arch Pedriatr, 1996, *3* : 75-80.
5. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe : a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol, 2000, *42* : 816-824.
6. Colver A. Classification of cerebral palsy : paediatric perspective. Dev Med Child Neurol, 2007, *S109* : 15-16.
7. Damiano DL. Classification of cerebral palsy : clinical therapist's perspective. Dev Med Child Neurol, 2007, *S109* : 15-18.
8. Dickinson HO, Parkinson KN, Ravens-Sieberer U et al. Self-reported quality of life of 8-12-year-old children with cerebral palsy : a cross-sectional European study. Lancet, 2007, *369* : 2171-2178.
9. Eliasson AC, Sundholm L, Rosblad B et al. The manual ability classification system (MACS) for children with cerebral palsy : scale development and evidence of validity and reliability. Dev Med Child Neurol, 2007, *48* : 549-554.
10. Expertise collective. Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. Editions INSERM, 2004, 376 pages.
11. Fougeyrollas P, Noreau L, Bergeron H et al. Social consequences of long term impairments and disabilities : conceptual approach and assessment of handicap. Int J Rehabil Res, 1998, *21* : 127-141.
12. Goffinet F, Bréart G. Anoxie per-partum et handicaps de l'enfant : aspects épidémiologiques. J Gynecol Obstet Biol Trprod, 2003, *32* : 1S111-1S113.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet, 2008, *371* : 75-84.
14. Hagberg B, Hagberg G, Olow I et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-1990. Acta Paediatr Scand, 1996, *85* : 954-960.
15. Hatton F, Bouvier-Colle MH, Blondel B et al. Évolution de la mortalité infantile en France : fréquence et causes de 1950 à 1997. Arch Pédiatrie, 2000, *7* : 489-500.
16. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. Dev Med Child Neurol, 2002, *44* : 633-640.
17. Jouk PS, Guillem P, Cans C. Épidémiologie : la part du handicap d'origine périnatale. *In* : 31e Journée Nationale de la Société Française de médecine Périnatale. Paris, Arnette, 2001 : 3-9.

18. Krägeloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy : a systematic review. Dev Med Child Neurol, 2007, *49* : 144-151.
19. Marret S, Marpeau L, Zupan Simunek V et al. Benefit of magnesium sulphate given before very preterm birth to protect infant brain. Paediatrics, 2008, *121* : 225-226.
20. Mihaylov SI, Jarvis SN, Colver AF et al. Identification and description of environmental factors that influence participation of children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2004, *46* : 299-304.
21. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy : a historical perspective. Dev Med Child Neurol, 2007, *S109* : 3-7.
22. Morris C, Kurinczuk JJ, Fitzpatrick. Child of family assessed measures of activity performance and participation for children with cerebral palsy : a structured review. Child Care Health Dev, 2005, *31* : 397-407.
23. Mutch L, Hagberg B, Kodama K, Velickovic Pera M. Cerebral palsy epidemiology : Where are we now and where are we going ? Dev Med Child Neurol, 1992, *34* : 547-555.
24. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. I. Univariate analysis of risks. Am J Dis Child, 1985, *139* : 1031-1038.
25. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. Mont Retard Develop Disabil Res Rev, 2002, *8* : 146-150.
26. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy ? N Engl J Med, 2003, *349* : 1765-1769.
27. Platt MJ, Cans C, Johnson A et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (< 1 500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres : a database study. Lancet, 2007, *369* : 4350.
28. Polisano R, Rosenbaum P, Walter Q et al. Gross motor function classification system for cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2007, *39* : 214-223.
29. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al. A report : the definition and classification of cerebral palsy april 2006. Dev Med Child Neurol, 2007, *S49* : 8-14.
30. Rumeau-Rouquette C, Mazaubrun C, Verrier A et al. Prévalence des handicaps. Evolution dans trois générations d'enfants 1972, 1976, 1981. Paris, Editions INSERM, 1994, 177 pages.
31. Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. Br Med J, 1992, *304* : 1658-1663.
32. Tardieu G. Le dossier clinique de l'IMC. Cahier du cercle de documentation et d'information pour la rééducation des IMC, avril, mai, juin 1969, N° 39.
33. Tremblay G. EPDSP : l'échelle d'évaluation de la personne présentant une déficience intellectuelle sévère ou profonde, 2001. http://www.crlamyriade.qc.ca/Recherche
34. Tyson JE, Gilstrap LC. Hope for perinatal prevention of cerebral palsy. JAMA, 2003, *290* : 2730-2732.
35. White-Koning M, Grandjean H, Colver A at al. Parent and professional reports of the quality of life of children with cerebral palsy and associated intellectual impairment. Dev Med Child Neurol, 2008, *50* : 618-624.
36. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. JAMA, 2003, *290* : 2677-2684.
37. Zupan Simunek V. Le devenir des prématurés en 2008 en France. *In* : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2008 : 99-103.

ASPECTS ÉDUCATIFS ET LÉGISLATIFS DU HANDICAP NEUROLOGIQUE

B. CHABROL

Selon la loi du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, le terme de handicap est défini ainsi : « Constitue un handicap toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. » En 1980 était publiée par l'OMS la CIH.1 intitulée « Classification internationale des altérations, invalidités et handicaps », où la notion de handicap était analysée selon trois niveaux :

– la déficience qui correspond à l'altération d'une structure ou d'une fonction physiologique, psychologique ou anatomique. C'est l'aspect lésionnel du handicap ;

– l'incapacité qui est une réduction partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité. C'est l'aspect fonctionnel du handicap ;

– le désavantage conséquence de la déficience ou de l'incapacité sur les conditions d'insertion sociale, scolaire ou professionnelle. C'est l'aspect situationnel du handicap.

Plus récemment (2001) a été adoptée une nouvelle classification du handicap, la CIF (Classification internationale du fonctionnement du handicap et de la santé), qui représente le handicap comme le résultat de l'interaction des caractéristiques de santé personnelles de l'individu et des facteurs environnementaux.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le taux de prévalence des handicaps de l'enfant n'a pas diminué durant les dernières décennies en France comme à l'étranger ; la proportion d'enfants déficients est proche de 2 p. 100 tous handicaps confondus. Ce taux se situe ainsi autour de 8 enfants pour 1 000 naissances pour les handicaps neurosensoriels sévères (trisomie 21, retards mentaux sévères, paralysie cérébrales, surdités sévères, autisme, autres psychoses). Il est de 3 pour 1 000 pour les déficiences motrices, comme pour les déficiences intellectuelles sévères ; de 2,5 pour 1 000 pour les troubles psychiatriques (autisme et psychose) et de 1,5 pour 1 000 pour les déficiences sensorielles sévères. Par ailleurs plus de 1 p. 100 des enfants sont atteints d'autres anomalies responsables de handicaps (troubles mentaux, maladies somatiques, malformations). Ce taux est beaucoup plus élevé chez les enfants nés prématurément (< 32 SA) où il est montré que 3 à 9 p. 100 de ces enfants seront porteurs d'une *cerebral palsy*, 15 à 20 p. 100 présenteront un retard mental modéré ou profond, et 3 à 4 p. 100 seront porteurs d'une déficience visuelle ou auditive sévère.

NOUVELLES DISPOSITIONS LÉGISLATIVES

Le *droit à compensation* pose le principe d'un nouveau droit pour la personne handicapée, le droit à « compensation » des conséquences de son handicap, quels que soient

l'origine et la nature de sa déficience, son âge ou son mode de vie. La compensation du handicap de l'enfant est assurée par l'*allocation pour l'éducation de l'enfant handicapé* (AEH), qui est une prestation familiale, mais également par l'offre de services et de places dans les établissements du secteur médico-social. Selon le principe d'un lieu unique destiné à faciliter les démarches des personnes handicapées, dans chaque département, une *maison départementale des personnes handicapées* (MDPH) est créée et offre un accès unique aux droits et prestations prévus pour les personnes handicapées. La MDPH informe et accompagne les personnes handicapées et leurs familles dès l'annonce du handicap et tout au long de son évolution. Elle assure l'organisation de la *commission des droits et de l'autonomie* (CDA) et le suivi de la mise en œuvre de ses décisions, ainsi que la gestion du fonds départemental de compensation du handicap. La CDA regroupe la CDES, la COTOREP et le site pour la vie autonome et reprend leurs attributions.

PRISE EN CHARGE

La découverte d'un trouble du développement psychomoteur chez un enfant justifie une recherche systématique des différentes causes connues à ce jour. Lorsque le diagnostic est détectable, l'annonce du diagnostic et de ses conséquences doit être clairement exposée selon des règles de bonne pratique. Le diagnostic constitue un élément essentiel dans le choix du projet de l'enfant handicapé par la connaissance du pronostic, la connaissance des handicaps associés (multihandicap), la connaissance du risque de survenue de complications évolutives responsables de surhandicap. Les objectifs de cette prise en charge sont avant tout la prévention du surhandicap en aidant ces enfants, qui ne guériront pas de leurs troubles mais pourront développer des stratégies pour les contourner.

Un enfant reconnu handicapé doit ainsi pouvoir bénéficier d'une éducation spéciale, gratuite qui associe des actions médicales, paramédicales, sociales, pédagogiques et psychologiques.

Scolarité de l'enfant porteur de handicap

Tout enfant handicapé peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier » qui constitue son établissement scolaire de référence. C'est seulement avec l'accord de ses parents ou de son représentant légal qu'il peut être inscrit dans une école ou un établissement scolaire autre. Le droit à la scolarité s'intègre dans le *projet personnalisé de scolarisation* (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un référent de la MDPH et les équipes de soins. La continuité du parcours scolaire est assurée en recourant, le cas échéant, à différentes modalités de scolarisation (intégration individuelle éventuellement accompagnée, soutien par un dispositif collectif d'intégration, enseignement à distance, etc.) et à des séjours dans un établissement sanitaire ou médico-éducatif. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration du projet personnalisé de l'enfant ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie (MDPH).

• **L'intégration individuelle en classe ordinaire** peut se faire avec le soutien d'un *auxiliaire de vie scolaire* (AVS), ce qui permet à un certain nombre d'enfants handicapés de trouver leur place dans la classe comme dans la vie de l'école, mais aussi à l'enseignant, aux camarades, à toute l'école de les accueillir dans les meilleures conditions, en facilitant les relations et la communication. Tous les examens et concours organisés par l'Éducation nationale offriront des possibilités d'aménagements étendus et renforcés pour les candidats handicapés (tiers-temps supplémentaire, assistant de secrétariat, etc.).

• Il existe également des **classes d'intégration collective**. En primaire, il s'agit de CLIS, *classe d'intégration scolaire*, qui accueille 12 enfants au maximum et qui sont spécialisées par types de handicap : mental (CLIS 1), auditif (CLIS 2), visuel (CLIS 3), moteur (CLIS 4).

Au collège, les UPI (*unités pédagogiques d'intégration*) assurent une continuité avec les CLIS 1 et accueillent 10 élèves de 11 à 16 ans.

• **Les dispositifs d'accompagnement de l'intégration en milieu ordinaire.** Plusieurs structures apportent un soutien à l'intégration scolaire. Elles se composent de médecins, d'éducateurs, de psychologues et de professions paramédicales. Elles définissent et mettent en œuvre pour chaque enfant un projet éducatif, pédagogique et thérapeutique en association avec les parents. Le projet individuel a comme objectif :

– le soutien à l'intégration scolaire et à l'acquisition de l'autonomie ;

– le conseil et l'accompagnement de la famille ;

– l'aide au développement psychomoteur et aux orientations ultérieures.

Pour les enfants de 0 à 6 ans, les CAMSP (*centre d'action médico-sociale précoce*), dont l'accès est direct (médecins traitants, PMI, parents, etc.), ont pour objet le dépistage, la cure ambulatoire et la rééducation des enfants qui présentent des déficits sensoriels, intellectuels ou moteurs, en vue d'une adaptation sociale et éducative dans leur milieu naturel et avec la participation de leurs familles. Ils fonctionnent avec une équipe pluridisciplinaire, tant au niveau médical (pédiatre, pédopsychiatre) que paramédical. Ce type de prise en charge ne nécessite pas d'orientation par la MDPH.

Pour les enfants et adolescents de 0 à 20 ans, différents services existent dont l'accès se fait par l'intermédiaire d'une orientation de la MDPH. Les *services médico-sociaux d'accompagnement* se répartissent en plusieurs catégories selon le handicap :

– SESSAD (service d'éducation spéciale et de soins à domicile) pour les enfants atteints de déficiences intellectuelles et motrices, de troubles du caractère et du comportement ;

– SSAD (services d'aides et de soins à domicile) pour les enfants présentant un polyhandicap qui associe déficience motrice et déficience mentale sévère et profonde ;

– SAFEP (service d'accompagnement familial et d'éducation précoce) pour les enfants de 0 à 3 ans ayant une déficience auditive et visuelle ;

– SSFIS (service de soutien à l'éducation familiale et à l'intégration scolaire) pour les enfants déficients auditifs de plus de 3 ans ;

– SAAIS (service d'aide à l'acquisition de l'autonomie et à l'intégration scolaire) pour les enfants déficients visuels de plus de 3 ans.

D'autres services peuvent également intervenir :

– pour les enfants entre 3 et 18 ans présentant des troubles psychoaffectifs, psychomoteurs ou des troubles des apprentissages : les *centres médico-psychopédagogiques* (CMPP) ;

– pour les enfants présentant des troubles psychiques, les *centres médicopsychologiques* (CMP) ont un rôle essentiellement thérapeutique.

Au niveau des prises en charge, celles-ci peuvent également être réalisées en secteur libéral (séances de kinésithérapie, d'orthophonie, suivi pédopsychiatrique, neuropédiatrique, de rééducation fonctionnelle).

• **Commentaires.** La scolarisation comporte pour tout enfant deux volets, celui des apprentissages proprement dits et celui de la vie en groupe. Pour autant, il peut exister des limites à cette intégration, le pédiatre devra veiller à ce que l'enfant ne paye pas son adaptation scolaire à un prix méconnu, par des efforts incessants, par un sentiment de ne jamais en faire assez et devoir en faire toujours plus. Ce sentiment risque de le conduire à une profonde dévalorisation voire à une authentique dépression, source de phobie scolaire. Il faudra évaluer la souffrance éventuelle de l'enfant et la faire admettre aux parents dans l'intérêt de l'enfant ce qui peut dans un premier temps être vécu comme une source de conflit avec ceux-ci. Dès lors, une orientation en milieu spécialisé ne doit pas être ressentie comme un échec mais comme un passage pour atteindre d'autres objectifs, dont la finalité est toujours la même : donner à l'enfant l'autonomie et l'intégration sociale les meilleures possibles. À côté du projet personnalisé de scolarisation, l'enfant porteur de handicap doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

Intégration des enfants et adolescents handicapés en milieu spécialisé

Différentes structures proposent une prise en charge au long cours de la totalité ou d'une partie des besoins de l'enfant handicapé, tant au niveau éducatif qu'au niveau rééducatif et prise en charge psychologique. L'accès à ces structures se fait par l'intermédiaire de la MDPH. Il s'agit principalement :

– d'*instituts médico-éducatifs* (IME) qui accueillent des enfants entre 0 et 20 ans. Dans ce cadre, on distingue les établissements accueillant des enfants et adolescents présentant des déficiences intellectuelles, des établissements pour enfants et adolescents présentant une déficience motrice, des établissements pour enfants polyhandicapés, des établissements pour enfants présentant une déficience auditive grave et des établissements pour enfants présentant une déficience visuelle grave ou cécité ;

– d'*instituts médico-professionnels* (IMPRO) après 14 ans pour donner une formation professionnelle ;

– d'*instituts de rééducation* (IR) pour des enfants présentant des difficultés scolaires sévères associées à des troubles du comportement.

Aides financières et sociales

La prise en charge sociale des enfants handicapés repose avant tout sur la rédaction de certificats médicaux qui doivent être précis, clairs, synthétiques et contenir des éléments pertinents. Ces certificats sont soumis au secret médical.

Exonération du ticket modérateur : prise en charge à 100 p. 100 des frais de santé

Pour en bénéficier, il faut être assuré social ou ayant droit (conjoint, enfants à charge). Les causes de handicaps entrent soit dans la définition de la 23e maladie parmi les affections de longue durée, soit dans la définition de la 31e maladie (maladie longue et coûteuse hors liste).

Cette prise en charge recouvre les soins médicamenteux et autres, les régimes spécifiques, les séjours hospitaliers (exonération du ticket modérateur), les frais de transports relatifs aux soins, les aides techniques.

Attribution de l'allocation enfant handicapé et de ses compléments

Les conditions d'attributions de l'AEH sont les suivantes : toute personne qui assure la charge d'un enfant handicapé de moins de 20 ans si l'incapacité de l'enfant est au moins égale à 80 p. 100 (perte de l'autonomie pour la plupart des actes de la vie quotidienne), ou entre 50 et 80 p. 100 s'il est placé en externat ou en semi-internat dans un établissement spécialisé ou pris en charge par un SESSAD. L'attribution de cette AEH relève de la compétence de la MDPH. Les compléments sont attribués aux personnes dont la nature ou la gravité du handicap exige des dépenses particulièrement coûteuses ou le recours fréquent à une tierce personne. Il existe des compléments de 6 catégories différentes.

Carte d'invalidité

Elle est attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80 p. 100, elle relève de la compétence de la MDPH. Les avantages obtenus sont divers : macaron GIC, exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile, gratuité des transports pour l'accompagnant.

Allocation de présence parentale (APP)

Le congé est d'une durée de quatre mois renouvelable deux fois, soit un an au total. L'obtention du congé est rapide, en 15 jours après la demande. Elle n'est pas cumulable avec le congé de maternité, l'indemnisation des congés maladie, les allocations chômage, le complément d'éducation spécial perçu pour le même enfant. L'APP est en revanche cumulable avec l'AEH simple.

Aides à domicile

Toute prescription de soins médicaux ou paramédicaux à domicile peut être assurée soit par des professionnels libéraux payés à l'acte, soit par des services de soins infirmiers à domicile dans les conditions habituelles de prise en charge d'assurance maladies. Diverses interventions sociales (auxiliaires de vie, aide ménagère, travailleuse familiale) peuvent être assurées à domicile, elles ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie mais peuvent relever d'autres aides différentes (collectivités locales, État, etc.)

Ainsi, le pédiatre en tant que médecin de l'enfant occupe une place privilégiée auprès d'un enfant en situation de handicap. À tous moments, il se doit d'être le référent de l'enfant permettant une approche et une prise en charge globale, afin de lui assurer la meilleure intégration sociale possible. La mise en place des techniques plus lourdes est parfois nécessaire eu égard à la gravité du handicap et au pronostic engagé (troubles de la déglutition, dénutrition, insuffisance respiratoire chronique, risque vital). Le pédiatre reste là encore l'interlocuteur de choix : ces différentes techniques, leurs apports, leurs contraintes, la notion de qualité de vie doivent être discutés avec l'enfant et sa famille.

Autant de moments et de situations différentes où le pédiatre doit garder un regard éthique et toujours considérer l'enfant porteur de handicap comme un interlocuteur à part entière.

POUR EN SAVOIR PLUS

Le point sur les personnes handicapés
http://www.social.gouv.fr/htm/pointsur/handicape/integrat.htmF
http://www.travail.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_loi_handicap_09-02-06.pdf
http://www.handicap.gouv.fr/point_presse/rapports/blanc/rapport_paul_blanc.pdf
Alliance Maladies Rares, la lettre supplément loi handicap, janvier 2006.
APF : Communiqué de presse (08/02/06) www.apf.asso.fr
Chabrol B. Le pédiatre et l'enfant handicapé : réflexions éthiques. Arch Pediatr, 2005, *12* : 776-777.
Chabrol B, Haddad J. Handicaps de l'Enfant. Coll. Progrés en Pédiatrie. Doin éditeurs, Groupe Liaison SA, 2006, 165 pages.
Charlier M. L'intégration des enfants handicapés : où en est-on ? Sauvegarde de l'Enfance, 2002, *57* : 210-217.
Gardou C. Fragments sur le handicap et la vulnérabilité. Pour une révolution de la pensée et de l'action, Toulouse, Ed. Érès, 2005, 261 pages.

HANDICAP AUDITIF

S. ROMAN et J.-M. TRIGLIA

Selon le rapport de l'ANAES édité en juin 1999 traitant de l'évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques, le développement de l'individu comprend la maturation de la fonction auditive, le développement de la parole, celui du langage dans ses différents compartiments phonologique, lexical, syntaxique et pragmatique, et enfin le développement de la connaissance, y compris celui de la connaissance sociale.

Ainsi, les répercussions de la privation sensorielle auditive varient en fonction de la date d'installation par rapport au développement général de l'individu. Classiquement, les surdités apparaissant avant l'acquisition du langage (avant l'âge de 3 ans environ) sont dites prélinguales, les surdités apparaissant en même temps que le langage (entre 3 et 4 ans) sont dites périlinguales et les surdités apparaissant après l'acquisition du langage (au delà de 4 ans) sont dites postlinguales. Entre 3 et 7 ans, des détériorations de la parole sont possibles et les répercussions psychologiques sont importantes dans cette situation.

Tout enfant atteint de déficience auditive a besoin de développer sa communication, quelle qu'en soit la forme. Cette communication est le pré-requis indispensable à l'acquisition d'une langue. L'accès à la forme orale de la communication, nécessité par la prédominance de la langue orale dans la vie sociale du pays, demeure un objectif primordial de l'éducation de tous les enfants atteints de déficience auditive. Par conséquent, dès le diagnostic établi, une prise en charge pluridisciplinaire de l'enfant et de sa famille est fondamentale. Tout projet éducatif comprend une guidance psychosociale, l'adaptation d'un appareillage auditif voire vibrotactile, une intervention orthophonique appropriée. Plusieurs outils sont également à notre disposition pour aider au développement du langage. Ce sont notamment :

– *la langue orale avec lecture labio-faciale* : la lecture sur les lèvres est un mode de perception du langage oral par lequel une personne déficiente auditive cherche spontanément à compléter, par la vue, des sensations auditives trop pauvres. Elle cherche à reconnaître les idées exprimées, non seulement par une reconnaissance des phonèmes isolés mais également par le déchiffrage global des mouvements phonatoires apparents, des mouvements de physionomie et des attitudes corporelles. Cette lecture sur les lèvres ne peut remplacer que très incomplètement l'audition ;

– *la langue orale avec adjonction d'aides visuo-motrices à la lecture labio-faciale* : le langage parlé complété (LPC) consiste en la visualisation de tous les phonèmes afin de rendre perceptible par la vue l'intégralité du message parlé. C'est un complément à la lecture labiale où les doigts configurent les consonnes et la place des mains celle des voyelles. Chaque syllabe se code au rythme de la parole. Ce n'est pas une langue car les mouvements de la main n'ont de sens qu'associés à la parole ;

– *la langue orale et la langue des signes* : les langues signées sont des langues visuelles structurées qui respectent les performances des organes d'expression que sont le corps, le visage et les mains. Elles respectent une syntaxe et une grammaire totalement différentes de celles des langues orales. Dans la LSF (langue des signes française), chaque signe est une combinaison de plusieurs éléments réalisés simultanément en fonction de la forme, de l'orientation de la main, de l'emplacement dans l'espace, de la direction du mouvement de la main et du corps ;

– *la langue orale et l'utilisation simultanée du signe (français signé)* : le français signé (FS) reprend le lexique de la LSF en le combinant à l'ordre de la syntaxe du Français et non pas à celle de la syntaxe de la LSF. Le FS est une aide à la compréhension étayant la relation signifiant-signifié dont l'importance est primordiale pour le développement de la pensée. Toutefois, si le FS semble bien adapté pour aider à la compréhension de phrases simples, il devient inadapté lorsque la syntaxe des phrases se complexifie.

22

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DES PATHOLOGIES PÉDIATRIQUES

P. CASTELNAU et E. LAGRUE

PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES ET SYSTÈME NERVEUX

L'existence de mécanismes de contrôle implique des relations étroites entre le système nerveux et l'ensemble des glandes endocrines, que celles-ci soient situées à proximité du système nerveux central (hypothalamus et hypophyse) ou qu'elles soient extracérébrales (thyroïde, pancréas, surrénales). En outre, la sécrétion périphérique d'hormones joue un rôle majeur sur le développement et le fonctionnement cérébral [14]. Ainsi le système nerveux influence le fonctionnement hormonal et inversement. Nous décrirons successivement les anomalies neurologiques dans le cadre d'atteintes hypothalamo-hypophysaires, thyroïdiennes et parathyroïdiennes, surrénaliennes et, enfin, celles associées au diabète de type 1.

Atteintes hypothalamo-hypophysaires

Anomalies hypothalamo-hypophysaires développementales

Syndrome de Kallmann (ou syndrome de De Morsier, ou dysplasie olfacto-génitale)

Le syndrome de Kallmann est caractérisé par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrope (par déficit en GnRH) et d'une hyposmie ou anosmie (secondaire à une hypoplasie ou aplasie des bulbes olfactifs détectable par IRM). Le diagnostic différentiel peut être difficile à établir avec le syndrome CHARGE [12]. Le syndrome de Kallmann peut inclure sur le plan neurologique une surdité, un nystagmus, un strabisme, un ptosis, des syncinésies controlatérales d'imitation, un syndrome cérébelleux, un retard mental modéré, des troubles visuo-spatiaux et des troubles psychiatriques. Il a par ailleurs été rapporté sur le plan morphologique des cas d'anomalies maxillo-faciales (fente labio-palatine, agénésie dentaire), d'agénésie du corps calleux ou d'aplasie rénale unilatérale ou bilatérale. La majorité des cas est sporadique. Dans les formes familiales, la transmission peut être récessive liée à l'X (gène *KAL1* en Xp22.3), autosomique dominante (gènes *FGFR1* et *8*, *PROKR2* et *PROK2*), ou autosomique récessive [15].

Syndrome de Sotos

Les critères diagnostiques principaux du syndrome de Sotos incluent une avance staturo-pondérale durant l'enfance avec avance de l'âge osseux (supérieure à 2 ans par rapport à l'âge chronologique), une macrocéphalie, des caractéristiques morphologiques particulières (faciès arrondi, front large, menton pointu, macro-dolichocéphalie) et un retard mental de sévérité variable. Le phénotype comportemental peut inclure un trouble attentionnel, une inhibition sociale et des traits psychotiques. Il peut survenir des troubles du sommeil et des crises convulsives (50 p. 100 des patients, la moitié des crises étant hyperthermiques). Les réflexes ostéotendineux sont très vifs. Une scoliose est présente chez 30 p. 100 des patients et une anomalie cardiaque chez 8 p. 100 [13]. Le syndrome de Sotos est secondaire à la mutation du gène *NSD1* en 5q35 qui survient le plus souvent de novo. De rares cas familiaux ont été rapportés par probable mosaïque germinale [1]. L'IRM peut caractériser de nombreuses anomalies morphologiques mineures (dilatation ventriculaire prédominant sur les cornes occipitales, agénésie du corps calleux, augmentation de taille du trigone) [7].

Un dysfonctionnement hypothalamique est également suspecté dans d'autres syndromes génétiques tels que le syndrome de Willi-Prader, le syndrome de Cohen, le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, etc.

Anomalies hypothalamo-hypophysaires acquises

Syndrome diencéphalique de Russell

La « cachexie diencéphalique », ou syndrome de Russell, s'observe avec prédilection chez le nourrisson de moins d'un an. Elle constitue une présentation clinique spécifique des tumeurs supra-sellaires de la région du III^{e} ventricule. Il s'agit le plus souvent de gliomes de bas grade mais volumineux affectant l'hypothalamus, le III^{e} ventricule, le chiasma et/ou les nerfs optiques. Le tableau clinique associe une cachexie malgré un appétit augmenté, avec lipoatrophie mais sans réelle amyotrophie. L'état nutritionnel contraste nettement avec un enfant alerte parfois euphorique et hyperactif [10]. Il peut exister un nystagmus et/ou une atrophie optique. Biologiquement, on note une perte de la variation diurne de la sécrétion de cortisol. La protéinorachie est le plus souvent augmentée et des cellules tumorales sont parfois retrouvées dans le LCR. Le traitement et le pronostic sont ceux de la tumeur causale [11].

Acromégalie

Cette pathologie exceptionnelle chez l'enfant est due à une hypersécrétion de GH par un adénome à cellules somatotropes de l'antéhypophyse. Des complications neuromusculaires (atteinte pseudo-myopathique [9], syndrome du canal carpien) ont été décrites.

Diabète insipide

Le diabète insipide est marqué par une polyurie et une polydipsie. Les manifestations neurologiques sont le plus souvent secondaires à la déshydratation. Ce syndrome peut révéler un craniopharyngiome et plus rarement une histiocytose X.

Atteintes thyroïdiennes et parathyroïdiennes

Hypothyroïdie

La *forme congénitale* secondaire à une dysgénésie thyroïdienne présente une fréquence estimée à 1/3 300 naissances. Les signes cliniques sont présents dès les premiers jours de vie (ictère néonatal prolongé, troubles de l'alimentation, constipation, cri rauque, hernie ombilicale). Le tableau clinique caractéristique est constitué vers 2 mois de vie (faciès lunaire, traits grossiers avec macroglossie, cheveux rares et cassants, retard psychomoteur). Une atteinte musculaire est possible avec hypertrophie des mollets et hypertonie (syndrome de Kocher-Debré-Semelaigne). Le dépistage systématique à la maternité permet un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoce. Malgré cela, un déficit attentionnel peut persister (sa survenue étant corrélée à un sous-traitement initial [3]) et un déficit auditif est retrouvé dans 20 p. 100 des cas [2].

La *forme acquise* d'hypothyroïdie secondaire à une carence en iode constitue le « crétinisme endémique » dans sa forme majeure mais se limite à des troubles des apprentissages dans sa forme plus modérée. On peut observer également dans les autres formes secondaires (tumeur, thyroïdite, rtc.) des troubles neuropsychiques associant à divers degrés un syndrome dépressif, un ralentissement psychomoteur et des troubles mnésiques. Au niveau musculaire, il peut exister des douleurs, des crampes exagérées notamment par le froid. Les CPK sont augmentées, la biopsie montre des anomalies peu spécifiques, plus souvent au niveau de la musculature distale que proximale.

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est rare dans l'enfance, d'origine génétique (mutation du gène du récepteur de la TSH), auto-immune ou accidentelle (intoxication). Elle s'exprime essentiellement par une agitation psychomotrice, une insomnie, un déficit attentionnel, un tremblement, une faiblesse musculaire, des réflexes ostéotendineux vifs et exagérés. Elle peut être secondaire à une thyroïdite, un goitre ou un carcinome. Un tableau aigu de thyréotoxicose peut se voir avec fièvre, convulsions, troubles de la conscience, confusion voire coma. Un ralentissement des rythmes s'observe sur l'EEG. Au niveau musculaire, le tableau le plus classique est celui de la myopathie thyréotoxique chronique avec déficit musculaire proximal. Les enzymes musculaires sont normales ou modérément augmentées. L'EMG montre un tracé myogène et la biopsie musculaire des anomalies peu spécifiques. La forme aiguë d'exophtalmie maligne avec paralysie des muscles oculaires extrinsèques (maladie de Graves) reste exceptionnelle chez l'enfant.

Hyperparathyroïdie

Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'hyperparathyroïdie peut se manifester par des troubles neurologiques et notamment un ralentissement intellectuel, des troubles de la mémoire et une labilité émotionnelle. Au niveau musculaire, on peut retrouver un déficit de la ceinture pelvienne, des douleurs pelvi-fémorales sont fréquemment rapportées et la biopsie musculaire peut montrer un aspect myopathique.

Hypoparathyroïdie

Les *formes congénitales* se manifestent le plus souvent par des convulsions consécutives à l'hypocalcémie et sont volontiers transitoires. Seule la normalisation de la calcémie permet de supprimer les crises. Ces formes peuvent révéler une hyperparathyroïdie maternelle vis-à-vis de laquelle l'hypoparathyroïdie de l'enfant est réactionnelle. Une forme particulière est réalisée par la délétion 22q11 qui associe dans sa forme néonatale complète une hypoplasie thymique, une hypoparathyroïdie par agénésie des parathyroïdes, une cardiopathie cono-troncale, une dysmorphie faciale avec fente palatine ou insuffisance vélaire, des troubles des apprentissages et un phénotype comportemental spécifique (dépression, agression, trouble des conduites sociales) [8].

Chez l'enfant plus grand, l'*hypoparathyroïdie auto-immune* est la cause la plus fréquente. Là encore, les anomalies neurologiques fréquentes sont consécutives à l'hypocalcémie qui entraîne convulsions, tétanie, irritabilité, hyporéflexie. Des troubles du comportement peu-

vent également s'observer. Une atteinte du cristallin avec opacité visible à la lampe à fente puis cataracte peut survenir après une durée d'évolution prolongée. Le scanner cérébral permet d'identifier parfois des calcifications au niveau des noyaux gris centraux ou de manière plus étendue, de siège cortical, et/ou sous-cortical sans véritable corrélation anatomoclinique avec les signes neurologiques observés.

Pseudohypoparathyroïdie

La pseudohypoparathyroïdie est définie par l'association d'une hypocalcémie avec des taux élevés de parathormones (PTH). La classification des pseudohypoparathyroïdies distingue le type Ia, ou ostéodystrophie héréditaire d'Albright, le type Ib et le type 2. L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright est caractérisée sur le plan clinique par une brachymétacarpie et/ou une brachymétatarsie essentiellement des 4^{e} et 5^{e} rayons, un faciès lunaire, une obésité, un retard de croissance et des calcifications extra-squelettiques. Un retard mental modéré est parfois associé. La maladie est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance et une expressivité variable au sein de la même famille. Des mutations du gène de la protéine Gs alpha (GNAS) sur le chromosome 20q13.2-q13.3 ont été identifiées dans certaines familles [5].

Atteintes surrénaliennes

Syndrome de Cushing

Les troubles du comportement avec labilité émotionnelle, dépression, confusion voire syndrome délirant sont bien connus. Au niveau musculaire, on peut noter un déficit proximal sans véritable atrophie. Les enzymes musculaires sont normales et l'EMG peut être également normal ou montrer un tracé myogène. La biopsie musculaire montre des anomalies de taille des fibres avec atrophie prédominant sur les fibres de type 2B. On en rapproche les différents troubles observés au cours des corticothérapies prolongées.

Insuffisance surrénale

Chez le garçon, elle doit faire suspecter une adrénoleucodystrophie liée à l'X qui représente la première cause d'insuffisance surrénale chez l'enfant. L'insuffisance surrénale chronique se manifeste par une asthénie avec des vomissements et une mélanodermie. Des formes suraigües peuvent s'observer avec convulsions, tableau délirant, voire collapsus et décès rapide, ce qui fait toute la gravité de cette pathologie. Au niveau musculaire, on observe une faiblesse avec des crampes volontiers abdomino-crurales qui peuvent ainsi gêner la station debout. L'EMG et la biopsie musculaire ne sont en général pas contributifs.

Diabète de type 1

Coma et diabète

L'acidocétose est la cause de coma la plus fréquente chez l'enfant diabétique. Le coma acidocétosique peut se compliquer d'un œdème cérébral même en cas de rééquilibration hydroélectrolytique bien conduite [6]. Le coma hyperosmolaire est rare chez l'enfant et peut être responsable de crises convulsives focales ou généralisées, d'hémiparésie et d'ophtalmoplégie. L'hypoglycémie profonde peut entrainer un coma. Au stade débutant, l'enfant présente une somnolence, des céphalées, des troubles du comportement, un ralentissement intellectuel et des signes adrénergiques (pâleur, sudation, anxiété). Le risque de survenue d'une crise convulsive est élevé.

Neuropathie périphérique

Un tableau de neuropathie périphérique constituée est exceptionnel chez l'enfant, mais une atteinte infraclinique détectable électrophysiologiquement est en revanche fréquente.

Syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram associe un diabète de type 1, une atrophie optique bilatérale, un diabète insipide (75 p. 100 des patients) et une surdité (65 p. 100 des patients). Le tableau neurologique associé comprend une ataxie, une neuropathie périphérique, des signes de dysfonction du tronc cérébral (nystagmus, troubles respiratoires, troubles de la déglutition) et des troubles psychiatriques (syndrome dépressif sévère, psychose, compulsions). La transmission est autosomique récessive par mutation du gène *WFS1* en 4p16.1 [4].

PATHOLOGIES CARDIAQUES ET SYSTÈME NERVEUX

La pathologie cardiaque peut être associée à une atteinte du système nerveux ou retentir sur son fonctionnement. Nous distinguerons ces deux grandes catégories.

Formes associées

Sclérose tubéreuse de Bourneville

L'atteinte cardiaque est inconstante et se traduit par des tumeurs nommées rhabdomyomes d'apparition précoce pouvant être anténatale. Les rhabdomyomes peuvent être isolés ou multiples et siègent le plus souvent à l'apex du ventricule gauche ou au niveau du septum inter-ventriculaire. Ils sont parfois responsables selon leur localisation de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque. Ils régressent habituellement spontanément et sont exceptionnels chez l'adulte [1]. Les signes neurologiques associés à l'atteinte cardiaque incluent un retard mental (45 p. 100 des patients, dont 50 p. 100 avec retard profond), une épilepsie (95 p. 100 des patients) de type variable et évolutif (spasmes infantiles, crises partielles, crises atoniques, myoclonies) et des troubles du comportement (trouble autistique, trouble attentionnel). L'IRM permet de retrouver au niveau cérébral la présence de tubers corticaux et de nodules sous-épendymaires et au niveau rénal la présence d'angiomyolipomes.

Trisomie 21

Une cardiopathie congénitale est présente chez 40 p. 100 des enfants, à type de canal atrio-ventriculaire le plus souvent.

Syndrome de Williams

Des anomalies cardiovasculaires sont présentes dans 75 p. 100 des cas. Les anomalies caractéristiques sont la sténose valvulaire supra-aortique et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire [3]. Les anomalies valvulaires et les défauts septaux sont plus rares. On peut observer des sténoses des branches collatérales de l'aorte (artères rénales, cérébrales ou coronaires) à l'origine d'une hypertension (présente dans un tiers des cas) ou d'accidents ischémiques cérébraux ou cardiaques. Le retard mental est quasi constant mais de sévérité variable (QI = 40-85, moyenne = 55) avec un décalage entre des capacités verbales relativement conservées et des troubles de la motricité fine. Le phénotype comportemental est particulier avec des obsessions, un trouble attentionnel, une sensibilité exagérée au bruit, un risque augmenté de syndrome dépressif.

Maladie de Friedreich

L'atteinte cardiaque de la maladie de Friedreich est une myocardiopathie hypertrophique dont les signes d'appel initiaux sont une dyspnée et des palpitations. Différents types de souffles surviennent au cours de l'évolution. L'atteinte cardiaque peut être dépistée par la mise en évidence à l'ECG d'anomalies de l'onde T et du segment ST. Le risque est celui d'une décompensation progressive ou d'une arythmie par fibrillation auriculaire. Le tableau neurologique associe un syndrome cérébelleux, un syndrome cordonal postérieur, un syndrome pyramidal, une neuropathie axonale. Un déficit auditif et une atrophie optique sont possibles.

Maladie de Fabry

Un prolapsus de la valve mitrale est très fréquemment observé à la phase initiale. L'évolution peut se compliquer d'infarctus du myocarde et/ou de défaillance cardiaque congestive. La sténose aortique et une insuffisance mitrale sont d'autres complications possibles.

Complications neurologiques de la pathologie cardiaque

Cardiopathies congénitales

Cardiopathies congénitales et accidents vasculaires cérébraux

Les cardiopathies congénitales peuvent être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux par un mécanisme thrombotique (thrombose artérielle ou veineuse) ou un mécanisme embolique. Les accidents ischémiques concernent le plus souvent le territoire de l'artère sylvienne ou de l'artère cérébrale moyenne. Les cardiopathies cyanogènes les plus souvent incriminées sont la tétralogie de Fallot et la transposition des gros vaisseaux. L'hyperviscosité sanguine et la polycytémie favorisent dans ces maladies la survenue de thromboses surtout veineuses. Les accidents emboliques sont quant à eux plutôt le fait des cardiopathies congénitales avec shunt droit-gauche. Le tableau clinique est celui d'une hémiplégie aiguë qui s'accompagne parfois de convulsions. Les séquelles sont possibles sous forme de déficit moteur résiduel, de retard mental ou plus rarement d'épilepsie. Parfois, les cardiopathies congénitales sont responsables d'un ralentissement du développement psychomoteur et cognitif sans survenue d'accident vasculaire. Celui-ci serait lié à l'hypoxie chronique.

La coarctation de l'aorte peut être rapprochée des cardiopathies congénitales. Elle est pourvoyeuse d'accidents hémorragiques cérébraux, soit directement soit du fait d'anévrysmes artériels cérébraux associés. Enfin, dans le cas de l'hypoplasie du cœur gauche, outre le retentissement néfaste sur le système nerveux central avec convulsions précoces et lésions cérébrales hémorragiques et/ou ischémiques, il faut souligner l'association de malformations cérébrales dans 30 p. 100 des cas [6].

Cardiopathies congénitales et accès de cyanose

Des accès de cyanose peuvent survenir lors de l'alimentation ou des pleurs et se traduisent par des accès d'hyperpnées avec majoration de la cyanose préexistante. Ils peuvent s'accompagner de mouvements convulsifs qui sont d'origine anoxique et non épileptique.

Cardiopathies congénitales et abcès cérébraux

Des abcès cérébraux peuvent survenir dans ce contexte surtout chez les enfants porteurs de tétralogie de Fallot ou de transposition des gros vaisseaux. Rares avant deux ans, ces abcès se développement vraisemblablement sur des infarctus asymptomatiques préalables. Cette complication a nettement diminué depuis la cure chirurgicale précoce des malformations cardiaques sous-jacentes.

Endocardites

Les complications neurologiques sont connues depuis la description d'Osler. Elles sont d'autant plus fréquentes que le gène responsable est un staphylocoque doré ou un bacille Gram négatif. Elles sont le plus souvent en rapport avec de multiples emboles cérébraux infectieux ou aseptiques. Le tableau clinique est habituellement celui d'une hémiplégie aiguë par atteinte du territoire de l'artère cérébrale moyenne. L'évolution vers un état pré-suppuratif ou un authentique abcès est possible [4]. Le LCR montre alors une pléiocytose avec hyperprotéinorachie à ne pas confondre avec une méningite purulente. Les emboles septiques peuvent parfois être à l'origine d'anévrysmes cérébraux qui comportent un risque hémorragique élevé.

Chirurgie cardiaque

Elle peut être directement responsable de complications neurologiques graves. Une symptomatologie très riche est souvent notée à la phase aiguë postopératoire à type de troubles de la conscience, de convulsions, de déficit moteur, de mouvements anormaux et peut se révéler en rapport avec un accident vasculaire cérébral ischémique [7]. L'imagerie cérébrale permet de confirmer cette éventualité et peut aussi révéler une atrophie cérébrale ou des hématomes sous-duraux. Une complication spécifique de l'hypothermie profonde requise pour certaines opérations est la survenue d'un syndrome choréoathétosique [5]. On retrouve enfin à distance d'une chirurgie cardiaque un taux anormalement élevé de déficit intellectuel, d'infirmité motrice cérébrale ou de troubles des apprentissages [8].

Arrêt cardiaque

Un arrêt cardiaque de courte durée cause des lésions ischémiques cérébrales dans les zones dites « des derniers prés » à la frontière des territoires irrigués par les principales artères cérébrales. La zone la plus souvent concernée est ainsi pariéto-occipitale et le déficit le plus fréquemment observé comporte donc une cécité corticale associée à une parésie des membres supérieurs dont la récupération est lente et souvent incomplète [2]. En cas d'atteinte médullaire, on note une paraplégie flasque avec une rétention urinaire et un niveau sensitif thoracique. Plus rarement apparaissent des manifestations dystoniques en rapport avec une atteinte des noyaux gris centraux. D'autres issues sont possibles : mort cérébrale, état végétatif, myoclonus post-anoxique, leucoencéphalopathie tardive.

PATHOLOGIES HÉPATODIGESTIVES ET SYSTÈME NERVEUX

Les liens entre les maladies digestives et le système nerveux sont multiples par le biais de l'apport nutritionnel qualitatif et quantitatif. Certaines maladies métaboliques ou génétiques touchent de façon concomitante le tube digestif et le système nerveux. Nous développerons ici les atteintes neurologiques des maladies digestives chroniques qui peuvent avoir un retentissement neurologique, soit directement soit du fait des traitements.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn peut se compliquer d'une atteinte thromboembolique cérébrale chez l'enfant. L'atteinte artérielle (avec crises d'épilepsie, hémiparésie ou hémiplégie, cécité) est plus fréquente que l'atteinte veineuse (marquée par des céphalées et des troubles de la conscience). La survenue d'une thrombose est corrélée à l'activité de la maladie [7]. L'IRM permet de confirmer et localiser la thrombose (artère sylvienne, sinus intracrânien). Parfois il n'existe aucune lésion focale mais une atrophie hémisphérique diffuse uni- ou bilatérale. L'IRM peut aussi détecter des anomalies de la substance blanche retrouvée chez 40 p. 100 des sujets adultes [6]. Enfin, une atteinte cérébrale par thrombose artérielle semblable à la maladie de Takayasu peut exceptionnellement être la manifestation inaugurale de la maladie de Crohn chez l'enfant.

Maladie cœliaque

La maladie cœliaque peut s'accompagner sur le plan neurologique d'une épilepsie, d'une ataxie et d'une neuropathie périphérique [4]. L'épilepsie est souvent le symptôme majeur, parfois présent avant le diagnostic de la maladie cœliaque. Elle peut débuter dès la première année de vie, et est de type partiel occipital ou généralisé. Elle est rebelle aux traitements antiépileptiques mais peut être améliorée après la mise en route d'un régime d'exclusion du gluten. Le scanner cérébral met en évidence des calcifications uni ou bilatérales dans la région occipitale chez les enfants épileptiques avec intolérance au gluten [5]. Les calcifications soulignent la surface corticale en prenant un aspect sinueux en guirlandes. La présence de ce type de calcifications justifie la recherche d'une atrophie villositaire par biopsie intestinale même en l'absence de symptomatologie digestive. L'IRM peut par ailleurs détecter des anomalies de signal de la substance blanche chez 20 p. 100 des enfants [8].

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique peut se traduire sur le plan neurologique par un tableau d'encéphalopathie hépatique associant des troubles de conscience fluctuants, une confusion, une obnubilation et une somnolence diurne quasi permanente. Ce trouble de conscience est constamment associé à un astérixis. L'examen neurologique retrouve inconstamment un *flapping tremor*. L'IRM peut mettre en évidence chez les enfants avec atteinte hépatique chronique des lésions hyperintenses au niveau du globus pallidus [1], l'atteinte des noyaux gris centraux étant fréquente dans la cirrhose de l'adulte.

Cholestase chronique

Une cholestase chronique peut entrainer une atteinte neurologique progressive par le biais d'une carence en vitamine E. Les premières manifestations sont une abolition des réflexes ostéotendineux, une perte de la sensibilité vibratoire puis il apparaît une perte de la sensibilité proprioceptive avec dysmétrie et une ataxie proprioceptive. Les examens neuropathologiques confirment l'atteinte du nerf périphérique au niveau de grandes fibres myélinisées et du cordon médullaire postérieur. Au niveau du cortex cérébral, la présence de cellules d'Alzheimer de type 2 confirme l'atteinte cérébrale d'origine hépatique.

Transplantation hépatique

Des complications neurologiques surviennent en phase aiguë chez environ 30 p. 100 des enfants après transplantation hépatique. Elles consistent le plus souvent en des crises convulsives et un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure (PLES) [3]. Il est aussi parfois noté des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou thrombotiques (thrombose artérielle ou veineuse, intracrânienne ou sinusienne) et des troubles psychiatriques.

Des complications neurologiques sont également la conséquence des traitements immunosuppresseurs [2]. La toxicité neurologique de la ciclosporine peut entrainer surtout en cas de concentration sanguine élevée une confusion, des convulsions, voire un coma. Le traitement est symptomatique et comporte dans la mesure du possible également la diminution de la posologie de ciclosporine. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent entrainer des paresthésies, une ataxie ou une leucoencéphalopathie postérieure [9].

PATHOLOGIES RÉNALES ET SYSTÈME NERVEUX

On différencie la pathologie neurologique secondaire à l'insuffisance rénale (qui est la plus fréquente) et la pathologie neurologique dans le cadre d'une maladie

multi-systémique avec atteinte rénale. Les complications neurologiques peuvent être dues à l'insuffisance rénale elle-même ou aux différentes modalités thérapeutiques mises en œuvre.

Insuffisance rénale chronique (IRC) et système nerveux

L'incidence de l'IRC est estimée à 2 nouveaux cas annuels pour 100 000 enfants. La prolongation de l'espérance de vie des enfants insuffisants rénaux s'est accompagnée de l'apparition de nouvelles complications : retard staturo-pondéral, ostéodystrophie, complications neurodéveloppementales, hématologiques ou liées aux différentes thérapeutiques.

Encéphalopathie urémique

Le tableau neurologique initial de l'encéphalopathie urémique comprend une altération non spécifique des fonctions cognitives avec atteinte de la concentration, de l'attention et de la mémoire. Des périodes d'éveil et d'excitation alternent avec des périodes de dépression et de fatigue et des troubles du sommeil sont présents. Avec l'aggravation de l'insuffisance rénale apparaissent fatigabilité, anorexie, crampes musculaires, tremblement et astérixis, altération de la parole avec diminution de la fluence et du langage et baisse des fonctions cognitives. Il peut survenir en phase terminale des crises convulsives (particulièrement des myoclonies), un coma, des fasciculations, un nystagmus, une ataxie. L'EEG retrouve un ralentissement de l'activité de fond prédominant en frontal avec éventuellement des complexes di- ou triphasiques [7].

L'encéphalopathie urémique a également des conséquences neurodéveloppementales. Elle entraine une microcéphalie chez la moitié des patients, la croissance du périmètre crânien étant corrélée à l'état nutritionnel [8]. Dans deux tiers des cas, il existe une hypotonie et un retard mental. Une épilepsie et des dyskinésies sont possibles.

Encéphalopathie hypertensive

Elle représente une complication grave d'une poussée d'hypertension artérielle et survient le plus souvent en contexte de glomérulonéphrite aiguë. L'encéphalopathie hypertensive constitue un tableau d'encéphalopathie postérieure réversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) semblable à celui secondaire à certains traitements immunosuppresseurs [5]. Le PRES est caractérisé par des troubles de la conscience constants, des crises convulsives (90 p. 100), des nausées et vomissements (75 p. 100), des céphalées (60 p. 100), et des troubles visuels (40 p. 100) secondaires à l'atteinte occipitale [11]. L'IRM de diffusion permet de caractériser des images d'œdème vasogénique dans les régions pariétales, occipitales ou dans le cervelet [4].

Affections neuromusculaires périphériques

La neuropathie périphérique représente une complication rare de la pathologie rénale chez l'enfant. Une dysautonomie est par contre fréquente [14]. Des manifestations myopathiques sont possibles et souvent associées à une hypercalcémie avec ostéomalacie due à l'hyperparathyroïdisme secondaire et/ou à une intoxication aluminique.

Complications neurologiques liées au traitement de l'IRC

Les complications neurologiques de la dialyse nommées déséquilibre de dialyse surviennent le plus souvent au début ou juste après la dialyse et associent principalement agitation, céphalées, nausées, vomissements au stade initial. Il apparaît ensuite une confusion mentale, des hallucinations, des crises épileptiques et des manifestations psychotiques [2]. Il peut aussi survenir de façon exceptionnelle un hématome inter hémisphérique de diagnostic clinique difficile car ses signes sont identiques à ceux de déséquilibre de dialyse [12].

Associations syndromiques neuro-rénales

Syndrome hémolytique et urémique

Principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez le nourrisson et l'enfant, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) comprend une atteinte cérébrale dans 30 p. 100 des cas. Les signes neurologiques les plus fréquents sont des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, crises convulsives partielles ou généralisées, une hémiparésie, une aphasie [6]. La morbi-mortalité est élevée avec 7 à 10 p. 100 de décès et des séquelles chez 30 p. 100 des survivants à type d'épilepsie, retard mental, troubles des apprentissages, déficit visuel [9]. L'IRM est anormale dans environ la moitié des cas avec une atteinte constante des noyaux gris centraux [13].

Polykystose rénale

La polykystose rénale autosomique dominante est la forme de polykystose rénale la plus fréquente. Elle a une incidence de 1 pour 400 à 1000 naissances vivantes. La majorité des familles a une mutation du gène *PKD1* situé sur le chromosome 16. La maladie rénale s'associe chez 10 à 40 p. 100 des maladies à la présence d'anévrysmes intracrâniens qui ne se compliquent qu'exceptionnellement chez l'enfant [10].

Cystinose

La cystinose est une affection autosomique récessive rare liée à un défaut de transport de la cystine hors des lysosomes entraînant une accumulation de cet acide aminé dans différents organes. Dans sa forme infantile, la cystinose cause sur le plan rénal un syndrome de Toni-Debré-Fanconi qui évolue vers l'insuffisance rénale terminale. Il s'y associe une hypothyroïdie, un diabète insulinodépendant, une hépatosplénomégalie avec hypertension portale, et une atteinte oculaire. Sur le plan neurologique, les troubles de déglutition sont fréquents chez l'enfant [15]. Il apparaît souvent dans l'évolution de la maladie une atteinte musculaire prédominant au niveau des mains et de la face [3] et plus

rarement une encéphalopathie associant une détérioration cognitive, un syndrome cérébello-spastique et une atteinte pseudo-bulbaire [1].

Autres associations syndromiques

Il existe plus d'une cinquantaine d'associations syndromiques intéressant à la fois le rein et le système nerveux central, parmi lesquelles on peut citer :

– des affections métaboliques : pathologie des acides aminés, maladies peroxysomales, pathologies lysosomales ou mitochondriopathies ;

– des syndromes malformatifs : Sotos, Laurence-Moon-Biedl-Bardet, Prune-Belly, Cockayne, Coffin-Siris, Rubinstein-Taybi, Goldenhar, Poland ;

– des phacomatoses ;

– des anomalies chromosomiques : trisomie 18, trisomie 13, syndrome WAGR (délétion 11p13), syndrome de Turner.

BIBLIOGRAPHIE

Pathologies endocriniennes et système nerveux

1. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. Orphanet J Rare Dis, 2007, *2* : 36.
2. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW et al. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child, 1996, *74* : 215-218.
3. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr, 2005, *147* : 768-777.
4. Cano A, Rouzier C, Monnot S, et al. Identification of novel mutations in WFS1 and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. Am J Med Genet A, 2007, *143A* : 1605-1612.
5. Germain-Lee EL. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a. Pediatr Endocrinol Rev, 2006, *3 (Suppl. 2)* : 318-327.
6. Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med, 2001, *344* : 264-269.
7. Horikoshi H, Kato Z, Masuno M et al. Neuroradiologic findings in Sotos syndrome. J Child Neurol, 2006, *21* : 614-618.
8. Jansen PW, Duijff SN, Beemer FA et al. Behavioral problems in relation to intelligence in children with 22q11.2 deletion syndrome : a matched control study. Am J Med Genet A, 2007, *143* : 574-580.
9. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy : case report and review of literature. Endocr Pract, 2005, *11* : 18-22.
10. Murphy AM, Drumm B, Brenner C et al. Diencephalic cachexia of infancy : Russell's syndrome. Clin Dysmorphol, 2006, *15* : 253-254.
11. Pillai MG, Unnikrishnan AG, Nair V et al. Diencephalic cachexia : a rare cause for failure to thrive. J Pediatr, 2005, *147* : 713.
12. Pinto G, Abadie V, Mesnage R et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. J Clin Endocrinol Metab, 2005, *90* : 5621-5626.
13. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. Adv Pediatr, 2008, *55* : 213-254.
14. Steinberg A, Franck Y. Neurological manifestations of endocrine deiseases in neurological manifestations of systemic diseases in children. Raven Press, New York, *1993* : 315-358.
15. Zenaty D, Bretones P, Lambe C et al. Paediatric phenotype of Kallmann syndrome due to mutations of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1). Mol Cell Endocrinol, 2006, *254-255* : 78-83.

Pathologies cardiaques et système nerveux

1. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex : a review of neurological aspects. Eur J Paediatr Neurol, 2002, *6* : 15-23.
2. de Mos N, van Litsenburg RR, McCrindle B et al. Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest : incidence, survival, and predictive factors. Crit Care Med, 2006, *34* : 1209-1215.
3. Ferrero GB, Biamino E, Sorasio L et al. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. Eur J Med Genet, 2007, *50* : 327-337.
4. Garbino J, Ambrosioni J. Cerebrovascular complications of infective endocarditis. Clin Infect Dis, 2008, *47* : 1362.
5. Gherpelli JL, Azeka E, Riso A et al. Choreoathetosis after cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation. Pediatr Neurol, 1998, *19* : 113-118.
6. Güçer S, Ince T, Kale G et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease : a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. Turk J Pediatr, 2005, *47* : 159-166.
7. Kirkham FJ. Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery. Pediatr Cardiol, 1998, *19* : 331-345.
8. Miatton M, De Wolf D, François K et al. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects : A review. Neuropsychol Rev, 2006, *16* : 65-85.

Pathologies hépatodigestives et système nerveux

1. Ballauff A, Engelbrecht V, Voit T. Hyperintense lesions of the globus pallidus on MRI in children with chronic liver disease. Eur J Pediatr, 1994, *153* : 802-806.
2. Erbetta A, Salmaggi A, Sghirlanzoni A et al. Clinical and radiological features of brain neurotoxicity caused by antitumor and immunosuppressant treatments. Neurol Sci, 2008, *29* : 131-137.
3. Erol I, Alehan F, Ozcay F et al. Neurological complications of liver transplantation in pediatric patients : a single center experience. Pediatr Transplant, 2007, *11* : 152-159.
4. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Brain Dev, 2005, *27* : 189-200.
5. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease : what is the evidence ? Pract Neurol, 2008, *8* : 77-89.
6. Hart PE, Gould SR, MacSweeney JE et al. Brain white-matter lesions in inflammatory bowel disease. Lancet, 1998, *351* : 1558.
7. Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 1991, *86* : 367-370.
8. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG et al. Brain white-matter lesions in celiac disease : a prospective study of 75 diet-treated patients. Pediatrics, 2001, *108* : E21.
9. Yamaguchi I, Ichikawa T, Nakao K et al. Cerebellar ataxia in a patient receiving calcineurin inhibitors after living donor liver transplantation : a case report. Transplant Proc, 2007, *39* : 3495-3497.

Pathologies rénales et système nerveux

1. Broyer M, Tête MJ, Guest G et al. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. J Inherit Metab Dis, 1996, *19* : 65-75.
2. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, *65* : 810-821.
3. Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. Ann Neurol, 1994, *35* : 181-188.
4. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome : prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, *23* : 1038-1048.
5. Erbetta A, Salmaggi A, Sghirlanzoni A et al. Clinical and radiological features of brain neurotoxicity caused by antitumor and immunosuppressant treatments. Neurol Sci, 2008, *29* : 131-137.
6. Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. Arch Dis Child, 2001 *84 (5)* : 434-435.
7. Gobbi G, Bertani G, Pini A. Electrolyte, sporadic, metabolic, and endocrine disorders. *In* : J Engel, TA Pedley. Epilepsy :

a comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998 : 2605-2627.
8. Hanna JD, Krieg RJ Jr, Scheinman JI et al. Effects of uremia on growth in children. Semin Nephrol, 1996, *16* : 230-241.
9. Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W. Childhood haemolytic uraemic syndrome : long-term outcome and prognostic features. Eur J Pediatr, 1994, *153* : 38-42.
10. Kubo S, Nakajima M, Fukuda K et al. A 4-year-old girl with autosomal dominant polycystic kidney disease complicated by a ruptured intracranial aneurysm. Eur J Pediatr, 2004, *163* : 675-677.
11. Onder AM, Lopez R, Teomete U et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. Pediatr Nephrol, 2007, *22* : 1921-1929.
12. Sengul G, Tuzun Y, Kadioglu HH et al. Acute interhemispheric subdural hematoma due to hemodialysis : case report. Surg Neurol, 2005, *64 (Suppl. 2)* : S113-S114.
13. Steinborn M, Leiz S, Rüdisser K et al. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement : distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. Pediatr Radiol, 2004, *34* : 805-810.
14. Tory K, Sallay P, Tóth-Heyn P et al. Signs of autonomic neuropathy in childhood uremia. Pediatr Nephrol, 2001, *16* : 25-28.
15. Trauner DA, Fahmy RF, Mishler DA. Oral motor dysfunction and feeding difficulties in nephropathic cystinosis. Pediatr Neurol, 2001, *24* : 365-368.

23

FONCTIONS CÉRÉBRALES SUPÉRIEURES

EXAMEN NEUROPSYCHOLOGIQUE

I. JAMBAQUÉ et C. PINABIAUX

L'examen neuropsychologique a pour objectif d'identifier la nature et le degré de sévérité de l'atteinte cognitive chez des enfants présentant des pathologies neurologiques et/ou des troubles du développement. Il comporte l'exploration des capacités d'attention et des fonctions exécutives, de la mémoire et du langage, des capacités visuo-spatiales et des praxies, mais également la prise en compte des habiletés de communication et socio-émotionnelles.

L'examen neuropsychologique peut fournir d'importantes contributions au diagnostic, à l'évaluation d'un traitement médical (médicamenteux, neurochirurgical) et à la mise en œuvre d'un projet de rééducation. Le type d'affection neurologique et les données issues de l'imagerie cérébrale anatomique et/ou fonctionnelle sont prises en compte car l'approche neuropsychologique cherche à établir un lien entre le profil neurocognitif et le dysfonctionnement cérébral. En milieu hospitalier, le psychologue-neuropsychologue a souvent pour mission d'évaluer l'impact d'une maladie neurologique ou les effets des lésions cérébrales précoces sur les apprentissages. Le champ d'intervention s'inscrit naturellement dans le double contexte « santé et éducation ». Dans le domaine pédiatrique, il existe ainsi une véritable interface entre la psychologie du développement et la neuropsychologie pour aborder la question des localisations des fonctions et de la plasticité cognitive. Il est important d'évaluer à long terme le retentissement possible d'un dysfonctionnement tout en sachant que la sémiologie neuropsychologique est susceptible de se modifier avec l'âge.

L'identification d'un trouble cognitif global ne nécessite pas une évaluation très fine. Par contre, une atteinte sélective de certaines fonctions cognitives peut ne pas être évidente à partir du simple interrogatoire ou de l'observation. L'approche psychométrique propose une méthodologie pour établir un standard de comparaison entre des points forts et des points faibles. Il est courant de choisir une batterie de tests permettant une revue générale des fonctions cognitives et d'effectuer une évaluation plus détaillée pour les problèmes spécifiques par des tests appropriés. Ainsi, nous présenterons les principales grandes batteries utilisées dans la pratique clinique.

ENTRETIEN

Au cours de l'entrevue initiale, on cherche à préciser l'origine et la nature de la demande. L'enquête d'anamnèse en neuropsychologie de l'enfant comporte ensuite deux grands volets :

– le recueil d'informations concernant les antécédents médicaux (personnels familiaux), le mode d'apparition des troubles et leur évolution ;

– l'enquête sur le développement (grandes étapes d'acquisition, cursus académique, adaptation sociocognitive) et les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne et le milieu scolaire.

L'entretien d'investigation s'effectue sur un mode semi-structuré et permet de situer le contexte familial et socio-éducatif. Des questionnaires sont souvent remis aux parents de façon à évaluer les capacités d'adaptation et les habiletés de communication (Vineland [14]), pouvoir estimer le degré d'anxiété-dépression, documenter les troubles émotionnels et comportementaux [1], évaluer les troubles hyperactifs [11] ou autistiques, de même que fournir une mesure de la qualité de vie. L'entrevue avec l'enfant et ses parents permet d'instaurer une relation de confiance et, pour cela, une écoute attentive est indispen-

sable pour tenir compte du vécu, des besoins, voire de la souffrance. Les troubles neuropsychologiques s'associent, en effet, souvent à une expérience de vie difficile, une faible estime de soi, de même qu'ils peuvent compromettre la dynamique familiale.

Durant l'examen, le psychologue-neuropsychologue apprécie la qualité du contact relationnel et l'implication lors de la réalisation des différentes épreuves. Il peut être important de retranscrire textuellement les réponses du patient, afin de juger de la qualité de son niveau de langage : prononciation et articulation, syntaxe, richesse du vocabulaire, adaptation du discours. L'aptitude à rester concentré est également observée tout au long de l'évaluation afin de noter une éventuelle fatigabilité ou des éléments d'agitation psychomotrice. Enfin, il est nécessaire de s'intéresser aux réactions de l'enfant face à ses réussites et ses difficultés. En fonction de l'âge de l'enfant, le psychologue-neuropsychologue adapte sa démarche évaluative et détermine le choix des outils d'évaluation et l'exploration possible ou non de certaines fonctions cognitives. Le suivi de l'enfant permet de rendre compte de l'évolution, d'apprécier les modifications de la sémiologie avec l'âge, et de proposer si nécessaire des investigations complémentaires. Au décours du bilan, le psychologue réalise un compte rendu et transmet un certain nombre de recommandations.

ÉVALUATION DE LA PRÉFÉRENCE MANUELLE

L'examen de la latéralité constitue une première étape incontournable de l'examen neuropsychologique de l'enfant puisque la préférence manuelle représente le principal indicateur comportemental de la spécialisation hémisphérique. Au cours du développement, l'asymétrie manuelle s'établit précocement puis se renforce en fonction de l'expérience et/ou de l'environnement [13]. Toutefois, cette préférence manuelle est moins souvent franchement établie dans des populations d'enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux, ce qui pourrait renvoyer à une moindre latéralisation des fonctions cérébrales, ou à un dysfonctionnement précoce hémisphérique gauche, ou bien encore à une perturbation dans la communication interhémisphérique.

Plusieurs batteries issues de la psychologie du développement sont disponibles comme l'épreuve de latéralité usuelle d'Auzias [2], ou l'épreuve de Piaget-Head de Galifret-Granjon [15]. De Agostini et Dellatolas [13] ont élaboré une épreuve de préférence manuelle applicable dès l'âge de trois ans, qui comporte l'exécution de 8 actions (utilisation d'un crayon, d'une gomme, d'un petit couteau, d'une cuillère, d'une paire de ciseaux, d'une brosse à dents, d'un peigne et d'un petit marteau). Deux tâches complémentaires permettent d'observer les autres préférences latérales (pied et œil). Cette épreuve simple permet d'indiquer si l'enfant est droitier ou gaucher – et cela de façon forte ou faible – de même que d'identifier une préférence croisée.

L'investigation de la préférence manuelle peut être complétée par une tâche visuomotrice comme le Purdue Pegboard (tiges à placer dans des trous [3]), qui permet de préciser la relation entre l'habileté manuelle et la latéralité et d'apprécier également la coordination bimanuelle.

ÉCHELLES DE DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET D'INTELLIGENCE

Les échelles de développement et d'intelligence apportent la rigueur méthodologique d'une situation standardisée d'examen avec une quantification possible des performances grâce à l'existence de références normatives. Chez l'enfant, cette dimension paraît essentielle afin de déterminer un niveau de développement et contribuer au diagnostic différentiel (évaluation de l'intelligence chez un enfant dyslexique, par exemple). En outre, l'objectif du bilan neuropsychologique est plus qualitatif que quantitatif, et les épreuves psychométriques peuvent se prêter à une interprétation neuropsychologique en termes de stratégies et de processus cognitifs.

Échelle de Brunet-Lézine

Chez le très jeune enfant (2-30 mois), l'échelle de Brunet-Lézine (ECPA) est la plus fréquemment utilisée en France. Cet outil de référence du développement psychomoteur a été d'emblée envisagée pour l'évaluation de jeunes enfants dont le développement pouvait apparaître comme ralenti ou atypique, par exemple en cas d'atteinte précoce du système nerveux central. L'échelle comprend l'exploration de quatre domaines – postural, coordination oculomotrice, langage, socialisation – et permet d'établir un profil de performances et d'évaluer le rythme des acquisitions.

Échelles de Wechsler

Les échelles de Wechsler, WPPSI (3-7 ans) et WISC (7-16 ans), sont utilisées de façon classique en neuropsychologie et ont longtemps permis de documenter d'une part un déficit cognitif spécifique en référence au QI global et d'autre part d'éventuelles dissociations entre QI verbal et QI performance. Les versions les plus récentes des échelles de Wechsler (WPPSI-III et WISC IV [30, 31]) comportent une orientation nettement plus neuropsychologique puisque moins d'importance est accordé au calcul du QI, au profit de l'analyse de scores d'indices : compréhension verbale, raisonnement perceptif mais aussi vitesse de traitement de l'information et, pour les grands, mémoire de travail. En outre, une plus grande correspondance entre la version préscolaire et la version scolaire peut faciliter une approche longitudinale en permettant la comparaison des performances cognitives au cours du développement. Les auteurs ont également renforcé la faisabilité des épreuves dans des groupes cliniques variés (y compris chez les enfants sourds ou ayant des difficultés perceptivo-motrices). Par ailleurs, la présence de subtests optionnels permet de raccourcir la durée de passation ce qui est souvent souhaité dans un contexte de pathologie neurologique où la fatigabilité est importante, ou chez des enfants plus jeunes. Les résultats aux échelles de Wechsler jouent un rôle déter-

minant dans la dynamique du bilan neuropsychologique, puisqu'ils vont permettre une analyse en termes d'homogénéité ou d'hétérogénéité du fonctionnement cognitif. Le classement d'un individu est donc effectué à un double niveau : par rapport à la population de référence (les enfants du même âge) à travers le calcul des QI et par rapport à lui-même, à travers l'établissement de profils cognitifs qui distinguent les forces et les faiblesses relatives observées. Lorsqu'il est important, l'écart entre les points forts et les difficultés évoque l'existence de véritables dissociations cognitives (entre domaine verbal et visuo-spatial par exemple) qui vont fortement orienter l'hypothèse diagnostique et la suite des étapes de l'évaluation neuropsychologique.

Le K-ABC

La batterie des Kaufman (K-ABC [20]) est un autre instrument apprécié pour l'examen neuropsychologique chez l'enfant. La construction du K-ABC repose sur l'opposition théorique entre intelligence « fluide » et intelligence « cristallisée » et sur l'approche théorique des processus mentaux de Luria [23]. Ce test est destiné aux enfants âgés de 3 à 12 ans et vise tout particulièrement à mieux approcher la façon dont un enfant va traiter l'information afin de parvenir à résoudre un problème. Le K-ABC II propose une révision notable du K-ABC avec une continuité dans la mesure des processus séquentiels mais des changements plus importants des subtests au sein de l'échelle des processus simultanés. De nouvelles épreuves ont été introduites et permettent d'évaluer les aptitudes d'apprentissage et de planification. Le K-ABC II comprend également des épreuves de mémoire à long terme et de nouveaux subtests pour apprécier les connaissances. Parmi les avantages du K-ABC, on notera l'absence de chronométrage, la présence d'items d'entraînement et la nature ludique du matériel. Le K-ABC comporte une grande partie de matériel visuel, ce qui risque de limiter son utilisation auprès d'enfants présentant des troubles perceptifs visuels à moins d'utiliser justement certains subtests pour une évaluation plus spécifique des capacités de reconnaissance d'objets.

BATTERIES NEUROPSYCHOLOGIQUES « COMPOSITES »

La BREV

De façon récente, Billard et coll. [5] ont validé une batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives (BREV [4]) destinée aux enfants de 4 à 9 ans. Les auteurs proposent cette batterie comme un outil de dépistage des troubles de l'apprentissage. La BREV comprend un ensemble de subtests qui permettent d'amorcer l'exploration des compétences langagières (mémoire des chiffres, répétition de logatomes, évocation lexicale, expression syntaxique, fluence sémantique, compréhension syntaxique), des fonctions non verbales (graphisme, raisonnement visuo-spatial), d'attention visuelle et des fonctions exécutives (épreuve go/no-go, labyrinthes), de mémoire verbale et visuo-spatiale et d'évaluer de façon succincte les apprentissages (lecture, orthographe, calcul). À partir du profil des scores, il est possible de recommander un examen plus approfondi dans un domaine cognitif et/ou une évaluation du niveau intellectuel.

La NEPSY

La batterie neuropsychologique de l'enfant (NEPSY [22]) a été conçue par Korkman [21] en Finlande avant d'être diffusée aux États-Unis et plus récemment en France. Elle convient à la fois à l'examen des enfants porteurs de lésions cérébrales et d'enfants présentant des troubles d'apprentissage. L'objectif est ici de définir les dysfonctionnements cognitifs et les domaines préservés de la cognition, en complément des résultats aux échelles de Wechsler, de façon à pouvoir contribuer à l'élaboration du projet de revalidation neuropsychologique. La NEPSY possède l'avantage de proposer de nombreuses épreuves qui s'articulent autour de cinq grands domaines cognitifs : attention et fonctions exécutives, langage, fonctions sensori-motrices, fonctions visuo-spatiales, mémoire et apprentissage. En fonction de l'âge de l'enfant (3-4 ans ou 5-12 ans), le type et le nombre de subtests à administrer évoluent, avec la possibilité d'ajouter des épreuves complémentaires non obligatoires. La NEPSY rend possible la comparaison de performances dans différents domaines de la cognition avec le même système de notation mais, en règle générale, le psychologue-neuropsychologue optera pour la passation d'une ou de plusieurs échelles spécifiques en fonction de l'hypothèse diagnostique.

L'échelle « Attention/Fonctions exécutives » peut permettre de caractériser les troubles associés à une atteinte lésionnelle frontale et spécifier les déficits chez des enfants présentant des troubles attentionnels. Cet ensemble est constituée d'une épreuve adaptée de la « Tour de Londres » pour l'étude de la capacité de planification et de résolution de problèmes, d'épreuves d'attention soutenue et sélective en modalité auditive et en modalité visuelle, ainsi que de tâches d'inhibition motrice.

L'échelle « Langage » se révèle particulièrement pertinente lors de l'évaluation de l'impact d'une lésion hémisphérique gauche ou de l'examen neuropsychologique des enfants dyslexiques. En effet, des perturbations, même subtiles, peuvent être détectées au moyen de différentes épreuves : segmentation phonologique, dénomination rapide, répétition de pseudo-mots, fluence verbale, séquences oromotrices, compréhension syntaxique (adaptation du *Token test*).

L'échelle « Fonctions sensori-motrices » permet de déceler la présence de signes moteurs fins, qui sont fréquents chez les enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux. La dextérité digitale et manuelle, la précision visuomotrice et la distinction tactile des doigts sont évaluées grâce aux différents subtests de cette échelle.

L'échelle de « Traitements visuo-spatiaux » s'intéresse aux capacités visuo-contructives (en deux et trois dimensions), qui sont peu évaluées au sein des outils classiques disponibles pour l'examen neuropsychologique de l'enfant. Cette échelle propose également une épreuve de jugement d'orientation spatiale (« épreuve des flèches »).

Enfin, l'échelle « Mémoire et Apprentissage » comporte différentes mesures de la mémoire épisodique : reconnaissance différée de visages non familiers, apprentissage associatif prénom-visage et rappel différé, rappel d'histoire, apprentissage de listes de mots et rappel différé, avec une mesure de la sensibilité à l'interférence.

ÉPREUVES SPÉCIFIQUES DE LANGAGE

L'inquiétude concernant le développement du langage et/ou l'acquisition de la lecture représente un motif fréquent de consultation. Un bilan orthophonique est souvent demandé en première intention mais lorsqu'il ne s'agit pas d'un retard « simple » du langage, une évaluation neuropsychologique plus complète est recommandée. La classification des troubles du langage nécessite, en effet, la prise en compte de nombreuses compétences verbales et non verbales de même que des habiletés de communication.

L'examen neuropsychologique du langage comprend toujours une anamnèse du développement du langage (ou de l'apparition des troubles) de même que la recherche d'antécédents médicaux (ORL, troubles neurologiques) et familiaux (« aspects génétiques » de la dysphasie et de la dyslexie). Chez le très jeune enfant, on utilisera des épreuves de désignation qui ne nécessitent pas de verbalisation, puis plus tard de dénomination, en mettant l'accent sur l'observation et le recueil de la production *verbatim* en situation de jeu. La plupart des échelles de développement, comme les batteries composites, proposent un certain nombre de subtests destinés à situer le niveau de développement du langage, mais il existe également des épreuves langagières spécifiques.

Les épreuves de langage de Chevrie et coll. (BEPL [7], NEEL [9], L2MA [8]) ont pour objectif de permettre une évaluation fine du développement psycholinguistique en déterminant un niveau de langage. Les différentes épreuves visent à explorer le versant expressif ou réceptif du langage oral de même que le langage écrit.

La batterie d'examen du langage oral de l'enfant aphasique (ELOLA [12]) a été conçue par un groupe de neuropsychologues européens dans le but d'évaluer les fonctions langagières dans le cas d'un trouble acquis du langage. Cette batterie très complète se compose d'épreuves de fluence verbale, de dénomination, de répétition, de compréhension syntaxique (version abrégée du *Token test*) et sémantique (adaptation du *British picture vocabulary scale*).

ÉVALUATION DE LA MÉMOIRE

La mémoire constitue une entité complexe, composée de multiples systèmes cognitifs qui renvoient à une grande variété d'activités mnésiques. L'exploration de la mémoire chez l'enfant représente donc un domaine particulier d'expertise pour le psychologue-neuropsychologue. En fonction de la problématique, le praticien effectuera une exploration plus ou moins approfondie de la « mémoire de travail », de la « mémoire épisodique » ou bien encore de la « mémoire sémantique ». Toutefois, l'analyse neuropsychologique exprimera toute sa richesse dans la confrontation possible des performances au sein de ces différents systèmes.

Évaluation de la mémoire de travail

La mémoire de travail est un système de maintien, temporaire et limité, permettant la manipulation d'informations lors de la réalisation de nombreuses activités cognitives. Les capacités en mémoire de travail sont étroitement liées aux capacités attentionnelles et un trouble de la mémoire de travail est souvent associé aux troubles des apprentissages (*voir* plus loin, Troubles mnésiques).

La mémoire de travail est classiquement évaluée par des épreuves d'empan, verbal (empan de chiffres ou de mots) ou visuo-spatial (cubes de Corsi [25]). Dans ces épreuves, on demande à l'enfant de reproduire des séquences de plus en plus longues de chiffres ou de mouvements puis d'effectuer une manipulation mentale de ces informations (une répétition à l'envers de ces chiffres, ou de la séquence de mouvements par exemple). Les échelles de Wechsler et de Kaufman comprennent une mesure d'empan verbal. En outre, l'échelle d'attention/concentration de l'échelle de mémoire de Cohen (CMS [10]) comporte également différents subtests pour mesurer les capacités de mémoire de travail.

Évaluation de la mémoire épisodique

La mémoire à long terme met en jeu trois types de processus : encodage, consolidation et rappel d'informations. La mémoire épisodique constitue un système de mémoire très sophistiqué, qui permet la formation de souvenirs spécifiques associés au contexte spatio-temporel d'encodage, et qui est fortement perturbé chez les patients amnésiques. L'intérêt pour l'évaluation de la mémoire épisodique chez l'enfant est récent et par conséquent, les troubles de la mémoire ont longtemps été méconnus dans la population pédiatrique. À présent, il est reconnu que des enfants présentant une atteinte neurologique sont susceptibles de présenter une altération du développement de la mémoire épisodique, voire de souffrir d'un syndrome d'amnésie développementale, et cela malgré un niveau intellectuel normal et/ou un développement satisfaisant du langage [29].

André Rey [26] a mis au point des outils d'évaluation de la mémoire épisodique devenus classiques chez l'enfant comme chez l'adulte. En premier lieu, la reproduction de mémoire de la figure complexe de Rey constitue une évaluation de la mémoire visuo-spatiale. D'autre part, l'épreuve des 15 mots de Rey permet d'apprécier les capacités d'apprentissage et de rappel verbal. Le test des 15 signes propose le même type de procédure avec un matériel visuel [32].

La batterie d'efficience mnésique de Signoret [27] est utilisée pour la détection de troubles de la mémoire antérograde chez l'enfant de 7 à 14 ans [19]. Elle évalue des situations variées d'apprentissage et de récupération d'informations (apprentissage sériel et associatif, mémoire de rappel et de reconnaissance) avec un matériel verbal et non verbal (12 épreuves cotées sur 12 d'où l'appellation de BEM 144). La construction de la batterie

permet la comparaison directe entre performances mnésiques verbales et visuelles en proposant des procédures. La BEM est un outil sensible qui a fait ses preuves dans l'évaluation des troubles de la mémoire épisodique chez l'enfant épileptique en démontrant l'influence de la spécialisation hémisphérique dans les activités mnésiques verbales ou non verbales [17, 18].

De façon plus récente, l'échelle de mémoire pour enfants CMS (*Children memory scale*) de Cohen [10] s'attache à explorer trois grands domaines de la mémoire chez l'enfant âgé de 5 à 16 ans : auditif/verbal, visuel/non verbal, attention/concentration. L'échelle de mémoire verbale se compose de trois subtests : un rappel immédiat et différé d'histoires et une épreuve d'apprentissage associatif de couples de mots. Il existe de plus une épreuve optionnelle d'apprentissage d'une liste de mots. L'échelle de mémoire visuelle comporte l'apprentissage et le rappel différé de localisations spatiales ainsi qu'une épreuve de reconnaissance immédiate et différée de visages non familiers. Une épreuve optionnelle évalue la capacité à mémoriser quatre scènes visuelles. L'administration complète de la batterie permet de calculer un quotient mémoire qui pourra être comparé au QI obtenu aux échelles psychométriques. Cet outil standardisé permet de comparer le quotient mémoire avec le quotient intellectuel. En outre, la CMS propose une évaluation différée à 30 minutes pour apprécier l'étendue de l'oubli.

Le *Rivermead behavioural memory test* (RBMT, adaptation française [34]) propose une approche écologique de la mémoire épisodique pour les enfants de 5 à 10 ans pour la version adaptée [33], et à partir de 11 ans pour la version originale. Les épreuves sont ainsi proches de la vie quotidienne et peuvent faire appel à la mémoire prospective : rappel d'un objet caché, le souvenir d'un rendez-vous, la mémorisation et le rappel d'un court trajet avec un message à déposer, le rappel du nom d'une personne. Le RBMT comprend également des épreuves plus classiques de mémoire verbale (rappel d'une histoire) et visuelle (reconnaissance d'objets et de visages non familiers). Enfin, des questions d'orientation concernant l'identité (prénom, âge), des connaissances sur le monde (nom du président) et le contexte temporo-spatial (lieu de l'examen, date, etc.) sont posées à l'enfant. Le RBMT est facilement applicable même chez des enfants porteurs de déficiences. Il se montre extrêmement sensible à un dysfonctionnement de la mémoire épisodique et a largement contribué à la détection du syndrome d'amnésie développementale [29].

Évaluation de la mémoire sémantique

La mémoire sémantique est une composante de la mémoire à long terme qui comprend les connaissances factuelles et lexicales. Son évaluation repose généralement sur la base d'épreuves de vocabulaire, de dénomination d'images, de fluence verbale, de questions de culture générale et sur la prise en compte des acquisitions scolaires. Les subtests « Vocabulaire » et « Informations » des échelles de Wechsler, ainsi que les épreuves « Personnages et lieux connus », « Devinettes » du K-ABC et les épreuves de lecture et de calcul, constituent des indicateurs standardisés de l'intégrité de la mémoire sémantique.

CONCLUSION

À travers cette vue d'ensemble de l'évaluation neuropsychologique chez l'enfant, il apparaît que la majeure partie du travail du psychologue-neuropsychologue consiste à établir le profil neuropsychologique d'un enfant présentant un syndrome neurologique et/ou des difficultés d'apprentissage. Il s'agit ainsi de spécifier la nature des fonctions atteintes ou préservées afin d'assurer la meilleure prise en charge du handicap. La réalisation de cet objectif passe par une approche intégrative du fonctionnement cognitif, de la personnalité et de la vie familiale et sociale de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, VT : University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
2. Auzias M. Enfants gauchers, enfants droitiers. Neuchâtel, Delachaux et Niestlé, 1975.
3. Beguet M, Albaret JM. Étalonnage du Purdue Pegboard sur une population d'enfants de 6 à 10 ans. Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (A.N.A.E), 1998, *46* : 19-25.
4. Billard C, Livet MO, Motte J et al. Batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives (BREV). Paris, Signes Edition, 2003.
5. Billard C, Vol S, Livet MO et al. The BREV neuropsychological test : Part I. Results from 500 normally developing children. Develop Med Child Neurol, 2002, *44 (6)* : 391-397.
6. Brunet O, Lézine I. Échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (étalonnage 2001 – EAP). Paris, ECPA ed., 2001.
7. Chevrie-Muller C, Simon AM, Le Normand MT, Fournier S. Batterie d'évaluation psycholinguistique (BEPL). Paris, ECPA ed., 1997.
8. Chevrie-Muller C, Simon AM, Fournier S. Batterie « Langage oral et écrit – Mémoire – Attention » (L2MA). Paris, ECPA ed., 1997.
9. Chevrie-Muller C, Plaza M. Nouvelle épreuves pour l'examen du langage – N-EEL. Paris, ECPA ed., 2001.
10. Cohen MJ. Echelle clinique de mémoire pour enfants. Paris, ECPA ed., 2001.
11. Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder : Use in assessment and treatment monitoring. J Clin Psychiatry, 1988, *59* : 24-30.
12. De Agostini M, Metz-Lutz M, Van Hout A et al. Batterie d'évaluation du langage oral de l'enfant aphasique (ELOLA) : Standardisation française (4-12 ans). Rev Neuropsychol, 1998, *8 (3)* : 319-367.
13. Dellatolas G, De Agostini M. Développement et plasticité de la préférence manuelle chez l'enfant. *In* : J Fagard. Droitiers/Gauchers : une approche pluridisciplinaire de la latéralité. Marseille, Solal, 2004 : 71-79.
14. Fombonne E, Achard S. The vineland adaptive behavior scale in a sample of normal french children : A research note. J Child Psychol Psychiatry, 1993, *34 (6)* : 1051-1058.
15. Galifret-Ganjon N. Batterie Piaget-Head. *In* : R Zazzo. Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant. Neuchâtel, Delachaux et Niestlé, 1969 : 49-56.
16. Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M et al. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. Neuropsychologia, 2007, *45 (12)* : 2850-2862.
17. Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O et al. Verbal and visual memory impairment in childrem with epilepsy. Neuropsychologia, 1993, *31 (12)* : 1321-1337.
18. Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O, Signoret JL. Validation de la batterie d'efficience mnésique BEM-144 chez l'enfant d'âge scolaire. Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE), 1991, *3* : 125-135.

19. Kaufman AS, Kaufman NL. Batterie pour l'examen psychologique de l'enfant (K-ABC). Paris, ECPA ed., 1993.
20. Korkman M, Kemp SL, Kirk U. Developmental assessment of neuropsychological function with the aid of the NEPSY. *In* : AS Kaufman, NL Kaufman. Specific learning disabilities and difficulties in children and adolescents : psychological assessment and evaluation. New York, Cambridge University Press, 2001 : 347-386.
21. Korkman M, Kirk U, Kemp S. NEPSY, Bilan neuropsychologique de l'enfant. Paris, ECPA ed., 2003.
22. Luria AR. Les fonctions corticales supérieure de l'homme. Paris, Presses Universitaires de France, 1978.
23. Mazeau M. Conduite du bilan neuropsychologique chez l'enfant. Paris, Elsevier Masson, 2008.
24. Nichelli F, Bulgheroni S, Riva D. Developmental patterns of verbal and visuospatial spans. Neurol Sci, 2001, *22 (5)* : 377-384.
25. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris, Presses Universitaires de France, 1964.
26. Siéroff E. La neuropsychologie : approche cognitive des syndromes cliniques. Paris, Armand Colin, 2004.
27. Signoret JL. Batterie d'efficience mnésique – BEM-144. Paris, Elsevier, 1991.
28. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science, 1997, *277* : 376-380.
29. Wechsler D. Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 4e ed. Paris, ECPA ed., 2005.
30. Wechsler D. Échelle d'intelligence pour la période pré-scolaire et primaire 3e ed. Paris, ECPA ed., 2004.
31. Wilhelm P, Van Klink M. Validity of the rey visual design learning test in primary and secondary school children. Child Neuropsychol, 2007, *13 (1)* : 86-98.
32. Wilson BA, Ivani-Chalian R, Besag FM, Bryant T. Adapting the rivermead behavioural memory test for use with children aged 5 to 10 years. J Clin Exp Neuropsychol, 1993, *15 (4)* : 474-486.
33. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. Le Rivermead behavioral memory test (RMBT) pour enfants. Paris, ECPA ed., 2005.

TROUBLES DU LANGAGE ORAL, LEUR CLASSIFICATION, TROUBLES SPÉCIFIQUES DU DÉVELOPPEMENT (« DYSPHASIES »)

C. BILLARD

Les apports de la neuropsychologie permettent de mieux comprendre les différentes composantes du langage oral et d'envisager leur relation avec les réseaux neuronaux. Le langage oral est l'expression de la pensée et de l'affect, mais c'est aussi une fonction cognitive à part entière. Les observations très fines par les neurologues du XIXe siècle des adultes cérébrolésés puis l'imagerie cérébrale nous le prouvent. Après le modèle initial bipolaire faisant la synthèse des travaux de Broca et de Wernicke (un pôle antérieur pour l'expression du langage et un pôle postérieur pour sa compréhension), les modèles cognitifs actuels intègrent le fonctionnement neuronal en réseau mis en évidence par les techniques d'imagerie fonctionnelle, montrant véritablement chez l'adulte sain le cerveau en « mouvement » lors de différentes tâches langagières. Chez l'enfant, les connaissances sont bien plus limitées, ne serait-ce que parce que les données en imagerie fonctionnelle chez l'enfant sain sont difficilement réalisables. De ce fait, les modèles proposés sont simplistes. De plus, l'enfant n'est pas un adulte en miniature mais un être en développement : le développement des différentes fonctions du langage oral s'intrique comme, par exemple, le développement de la mémoire phonologique à court terme qui est très lié au développement du lexique, etc. Néanmoins, la connaissance de ces modèles éclaire la compréhension des troubles en langage oral des enfants et leur prise en charge. Ils illustrent la valence neuropsychologique des différents aspects de l'instrument « langage oral » au-delà de sa valence psychoaffective.

Se référer aux modèles (même encore trop simplistes) du langage oral est indispensable pour évaluer correctement le trouble linguistique et construire les axes de rééducation. Les travaux de ces dernières années ont clarifié les liens entre langage oral et langage écrit.

CLASSIFICATION

Tous les troubles du langage oral n'ont pas la même signification. Une fois le trouble du langage dépisté, l'aventure n'est pas terminée. Un trouble du langage n'est qu'un symptôme et n'a pas une valeur univoque. Même si l'orthophonie est la seule réelle rééducation du langage, il s'agit de ne pas se décharger sur l'orthophoniste ambulatoire de tous les troubles du langage. Le raisonnement est indispensable pour aider à orienter l'enfant quand nécessaire, et seulement quand nécessaire, vers le professionnel adéquat ou la structure de soins adéquate en fonction du type de troubles. Un trouble du langage acquis relève d'un avis neuropédiatrique. Un trouble du langage développemental peut être secondaire à une autre pathologie et l'enfant doit être dirigé vers le spécialiste compétent dans la pathologie primitive. Cessons de croire que cette démarche peut être contournée, même si elle est difficile pour les professionnels et les parents. Une fois éliminés les troubles acquis ou secondaires, on peut parler de troubles spécifiques du langage oral. La classification classique en deux grandes catégories : les retards simples, où le langage oral se développerait en suivant les étapes normales mais avec retard, et les dysphasies, où le langage serait déviant, beaucoup plus sévèrement et durablement altéré, n'est plus d'actualité dans la littérature étrangère beaucoup plus fournie et documentée qu'en France.

Troubles développementaux et acquis

Les troubles du langage développementaux sont les plus fréquents. Le langage s'établit de façon déficitaire, mais sans jamais régresser. Les troubles acquis, appelés aphasies, sont plus rares. Ils sont le plus souvent liés à un accident neurologique aigu (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral ou tumeur) survenant chez un enfant au langage antérieurement normal. Dans les troubles acquis, une place particulière doit être faite à l'aphasie-épilepsie de Landau-Kleffner, car son diagnostic est souvent retardé. Ce syndrome comporte une aphasie affectant le plus souvent la compréhension et la production associée à une épilepsie. Cette épilepsie est particu-

lière, du fait de la rareté des crises et de la fréquence des anomalies paroxystiques intercritiques dans le sommeil. Il nécessite un avis très spécialisé.

Troubles secondaires

Devant un trouble du développement du langage, la première démarche est de différencier les déficits secondaires et les déficits spécifiques.

Dans les déficits secondaires, le trouble du développement du langage oral peut être entièrement expliqué par la pathologie primitive. C'est cette pathologie qui guide les évaluations complémentaires et le pronostic. Le traitement orthophonique doit s'inscrire dans un contexte pluridisciplinaire, coordonné par le spécialiste de la pathologie primitive.

Surdité

La surdité est la première cause à évoquer de trouble du langage secondaire. Elle doit être recherchée devant tout déficit du développement du langage, par un examen clinique et une audiométrie objective tonale qui s'impose devant tout trouble sévère, ou tout trouble de la compréhension, ou tout trouble durable de la perception des sons ou de la production phonologique. Toute pathologie ORL associée à un trouble du langage doit être activement traitée. La proportion de diagnostic tardif de surdité profonde reste encore non négligeable. La surdité bilatérale sévère ou profonde modifie le développement du langage oral. La surdité moyenne nécessite d'augmenter l'intensité du langage parlé pour qu'il soit perçu. Ces surdités moyennes sont moins faciles à reconnaître cliniquement que les surdités sévères et profondes et doivent donc être recherchées systématiquement.

Si le rôle des otites à répétition au cours de la petite enfance reste discuté quant à leur conséquence sur le développement du langage, plusieurs études mettent en évidence que le traitement d'une surdité légère permet l'amélioration du langage.

Retard mental

Le retard mental est la cause la plus fréquente des déficits secondaires. La déficience mentale légère (efficience intellectuelle mesurée par un test psychométrique effectué par une psychologue expérimentée, située entre 70 et 50) a pour signe essentiel un déficit du langage à l'âge préscolaire. Dans la déficience mentale, le déficit du langage prédomine sur la compréhension et le lexique. Cela implique de toujours comparer les compétences verbales aux compétences non verbales dès l'évaluation clinique, à l'aide de batteries comme la BREV ou du PER 2000 [1, 3].

Un doute sur les compétences non verbales impose la passation, par un psychologue, d'un test psychométrique différenciant l'intelligence verbale et l'intelligence non verbale (WPPSI-III ou WISC-IV, par exemple). Si ce test peut être différé tant que l'enfant n'est pas en échec scolaire, il est indispensable devant un trouble du langage sévère et/ou persistant, à moins que la compréhension lexicale et syntaxique soit absolument normale. Certains enfants présentent un déficit mental, associé à un trouble très sévère de la parole et du langage. Cela peut être le cas de certaines pathologies génétiques où le trouble du langage est bien plus massif que le déficit des autres fonctions cognitives. Ces enfants, déficients mentaux ayant également un trouble massif et durable du langage oral, nécessiteront des prises en charge spécifiques similaires à celles utilisées dans les troubles sévères et spécifiques du langage oral, mais leur déficience non-verbale limite leur possibilité d'acquisitions scolaires.

Paralysie des organes de la voix et paralysie cérébrale

Ces paralysies retentissent également sur le développement de la parole et du langage oral.

Les enfants avec une paralysie cérébrale ont souvent des troubles de parole et langage. Il a été décrit chez les anciens prématurés des difficultés dans la précision du vocabulaire, et dans les hémiplégies cérébrales infantiles avec lésion de l'hémisphère gauche des déficits de la compréhension et de l'expression syntaxique.

Sur le plan de la parole, les troubles cérébraux lésionnels peuvent entraîner un trouble du contrôle et de la motricité responsable de troubles de parole appelés dysarthrie. Cette dysarthrie, liée à l'atteinte bilatérale des organes effecteurs, qu'elle soit pyramidale, extrapyramidale ou cérébelleuse, retentit sur l'intelligibilité de la parole de façon persistante et impose l'utilisation de codes de communication substitutifs. On peut y rapprocher les syndromes bi-operculaires ou les syndromes pseudo-bulbaires, d'intensité variable, gênant plus ou moins l'intelligibilité de la parole. Le syndrome bi-operculaire doit être recherché par une IRM cérébrale avec coupes fines sur les régions péri-sylviennes, dès qu'il y a la persistance de troubles praxiques bucco-faciaux, avec en particulier un bavage persistant, même modéré.

Troubles envahissants du développement

Ils se présentent aussi comme un trouble du développement du langage oral associé à un trouble des autres communications visuelles et tactiles. Le trouble du langage est en règle générale le symptôme d'alarme de l'autisme infantile. Ces troubles sont détectables par des échelles, comme le CHAT (*Checklist for autism in tolders* de Baron Cohen, 1992). Dans ces pathologies, les troubles du langage ne sont pas isolés, mais s'associent aux symptômes classiques d'atteinte de la communication.

L'association entre les troubles de communication et les troubles du langage est infiniment différente d'un enfant à l'autre. Pour certains, les troubles de communication sont au premier plan et doivent diriger l'action thérapeutique. Pour d'autres enfants, ils sont soit d'emblée, soit après un travail thérapeutique sur la communication, au second plan et l'analyse précise de l'atteinte langagière sera indispensable pour diriger la rééducation. Des programmes de réhabilitation de la communication, de la sociabilité et de la cognition, ont été développés ces dernières années avec participation des familles.

Plus récemment, différents auteurs ont décrit plus précisément les troubles du langage des enfants autistes avec plusieurs profils de déficit linguistique : soit des difficul-

tés à décoder les messages de langage ; soit plus rarement et à l'inverse, un syndrome de déficit « sémantique et pragmatique » aboutissant à un langage volubile mais peu informatif, peu adapté.

La description de « la théorie de l'esprit » ou capacité à percevoir les intentions d'autrui a apporté un autre regard sur la pathogénie des troubles du langage retrouvée chez ces enfants.

Troubles émotionnels et comportementaux

La frontière la plus difficile est celle des troubles émotionnels et comportementaux.

Des carences psychoaffectives et/ou socioculturelles profondes peuvent entraîner un déficit du développement du langage oral [23]. Mais un déficit du langage entraîne aussi souvent une perturbation des relations de l'enfant à autrui. De sorte que l'association « trouble du langage » et « trouble émotionnel ou comportemental » nécessite un double regard neurologique et pédopsychiatrique sans forcément chercher à définir le trouble initial.

Bilinguisme

La responsabilité d'un éventuel bilinguisme dans un trouble du développement du langage oral est également un problème difficile. Le milieu socioculturel influe évidemment sur le développement du langage (en particulier le stock lexical), comme en témoignent les études effectuées dans les milieux socioculturels défavorisés [4, 16]. En même temps le bilinguisme ne rend pas compte à lui seul des troubles de production phonologique, en particulier lorsqu'ils sont étudiés par la répétition des non mots qui mettent les enfants, quelque soit leur milieu socioculturel, à égalité [10]. Ils ne rendent pas non plus compte de trouble de production syntaxique, caractérisé par une réelle déviance des règles syntaxiques du Français. Le milieu socioculturel peut ne faire qu'aggraver le déficit du langage existant par ailleurs, en particulier en aggravant aussi les troubles de compréhension. Il faut donc différencier la nécessité de mise en place de programmes de stimulation langagière qui se sont développés et ont prouvé leur efficacité dans les pays anglo-saxons [25] et la nécessité de prendre en charge un trouble du développement du langage sévère, ayant les caractéristiques des troubles spécifiques et aggravés par les conditions socioculturelles.

Autrement dit, lorsque les troubles du développement du langage s'associent à des troubles émotionnels ou s'inscrivent dans un environnement socioculturel défavorisé, trois grandes règles doivent guider la prise en charge :

– la première est de respecter les recommandations de la prise en charge de l'orthophonie. En particulier dès 3 ans, l'existence d'un des trois critères de sévérité (inintelligibilité, agrammatisme, trouble de la compréhension), nécessite une évaluation orthophonique ;

– par ailleurs, la mise en place de programmes de stimulation est indispensable et reste, malheureusement encore en France, limitée à quelques expériences très ponctuelles. Les programmes de stimulation langagière doivent inclure les familles, obéir à des règles très précises sur le plan méthodologique, être conduits sous la direction d'une équipe comportant en particulier orthophoniste et psychologue. Cette mise en place, présentera un double avantage. D'une part, un enrichissement du vocabulaire et de la syntaxe, possible précocement. D'autre part un programme réalisable dans tous les environnements, y compris défavorisés, où l'accès aux soins est souvent extrêmement difficile. On peut espérer une meilleure sélection des enfants nécessitant une rééducation individuelle et par là même une possibilité plus grande pour les enfants en ayant réellement besoin, d'une prise en charge plus intensive, tout en guidant les parents et la famille ;

– il est évident que dans le cadre d'un trouble du langage s'associant à des difficultés relationnelles, les soins psychothérapeutiques sont aussi au premier plan.

Troubles spécifiques (ou primitifs) du langage oral

Les troubles spécifiques (ou primitifs) du langage oral (TSDLO), appelés dans la littérature anglo-saxonne *specific language impairment* (SLI) se définissent chez un enfant « dont le développement du langage oral est clairement en dessous du niveau de son âge sans raison apparente » [26].

Le *DSM-IV* (Manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux de l'*American psychiatric association*, Paris, Masson, 1996) définit trois syndromes pour décrire les troubles du langage et de la parole sans différencier les formes acquises et les formes développementales. La notion de troubles spécifiques et secondaires n'est pas non plus mentionnée mais la spécificité des troubles ainsi décrits est précisée par le critère suivant présent dans les trois groupes : « S'il existe un retard mental, un déficit moteur intéressant la parole, un déficit sensoriel ou une carence de l'environnement, les difficultés de langage dépassent habituellement celles associées à ces conditions. »

Les trois syndromes sont :

– les troubles de type expressif (prévalence de 3 à 5 p. 100). Ils se caractérisent par une expression orale aux épreuves standardisées nettement en dessous des scores d'intelligence non verbale alors que la compréhension est relativement intacte ;

– les troubles de type mixte réceptif-expressif, plus rares, où les difficultés de compréhension s'associent aux difficultés d'expression ;

– les troubles phonologiques (prévalence de 2 à 3 p. 100 des enfants de 6-7 ans), où les difficultés touchent essentiellement la capacité à utiliser les phonèmes normalement acquis à chaque stade de développement. Ce trouble englobe aussi bien les défauts d'articulation (prononciation des sons isolément), que les difficultés purement phonologiques, prononciation des phonèmes à l'intérieur des mots.

La *classification de l'Organisation mondiale de la santé* (CIM-10) se limite aux troubles développementaux et concerne clairement les troubles spécifiques : « Ces troubles ne sont pas attribuables à des anomalies neurologiques, des anomalies de l'appareil phonatoire, des troubles sensoriels, un retard mental ou des facteurs liés à l'environnement. » La CIM-10 décrit les trois mêmes syndromes.

Ces classifications ne tiennent pas compte du degré de gravité, ni du caractère déviant du langage (qui ne

respecte pas les étapes normales du développement) ou non déviant. Dans chacun des syndromes ainsi définis, il est décrit que « le trouble peut être modéré et guérir, ou peut être sévère et persister à l'âge adulte ». Leurs critères diagnostiques sont insuffisants, tant sur le plan qualitatif que quantitatif [14]. Comme dans le domaine du langage écrit, la question du diagnostic pas élimination pose problème dans la pratique quotidienne. Par exemple, la frontière entre trouble spécifique et trouble secondaire est très complexe chez les enfants qui présentent un trouble du langage avec des difficultés émotionnelles associées ou une efficience intellectuelle non verbale limite… Néanmoins, ces deux classifications se rapprochent de la littérature internationale qui définit sous le terme de « troubles spécifiques du langage oral » (*specific language impairment*) les troubles du développement du langage oral qui ne sont ni transitoires, ni secondaires à une autre pathologie, ne tenant compte que du caractère durablement déficitaire du trouble et de l'absence de pathologie primitive.

En France, il était classique, du fait du pronostic fondamentalement différent, de diviser les troubles spécifiques du développement du langage en deux grandes pathologies : le retard simple de langage (Figure 23-1), extrême de la population normale où le langage se développe lentement mais normalement, des dysphasies de développement (Figure 23-2), beaucoup plus rares, où les troubles sont structurels, sévères et durables, caractérisés par des altérations particulières du langage oral avec des « déviances » psycholinguistiques. Ce concept de « dysphasies » trouve ses bases dans l'historique de la description princeps par Ajurriaguera, puis dans le travail de Rapin repris en France par Gérard [22, 30]. Cette terminologie française ne correspond donc plus à la littérature étrangère, qui regroupe tous les troubles du développement sous le terme de SLI. Les critères de différenciation entre « retard » et « dysphasies » n'ont, du reste, jamais été clairement explicités par un travail scientifique longitudinal et les études longitudinales en langue anglaise soulignent la difficulté, du moins individuellement, d'anticiper l'évolution. Bishop [12] décrit qu'entre quatre ans et cinq ans et demi, la moitié des troubles sévères perdent leurs critères de sévérité. Scaborough et Dobrich, en étudiant très précisément l'évolution entre 2 et 10 ans d'enfants présentant un développement retardé, décrivent une phase de « récupération » illusoire entre 4 et 6 ans où le langage n'est en rien différent de la norme, puis après 6 ans l'existence de troubles plus modérés mais retentissant sur les apprentissages scolaires [31]. La pratique clinique reconnaît aussi la difficulté d'anticiper l'évolution du langage oral pour la majorité des enfants d'âge préscolaire et les études du suivi à long terme montrent la diversité du profil évolutif et l'absence de frontière claire entre ces deux

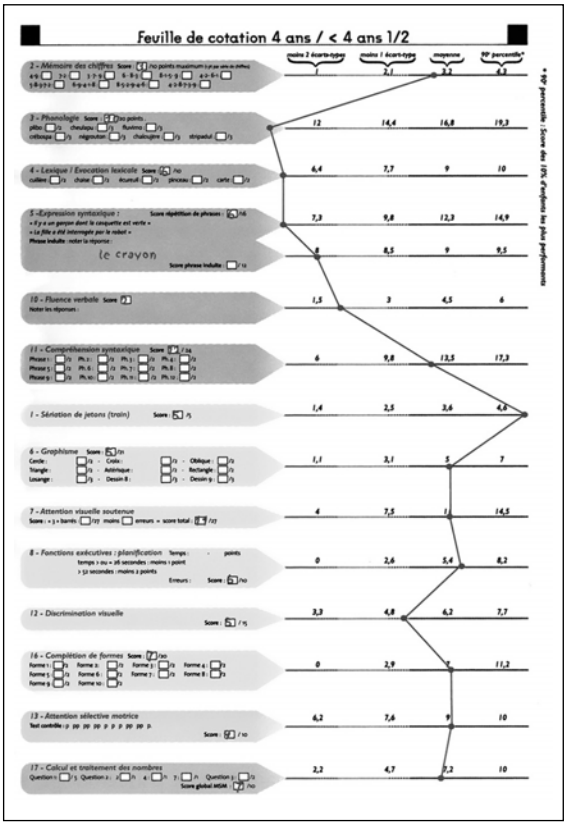


FIGURE 23-1. – Retard de langage : Ludovic présente un trouble spécifique et modéré du langage.

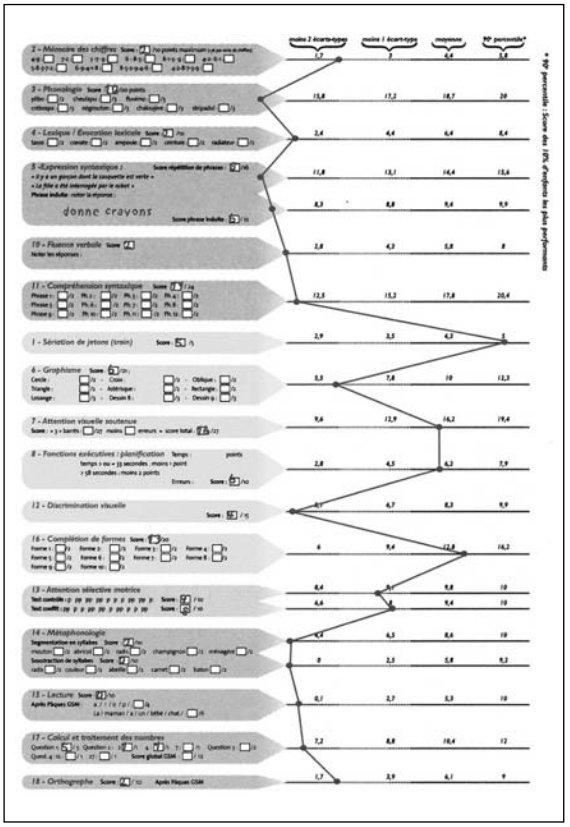


FIGURE 23-2. – Dysphasie : Théo, 6 ans, présente un trouble spécifique (seule la discrimination d'objets est limitée, les autres épreuves non verbales sont normales) mais sévère du langage oral à prédominace expressive.

entités – retard et dysphasie – [25]. Certains auteurs français [22] ont essayé de définir les différences sémiologiques entre « retard » et « dysphasies », pouvant affecter les niveaux phonologique, syntaxique, sémantique et pragmatique du langage oral, tant dans le versant expressif que réceptif. Cet essai légitime n'est malheureusement pas conduit sur une cohorte d'enfants précisément suivis en longitudinal en langue française. De sorte qu'il paraît licite de nous adapter aux données scientifiques internationales avec deux points essentiels :

– adopter la terminologie reconnue dans la littérature étrangère, soit TSDLO, même si cela demande un effort de précision par rapport aux attitudes actuelles et par rapport à la récente reconnaissance par les milieux éducatifs et psychiatriques des bases neurobiologiques et génétiques des troubles sévères et spécifiques sous la terminologie de dysphasie ;

– garder la plus grande prudence face à l'anticipation de l'évolution du trouble et de ses conséquences sur les apprentissages chez un enfant avant l'âge scolaire.

En conclusion

Il est clair que le diagnostic de trouble spécifique du langage oral n'est pas toujours facile à établir, en particulier chez le jeune enfant avant 5-6 ans. Lorsque le trouble est sévère, il est rarement isolé mais le plus souvent associé à d'autres troubles, d'intensité diverse. Lorsque le déficit est parfaitement isolé, il est souvent difficile d'anticiper son évolution – trouble transitoire – ou persistant. De sorte que, même si le générique de trouble spécifique du développement du langage et sa scission en « sévère (dysphasie) » et « non sévère (retard) » se justifient de par leurs conséquences thérapeutiques et pronostiques, il s'agit d'un continuum et non de deux troubles clairement différenciés. L'évolution est souvent indispensable pour juger de la gravité.

TROUBLES SPÉCIFIQUES ET SÉVÈRES DU LANGAGE ORAL OU « DYSPHASIES »

Un exemple caractéristique : Max. Max est le second d'une fratrie de quatre. Deux de ses sœurs n'ont aucun trouble des apprentissages tandis que sa sœur cadette est suivie dans un CAMSP pour un « retard de langage ». Son père, deux de ses cinq oncles et tantes ainsi que sa grand-mère paternelle, parlent peu, mal et sont illettrés. Max a un développement moteur et relationnel normal, mais à trois ans il n'a aucune expression du langage. À 5 ans, son langage est limité à une dizaine de mots intelligibles sans phrase, amenant à une prise en charge en centre médico-psychologique (CMP). À 7 ans, après deux grandes sections de maternelle, et un cours préparatoire le langage reste quasi inintelligible et il n'apprendra pas à lire. Max est évalué à 9 ans dans une unité spécialisée. Au WISC-R, son QIP est normal à 110, tandis que son QIV n'est pas mesurable du fait de l'intensité du déficit langagier. La compréhension lexicale et syntaxique est subnormale. Il est non-lecteur et ne peut écrire autre chose que son prénom. Il sera à l'origine de la création d'une structure pour enfant dysphasique, où il va apprendre à lire mais avec une dysorthographie sévère (Figure 23-3), sans difficultés majeures en mathématiques. Il réintégrera un collège d'éducation spécialisée, passera son CAP de menuisier. Max est devenu un adulte au langage encore réduit avec la persistance de difficultés phonologiques et syntaxiques n'entravant plus l'intelligibilité, autonome dans sa vie sociale, mais se décrivant encore comme handicapé.

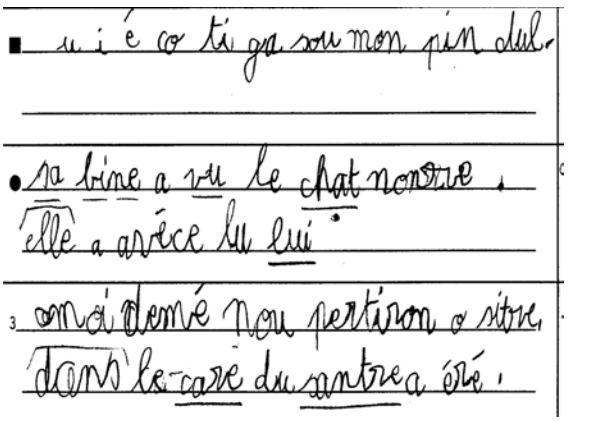


FIGURE 23-3. – La dictée de Max, 10 ans (Batelem, niveau CP-CE1) :
U i é co ti ga sou mon pin dul.
Sabine a vu le chat noir. Elle a joué avec lui.
Au mois de mai nous partirons au cirque dans le car du centre aéré.

Simplicité et limites des critères de définition

Nous ne reviendrons pas sur la question de la terminologie (« TSDLO » et non « dysphasies »), ni sur les critères de définition des troubles sévères et spécifiques et leurs limites, pour nous consacrer à la description clinique.

La symptomatologie des TSDLO sévères se caractérise par :

– un déficit du développement du langage oral ;

– déficit qui est sévère, en termes d'intensité et de déviance du langage. Autant il est facile, à 6 ans, d'affirmer la sévérité et la durabilité devant un déficit important et spécifique du langage, retentissant sur l'intelligibilité, autant il est souvent difficile d'anticiper l'évolution chez un enfant de 3-4 ans [12]. La définition de trois critères de gravité avant 5 ans, a été rapportée dans les récentes recommandations de l'ANAES : inintelligibilité, agrammatisme et déficit de compréhension. Ces critères de sévérité servent à l'indication de l'évaluation et la rééducation orthophonique sans pour autant avoir une valeur formelle en termes de pronostic. Bishop [12], dans son étude de suivi décrit comme le signe le plus évocateur d'un trouble durable la difficulté à produire une petite histoire.

Sémiologie des TSDLO

Les aspects sémiologiques comportent des signes quasi-constants et d'autres très variables selon les enfants et leur âge. Les symptômes communs touchent la perception et l'expression.

Perception

Les troubles perceptifs concernent la discrimination des sons proches (/va/ et /fa/) ou (/canif/ et /caniche/), la reconnaissance rapide ordonnée d'une série de sons (/cra/, /tra/, /dra/), la capacité à segmenter une phrase en mots (le/ garçon/ joue) ou un mot en syllabes (ra/ pi/ de). En dehors du langage oral, les répétitions de rythmes sonores ou de séquences tactiles sont également difficiles. Tallal [32] et ses collaborateurs ont décrit l'existence d'un trouble du traitement temporel de la parole qui serait constant dans tous les troubles spécifiques du langage oral. Lorsqu'on présente à un enfant atteint de trouble spécifique du langage, une séquence de sons successifs : /ba/ et /da/ en ralentissant la vitesse du passage du /b/ au /a/ et du /d/ au /a/, la discrimination de /ba/ et de /da/ n'est plus possible pour une parole beaucoup plus ralentie chez l'enfant SLI en comparaison à un enfant normal. Tallal fait de ce trouble du traitement séquentiel de la parole un déficit fondamental, tant pour les troubles spécifiques du développement du langage oral que pour les dyslexiques. Surtout, l'auteur décrit des conséquences en termes de rééducation puisque un entraînement intensif sous forme de jeux vidéo utilisant la parole ralentie, destiné à remédier à ce traitement séquentiel, améliorerait non seulement la perception fine de la parole mais aussi la compréhension lexicale et les compétences en lecture. Des évaluations plus précises, dans des populations bien définies et décrites (trouble sévère et durable du LO, dyslexies phonologiques), sont indispensables pour apprécier l'apport thérapeutique de telles rééducations, du reste aujourd'hui très remises en cause.

Expression

Les troubles du langage oral les plus constants concernent l'expression, et essentiellement sa phonologie et sa syntaxe.

Articulation

Les enfants font souvent encore des erreurs au niveau de l'articulation des consonnes présentées isolément, comme le /g/ ou le /t/. Les consonnes qui doivent être articulées en combinaison sont la source de nombreuses erreurs soulignant le trouble de programmation articulatoire.

Troubles phonologiques

Ils sont en général majeurs et persistants. Ils se caractérisent surtout au niveau du mot par des simplifications (« brouette » : « buette »), qui peuvent aller jusqu'à la production d'une voyelle isolée (« chapeau » : « o »). Il s'agit aussi d'élisions des fins de mots mais aussi des débuts des mots (« poire » : « oir », ou « poi ») ; d'inversions de sons (« près » : « per ») ; d'assimilations (« allumette » : « amumette ») ; de substitutions (« ciseau » : « kiso »), ou de complexifications (« ami » : « alimi »), d'approches phonémiques (« radis » : « ra…rami…rapi…radis »), très caractéristiques de la déviance du langage et contribuant à rendre ce langage peu intelligible. Ce trouble rentre en ligne de compte dans la difficulté qu'ont ces enfants à évoquer les mots contenant des groupes consonantiques complexes (succession consonne-consonne-voyelle comme « perche »).

Dans le domaine phonologique, les signes de déviance, témoignant de l'absence de modèle « interne », seraient des productions éloignées de la cible (« ui » pour « parapluie »), des complexifications (« doupar » pour « douche » ou « parapaplui » pour « parapluie »), l'absence d'étayage sur le langage de l'adulte, la non stabilité des productions.

Troubles syntaxiques

Ils sont aussi constants dans le langage spontané, induit par des images ou en répétition. La simplification de la syntaxe persiste parfois très tard comme Fred (8 ans), qui en langage spontané produit pour « elle la mange avec une cuillère » : « cuillère manger ». Ailleurs, le non-respect de l'ordre des mots, l'absence des « mots fonctionnels » (article, pronom…), l'utilisation de structures inappropriées (prépositions inadéquates) ou mauvaises utilisations des marqueurs de genre (« une garçon ») ou de pluriel (« des cheval »), l'absence de conjugaison verbale (temps des verbes non utilisés ou mal utilisés), signent l'agrammatisme décrit dans la littérature. Mickael 10 ans, produit : « cheval attend bientôt bébé » (en répétition de « on a vu que le cheval attendait un bébé pour bientôt ») et « na pond na œufs » (pour « ça pond des œufs »). Dans ses productions, les petits mots (que, le, un, pour…) sont absents ou remplacés par une syllabe indifférenciée, l'ordre des mots non respecté, le temps des verbes inexact, ce qui regroupe les principaux domaines syntaxiques décrits comme altérés chez ces enfants [24]. L'absence d'étayage de la production sur le langage de l'adulte et l'absence de stabilité des productions (dans la même phrase, il peut y avoir « le crayon », puis « crayon », puis « la crayon ») signent les déviances. Le déficit en grammaire peut altérer aussi la compréhension syntaxique. Certaines phrases comme « le pantalon sur le lit est marron » amène l'enfant TSDLO à montrer l'image avec un lit marron, ses stratégies de compréhension reposant avant tout sur l'ordre des mots. Malgré la pauvreté de son langage, l'enfant peut sommairement se faire comprendre par gestes. Malgré ses capacités de communication conservées par la mimique, la difficulté d'être compris par son langage altère sa conceptualisation et peut entraîner soit une fusion avec la mère, souvent seule à le comprendre, soit des colères, soit un repli.

Classification des TSDLO

Les symptômes propres à chaque dysphasie signent leur grande diversité. Tous les observateurs rentrant dans une structure spécialisée destinée à ces enfants, sont frappés par le « concept », tant ces enfants sont particuliers par le contraste entre leurs capacités intellectuelles et de communication et le peu d'intelligibilité du langage. Mais en observant plus précisément, ils sont aussi frappés par la disparité des présentations. La diversité porte sur l'intensité des troubles, certains enfants restant inintelligibles à plus de neuf ans, d'autres étant intelligibles, même si leur langage reste altéré, dès sept ans. Elle porte aussi sur l'intensité des troubles de compréhension et sur la proportion relative des troubles phonologiques et syntaxiques. Cela a amené certains auteurs [22, 30] à proposer des classifications en référence à des modèles adultes, mais cette démarche ne fait pas l'unanimité et sont très clairement

remises en cause aujourd'hui. Surtout ces classifications n'ont jamais été effectuées à partir d'une cohorte dont les corpus étaient analysés. Aujourd'hui, la littérature s'intéresse plus à définir les marqueurs témoignant du caractère structurel ou génétique, versus l'influence du niveau socio-culturel, comme la répétition des non-mots [10], ou bien les marqueurs d'un trouble durable et d'un retentissement ultérieur sur la compréhension de lecture comme les troubles sémantiques et syntaxiques [15]. En pratique, il existe deux profils très différents, que l'on retrouve dans les classifications du DSM-IV et de la CIM-10. L'un, exceptionnel mais dramatique, se caractérise par une atteinte réceptive majeure réalisant au maximum une « agnosie verbale congénitale », et l'autre, de loin le plus habituel, où l'atteinte expressive est prédominante [14].

Atteinte réceptive

Les formes réceptives sont classiquement caractérisées par un trouble majeur du décodage du langage expliquant l'atteinte massive de la compréhension orale et une production orale nulle ou très réduite.

L'agnosie verbale auditive se caractérise par un trouble de l'intégration perceptive ou du décodage des composantes acoustiques de la parole. Ce trouble se rapproche de la surdité verbale observable chez l'adulte cérébrolésé. Cliniquement, les troubles de la compréhension orale du langage sont majeurs. Il existe un trouble de la discrimination qui rend l'enfant incapable de différencier les différents phonèmes, syllabes, ou mots acoustiquement proches (/p/ versus /b/, /pa/ versus /ba/, « chapeau » versus « château »…). Ces troubles de la réception de la parole s'accompagnent de troubles de l'expression orale qui peuvent prendre l'aspect d'un véritable mutisme, voire d'un discours non fluent émaillé de nombreuses paraphasies phonologiques (moelle pour poêle). Dans ces formes rares, mais particulièrement handicapantes, l'apprentissage d'un moyen alternatif comme le *Français signé* est indispensable pour fournir à ces enfants un moyen de communication.

Manuel, 6 ans et 3 mois. Il s'est développé normalement, mis à part son langage. Il est décrit comme un enfant scotché à sa maman, assez tyrannique, mais communicant. Son langage a toujours été altéré mais n'a jamais régressé. Il est parfaitement intégré en classe maternelle où il procède par imitation des autres enfants. Deux audiogrammes sont parfaitement normaux, de même qu'un EEG de sieste, un EEG de 24 heures et une IRM. À 5 ans son niveau de dessin est parfaitement normal, tandis que sa production de langage est nulle et que sa compréhension semble très altérée. À 6 ans et 3 mois l'évaluation confirmera un trouble très sévère et réceptif du langage. Son niveau non verbal est normal à la BREV. Seul le score de labyrinthe est faible car il ne comprend pas la consigne, le niveau graphique et l'épreuve de classification sont complètement normaux. Il regarde avec des grands yeux, ne semblant pas comprendre les consignes, et réalise parfaitement lorsqu'on lui montre les items. Lors de l'examen orthophonique, il ne peut désigner sur image que le mot « chat ». Pour le mot « maison », il désigne par hasard, puis lorsqu'on fait le geste de *Français signé*, désigne la bonne image. Sa production est nulle. Il a appris avec son orthophoniste quelques mots qu'il peut écrire en global. Il est très appétant face aux signes du *Français signé* qu'on lui a appris.

D'autres formes réceptives, également rares, sans agnosie majeure, ont été rapportées avec une évolution de la communication orale favorable et du langage écrit laborieuse.

Atteinte expressive

La majorité des enfants ont un trouble prédominant sur l'expression du langage (phonologie et syntaxe). L'expression orale est réduite, marquée par un style télégraphique, agrammatique, traduisant le trouble de production syntaxique. Les troubles de l'expression orale sont aussi de nature phonologique. Ces troubles phonologiques ne sont pas constants : certains phonèmes sont mal articulés dans un contexte linguistique particulier, et le seront correctement dans un autre. Dans un certain nombre de cas, les phonèmes sont bien articulés isolément, mais sont altérés lors de la répétition ou de la dénomination des mots. Les erreurs (élisions : « voiture » dénommée « voitu », substitutions : « cravate » dénommée « cacate », voire des complexifications : « parapapluie » pour « parapluie ») surviennent aussi bien en dénomination qu'en répétition. La compréhension orale, en particulier syntaxique, est mieux préservée mais souvent discrètement déficitaire. Max représente un de ces cas typiques.

Certains enfants ont un déficit prédominant de la programmation phonologique, caractérisé par des déformations articulatoires et phonologiques constantes, affectant le ou les phonèmes quel que soit le contexte ou la situation. Le discours est fluent, mais inintelligible au point de caractériser un jargon phonologique. La production de la parole ne peut être contrôlée. La compréhension est en général préservée.

Un exemple de trouble de la programmation phonologique : Kevin. Kevin, 5 ans et demi, a une expression limitée à quelques mots inintelligibles. Son efficience intellectuelle non-verbale est subnormale avec un déficit sévère en graphisme contrastant avec des capacités subnormales dans la réalisation de puzzles et aux carrés du WPPSI. L'articulation des phonèmes est encore très perturbée alors que Kevin n'a pas d'apraxie bucco-faciale : il peut gonfler ses joues, tirer la langue, serrer les lèvres sur commande et pourtant, l'articulation des sons comme le « r » ou le « d » est inconstamment réussie. La répétition des mots ou logatomes ou leur dénomination donne lieu à des productions très loin de la cible (« a-i » pour « parapluie », « ana » pour « banane »). L'évocation lexicale est difficilement quantifiable du fait de l'inintelligibilité. La phrase spontanée ou induite ou en répétition est limitée à une holophrase : « toutou », puis « sale » dans *La chute dans la boue* de l'EEL de C. Chevrie Muller. La compréhension syntaxique est normale.

D'autres enfants plus rares présentent un trouble lexical-syntaxique, caractérisé par un manque du mot. Cliniquement, l'enfant éprouve des difficultés à évoquer le nom des images d'objets, voire des objets, et utilise des circonlocutions et périphrases, ainsi que des paraphasies sémantiques, voire encore phonémiques (« cuillère » pour

« fourchette », ou « chapeau » pour « château »). Il n'existe pas de trouble évident de la compréhension du langage oral. Ce type de trouble, nettement moins fréquent que les formes phonologiques-syntaxiques, est caractérisé initialement par un déficit phonologique et syntaxique moins sévère, puis par une symptomatologie marquée avant tout par le trouble de l'évocation lexicale. Il a fait l'objet de peu de descriptions précises.

Enfin, les troubles sémantiques et pragmatiques sont marqués par un discours non fluent, souvent riche mais émaillé de commentaires hors du contexte, de propos passant du coq à l'âne et de formules « toutes faites », généralement empruntées à l'adulte, qui confèrent aux productions orales un aspect incohérent (*cocktail party syndrom*). L'écholalie et les troubles de la compréhension orale sont aussi caractéristiques. Ce syndrome illustre typiquement le langage de l'enfant porteur de trouble de la communication, dont les productions orales témoignent d'un trouble pragmatique (mauvaise modulation prosodique, réponses produites sur un mode interrogatif, erreurs d'assignation des pronoms : « Il veut manger » au lieu de « Je veux manger »). Les formes isolées, sans aucun trouble de la communication, semblent rares et la rééducation est totalement différente de celle des autres troubles du langage.

L'intérêt pratique des classifications est limité. L'important est de séparer, d'une part les formes réceptives (exceptionnelles) des habituelles formes expressives et, d'autre part les formes sévères, où le trouble persiste bien après l'âge de six ans, des formes modérées évoluant plus vite. Sur le plan pratique, le projet de prise en charge d'un enfant est individuel, fondé sur une évaluation rigoureuse des troubles linguistiques.

TSDLO ET APPRENTISSAGE DU LANGAGE ÉCRIT

Les déficits du développement du langage oral sont très fortement prédictifs de déficit ultérieur en lecture, comme le montrent plusieurs auteurs [11]. Menyuk [27] a suivi trois populations d'enfants de 5 à 8 ans et montré que la quasi-totalité des enfants avec un TSDLO sévère étaient à 8 ans mauvais lecteurs. Une enquête française non publiée, rétrospective, sur les compétences en lecture de vingt-quatre enfants âgés de plus de 9 ans avec un trouble spécifique et sévère du langage oral, confirme la fréquence des troubles d'apprentissage du langage écrit puisque 4 enfants seulement étaient lecteurs. Les 4 enfants lecteurs différaient des non-lecteurs seulement par le niveau socioculturel familial et le système pédagogique. Les résultats des expériences de classes intégrées ou spécifiques ont montré que la lecture pouvaient être acquises avec une prise en charge pédagogique et rééducative harmonisée, patiente et intensive [2, 18].

TSDLO et fonctions cognitives sous-jacentes à la lecture

Conscience phonologique

Les capacités métaphonologiques à 5-6 ans (segmentation, opérations comme la soustraction de la première syllabe) sont hautement prédictives des compétences ultérieures en décodage. Or, elles sont souvent déficitaires chez les enfants TSDLO, en particulier dans leur forme durable et sévère. Les capacités de conscience phonologique, comme la reconnaissance des sons proches (/cra/ de « crapaud » et /dra/ de « drapeau »), les rimes (lac, bac, sac), les attaques (bon, bac, bic), sont également déficitaires. Ces difficultés de reconnaissance auditive de la parole et de conscience phonologique, retentissent nécessairement sur les apprentissages du décodage (voie d'assemblage) du langage écrit. Ces difficultés doivent donc être prévenues et prises en charge dès 5 ans [29].

Mémoire de travail

Cette mémoire, appelée « mémoire phonologique à court terme » ou « mémoire de travail » est impliquée dans le stockage temporaire de la parole entendue. Elle s'évalue par les tâches de répétition, comme la répétition de chiffres qui teste « l'empan » mnésique, sorte de « dynamomètre » des capacités de rétention immédiate. Elle se teste surtout par les épreuves nécessitant en même temps un stockage temporaire des informations et une autre tâche, comme la répétition des chiffres à l'envers. La mémoire de travail, selon les modèles actuels, fonctionne avec un administrateur central, très dépendant de l'attention, et deux systèmes annexes renforçant le stockage temporaire : la boucle phonologique (répétition sous vocale des informations) et la boucle visuelle. Du fait de la boucle phonologique, la mémoire de travail est tributaire de la qualité du code phonologique déficient dans les TSDLO ; elle intervient dans tous les apprentissages, en particulier du langage écrit. Les premiers sons d'un mot (/l/, /a/ de « lavabo ») doivent être mis en mémoire lors de la conversion des derniers sons (/b/, /o/) afin de déchiffrer l'ensemble du mot, de l'évoquer et de le comprendre.

TSDLO et stratégies de lecture déficitaires

La psychologie cognitive a permis d'appréhender les stratégies déficitaires, guidant ainsi les techniques de rééducation efficaces. Les enfants TSDLO, du fait de leur trouble de reconnaissance auditive de la parole, ont des difficultés dans la voie d'assemblage, touchant :

– la *segmentation des mots* en sous-unités, en particulier syllabiques (car-net) ;

– la *conversion des lettres ou groupes de lettres en sons*. Au pire, cette conversion est impossible bloquant complètement le stade alphabétique de la lecture. Au mieux, elle rend compte des confusions de sons proches (/d/-/t/, /f/-/v/, /m/-/n/). Il faut y rajouter les troubles de production phonologique et articulatoire qui peuvent altérer la forme orale de la lecture à haute voix alors que l'identification du mot a été correcte (par exemple Cédric a un trouble massif de la programmation phonologique. Quand il identifie le mot « canard », il lit à haute voix « conard », bien qu'il désigne la bonne image correspondant au texte !). La transcription est aussi altérée (*voir* Figure 23-3).

Ces enfants ont du mal à accéder au stade alphabétique de la lecture, c'est-à-dire à la lecture des lettres puis des syllabes et, de ce fait, ils utilisent une lecture logo-

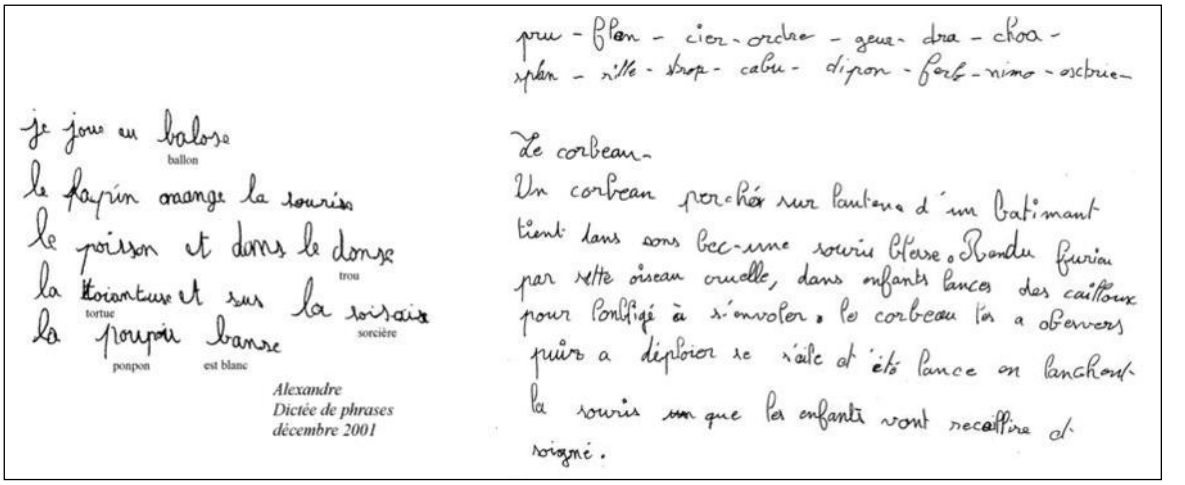


FIGURE 23-4. – Alexandre, 10 ans, présente un trouble sévère du langage oral. Il est non-lecteur en CE2 et ne peut écrire que son prénom et quelques lettres isolées. Il entre dans une unité spécialisée et en 3 mois acquiert un niveau de lecture de fin de CP. Sa dictée montre encore de nombreuses erreurs de transcription phonographique (partie gauche). Il réintégrera 18 mois plus tard le circuit ordinaire et présente à 12 ans une lecture d'un niveau de CM2 et une dictée dysorthographique mais lisible (partie droite).

graphique, émaillée de nombreuses erreurs. Ne pouvant déchiffrer les mots nouveaux, ils ne peuvent donc pas se constituer le stock orthographique interne qui leur permettrait ultérieurement de lire le mot globalement par la voie d'adressage. De ce fait, ou bien ils restent non-lecteurs (Figure 23-4), ou bien leur lecture reste logographique avec des erreurs (comme John qui, devant la phrase « Habib va à l'épicerie avec son porte-monnaie », lit « il habite à l'église avec son passe-montagne »). La rééducation repose donc sur la mise en place de cette voie d'assemblage, incontournable. Une étude longitudinale ouverte en langue française montre que l'acquisition des bases de déchiffrement est paradoxalement plus facile chez les enfants avec TSDLO sévère que chez les dyslexiques [18], ainsi que le montre l'évolution d'Alexandre (*voir* Figure 23-4).

Une fois les processus de conversion graphèmes-phonèmes de la voie d'assemblage acquis, plusieurs difficultés peuvent encore être notées chez ces enfants :

– la constitution du stock lexical (stock orthographique d'entrée), qui permet l'accès direct au sens et à l'écriture lexicale correcte (« corbeau » et non « corbo »), n'est pas toujours spontanée. Elle nécessite souvent une intervention active de la rééducation surtout quand les enfants ont une évocation lexicale réduite ;

– l'accès à la compréhension d'un texte lu, surtout s'il est long avec des phrases inférentielles, est souvent difficile, et lié aux troubles de compréhension sémantique du langage oral. Ces troubles ont un retentissement massif sur les apprentissages scolaires à partir du cycle 3 : difficultés à comprendre le sens des textes, les énoncés des problèmes en mathématiques, etc. ;

– une revue récente [15] reprend les liens entre les TSDLO et les dyslexies, insistant sur les deux dimensions indispensables pour conceptualiser ces relations. La première est la dimension phonologique (conscience phonologique, production phonologique) très liée à l'automatisation du décodage ; l'autre dimension étant les fonctions langagières non phonologiques (lexique, syntaxe, fonctions sémantiques) très liées à la compréhension de lecture ;

– l'orthographe : les troubles articulatoires et phonologiques aggravent la transcription phonographique en reproduisant toutes les erreurs, par exemple, « neige » répétée /neiche/ sera transcrite « neiche », imposant un apprentissage du lexique orthographique pour contourner la transcription phonétique.

TSDLO ET TROUBLES ASSOCIÉS

Tout en restant dans le cadre des troubles spécifiques du langage oral, « qui ne peuvent être expliqués ni par un déficit sensoriel, une déficience mentale, un trouble envahissant du développement ou comportemental majeur… », ces enfants présentent souvent des déficits associés, d'intensité variable, nécessitant une prise en charge spécifique.

Le *comportement* peut être altéré, en relation avec la réaction de l'entourage et la fragilité propre à l'enfant, avec un certain degré de retrait, de marginalisation ou d'agitation. L'agitation est certainement le symptôme associé le plus fréquemment rencontré, en particulier entre 5 et 9 ans. Cette agitation s'accompagne de difficultés de concentration gênant les apprentissages des enfants. La part « réactionnelle » de ces troubles, liée au handicap dans la relation et la conceptualisation que constitue pour l'enfant ce déficit sévère du langage, même s'il semble bien communiquer avec les gestes, est impossible à différencier d'un déficit neuropsychologique lié au trouble de maturation cérébrale responsable. Donc, l'approche ne peut qu'être pluraliste : pédopsychiatrique, mais aussi rééducative, voire, dans certains cas, médicamenteuse.

Les *difficultés en motricité fine* et la *maladresse graphique* sont quasi-fréquentes, à un degré variable. Elles expliquent les difficultés de calligraphie au début de la scolarité. Pour la plupart des enfants, ces difficultés ne s'accompagnent pas de déficit de perception visuo-spatiale et les enfants ont un graphisme amélioré par le modèle. Plus rarement, elles s'accompagnent de difficultés de perception visuo-spatiale. Ces difficultés font chuter les subtests non verbaux du WISC, la normalité des tests de logique pure comme l'analyse catégorielle des EDEI étant les seules expressions de la normalité de l'intelligence non verbale.

BASES BIOLOGIQUES DES TSDLO

L'absence d'explication univoque et claire aux troubles sévères du développement du langage oral a longtemps alimenté, en France, une polémique entre les tenants des facteurs exogènes (environnement socioculturel, linguistique, relationnel) et les tenants des facteurs endogènes, neurologiques, en la circonstance. De solides indices militent en faveur de l'existence de bases biologiques. Il n'en reste pas moins que l'étiologie des TSDLO est certainement multifactorielle. En tout état de cause, aujourd'hui le diagnostic ne peut s'appuyer sur aucun élément biologique et reste donc d'ordre clinique.

Études anatomiques

Asymétries anatomiques

Les travaux de Geschwind avaient objectivé l'existence d'une asymétrie anatomique cérébrale physiologique considérable au profit d'une partie du lobe temporal gauche (planum temporale), en rapport avec la représentation du langage, présente dès la 28e semaine de vie intra-utérine.

Études neuropathologiques

Les études neuropathologiques de quatre cas de dyslexie, dont deux avec troubles du langage oral, montrant de nombreuses hétérotopies temporales gauches et un planum temporale droit excessivement gros, non involuté [21], suggère une particularité « anatomique », témoin d'un « cerveau singulier » chez ces enfants. Pour diverses raisons, génétiques ou sporadiques, des troubles de la migration neuronale dans la zone dévolue au langage pourraient être responsables d'une mauvaise reconnaissance des neurones hétérotopiques de leur entourage, donc d'une insuffisance de tous les réseaux dendritiques à l'origine du bon fonctionnement cérébral et d'une non-involution du planum temporale droit.

Études récentes en résonance magnétique nucléaire

Ces études ont recherché des arguments anatomiques similaires aux études neuropathologiques, mais in vivo. Les deux principales études en IRM ont confirmé cette absence d'asymétrie cérébrale physiologique. De plus, dans une étude de familles de TSDLO, Plante [28] a confirmé l'existence de cette symétrie « pathologique » chez les seuls membres atteints. Les membres non atteints de la fratrie avaient une asymétrie conservée. Si l'IRM ne permet pas de visualiser les hétérotopies neuronales décrites dans les études neuropathologiques, elle donne des arguments indirects cohérents en visualisant l'absence de l'asymétrie physiologique des planum temporale. Ce marqueur anatomique n'est ni nécessaire, ni suffisant, de sorte que, au moins actuellement, il ne s'agit en aucun cas d'un critère diagnostique.

Études en imagerie fonctionnelle

Elles consistent à visualiser le fonctionnement cérébral par l'étude du débit sanguin (SPECT) à la recherche de signes indirects d'un dysfonctionnement biologique. Les résultats au repos de ces rares études sont contradictoires. Le résultat le plus intéressant dans une des études récentes, avec groupe contrôle, réside dans l'absence de la supériorité physiologique du débit hémisphérique gauche par rapport au débit hémisphérique droit, à l'inverse de la population d'enfants normaux du même âge [17]. Cela apporte un argument supplémentaire au trouble de la spécialisation hémisphérique en particulier la spécialisation hémisphérique gauche des fonctions langagières. Enfin, les stimulations hémisphériques latéralisées (comme l'écoute forcée de l'oreille droite en écoute dichotique pour l'hémisphère gauche, et la palpation dichaptique – palpation de deux formes différentes dans les deux mains, hors de la vue – pour l'hémisphère droit) vont dans le même sens [17]. Les stimulations gauches n'entraînent pas d'augmentation du débit temporal gauche, mais une augmentation globale de débit sauf dans cette région temporale. Les stimulations droites n'entraînent pas non plus d'hyperdébit pariétal droit (contrairement à ce qu'elles entraînent dans la population contrôle). Ces données d'imagerie fonctionnelle vont dans le sens des études comportementales, qui ont également montré une spécialisation gauche attendue lors des épreuves d'écoute dichotique testant la compréhension du langage. En revanche, les épreuves testant la spécialisation de la production du langage (concurrence verbo-manuelle) évoquent une absence de spécialisation gauche de ces fonctions [19]. Ces travaux suggèrent que dans cette population d'enfants porteurs d'un trouble du développement du langage prédominant sur l'expression, la spécialisation de cette fonction de production ne serait pas hémisphérique gauche comme chez les enfants normaux, mais bihémisphérique. L'absence de représentation hémisphérique droite des tâches de reconnaissance spatiale pourrait être une conséquence de la participation de l'hémisphère droit aux tâches de production langagière.

Études électrophysiologiques

Ces études donnant aussi des résultats contradictoires ont fait l'objet d'une récente mise à jour [5]. Dans les trois principales études, les enregistrements nocturnes de populations de dysphasiques ont objectivé des anomalies paroxystiques plus nombreuses dans le sommeil que dans les populations contrôles, mais le pourcentage d'enfants concernés, la fréquence de ces anomalies et leur signification sont discutés. Si pour certains, ces

anomalies sont fréquentes et seraient le témoin d'un dysfonctionnement cérébral de nature épileptique responsable du trouble du langage, comme dans le syndrome de Landau-Kleffner, imposant les mêmes règles thérapeutiques ; pour d'autres, les anomalies seraient le stigmate neurophysiologique de troubles de la migration neuronale anatomique. Elles pourraient aussi être, comme dans les épilepsies à paroxysmes rolandiques, un stigmate du trouble de maturation, lui même responsable du trouble du langage, tout en pouvant aggraver le déficit lorsqu'elles sont particulièrement diffuses et fréquentes. De plus, aucun cas publié ne fait état d'amélioration spectaculaire du langage par la normalisation de l'EEG, contrairement au syndrome de Landau-Kleffner. De sorte qu'en pratique, dans l'état actuel des connaissances, la réalisation d'un EEG de sieste complété, s'il comporte des anomalies, par un enregistrement nocturne, se justifie en cas du moindre doute sur une régression du langage et si le trouble est à prédominance réceptive. En revanche, seuls les paroxysmes bilatéraux et subcontinus doivent être pris en compte. Si un essai thérapeutique doit être envisagé, il doit être discuté avec la famille comme un essai et non comme une certitude. Il doit avoir comme critère d'efficacité la normalisation de l'EEG et son efficacité sur l'évolution du langage oral doit être évaluée rigoureusement.

Aspects génétiques

Ils n'offrent pas non plus une explication universelle, mais constituent certainement une voie de recherche d'avenir. Les arguments pour une théorie génétique méritent d'être rapprochés des travaux effectués dans les dyslexies et en particulier de la découverte récente de plusieurs gènes candidats liés aux dyslexies familiales. Ces facteurs génétiques ont fait l'objet d'une récente mise au point [9]. Des cas familiaux ont été décrits avec une homogénéité intrafamiliale du déficit linguistique, la coexistence dans la fratrie d'enfants sains et atteints et l'atteinte d'un des deux parents [7]. On peut en rapprocher les études sur les jumeaux [13]. Une étude en biologie moléculaire d'une large famille avec trouble de la programmation phonologique a mis en évidence un gène candidat sur le chromosome 7, appelé *Speech 1* ou *Fox P2* [20], qui n'a pas été retrouvé dans d'autres cas. Les facteurs génétiques, en dehors de cas exceptionnels évoquant une simple mutation, sont certainement complexes et interagissant avec les facteurs environnementaux, comme dans la dyslexie.

Enfin certains troubles sévères du langage oral souvent associés à d'autres déficit comportementaux ou cognitifs imposent la recherche d'une aberration chromosomique comme, par exemple, le 22q11.

BIBLIOGRAPHIE

1. Billard C. Le dépistage des troubles du langage chez l'enfant. Une contribution à la prévention de l'illétrisme. Arch Fr Pédiatr, 2001, *8* : 86-91.
2. Billard C, De Becque B, Gillet P. Dysphasie de développement et apprentissage de la lecture. *In* : S Charbonel, P Gillet, MD Martory, S Valdois. Approche cognitive des troubles de la lecture et de l'écriture chez l'enfant et l'adulte. Marseille, Solal, 1996 : 343-353.
3. Billard C, Ducot B, Pinton F et al. BREV une batterie d'évaluation des fonctions cognitives : Validation dans les troubles des apprentissages. Arch Fr Pédiatr, 2006, *13* : 23-31.
4. Billard C, Fluss J, Duct B et al. Etude des facteurs liés aux difficultés d'apprentissage de la lecture. A partir d'un échantillon de 1 062 enfants de seconde année d'école élémentaire. Arch Fr Pédiatr, 2008, *15* : 1058-1067.
5. Billard C, Fluss J, Pinton F. Specific Language Impairment versus Landau Kleffner Syndrome. Epilepsia, 2009, *50 (Suppl. 7)* : 21-24.
6. Billard C, Pinton F, Tarrault L et al. Suivi à moyen terme d'une cohorte de 18 enfants dysphasiques : évolution du langage oral et du langage écrit à l'adolescence. Réédu Orthophonique, 2007, *45* : 149-162.
7. Billard C, Toutain A, Loisel ML et al. Genetic basis of developmental dysphasia. Report of eleven familial cases in six families. Genet Counsel, 1994, *5* : 23-33.
8. Bishop DVM. The underlying nature of specific language impairment. J Child Psychol Psychiatry, 1992, *33* : 3-66.
9. Bishop DVM. What causes specific language impairment in children ? Curr Dir Psychol Sci, 2006, *15* : 217-221.
10. Bishop DVM, Adams CV, Norbury CF. Using nonword repetition to distinguish genetic and environmental influences on early literacy development. Am J Med Genet Neuropsy Genet, 2004, *129* : 94-96.
11. Bishop DVM, Clarkson B. Written language as a window into residual language deficits : A study of children with persistent and residual speech and language impairments. Cortex, 2003, *39* : 215-237.
12. Bishop DVM, Edmunson A. Language impaired 4-years-olds : distinguishing transient from persistent impairment. J Speech Hear Disord, 1987, *52* : 156-173.
13. Bishop DVM, North T, Donlan C. Genetic basis of specific language impairment : evidence from a twin study. Develop Med Child Neurolo, 1995, *37* : 56-71.
14. Bishop DVM, Rosembloom L. Childhood language disorders : classification and overview. *In* : W Yule, M Rutter. Language development and disorders. Philadelphia, Mac Keith Press, 1987 : 16-41.
15. Bishop DVM, Snowling MJ. Develomental dyslexia and specific language impairment/same or different ? Psychol Bull, 2004, *130* : 858-886.
16. Bonnot JFP, Bursztejn C. A propos du rôle du contexte dans l'acquisition du langage chez l'enfant. Scolia, 1996, *6* : 113-130.
17. Chiron C, Pinton F, Masure MC et al. Hemispheric specialization using SPECT and stimulation tasks in children with dysphasia and dystrophia. Develop Med Child Neurol, 1999, *41* : 512-520.
18. Coste-Zeitoun D, Pinton F, Barondiot C et al. Évaluation ouverte de l'efficacité de la prise en charge en milieu spécialisé de 31 enfants avec un trouble spécifique sévère du langage oral/écrit. Rev Neurol, 2005, *161* : 299-310.
19. Duvelleroy-Hommet C, Gillet P, Billard C et al. Study of unilateral hemisphere performance in children with developmental dysphasia. Neuropsychologia, 1995, *33* : 823-834
20. Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE et al. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. Nat Genet, 1998, *18* : 168-170.
21. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD et al. Developmental dyslexia : four consecutive patients with cortical abnormalities. Ann Neurol, 1985, *18* : 222-233.
22. Gerard CL. L'enfant dysphasique. DeBoeck Universités, 1993.
23. Golse B. Les Troubles du langage. Le point de vue du psychiatre. Arch Fr Pédiatr, 1999, *6* : 389-391.
24. Gopnik M, Crago MB. Familial agregation of a developmental language disorder. Cognition, 1991, *39* : 1-50.
25. Law J, Garrett Z, Nye C. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder. The Cochrane Collaboration. London, John Wiley & Sons, 2006.

26. Leonard LB. Children with specific language impairment. Cambridge, MA : MIT Press, 1998.
27. Menyuk P, Chesnik M, Liebergott JW. Predicting reading problems in at-risk children. J Speech Hearing Res, 1991, *34* : 893-903.
28. Plante E, Swisher L, Vance RA. MRI findings in boys with specific language impairment. Brain Language, 1991, *41* : 52-66.
29. Plaza M. Impact des difficultés précoces du langage sur la conscience phonologique d'enfants scolarisés en grande section de maternelle. ANAE, 1998, *10* : 93-98.
30. Rapin I, Allen DA, Dunn MA. Developmental language disorders. *In* : SJ Segalowitz, I Rapin. Child neuropsychology, Handbook of neuropsychology. Amsterdam, Elsevier Sciences Publishers. 1992, *7* : 111-138.
31. Scaborough HS, Dobrich W. Development of children with early language delay. J Speech Hearing Res, 1990, *33* : 70-83.
32. Tallal P, Stark RE, Mellits D. The relationship between auditory temporal analysis and receptive language development : evidence from studies of developmental language disorder. Neuropsychologia, 1985, *23* : 527-534.

DYSLEXIE

M. HABIB et B. JOLY-POTTUZ

DÉFINITIONS. GÉNÉRALITÉS

La dyslexie représente le motif de consultation le plus fréquent pour trouble d'apprentissage [24]. Elle a fait l'objet d'intenses efforts de la part de la recherche scientifique internationale depuis une vingtaine d'années, efforts qui n'ont pas encore permis d'aboutir à une compréhension totale du trouble mais qui permettent à présent de considérer la dyslexie comme une affection neurologique à part entière. Cette affection neurologique a cependant quelques particularités notables : 1) elle concerne l'enfant mais est aussi une pathologie de l'adulte ; 2) de par sa fréquence elle concerne une proportion considérable de la population, ce qui en fait un problème majeur de santé publique ; 3) et surtout, différence profonde d'avec la plupart des autres pathologies neurologiques, elle se manifeste essentiellement dans un lieu particulier : l'école.

Il est habituel de définir la dyslexie comme un trouble spécifique et durable de l'acquisition du langage écrit (incluant la lecture et l'orthographe), interférant de manière significative avec la réussite académique et/ou les activités de la vie quotidienne, mesurable sous la forme d'un écart par rapport aux performances attendues eu égard à l'âge et à l'intelligence du sujet, trouble qui ne peut-être expliqué ni par un déficit sensoriel, ni par une affection neurologique ou psychiatrique, ni par un défaut d'intelligence ni par un manque d'opportunité scolaire. Cette définition, qui correspond aux grandes classifications internationales des maladies (DSM-IV et CIM-10), est la plus généralement utilisée tant à visée nosographique, épidémiologique que de recherche clinique. Elle possède toutefois d'importantes limitations qui font qu'elle a tendance à être abandonnée pour d'autres qui paraissent plus cliniquement opérationnelles. De nombreux auteurs [39, 54] incluent dans la définition la notion d'un trouble d'origine neurobiologique, éventuellement la nature en grande partie génétique de ce trouble, et enfin et surtout la notion fondamentale d'un lien étroit, observable dans la majorité des cas, avec l'acquisition du langage oral, en particulier dans ses processus appelés phonologiques. Un autre élément très critiquable de la définition classique est l'existence d'un critère obligatoire d'interférence avec les activités scolaires et de la vie quotidienne, critère qui apparaît de plus en plus comme excluant de manière artificielle toute une frange de la population qui en possèderait pourtant les caractéristiques neurobiologiques.

La question de la dysorthographie pourrait ne pas se poser séparément de celle de la dyslexie, tant il est vrai que la qualité de l'acquisition de l'orthographe dépend étroitement de celle de l'acquisition de la lecture. Toutefois, il arrive, en particulier chez l'adulte, que les tests utilisés pour évaluer la lecture ne puissent pas mettre en évidence de déficit significatif alors que l'orthographe est, elle, significativement déficitaire. Mais ce cas de figure de la « dysorthographie isolée » est probablement un artefact lié à l'insuffisance d'outils adéquats, plus qu'à une particularité cognitive d'un trouble. Concernant les outils diagnostiques, il est clair que malgré des apports récents incontestablement utiles, nous manquons encore d'une batterie à la fois large, couvrant tous les domaines du trouble du langage écrit et oral, et qui soit validée pour toutes les tranches d'âge.

PRÉVALENCE. ÉPIDÉMIOLOGIE

En raison de la difficulté du diagnostic de dyslexie à grande échelle, les études épidémiologiques donnent des résultats dont la variabilité peut rendre l'observateur dubitatif sur la réalité même du trouble. C'est ainsi que l'on peut lire couramment dans les revues sur le sujet que l'incidence de la dyslexie varie de 3 à 17 p. 100 de la population d'enfants scolarisés [30, 54]. En la matière, l'écart peut être important entre le diagnostic individuel, utilisant des tests adaptés à chaque cas, pouvant prendre plusieurs heures avant de parvenir au diagnostic, et la réalité d'une étude épidémiologique qui doit se « contenter » d'une batterie unique pour tous les sujets. En outre, les critères diagnostiques eux-mêmes peuvent varier d'une étude à l'autre, expliquant en partie des chiffres de prévalence parfois très différents. Enfin, des facteurs d'ordre socioculturel sont de plus en plus clairement invoqués. Ainsi, une étude utilisant trois définitions différentes de la dyslexie a montré que la prévalence variait, comme attendu, en fonction de la définition, mais aussi en fonction de facteurs d'ordre géographique, les taux variant de 3,6 à 8,5 p. 100 en Italie, et de 4,5 à 12 p. 100 aux États-Unis, cecla étant probablement lié aux caractéristiques de la langue. De même, une étude anglophone réalisée en parallèle à Londres et sur l'île de Wight a montré une incidence de 3,6 p. 100 sur l'île et de 9,3 p. 100 dans la

capitale, où les sujets venaient en moyenne de milieux moins favorisés. Enfin, une vaste étude largement citée aux États-Unis, celle du Connecticut [53], a montré une prévalence de 17,5 p. 100 tous milieux confondus, et quels que soient les critères retenus.

Nous ne possédons pas en langue française d'études de prévalence équivalentes aux grandes études en langue anglaise, mais des indications peuvent être fournies par deux études récentes, l'une concernant les jeunes appelés du contingent, l'autre conduite par l'INSEE sur 10 000 adultes de 18 à 65 ans. Ces deux études convergent pour montrer des résultats similaires à ceux retrouvés par les études anglo-saxonnes, montrant des difficultés sévères et persistantes chez environ 7 p. 100 de la population d'adultes jeunes.

L'un des facteurs de variation souvent évoqués comme associés aux troubles spécifiques d'apprentissage est le sexe. À cet égard, non plus, les données ne sont pas univoques. Si certains travaux rejoignent l'opinion majoritaire, issue de l'expérience clinique, que la dyslexie concerne plus souvent les garçons que les filles (selon un ratio de 1 pour 2 à 3), d'autres, utilisant d'autres canaux de sélection que le recrutement clinique, ne retrouvent pas cette prédominance [53]. L'explication généralement donnée fait appel à la plus grande fréquence, elle incontestée, de troubles du comportement chez les garçons pour expliquer que ces derniers soient plus souvent adressés en consultation pour des difficultés d'apprentissage. Toutefois, une métaanalyse récente [48] semble avoir tranché le débat en rapportant que quatre vastes études indépendantes retrouvent un net avantage du sexe masculin, de l'ordre de 2 à 4 pour une fille. La question reste entière, en revanche, quant à savoir d'où proviendrait cette inégalité de susceptibilité au trouble entre les deux sexes. Une explication souvent avancée fait appel à l'effet différentiel des hormones mâles (testostérone) sur le développement du cerveau [16]. Les preuves manquent toutefois en faveur de cette piste.

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

Décrire les éléments cliniques aptes à aider le clinicien à porter un diagnostic de dyslexie peut revêtir une forme et une difficulté très variables selon l'âge auquel l'enfant est examiné et selon la démarche sous-tendant le diagnostic : par exemple, si la dyslexie, par définition, ne peut être réellement diagnostiquée qu'à partir de l'âge de l'apprentissage formel de la lecture (au cours préparatoire, en moyenne à 6 ans et demi), il est de plus en plus souvent proposé de faire un « diagnostic prédictif », chez des enfants avant l'âge de la lecture, dans le but principalement de mettre en œuvre sans perdre de temps les mesures thérapeutiques ou préventives ad hoc. Par ailleurs, si la dyslexie est dans la grande majorité des cas reconnue au cours des premières années du primaire, il arrive encore souvent qu'un enfant authentiquement dyslexique entre au collège sans avoir été diagnostiqué comme tel. Or le diagnostic est particulièrement crucial à cet âge, non seulement parce qu'il permet de mettre en place un programme rééducatif adéquat mais aussi, et peut-être surtout parce qu'il donne droit à des aménagements qui peuvent, lorsqu'ils sont bien menés, transformer l'état motivationnel et fonctionnel de l'adolescent.

Toutefois, nous n'envisagerons dans ce chapitre que la situation la plus fréquente, et la plus révélatrice de la nature du problème, celle de l'échec d'apprentissage de la lecture au cours préparatoire.

Le cas de figure le plus fréquent est ainsi celui d'un enfant de 5 ans et demi à 6 ans et demi dont les premiers contacts avec la langue écrite sont difficiles, voire catastrophiques. L'incapacité la plus évidente se situe au niveau de ce que l'on appelle l'acquisition de la conversion grapho-phonémique, c'est-à-dire la capacité de comprendre le principe de la correspondance terme à terme d'éléments d'un code visuel (les graphèmes) à ceux d'un code auditif (les phonèmes de la parole). Ces derniers sont connus et pratiqués depuis les premiers contacts avec la langue maternelle, mais la notion qu'ils sont constitués de sons distincts (conscience phonologique) n'apparaît que progressivement, à partir de l'âge de 4 ans environ, pour n'être vraiment fonctionnelle qu'au cours de l'année du CP, chez un enfant normo-lecteur. Or, chez un enfant dyslexique, on considère que, dans l'immense majorité des cas, cette fonction ne se met pas en place normalement, et que cela aboutit à l'incapacité à entrer dans la procédure de conversion grapho-phonémique.

Analyse des difficultés en lecture : symptômes de dyslexie

L'analyse de la nature des difficultés va permettre de mettre en évidence les symptômes qui, par leur fréquence d'association avec le diagnostic de dyslexie, sont considérés comme typiques de ce diagnostic. Certains de ces symptômes peuvent éventuellement fournir des pistes explicatives pour aborder les mécanismes sous-jacents (*voir* la dernière section de ce chapitre).

On pourra ainsi distinguer :

– *des symptômes auditifs : confusions auditives*. Ce sont les plus typiques, même s'ils ne sont pas les plus fréquents, ils apparaissent principalement lorsqu'on demande à l'enfant de répéter ou de retranscrire par écrit des sons linguistiques qu'on lui fait écouter. Cette difficulté, qui concerne plus particulièrement les mots sans signification (pseudo-mots) nous apprend que le système auditivo-perceptif du dyslexique fonctionne de manière atypique, non pas au niveau proprement perceptif (ce dont on se sera bien entendu assuré par la pratique d'un audiogramme), mais au niveau d'un traitement spécifique aux sons de la parole, dont on sait maintenant qu'il se réalise dans les régions corticales du lobe temporal gauche supérieur (gyrus de Heschl et structures avoisinantes). Dans ce type de tâche, l'enfant doit se fier totalement à ce que son système auditif a décodé pour lui et pour peu que ce décodage soit déficient, des erreurs typiques vont apparaître. Le son /b/ peut être entendu et donc écrit p ou b, le son /d/, t ou d, par exemple. Dans les cas cités, il s'agit de paires de consonnes ne différant entre elles que par un seul trait, la présence ou non du voisement (sonorité liée à la vibration des cordes vocales). On conçoit dès lors aisément que deux phonèmes dont la production

a des caractéristiques aussi proches puissent être également très proches pour l'oreille qui les entend et pour le cerveau qui les décode. On a ainsi prouvé que de telles « paires minimales » provoquent, lorsqu'elles arrivent au niveau du cortex auditif, une activité électrique dont les caractéristiques sont également quasi similaires [21], et que le cerveau du dyslexique ne les perçoit probablement pas aussi différentes qu'elles le sont ;

– *des symptômes visuels : confusions visuelles.* Mis en avant pendant longtemps comme les troubles les plus évidents à l'origine de l'incapacité d'apprendre à lire, ces troubles ne sont plus considérés majoritairement comme un facteur causal de la dyslexie, mais plutôt comme un trouble associé, retrouvé de façon plus ou moins intense selon les cas. Telles sont les confusions que peuvent faire certains dyslexiques sur des lettres visuellement proches comme l et f, ou m et n, ou plus fréquemment p/q, b/d, suggérant une composante spatiale à cette difficulté à intégrer la notion de symétrie. Les erreurs visuelles sur les lettres, lorsqu'elles sont présentes, voire prédominantes, se doubleront très vite de difficultés d'ordre perceptif dans la reconnaissance de formes plus compliquées comme les associations de lettres formant des graphèmes complexes (oin, ai, oi…) et plus tard les mots eux-mêmes qui seront mal identifiés, confondus ou même « inventés » : par exemple « chemin » pour « cheval » (paralexie morphologique ou dérivationnelle), ou « route » pour « chemin » (paralexie sémantique). Les chercheurs qui recherchaient la cause de la dyslexie dans une dysfonction des systèmes visuels avaient pu mettre en évidence des anomalies de traitement de certaines informations, comme les stimulations visuelles brèves et en succession rapide, les successions de stimulations à faible contraste ou encore la perception du mouvement, toutes propriétés connues pour caractériser la voie visuelle magnocellulaire (ainsi dénommé car elle implique, dans son étape thalamique, une synapse avec les grosses cellules du corps genouillé latéral) ;

– *des symptômes « séquentiels »*, dénotant un défaut de maturation des systèmes permettant de traiter la succession d'événements dans le temps, en particulier la présence d'inversions de tous types (inversions de lettres à l'écrit, inversion de sons, voire de mots, à l'oral). Ces troubles séquentiels peuvent être mis en évidence à un niveau plus élémentaire par une épreuve de reconnaissance de rythmes (épreuve de Mira Stambak). Les enfants dyslexiques ont effectivement très souvent des difficultés à réaliser cette tâche, difficultés que l'on peut attester car l'épreuve est validée par rapport à des normes pour chaque tranche d'âge.

La présence de ces trois types de symptômes chez un enfant qui ne parvient pas à acquérir les premières étapes de la lecture sont des éléments précieux pour le diagnostic, mais ils ne sont pas constants, et sont loin d'être pathognomoniques. Les confusions auditives et, surtout, visuelles sont banales en début d'apprentissage.

Comorbidités et associations syndromiques

Beaucoup plus aptes à aider au diagnostic, elles doivent être recherchées systématiquement chez un enfant en difficulté de lecture. En fait, tous les éléments de la « constellation dys » [24] peuvent se trouver associés de manière diverse chez un même enfant, la plus fréquente étant l'association d'une dyslexie à un trouble d'acquisition du langage oral, dans le cadre d'une *dyslexie phonologique*. La caractéristique de ce syndrome est la présence de manière massive d'un défaut de conscience phonologique dont tout laisse à penser qu'il constitue un obstacle majeur à l'apprentissage de la lecture. Des tâches simples, réalisées en clinique, peuvent permettre la détection du déficit phonologique. À un premier niveau, on pourra mettre en évidence des difficultés à segmenter en syllabes (compter les syllabes) ou plus souvent à isoler la rime d'un ou plusieurs mots. Il est à cet égard intéressant de remarquer les relations étroites qu'entretiennent les processus de segmentation phonologique et la mémoire à court terme verbale, tant il est vrai que cette dernière est très souvent altérée chez les sujets dyslexiques. La pratique de l'empan de chiffres, de lettres ou de syllabes, permet, par confrontation à des normes établies, ici encore, par tranches d'âge, d'évaluer la présence et l'intensité de ce trouble de mémoire spécifique associé, une observation qui, évidemment, possède une incidence sur les choix thérapeutiques qui seront ensuite proposés.

Les *dyslexies visuelles* ou *visuo-attentionnelles* constituent un syndrome très différent, ayant en commun avec le précédent, évidemment, l'incapacité à entrer dans l'apprentissage de la lecture, mais avec une première différence : la normalité des épreuves phonologiques. La mémoire auditivo-verbale peut être normale ou altérée, mais dans ce cas, il s'agit surtout de ce qu'on appelle la mémoire de travail, explorée en demandant au sujet de répéter des chiffres en ordre inverse, ce qui mobilise, outre les mécanismes de mise en mémoire immédiate, des processus d'attention, ou plus généralement appelés « fonctions exécutives », qui sont souvent altérés dans ce syndrome. Ici les erreurs visuelles sont de mise, avec surtout une incapacité à passer du stade de conversion grapho-phonémique (stade alphabétique) au stade de lecture globale des mots (stade orthographique), l'enfant restant cantonné à un mode de lecture en décodage, lettre par lettre, sans aucune possibilité d'appréhender la totalité du mot, y compris pour les plus communs d'entre eux. Plus tard, ce type de trouble aboutira à la production d'erreurs typiques où l'enfant tend à deviner la fin des mots pour aller plus vite (paralexies dérivationnelles), mais la lecture restera lente et laborieuse, la préférence étant donnée systématiquement à la procédure de décodage. Le tableau correspond à ce que certains dénomment « dyslexie de surface ». Si l'on en a l'occasion, on peut faire lire à ces enfants des mots irréguliers, comme « monsieur » ou « chorale », pour s'apercevoir que ces mots sont quasiment impossibles à lire.

L'association de dyslexie avec des *troubles des coordinations motrices* [trouble d'acquisition des coordinations (TAC), dyspraxie] est un cas de figure très fréquent, et son incidence sur le pronostic de la dyslexie dépend largement de la présence d'une dysgraphie [1, 32], c'est-à-dire un trouble spécifique de la réalisation du geste graphique, qui aura le plus de conséquence sur les apprentissages, venant s'additionner aux difficultés de lecture et d'ortho-

graphe, ayant alors un impact considérable sur le rapport de l'enfant dyslexique à l'écrit, et souvent à la scolarité dans son ensemble. Il existe actuellement des échelles validées, comme le BHK [5], permettant de quantifier le trouble graphique et d'apprécier les progrès réalisés sous l'effet de la rééducation, elle-même le plus souvent réalisée par un psychomotricien ou un ergothérapeute.

Dans une étude de 207 enfants consultant successivement un centre pour troubles d'apprentissage [24], les troubles concernant la motricité (dyspraxie et dysgraphie) représentaient 56 cas, soit 26 p. 100 de la population totale. La comorbidité entre dyslexie et troubles moteurs est particulièrement intéressante, car elle a fourni une piste pour tenter d'expliquer la dyslexie.

L'une des associations les plus courantes en pratique clinique, et dont la fréquence réelle est probablement sous-estimée, est celle entre *dyslexie* et *dyscalculie* [22, 37]. La dyscalculie, comme son nom l'indique, est un trouble spécifique de l'accès à l'apprentissage du calcul, souvent caractérisé par une incapacité à se représenter mentalement la quantité sous-jacente aux nombres tels qu'ils sont appris sous leurs différentes formes (code arabe, concernant les chiffres écrits, code linguistique, concernant le vocabulaire et la syntaxe spécifique aux nombres). À cette difficulté conceptuelle, s'ajoute le plus souvent une difficulté à acquérir la signification des opérations, tout particulièrement la soustraction qui est très souvent acquise très tard, et une difficulté à retenir les tables, traduisant un défaut de récupération en mémoire des faits arithmétiques. Dans l'étude décrite ci-dessus [24], la dyscalculie est le deuxième syndrome associé à la dyslexie, par ordre de fréquence (près d'un quart des cas). Une autre étude française [8], réalisée au centre de référence de Lille, ne signale en revanche aucune occurrence de dyscalculie (0/100), sans doute par défaut de diagnostic, la dyscalculie ne représentant pas la plainte principale.

Reste le cadre du syndrome de Gerstmann développemental [2], dont l'existence a été contestée, mais qui a eu, outre le mérite d'attirer l'attention sur le lien entre calcul et gnosies digitales, celui de soulever la possible homologie entre un syndrome neurologique classique en pathologie lésionnelle de l'adulte, attribué à une lésion focale du lobe pariétal inférieur gauche, et un syndrome développemental où la majorité des symptômes évoquent pourtant plutôt un déficit hémisphérique droit (dyscalculie, indistinction droite-gauche, dysgraphie et agnosie digitale, auxquels se surajoutent fréquemment des éléments de dyspraxie visuo-spatiale).

Parmi les comorbidités psychiatriques, le trouble déficit d'attention avec hyperactivité est de loin le plus fréquent chez les dyslexiques. Alors que la prévalence de chacune des deux affections est d'environ 5-7 p. 100, il est admis que 25 à 40 p. 100 des enfants hyperactifs souffrent de troubles de lecture [10, 51], alors que 15 à 40 p. 100 des dyslexiques remplissent les critères de déficit d'attention avec hyperactivité [19, 60]. De même, il a de longue date été démontré que les enfants présentant des troubles de lecture ont un risque 5 fois plus fort de présenter des comportements antisociaux que le reste de la population [49], alors que d'autres travaux ont révélé la fréquence élevée de troubles de lecture dans des populations de délinquants et d'enfants avec troubles des conduites [15]. Globalement, cependant, on admet que les troubles du comportement chez les dyslexiques sont « médiés » par la plus grande fréquence chez eux de signes d'hyperactivité. Pour autant, la question du mécanisme sous-jacent à cette association est loin d'être résolue. Pour certains, la plus grande fréquence de troubles de la lecture chez les sujets hyperactifs serait la seule conséquence de difficultés de compréhension liées au déficit d'attention [50]. Pour d'autres, au contraire, il existerait bien un lien, sans doute d'ordre génétique, entre les deux affections. Quoi qu'il en soit, la présence de troubles de l'attention chez un dyslexique va grever de manière sérieuse tout autant ses possibilités d'apprentissage que l'efficacité de la rééducation orthophonique. C'est souvent cette efficacité qui est visée par la prescription de médicaments psychostimulants, de type méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®), dont l'effet très positif sur le maintien de l'attention permet souvent une amélioration spectaculaire du trouble de la lecture.

Sans qu'il s'agisse vraiment de comorbidité, il convient de citer ici la fréquence de troubles psycho-affectifs (dépression, anxiété, faiblesse de l'auto-estime) chez les enfants et adolescents dyslexiques. Il est fréquent que ces enfants, en raison de la blessure narcissique que représente la comparaison permanente avec autrui, et la frustration générée par l'effort non récompensé, sombrent dans un état quasi-dépressif qui peut les amener à des situations extrêmes comme l'exclusion scolaire, voire la tentative de suicide. C'est dire à quel point le clinicien doit être vigilant face à ces enfants et ne pas hésiter à prendre un appui psychothérapeutique en complément des mesures rééducatives.

Un dernier point à aborder ici concerne l'association entre la dyslexie (ou plus généralement les troubles d'apprentissage) et une entité qu'on rapproche de plus en plus souvent de la constellation dys : la *précocité intellectuelle*. Les enfants précoces (ou à haut potentiel intellectuel) représentent un groupe relativement homogène, caractérisé d'une part par un critère psychométrique (QI supérieur à 130) et d'autre part par un critère comportemental, constitué d'un ensemble de caractéristiques très particulières concernant le fonctionnement cognitif comme affectif. Si les arguments font encore défaut pour associer dyslexie et précocité, ceux-ci ne manquent pas en revanche pour suggérer un développement cérébral atypique chez le surdoué. Une étude récente de 195 enfants ayant un quotient intellectuel supérieur à 130 [38] a retrouvé deux types de facteurs significativement associés à la précocité : des facteurs d'ordre psychosocial, en particulier le statut marital des parents et leur niveau d'études, mais aussi des facteurs évoquant une altération d'ordre neurobiologique (grossesse anormale, stress périnatal et terrain migraineux). La structure même du cerveau pourrait être particulière chez l'enfant précoce : hormis le cas célèbre, mais anecdotique, du cerveau d'Einstein qui présentait une conformation très atypique de la région sylvienne postérieure bilatérale [62], plusieurs travaux plus récents font état d'une morphologie cérébrale singulière chez des enfants précoces [6, 7] dont une famille associant dyslexie et précocité, argument supplémentaire en faveur d'un caractère biologique commun.

CERVEAU DU DYSLEXIQUE ET ÉTIOLOGIE DE SA DYSFONCTION

Études neuropathologiques et d'imagerie morphologique

Dans un travail qui fait depuis lors référence, Galaburda et ses collaborateurs [17] ont pu montrer, au terme d'une analyse méticuleuse de 5 cerveaux de sujets ayant souffert de dyslexie durant leur enfance, l'existence de modifications anatomiques encore aujourd'hui considérées comme prototypiques : une absence d'asymétrie de la région du planum temporale, qui serait liée à une taille trop vaste du planum droit et la présence, à l'analyse microscopique de l'hémisphère gauche de ces cerveaux, de micro-malformations focales dénommées ectopies et dysplasies, ayant en commun de suggérer un défaut de maturation corticale concernant la phase de migration des neurones de leur position péri-ventriculaire à leur situation corticale finale. La seconde particularité du cerveau dyslexique concernait l'aspect macro-anatomique de la région temporale postéro-supérieure, plus particulièrement connue sous le terme de « planum temporale ». Dans une analyse post-mortem de 100 cerveaux normaux effectuée quelques années plus tôt, Geschwind et Levitsky [18] avaient trouvé que cette région était de plus grande taille à gauche qu'à droite chez 65 p. 100 de la population normale. Cette asymétrie, conçue comme le corrélat anatomique de la spécialisation gauche pour le langage, était absente ou même inversée dans le cerveau dyslexique [17]. Plusieurs études ultérieures utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont corroboré ces observations, mais les plus récentes sont beaucoup moins affirmatives [12, 13, 36, 47].

Enfin, d'autres études morphologiques chez le dyslexique constatent des différences au niveau de la taille et/ou la forme du corps calleux (voir par exemple [46]) et ces résultats pourraient être liés aux anomalies d'asymétrie du planum temporale et/ou d'autres régions corticales déjà constatées chez le dyslexie.

Enfin, les résultats les plus récents obtenus à l'aide de techniques novatrices telles que la *diffusion tensor* IRM [34] ou la morphométrie voxel-à-voxel [4] suggèrent des anomalies chez le dyslexique au niveau de la connectivité ou de la densité de la matière grise et/ou la matière blanche dans des régions faisant parties de systèmes fonctionnels impliqués dans la lecture et le langage. Il a été en outre démontré que le degré d'anisotropie d'une petite région de substance blanche temporo-pariétale gauche est strictement proportionnel à l'efficience des sujets sur une tâche de lecture [28].

Approche fonctionnelle de la dyslexie

Le développement récent des méthodes d'imagerie fonctionnelle (IRMf, PET scan), à bonne résolution spatiale mais faible résolution temporelle, joint aux progrès de méthodes non invasives recueillant les potentiels électriques ou magnétiques (potentiels évoqués, PE, ou *event-related potentials*, ERP, et magnétoencéphalographie, MEG), dont la résolution spatiale est plus faible mais la résolution temporelle bien meilleure (de l'ordre de quelques millisecondes), a donné lieu à un grand nombre d'études qu'il ne sera pas possible d'analyser en détail ici. Nous en rappellerons cependant les points principaux en renvoyant le lecteur aux articles et ouvrages cités ci-après [9, 11, 23-25, 27, 54].

Il existe trois principales régions, toutes corticales et toutes dans l'hémisphère gauche, qui ont été décrites comme anormalement activées chez le dyslexiques dans des tâches de lecture ou des tâches phonologiques : la région frontale inférieure (aire de Broca) ; une aire temporo-pariétale périsylvienne, plutôt spécialisée dans les aspects réceptifs du langage et le maintien en mémoire à court terme de l'information phonologique ; et une petite aire située à la jonction temporo-occipitale inférieure, dénommée aire de la forme visuelle des mots (ou *visual word-form area*, VWFA). Si les deux dernières sont habituellement sous-activées chez le dyslexique, la première, l'aire de Broca, a été tout autant retrouvée suractivée que sous-activée : il s'agirait en fait de variations selon l'âge, les dyslexiques plus âgés, ayant bénéficié de rééducations, utiliseraient leur région frontale inférieure en tant que mécanisme compensatoire du déficit des régions postérieures, qui serait lui plus profondément biologiquement déterminé [28].

La littérature très abondante concernant le traitement auditif de la parole chez le dyslexique ne sera qu'évoquée ici. Une métaanalyse récente de la littérature [3] montre que les déficits de traitement concernent tout aussi bien du matériel non linguistique, pourvu qu'il soit constitué d'éléments sonores brefs et en succession rapide. Cette conclusion va dans le sens d'une hypothèse proposée par l'américaine Paula Tallal, selon laquelle le trouble chez le dyslexique serait lié à une incapacité fondamentale du cerveau, probablement de l'hémisphère gauche, à traiter temporellement l'information auditive [57]. En définitive, il semble que, chez le dyslexique, les représentations phonémiques sont sous-spécifiées, peut-être en raison d'une incapacité du cerveau à traiter les aspects temporels des signaux qui les composent, ou encore du fait d'un chevauchement anormal du territoire acoustique de plusieurs phonèmes (ce qui a été dénommé une « perception allophonique » [52]) Dès lors s'ensuivra une cascade d'événements cérébraux ayant chacun des conséquences plus ou moins durables et plus ou moins remédiables. La conséquence la plus robuste semble être le défaut de mise en place d'un système de reconnaissance visuelle des mots, qui paraît constituer l'élément constant qui caractérise à terme le cerveau dyslexique quel que soit le contexte [59]. Hormis l'effet qui commence à être bien documenté, de la langue maternelle sur l'organisation cérébrale de la lecture [43, 44], on insiste de plus en plus sur le rôle joué par des facteurs d'ordre socio-économique, les sujets provenant de milieux socio-économiques les plus faibles démontrant moins de capacités de récupération fonctionnelle [55], et un lien plus fort entre le déficit cognitif et le degré de dysfonctionnement sur les images fonctionnelles [42].

Génétique de la dyslexie

Les études de jumeaux, en particulier par comparaison de la concordance à l'intérieur d'une paire chez des jumeaux monozygotes (MZ) par rapport à des jumeaux dizygotes (DZ), ont été très révélatrices du fort degré

d'héritabilité de la dyslexie. On observe que lorsqu'un jumeau monozygote est dyslexique, la probabilité que l'autre le soit également est d'environ 70 p. 100. En revanche, la probabilité n'est plus que de 45 p. 100 pour les jumeaux dizygotes [45, 56]. L'héritabilité de la dyslexie est comprise entre 50 et 65 p. 100. Des données similaires ont été collectées concernant les difficultés en mathématiques, aboutissant à une héritabilité d'environ 50 p. 100.

Les analyses de liaison génétique ont détecté plusieurs régions chromosomiques significativement liées aux troubles des apprentissages. Le lien entre la dyslexie et des régions sur les chromosomes 1, 2, 3, 6, 15 et 18 a été rapporté par des équipes indépendantes dans plusieurs études. Au sein de ces six régions, quatre gènes candidats ont été proposés. Deux d'entre eux (*DYX1C1*, *ROBO1*) présentent des mutations chez des cas ou familles rares, mais on ne sait pas si des allèles de ces gènes augmentent le risque de formes plus courantes de dyslexie. Pour les deux autres (*KIAA0319* et *DCDC2*), des haplotypes de susceptibilité au sein de grandes populations ont été proposés. Le résultat le plus remarquable sur les propriétés fonctionnelles de ces gènes provient des études sur l'animal en cours de développement. Ces études montrent que les quatre gènes candidats pour la dyslexie sont impliqués dans la migration des neurones au cours du développement cérébral, trois dans la migration radiaire des corps cellulaires vers le cortex, et un (*ROBO1*) dans la migration des axones et des dendrites.

PRISE EN CHARGE DE LA DYSLEXIE

Nous n'envisagerons ici, parmi les très nombreuses méthodes thérapeutiques proposées dans la dyslexie, que celles ayant fait la preuve scientifique de leur efficacité, et on se doit de remarquer qu'elles sont hélas les moins nombreuses.

Pour une vision plus détaillée du sujet, le lecteur peut se référer aux données de la littérature qui ont été récemment résumées dans les chapitres 22 et 23 de l'expertise collective INSERM et qui fournissent en outre un certain nombre de recommandations pratiques issues de l'analyse des données scientifiques [30]. Nous renvoyons donc le lecteur à cet ouvrage pour plus de précisions sur les modalités pratiques de prise en charge, tant en milieu scolaire que rééducatif, telles qu'elles sont aujourd'hui préconisées.

Grandes études américaines en milieu scolaire

La plupart des grandes études sur la remédiation de la dyslexie ont porté sur des populations en milieu scolaire et en cela sont difficilement transposables à la pratique médicale. Toutefois, elles apportent des indications précieuses sur la capacité d'interventions organisées et ciblées sur un mécanisme précis à modifier de façon significative les déficits liés à la dyslexie. Toutes ces études concernent des populations anglophones, donc une langue ayant des caractéristiques différentes du français. L'intérêt de cette approche est également socio-économique puisqu'une réponse pédagogique effectuée en classe est réalisable pour tout enfant sans exclusive et n'entraîne pas de coût sanitaire, à l'inverse d'une réponse de soins. De manière générale, l'entraînement systématique de la conscience phonologique, utilisant conjointement les modalités auditive et visuelle, a un large effet statistique, à la fois sur le développement de la fonction phonologique elle-même et, bien que de façon plus modérée, sur la lecture et l'écriture. Non seulement l'identification des mots, mais également la compréhension sont améliorées. Les effets sont positifs aussi bien chez les enfants apprenant à lire normalement que chez ceux en difficulté ou qui ont été identifiés comme à risque.

Ces études ont eu ainsi le mérite d'instaurer des principes fondamentaux sur lesquels la plupart des autres études se sont ultérieurement basées, principes qui sont résumés dans la métaanalyse du *National reading panel* [14] :

– rôle majeur de l'entraînement de la conscience phonologique qui améliore de façon significative les capacités de lecture dans pratiquement toutes les études ou elle a été réalisée ;

– effet semblant tout aussi efficace voire plus dans les populations à risque ou normales ;

– en petits groupes plutôt qu'individuellement ou en classe ;

– de durée entre 5 et 18 heures plutôt que plus longtemps ;

– de préférence associant des exercices de manipulation phonologique à un support visuel utilisant des lettres ;

– surtout efficace chez les enfants les plus jeunes.

Études en contexte rééducatif

À côté de ces grandes études en milieu scolaire, plusieurs études ont été réalisées en contexte rééducatif, visant des populations mieux ciblées sur les troubles du langage écrit et/ou oral. La plus célèbre de ces études est celle menée par l'équipe de Paula Tallal, basée sur la théorie du « déficit du traitement temporel » défendue par cet auteur.

Dans une première série de travaux [40, 58], ces auteurs avaient suggéré l'utilisation d'exercices quotidiens reposant sur la pratique de jeux vidéos interactifs, pour les enfants souffrant de troubles spécifiques du langage, jeux dans lesquels était incluse à leur insu une modification temporelle du signal acoustique, en particulier un étirement artificiel de la parole (FastForword®). Ce faisant, les auteurs prétendaient amener une amélioration du déficit du traitement temporel de la parole et ainsi améliorer les troubles du langage oral et écrit. L'efficacité spectaculaire de la méthode initialement rapportée a été fortement décriée, surtout pour ses bases théoriques. Des tentatives systématiques d'évaluation par des équipes séparées ont abouti à des résultats pour le moins mitigés [20, 29]. Globalement, l'efficacité de FastForword® est confirmée mais ne se différencie pas de celle d'autres méthodes de rééducation plus classiques, portant en particulier sur la phonologie. En fait, c'est surtout la raison de l'efficacité qui est contestée, en particulier l'affirmation par ses concepteurs que le ralentissement acoustique est l'élément déterminant de l'efficacité.

La contribution de notre laboratoire à cette problématique [26, 31] a consisté à tester l'efficacité d'un entraînement intensif seulement auditif, afin de limiter l'effet conjoint de la stimulation multisensorielle et de la surmotivation liée au caractère ludique de FastForword®. En outre, partant de l'observation que les travaux de Tallal s'adressaient à une population assez mal définie incluant des dyslexiques mais ne se réduisant pas à ces derniers (SLI, *specific langage impairement*), nous avions décidé de n'inclure que des enfants souffrant spécifiquement de dyslexie à l'exclusion de troubles avérés du langage oral. L'amélioration, portant sur les tests de conscience phonologique et la lecture de pseudo-mots a été nette après 5 semaines d'entraînement, moins importante mais significative sur divers tests de lecture et d'attention, mais le gain lié proprement à la modification acoustique de la parole a été jugé minime.

Plus récemment [31] nous avons décidé, nous basant sur la théorie dite motrice de la dyslexie [41], de rajouter au traitement auditivo-phonologique préalablement utilisé, une composante articulatoire. Il s'agissait de placer l'enfant devant un miroir et de lui fournir des schémas de la position des organes bucco-phonatoires lors de la production des différents phonèmes, tout en lui permettant de vérifier par palpation de la partie antérieure du cou l'aspect voisé ou non voisé de chaque consonne prononcée. Ces exercices étaient réalisés plusieurs heures par semaine, en parallèle durant la période de 8 semaines d'exercices auditifs quotidiens. Les résultats ont montré une potentialisation, discrète mais significative de l'effet propre de l'entraînement auditif, suggérant que l'adjonction des deux méthodes pouvait être plus efficace que chacune prise isolément.

Une autre méthode basée sur une modification de l'entrée auditive a été mise au point en France sous l'appellation de « sémiophonie », dont la particularité est de réaliser un filtrage de la parole que l'enfant va entendre à travers des écouteurs de façon continue tout au long des séances d'entraînement. Ce filtrage consiste en la production d'un bruit blanc, au départ inaudible mais pouvant devenir audible en fonction des modulations d'amplitude et de fréquence de la parole naturelle. À l'inverse des méthodes de rééducations habituelles, ce procédé ne fournit pas d'indices de segmentation phonémique et par conséquent ne sollicite pas la manipulation consciente des composantes segmentales de la parole.

Dans une étude dont les résultats préliminaires ont été publiés [35] cette méthode a été comparée d'une part à une prise en charge orthophonique classique, à égalité de fréquence et de durée des séances rééducatives (3 séances de 45 minutes par semaine pendant 30 semaines) et d'autre part à un traitement intensif de 4 semaines (6 à 7 séances de 20 minutes par jour pendant 4 semaines, 5 jours par semaine) à l'aide de parole modifiée selon la méthode Tallal. La conclusion de ce travail est que les 3 méthodes sont également efficaces sur les progrès en lecture réalisés par les enfants. Assez curieusement, la méthode sémiophonique qui ne fait intervenir aucun exercice de conscience phonologique est également aussi efficace que les deux autres sur les tâches de manipulation phonémique et syllabique. Ce travail semble démontrer que quel que soit le type de stimulation auditive réalisé (parole ralentie, modulation des basses fréquences ou exercices orthophoniques classiques), le seul fait d'attirer l'attention de façon répétitive sur le contenu sonore de la parole est capable d'améliorer significativement les performances en conscience phonologique et en lecture. Des études similaires ont été engagées pour évaluer des traitements à base théorique dans d'autres domaines des troubles d'apprentissage, comme par exemple la dyscalculie [61].

En pratique quotidienne

Nous avons rappelé en introduction que la dyslexie se manifeste essentiellement à l'école, ce qui fait de l'institution scolaire un partenaire incontournable de toutes les étapes de la prise en charge, depuis le dépistage, la prévention, le diagnostic jusqu'à la thérapeutique de ces troubles. La notion de handicap elle-même possède, s'agissant de dyslexie, une connotation toute particulière, puisque contrairement à la majorité des autres sources de handicap de l'enfant, celui-ci prend des formes très différentes, et par conséquent admet des mesures différentes, selon l'âge auquel le sujet est pris en charge, selon l'intensité des troubles et surtout selon la présence plus ou moins riche de troubles associés : le langage oral, les autres apprentissages, en particulier le calcul, la coordination motrice, le comportement, et enfin les aspects psychoaffectifs qui jouent un rôle majeur dans le poids que représentera le trouble pour l'individu qui en souffre.

Il est donc nécessaire en présence d'un enfant suspect de dyslexie de réaliser des bilans orthophoniques adaptés à son âge et a son niveau de lecture, mais aussi selon les cas d'élargir l'évaluation afin d'identifier les troubles associés. À partir des résultats, on pourra proposer, en collaboration avec les parents et les enseignants, des rééducations et des aménagements scolaires pouvant aller jusqu'à l'orientation vers des classes spécifiques.

CONCLUSION

Ce rapide survol d'un domaine en plein développement est nécessairement schématique et incomplet. On en retiendra toutefois que la dyslexie, récemment passée du statut d'artefact psychopédagogique à celui de véritable entité nosographique d'étiologie neurobiologique, n'a pas encore livré tous ses secrets. Pour autant, l'état actuel des connaissances permet d'aborder la prise en charge des sujets dyslexiques de façon beaucoup plus cohérente et beaucoup plus efficace qu'il y a à peine quelques années, surtout pour les plus sévèrement atteints d'entre eux : l'utilisation de batteries d'évaluation standardisées et de mieux en mieux validées, l'approche multidisciplinaire dans les centres de référence et les réseaux de santé, le développement de méthodes thérapeutiques basées sur des exigences méthodologiques rigoureuses, sans oublier l'utilisation systématique à titre préventif de données issues de la recherche fondamentale, sont autant de secteurs qui, grâce aux avancées scientifiques récentes, ont d'ores et déjà profondément fait évoluer tout autant le pronostic des troubles d'apprentissage du langage écrit que le regard des professionnels sur ces enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albaret JM. Évaluation psychomotrice des dyspraxies de développement. Evolutions Psychomotrices, 1995, *7* : 3-11.
2. Benson DF, Geschwind N. Developmental Gerstmann syndrome. Neurology, 1970, *20* : 293-298.
3. Bishop DV. Using mismatch negativity to study central auditory processing in developmental language and literacy impairments : where are we, and where should we be going ? Psychol Bull, 2007, *133* : 651-672.
4. Brambati SM, Termine C, Ruffino M et al. Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. Neurology, 2004, *63* : 742-745.
5. Charles M, Soppelsa R, Albaret JM. BHK – Échelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'enfant. Paris, Éditions et Applications Psychologiques, 2003, 74 pages.
6. Chiarello C, Lombardino LJ, Kacinik NA et al. Neuroanatomical and behavioral asymmetry in an adult compensated dyslexic. Brain Lang, 2006, *98* : 169-181.
7. Craggs JG, Sanchez J, Kibby MY et al. Brain morphology and neuropsychological profiles in a family displaying dyslexia and superior non verbal intelligence. Cortex, 2006, *42* : 1107-1118.
8. Cuvellier JC, Pandit F, Casalis S et al. Analyse d'une population de 100 enfants adressés pour troubles d'apprentissage scolaire. Arch Pédiatr, 2004, *11* : 201-206.
9. Demonet JF, Taylor MJ, Chaix Y. Developmental dyslexia. Lancet, 2004, *363* : 1451-1460.
10. Dykman RA, Ackerman PT. ADD and specific reading disability : Separate but often overlapping disorders. J Learn Disabil, 1991, *24* : 96-103.
11. Eckert M. Neuroanatomical markers for dyslexia : a review of dyslexia structural imaging studies. The Neuroscientist, 2004, *10* : 1-10.
12. Eckert MA, Leonard CM. Structural imaging in dyslexia : the planum temporale. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2000, *6* : 198-206.
13. Eckert MA, Leonard, CM, Richards TL et al. Anatomical correlates of dyslexia : frontal and cerebellar findings. Brain, 2003, *126* : 482-494.
14. Ehri LC, Nunes SR, Willows DM et al. Phonemic awereness instruction helps children learning to read : Evidence from the National Reading Panel's meta-analysis. Reading Res Quaterl, 2001, *36* : 250-287.
15. Frick PJ, Kamphaus RW, Lahey BB et al. Academic underachievement and the disruptive behavior disorders. J Consult Clin Psychol, 1991, *59* : 289-294.
16. Galaburda AM, Habib M. Cerebral dominance : biological associations and pathology. Discussions in Neurosciences, 1987, vol. IV, n° 2, 52 p., Foundation FESN, Genève.
17. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD et al. Developmental dyslexia : four consecutive patients with cortical anomalies. Ann Neurol, 1985, *18* : 222-233.
18. Geschwind N, Levitsky W. Human brain : Left-right asymmetries in temporal speech region. Science, 1968, *161* : 186-187.
19. Gilger JW, Pennington BF, Defries JC. A twin study of the etiology of comorbidity : Attention deficit-hyperactivity disorder and dyslexia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992, *31* : 343-348.
20. Gillam RB, Loeb DF, Friel-Patti S. Looking back : A summary of five exploratory studies of Fast ForWord. Am J Speech-Lang Pathol, 2001, *10* : 269-273.
21. Giraud K, Demonet JF, Habib M et al. Auditory evoked potential patterns to voiced and voiceless speech sounds in adult developmental dyslexics with persistent deficits. Cereb Cortex, 2005, *15* : 1524-1534.
22. Gross-Tsur V, Manor O, Shalev RS. Developmental dyscalculia : Prevalence and demographic features. Develop Med Child Neurol, 1996, *38* : 25-33.
23. Habib M. The neurological basis of developmental dyslexia : an overview and working hypothesis. Brain, 2000, *123* : 2373-2399.
24. Habib M. La dyslexie à livre ouvert. Marseille, Résodys éditeur, 2003.
25. Habib M, Demonet JF. Dyslexia and related learning disorders : recent advances from brain imaging studies. *In* : R Frackowiak, Mazziotta, Toga. Brain mapping : II-the disorders. New York, Academic Press, 2000 : 459-482.
26. Habib M, Rey V, Daffaure V et al. Phonological training in dyslexics using temporally modified speech : A three-step pilot investigation. Int J Lang Com Disord, 2002, *37* : 289-308.
27. Heim S, Keil A. Large-scale neural correlates of developmental dyslexia. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2004, *1* : 125-140.
28. Hoeft F, Meyler A, Hernandez A et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, *104* : 4234-4239.
29. Hook PE, Maracuso P, Jones S. Efficacy of Fast ForWord training on facilitating acquisition of reading skills by children with reading difficulties ñ a longitudinal study. Ann Dyslexia, 2001, *51* : 75-96.
30. INSERM. Expertise collective. Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie : bilan des données scientifiques. Paris, Éditions de l'INSERM, 2007, 842 pages.
31. Joly-Pottuz B, Mercier M, Leynaud A, Habib M. Combined auditory and articulatory training improves phonological deficit in children with dyslexia. Neuropsychol Rehabil, 2006, *22* : 1-28.
32. Kadesjo B, Gillberg C. Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. J Am Acad Child Adol Psychiatry, 1999, *38* : 820-828.
33. Karolyi C, Winner E, Gray W, Sherman GF. Dyslexia linked to talent : global visual-spatial ability. Brain Lang, 2003, *85* : 427-431.
34. Klingberg T, Hedehus M, Temple E et al. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. Neuron, 2000, *25* : 493-500.
35. Le Normand M, De Schonen S, Messerschmitt P et al. *In* : Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie : bilan des données scientifiques. Expertise collective. Paris, Éditions de l'INSERM, 2007 : 743-762.
36. Leonard CM, Eckert MA, Lombardino LJ et al. Anatomical risk factors for phonological dyslexia. Cereb Cortex, 2001, *11* : 148-157.
37. Lewis C, Hitch G, Walker P. The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- and 10-year-old boys and girls. J Child Psychol Psychiatry, 1994, *35* : 283-292.
38. Louis J, Revol O, Nemoz C et al. Les facteurs psychophysiologiques de la précocité intellectuelle : résultats d'une enquête comparative chez l'enfant entre 8 et 11 ans. Arch Pédiatr, 2005, *12* : 520-525.
39. Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BA. A definition of dyslexia. Ann Dyslexia, 2003, *53* : 1-14.
40. Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P et al. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. Science, 1996, *271* : 77-81.
41. Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P. Developmental dyslexia : the cerebellar deficit hypothesis. Trends Neurosci, 2001, *24* : 508-511.
42. Noble KG, McCandliss BD. Reading development and impairment : behavioral, social, and neurobiological factors. J Dev Behav Pediatr, 2005, *26* : 370-378.
43. Paulesu E, McCrory E, Fazio F et al. A cultural effect on brain function. Nat Neurosci, 2000, *3* : 91-96.
44. Paulesu E, Démonet JF, Fazio F et al. Dyslexia : cultural diversity and biological unity. Science, 2001, *291* : 2165-2167.
45. Plomin R. The Emanuel Miller Memorial Lecture. Genetic research and identification of environmental influences. J Child Psychol Psychiatry, 1993, *35* : 817-834.
46. Robichon F, Habib M. Abnormal callosal morphology in male adult dyslexics : Relationships to handedness and phonological abilities. Brain Lang, 1998, *62* : 127-147.
47. Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. Developmental dyslexia : atypical cortical asymmetries and functional significance. Eur J Neurol, 2000, *7* : 35-46.
48. Rutter M, Caspi A, Fergusson D et al. Sex differences in developmental reading disability : new findings from epidemiological studies. JAMA, 2004, *291* : 2007-2012.

49. Rutter M, Yule W. Reading retardation and antisocial behavior : The nature of the association. *In* : M Rutter, J Tizard, K Whitmore. Education health and behavior. London, Longmans, 1970 : 240-255.
50. Samuelsson S, Lundberg I, Herkner B. ADHD and reading disability in male adults : is there a connection ? J Learn Diabil, 2004, *37* : 155-168.
51. Semrud-Clikeman M, Biederman J, Sprich-Buckminster S et al. Comorbidity between ADHD and learning disability : A review and report in a clinically referred sample. J Am Acad Child Adol Psychiatry, 1992, *31* : 439-448.
52. Serniclaes W, Van Heghe S, Mousty P et al. Allophonic mode of speech perception in dyslexia. J Exp Child Psychol, 2004, *87* : 336-361.
53. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the connecticut Study. JAMA, 1990, *264* : 998-1002.
54. Shaywitz SE, Morris R, Shaywitz BA. The education of dyslexic children from childhood to young adulthood. Annu Rev Psychol, 2008, *59* : 451-475.
55. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK et al. Neural systems for compensation and persistence : young adult outcome of childhood reading disability. Biol Psychiatry, 2003, *54* : 25-33.
56. Stromswold K. The heritability of language : A review and meta-analysis of twin, adoption, and linkage studies. Language, 2001, *77* : 647-723.
57. Tallal P. Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. Brain Lang, 1980, *9* : 182-198.
58. Tallal P, Miller SL, Bedi G et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. Science, 1996, *271* : 81-83.
59. Valdois S, Habib M, Cohen L. Le cerveau lecteur : histoire naturelle et culturelle. Rev Neurol (Paris), 2008, *164 (Suppl. 3)* : S77-82.
60. Willcutt EG, Pennington BF. Comorbidity of reading disability and attentiondeficit/ hyperactivity disorder : Differences by gender and subtype. J Learn Disabil, 2000, *33* : 179-191.
61. Wilson AJ, Revkin SK, Cohen D et al. An open trial assessment of "the number race", an adaptive computer game for remediation of dyscalculia. Behav Brain Functions, 2006, *2* : 20.
62. Witelson SF, Kigar DL, Harvey T. The exceptional brain of Albert Einstein. Lancet, 1999, *353* : 2149-2153.

DYSCALCULIES DÉVELOPPEMENTALES

Y. CHAIX et J. BÉNESTEAU

Il est notoire que les dyscalculies développementales sont l'objet de recherches moins abondantes que les dyslexies. Néanmoins, ces dernières années, de nouveaux modèles théoriques et les études en imagerie fonctionnelle permettent de formuler des hypothèses étiopathogéniques sur les déficits en mathématiques rencontrés dans l'enfance, dont on peut espérer des remédiations efficaces.

DÉFINITION

Il n'existe pas de définition consensuelle de la dyscalculie à ce jour, ni de critères unanimement acceptés. Il est pourtant indispensable de délimiter ce trouble développemental si l'on veut voir progresser notre compréhension. Christine Temple [57, 58] voit dans la dyscalculie « un trouble des compétences numériques et des habiletés arithmétiques, qui se manifeste chez des enfants d'intelligence normale sans pathologie neurologique acquise ».

Cette définition lapidaire est voisine de celle du DSM-IV que nous retiendrons dans ce chapitre. Selon cette taxonomie :

– les enfants dyscalculiques présentent des aptitudes arithmétiques, évaluées par des tests standardisés, nettement inférieures au niveau escompté compte tenu de l'âge, du niveau intellectuel et d'un enseignement approprié ;

– cette perturbation interfère de manière significative avec la réussite scolaire de l'enfant ou les activités de la vie courante ;

– ces difficultés mathématiques ne résultent pas d'un déficit sensoriel.

La nomenclature de l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10) rajoute qu'un décalage de deux écarts-type sous la moyenne aux tests standardisés est jugé « significatif » pour retenir le « trouble spécifique de l'arithmétique ».

Notons que si cette définition peut délimiter le trouble dyscalculique, elle reste un diagnostic par exclusion (absence de déficience intellectuelle, de déficit sensoriel, etc.). À ce niveau descriptif, les dyscalculies, hétérogènes comme toutes les anomalies du développement, sont abordées sur un seul plan, avec un seuil arbitraire de détection de pathologie souvent fixé à –2 DS, sans référence à un déficit cognitif sous jacent, et encore moins neurobiologique. Rappelons que si un désordre apparaît à partir de –2 DS, alors il intéresse par définition statistique entre 2 et 3 p. 100 de la population, ce qui contraint artificiellement l'épidémiologie. Ces questions sont un problème récurrent dans les nomenclatures des anomalies du développement (troubles spécifiques du langage, dyslexies, trouble d'acquisition de la coordination, incapacités non-verbales, déficiences intellectuelles, etc.). Dans les années à venir, les définitions devront évoluer avec la prise en compte des déficits distinctifs d'ordre cognitif et/ou cérébral, c'est-à-dire au regard des éléments neuropsychologiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la dyscalculie varie en fonction des critères d'inclusion, des échantillons et des âges [2, 16, 19, 22, 26, 29]. On l'estime entre 3,6 p. 100 et 7,7 p. 100 chez les enfants scolarisés. Mais il est vraisemblable que la dyscalculie est moins fréquente que la dyslexie [29, 43], et que son incidence ne varie pas d'une population à l'autre [51]. Dans la majorité des désordres neurodéveloppementaux – du langage, de lecture, d'attention, tics, énurésie, déficiences intellectuelles, troubles envahissants du développement, etc. – le sexe masculin est surreprésenté (de 2 à 3 garçons pour une fille, voire jusqu'à 10 pour une). Il semble pourtant que la dyscalculie affecte aussi souvent les filles que les garçons. Cette singularité du sex-ratio reste à explorer.

Il faut remarquer une forte comorbidité entre les déficits de lecture et du calcul. Les études retrouvent cette association dans 17 p. 100 des cas [22] – et jusque 64 p. 100 [29]. Les méthodes d'évaluation de l'arithmétique jouent

sans doute un rôle dans ces variations. Mais la dyscalculie peut se rencontrer isolément. Pour autant, les motifs de la co-occurrence des deux troubles, dyslexie et dyscalculie, demeurent obscurs. Parmi les autres comorbidités, on rapporte le syndrome déficitaire d'attention (ADHD), une combinaison retrouvée dans 26 p. 100 des cas par Gross-Tsur et coll. [22]. La présence d'un déficit attentionnel associé complique la prise en charge des troubles d'apprentissage [9], mais les psychostimulants peuvent améliorer les capacités de calcul quand le défaut d'attention se combine avec la dyscalculie [30]. Enfin les troubles anxieux (anxiété de performance, faible estime de soi) paraissent, comme souvent, secondaires aux déficits d'apprentissage.

La comorbidité est plutôt la règle que l'exception dans les désordres « spécifiques » du développement. Ce qui permet d'envisager des bases neurobiologiques communes pour certains d'entre eux. Nicolson et Fawcett [39] proposent certes un modèle théorique commun aux différents troubles, mais force est de constater que la dyscalculie est encore omise de ce cadre.

REPÈRES DANS L'ÉVOLUTION ORDINAIRE DES CAPACITÉS DE CALCUL

Les aptitudes mathématiques de base, ces processus qui traitent les quantités et leurs transformations, reflètent le fonctionnement cérébral, semblent constitutionnelles et sont universelles. On retrouve leurs éléments « proto-numériques » chez l'animal, et chez le nourrisson avant le langage, des années avant l'école [5, 7, 10].

Le premier processus s'applique aux petites collections, entre 1 et 4 éléments. Le *subitizing* est une appréhension directe et précise de la numérosité, en un clin d'œil (0,2 seconde). La sensibilité au retrait ou à l'ajout d'une unité dans la collection serait déjà présente vers 4-5 mois [7]. Le second système est une estimation d'abord approximative des ensembles, à partir de 5 unités. Viendront ensuite le dénombrement concret, le comptage verbal, et enfin la représentation abstraite.

Au départ, vers 2 ans, l'enfant distingue deux catégories de mots : les nombres et les autres. Entre 2 et 6 ans le dénombrement exige le pointage vers les objets, le doigt qui sert de balise visuelle délimitant pas à pas ce qui est déjà compté et ce qui reste. Il s'établit alors une *correspondance terme à terme* (un numéral = un élément) et la *chaîne numérique verbale*, une suite dont chaque terme correspond à une quantité exacte, va se développer avec les opérations.

Jusque vers 3 ans la chaîne est insécable : l'enfant égraine un chapelet dont la séquence est immuable *à partir du 1* (« undeuxtroisquatrecinq »), sans pouvoir partir d'une autre borne, ni donner un précédent ou un suivant. La concaténation devient sécable vers 3 ans et demi ; alors il peut compter à partir de n'importe quel maillon ou donner l'élément juste après et avant. À ce moment la *cardinalité* (le dernier numéral du compte est toujours sa somme) s'installe. Vers 5 ans la chaîne est « numérable » : compter de *tant à tant*, et dire la quantité contenue entre les deux bornes, jusqu'à 15. Ce n'est qu'à 6 ans qu'il fera tout cela dans les deux sens, en avant et à rebours, sans avoir à pointer car le calcul est devenu une représentation mentale.

Enfin, dans la septième année, avec l'écriture et la lecture, le *transcodage* commence (« trente-cinq » est écrit 35, et 12 est lu « douze »). À 7 ans les nombres arabes sont transcodés jusqu'à 100, et un an plus tard tous les nombres de 2 à 4 chiffres sont normalement transcrits et lus.

Le développement des opérations et des stratégies arithmétiques obéit à un schéma standard, qui commence avant l'école et sans intervention de l'adulte.

À 4 ans l'*addition* recourt aux doigts, et les enfants utilisent spontanément d'abord la main gauche (une constatation déjà faite par Conant en 1896 [49]). Pendant ce calcul oral les doigts sont mobilisés, plus tard seulement regardés, et enfin la main et la verbalisation seront abandonnées avec l'installation du calcul mental.

L'addition s'opère selon trois règles qui se succèdent : à 4 ans, en comptant tout, il déroule la chaîne pas à pas à partir de 1 (3 + 5 = 1.2.3.4.5.6.7.8) ; à 5 ans, en comptant à partir du premier terme (3+5 = 3.4.5.6.7.8) ; et vers 6 ans, en comptant à partir du plus grand (3 + 5 = 5.6.7.8).

À 5 ans et demi l'enfant, qui compte jusque 40, intègre la *commutativité* (3 + 5 = 5 + 3). Un an après il compte jusqu'à 80, et accède à la *complémentarité* de l'addition et de la soustraction (si 6 – 3 = 3, alors 3 + 3 = 6). Enfin, la commutativité est transférée à la multiplication (3 × 5 = 5 × 3).

Dans cette évolution on note un gain de vitesse et surtout une libération de la mémoire de travail, si précieuse et dont les capacités sont limitées. Grâce aux ressources de la mémoire à long terme qui a stocké les résultats des expériences antérieures, l'enfant peut se dispenser de recalculer à chaque fois. Il puise dans les recettes déjà acquises par exercices répétés (l'apprentissage des tables par exemple). Dès lors, dans la 10e année, la récupération automatique des faits arithmétiques en mémoire à long terme va s'étendre, et devenir une routine opératoire, rapide et économique.

CLASSIFICATIONS

Différentes classifications cherchent à rendre compte de l'hétérogénéité des profils neuropsychologiques des enfants dyscalculiques. Schématiquement on peut distinguer trois types :

– des classifications *neuropsychologiques*, qui renvoient à la neuropsychologie des adultes acalculiques cérébro-lésés (par exemple Badian [2] ; Tableau 23-I) ;

– des classifications *anatomo-fonctionnelles*, comme celle proposée par Rourke [47], qui envisage deux catégories : l'une, fondée sur des déficiences non-verbales, ramène à un dysfonctionnement de l'hémisphère droit, et l'autre relève de l'hémisphère gauche (Tableau 23-II) ;

– et des classifications *cognitives* qui individualisent les processus cognitifs déficitaires qui sous tendent les activités numériques.

Ce dernier groupe paraît utile pour l'enfant, en isolant les processus cognitifs déficitaires sur lesquels devra porter le travail pratique de rééducation. Les classifications cognitives proposent différents sous-types selon leur modèle théorique. Récemment, Von Aster [62] a ainsi avancé une typologie des dyscalculies en s'appuyant sur le modèle du « triple code » de Dehaene et Cohen [10, 11].

TABLEAU 23-I. – Classification des dyscalculies selon Badian (1983) [2].

1. Alexie-agraphie des nombres : difficulté dans l'écriture ou la lecture des nombres
2. Acalculie spatiale : trouble des relations spatiales qui se retrouve notamment dans l'alignement des nombres
3. Anarithmétie : confusions dans les algorithmes de calcul (confusion multiplication et addition)
4. Type attentionnel-séquentiel : déficit dans la rétention des tables de multiplications ou des oublis lors de l'exécution d'un algorithme de calcul (oubli des retenues)
5. Type mixte : combinaison des catégories précédentes

Selon le modèle de Dehaene et Cohen [10, 11] (Figure 23-5), l'information numérique peut-être manipulée dans trois formats de représentation, ou code :

– *verbal*, impliqué dans les activités de comptage, dans l'apprentissage et la rétention des faits numériques (tables d'addition ou de multiplication) ;

– *visuel*, nécessaire pour l'écriture en chiffres arabes, impliquée dans les calculs complexes et les jugements de parité ;

– *analogique*, qui code la magnitude des nombres et permet les activités de comparaison, l'estimation des quantités ou les calculs approximatifs.

Von Aster, à partir de ces données, distingue :

– les *dyscalculies verbales* : les enfants présentent des difficultés dans la mise en œuvre des routines de comptage pour réaliser des additions, et dans le stockage et la récupération des faits arithmétiques. Ces dyscalculies s'associent fréquemment à des difficultés en lecture ou à des déficits de l'attention avec hyperactivité ;

– les *dyscalculies visuelles*, avec des difficultés pour lire ou écrire les nombres en chiffres arabes ;

– les *dyscalculies analogiques* (ou générales), avec des déficits dans pratiquement tous les domaines de l'activité numérique. Ces enfants sont privés du sens des nombres, ce qui entraîne des troubles généraux.

Noël [40, 41] envisage trois formes principales de dyscalculies.

• *Difficultés dans l'écriture et la lecture des nombres.* On distingue le code numérique arabe et le code numérique verbal ; chacun de ces systèmes possède un lexique et une syntaxe. Le lexique comprend des unités appelées primitives lexicales qui réfèrent à la numérosité, ce sont :

– les chiffres de 0 à 9 pour le code numérique arabe ;

– les unités (de « un » à « neuf »), les particuliers (de « onze » à « seize »), les dizaines (de « dix » à « quatre-vingts »), les multiplicateurs (« cent », « mille »…) et le « zéro » pour le code numérique verbal.

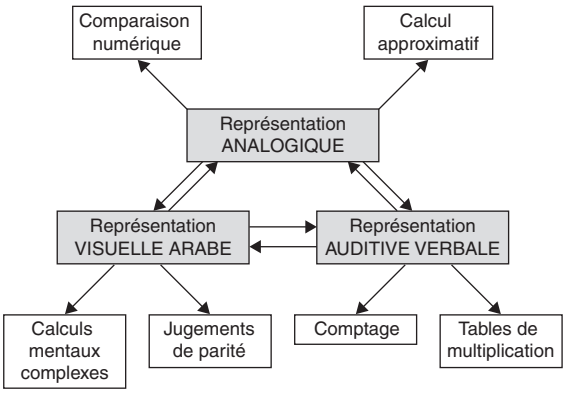


FIGURE 23-5. – Modèle de Dehaene et Cohen [10, 11].

Ces primitives sont ensuite combinées selon des règles pour signifier la totalité des numérosités. Il s'agit de la syntaxe :

– dans le code numérique arabe, la quantité représentée par un chiffre varie selon sa position dans le nombre (2 est « deux » dans 42, mais « vingt » dans 25 ou « deux cents » dans 245…) ;

– dans le code numérique verbal, les primitives lexicales se combinent selon des règles additives (« cent deux »), multiplicatives (« deux cents ») ou mixtes (« trois cent vingt »).

Les enfants de ce premier groupe ont des difficultés spécifiques dans la maîtrise des codes numériques et dans les opérations de transcodage (passage d'un code à l'autre). Les erreurs peuvent être de type lexical (ex : 903 lu « six cent trois ») ou syntaxique (ex : « cent deux » écrit 200). Ces erreurs sont mises en évidence lors de tâches de lecture à haute voix de nombres arabes, ou dans leur transcription sous dictée.

• *Difficultés de calcul*. Elles se manifestent dès les opérations simples, telle l'addition à un chiffre. Les enfants de ce groupe utilisent des stratégies de calcul immatures par rapport aux enfants sans difficultés (ex : comptage à partir de 1 au lieu d'un comptage à partir du plus grand). Ils sont également plus lents et produisent plus d'erreurs.

• *Difficultés dans la représentation sémantique du nombre.* Il s'agit d'un déficit de la représentation de la magnitude du nombre c'est-à-dire de la quantité à laquelle le nombre se réfère. Cette représentation permet typiquement de comparer deux nombres entre eux (de dire que 15 est plus grand que 11, lorsqu'on présente la paire {15,11} au sujet). Ce troisième groupe de dyscalculiques serait plus rare que les deux précédents.

TABLEAU 23-II. – Les deux types de dyscalculies d'après Rourke (1993) [47].

Dysfonctionnement	Hémisphère gauche	Hémisphère droit
Performances	Arithmétique > lecture	Lecture > arithmétique
QI	QI verbal < QI non-verbal	QI verbal > QI non-verbal
Déficits en arithmétique	Déficits limités à la sphère verbale (mémoire verbale, perception auditive)	Organisation spatiale des nombres dans les opérations Erreurs et inattention d'ordre visuel Difficultés à passer d'une activité à l'autre Insuffisances de raisonnement et de jugement Troubles graphomoteurs

DIAGNOSTIC ET ÉVALUATIONS

Le soupçon de déficit en calcul est parfois acquis au regard des résultats scolaires de l'enfant. Sinon la suspicion se dévoile au cours d'un examen réalisé pour une autre raison. Dans tous les cas, il convient d'apprécier correctement la nature du problème, et la démarche diagnostique comporte des étapes indispensables.

D'abord il est impératif d'évaluer objectivement le niveau intellectuel. On ne peut se contenter d'un jugement intuitif, source de lourdes erreurs, et il faut recourir à des tests standardisés, qui fournissent des informations fiables qu'on ne peut obtenir autrement. Le procédé le plus solidement validé dans le monde est le WISC-IV, à partir de 6 ans. Environ 40 p. 100 de la variance des résultats scolaires en mathématiques dépend du quotient intellectuel global. Et cette proportion s'élève aux deux extrémités de la distribution des QI.

Le but est évidemment d'éliminer en premier lieu un déficit global, qui rendrait compte du défaut de calcul (ou d'attention, ou de lecture, etc.). Prenons un enfant de 10 ans dont le niveau de calcul serait de l'ordre du CP ; si le QI est de 60, alors on ne peut parler de dyscalculie, car le calcul correspond à son efficience intellectuelle (6 ans). En revanche, si le QI est de 100, alors ce niveau en mathématique est discordant eu égard à l'efficience (10 ans). C'est une première approximation. Le WISC-IV détermine aussi la répartition des forces et faiblesses cognitives et des différentes capacités verbales et non-verbales. Son épreuve d'arithmétique, où l'enfant doit résoudre des problèmes énoncés oralement (« 4 oiseaux sont sur une branche, 3 se posent, 2 autres s'envolent, combien en reste-t-il ? »), est bien conçue. Mais elle n'implique pas que les compétences de calcul : la compréhension verbale et surtout l'attention ou la mémoire de travail sont également engagées. Dès lors un échec requiert des investigations dans ces directions, et des examens orthophonique et psychomoteur sont nécessaires. De même l'association d'un déficit d'arithmétique et de difficultés visuo-spatiales réclame d'autres explorations, car on suspecte une *dyscalculie spatiale* dans un contexte d'incapacité non-verbale [3].

Ensuite il n'est pas possible de se dispenser d'un test exact des capacités en mathématique. Des batteries scolaires font le bilan académique de l'élève par rapport aux normes attendues à son âge et de la classe. Mais ces approches descriptives ne précisent pas les raisons d'un éventuel retard et leur intérêt diagnostique est limité. Des méthodes plus spécialisées s'emploient à déterminer à la fois le niveau de développement, la façon dont l'enfant procède et le type d'obstacle qu'il rencontre. En France on dispose de trois procédés : UDN-II, Tedi-Maths et Zareki-R.

L'UDN-II, utilisée entre 4 et 12 ans, est une refonte [61] d'un abord qualitatif se réclamant des idées de Piaget (1941), qui ont encore quelques défenseurs. Mais on reproche à l'UDN d'être biaisée par des facteurs verbaux, ses faiblesses métrologiques, un manque de validité et de sensibilité, et de ne pas évaluer réellement les compétences mathématiques [10, 21]. Les Tedi-Maths [56] et Zareki-R [64] sont des méthodes solides, prometteuses, davantage inspirées de la neuropsychologie développementale, adaptées aux enfants de l'école primaire et à la question.

BASES NEURO-ANATOMIQUES DES ACTIVITÉS NUMÉRIQUES

Les études récentes en imagerie fonctionnelle permettent de rejeter l'ancienne idée – héritée de la « la bosse des maths » – d'une région cérébrale unique impliquée dans les aptitudes mathématiques. Le modèle théorique du « triple code » proposé par Dehaene et Cohen [11] fournit un cadre nécessaire à l'étude des corrélations anatomocliniques.

Les études en imagerie fonctionnelle montrent que les formats de représentation du modèle du « triple code » sont sous-tendus par trois systèmes cérébraux distincts mais interconnectés : les régions bipariétales pour le code analogique, les aires du langage de l'hémisphère gauche pour le code verbal et les régions occipito-temporales bilatérales pour le code visuel.

Lors de la réalisation d'une opération simple, comme une soustraction ou une multiplication à un chiffre, un réseau intégrant les régions pariétale, préfrontale et cingulaire est systématiquement impliqué chez le sujet sain [13]. Plusieurs études [18, 38, 46, 53] soulignent, dans des activités de calcul, la contribution active d'une région du cortex pariétal des deux hémisphères : le sillon horizontal intra-pariétal. Il serait le support d'une représentation amodale et sémantique du nombre, indépendante du code verbal. Dans le lobe pariétal gauche, le gyrus angulaire est également engagé dans le calcul mais à la différence du sillon intra-pariétal il est dépendant du code verbal et il est impliqué dans la récupération mnésique des faits arithmétiques [14]. Les calculs plus complexes ou la résolution de problèmes font intervenir différents composants de la mémoire de travail et des mécanismes de planification et de contrôle qui incombent aux aires préfrontales.

ÉTIOLOGIES

Plusieurs hypothèses étiologiques sont proposées dans les dyscalculies. Ces hypothèses ne sont pas incompatibles, car elles envisagent différents niveaux d'explication, cognitif et neurobiologique.

Sur le *plan cognitif*, deux théories opposent ceux qui voient dans la dyscalculie un trouble secondaire à un déficit cognitif plus général, et ceux qui pensent qu'elle est la conséquence directe de l'atteinte des processus élémentaires du calcul.

Parmi les tenants d'un déficit cognitif général, non numérique, certains font jouer un rôle essentiel à la mémoire de travail. L'importance des contraintes mnésiques dans la capacité à réaliser correctement des calculs pousse les chercheurs à émettre l'hypothèse d'un déficit de mémoire de travail chez les enfants dyscalculiques. Cette déficience n'est toutefois pas spécifique de la dyscalculie puisqu'elle est fréquemment retrouvée aussi dans la dyslexie. Les études récentes, en comparant des enfants témoins à des enfants présentant soit un trouble isolé (dyscalculie ou dyslexie) soit des troubles associés (dyscalculie + dyslexie), ont montré que les difficultés mnésiques (mémoire de travail : empan de chiffres à rebours) sont certes plus importantes dans le groupe des troubles associés [20, 42], mais elles existent aussi chez les sujets dyscalculiques sans difficultés de lecture. La faiblesse de la mémoire de travail entrave les procédures de comptage,

favorisant les erreurs et les oublis avec des difficultés particulières pour la mémorisation des faits arithmétiques [60]. Dès 6 ans les capacités de mémoire de travail et de comptage sont de bon pronostic pour les compétences en calcul de la fin du CP, alors que les performances phonologiques prédisent davantage la lecture que l'arithmétique [45]. Et chez les dyscalculiques la mémoire phonologique est beaucoup moins déficitaire que la mémoire des chiffres [33].

D'autres auteurs envisagent la dyscalculie comme la conséquence d'un déficit général, mais d'ordre visuo-spatial. D'après Rourke [47], la déficience visuo-spatiale est associée aux difficultés mathématiques dans le dysfonctionnement de l'hémisphère droit. Selon Von Aster [62] le défaut visuo-spatial peut pénaliser la représentation analogique et avoir un retentissement sur l'ensemble des activités numériques. Pour Jordan et coll. [24, 25], la mauvaise représentation spatiale des nombres explique les difficultés d'apprentissage des faits numériques.

Au *niveau neurobiologique*, certains auteurs, comme Butterworth [6], s'appuient sur les travaux suggérant l'existence de compétences innées qui permettent très tôt aux enfants de reconnaître des quantités et de manipuler des numérosités, pour avancer l'idée du dysfonctionnement développemental d'un module, contenant des circuits neuronaux impliqués spécifiquement dans ces capacités. L'origine de ce trouble neurodéveloppemental intéressant notamment les régions pariétales pourrait être en partie congénitale.

Une atteinte des lobes pariétaux, surtout de l'hémisphère gauche, affecterait à la fois la représentation des doigts – source de l'organisation précise des nombres lors des activités de comptage – et l'estimation approximative des quantités permettant les évaluations et les comparaisons. Marinthe et coll. [32] ont mis en évidence le rôle prédictif des gnosies digitales pour les futures compétences numériques des enfants. D'après leur étude, les performances au test de gnosies digitales des enfants de 5 ans sont en effet prédictives des capacités en mathématiques relevées 3 ans plus tard. Ces travaux valorisent l'hypothèse défendue par Butterworth [5, 7] d'un lien développemental entre agnosie digitale et difficultés d'apprentissage en mathématiques. Une expérience récente, par impulsions magnétiques transcraniennes (rTMS) dirigées vers le gyrus angulaire gauche, a d'ailleurs confirmé le rapport entre les activités digitales et l'arithmétique, chez des adultes doués qui ne comptent plus depuis longtemps sur leurs doigts [49].

L'hypothèse du dysfonctionnement pariétal est renforcée par les rares études réalisées en imagerie fonctionnelle chez les enfants dyscalculiques. Isaacs et coll. [23] retrouvent en IRM avec étude volumétrique (VBM) une réduction du volume de substance grise dans la région pariétale gauche chez des adolescents, anciens prématurés de QI normal, qui ont un déficit mathématique. Dans le syndrome de Turner, le profil neuropsychologique est marqué par la présence d'une dyscalculie associée à des difficultés visuo-spatiales. Comparant 14 sujets présentant un syndrome de Turner à 14 sujets contrôles, Molko et coll. [36] retrouvent une réduction du volume de la substance grise du sillon intra-pariétal droit lors de l'IRM morphologique (VBM) et une réduction d'activité cérébrale dans cette même région lors d'une tâche de calcul. Le rôle exact de chaque hémisphère reste à préciser par des études complémentaires.

Le syndrome de Gerstmann, décrit initialement chez l'adulte présentant une lésion du cortex pariétal gauche, associait quatre symptômes : acalculie, agnosie digitale, indistinction droite-gauche, et agraphie. La survenue d'un syndrome de Gerstmann développemental a rarement été rapportée [28, 55] et l'hypothèse d'un dysfonctionnement des régions biparietales est suggérée [34].

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Les arguments en faveur des facteurs génétiques dans l'origine des dyscalculies développementales sont nombreux. Ils proviennent d'abord des corrélations familiales, qui établissent une fréquence très élevée d'antécédents de dyscalculie dans les familles d'enfants présentant une dyscalculie isolée, ensuite de la comparaison des paires de jumeaux, et enfin d'éléments acquis sur les maladies génétiques. Shalev et coll. [53] ont recherché un déficit en mathématique chez les parents et la fratrie d'enfants dyscalculiques, et retrouvé la déficience chez plus de la moitié d'entre eux, c'est-à-dire 7 à 10 fois plus que dans la population générale. Alarcon et coll. [1], comparant des jumeaux monozygotes et dizygotes, relèvent un taux de concordance plus élevé entre les MZ qu'entre les DZ (58 p. 100 versus 39 p. 100, et 85 p. 100 versus 46 p. 100 pour la dyscalculie sans trouble de lecture). L'héritabilité (H2, la proportion de la variance phénotypique relevant des facteurs génétiques) des compétences en mathématiques est estimée à 50 p. 100 (jusqu'à 66 p. 100 selon Geary [19]). Les déficiences en calcul corrélatives de certaines pathologies chromosomiques et génétiques, tels les syndromes de Turner [4, 37, 48, 59], de Prader-Willi [50], de Williams [44], ou encore le syndrome vélo-cardio-facial [15], sont des arguments supplémentaires pour ces troubles qui paraissent congénitaux.

ÉVOLUTION ET PRISE EN CHARGE

Les trop rares études longitudinales concernant la dyscalculie développementale sont en faveur du caractère persistant du trouble (dans 47 p. 100 des cas sur 3 ans, pour Shalev et coll. [52]), surtout si la dyscalculie est associée à une dyslexie ou si le QI est limité. La dyscalculie liée à un défaut de récupération mnésique des faits arithmétiques est réputée résistante et plus durable [19].

Concernant les prises en charge, seules ont été réalisées des enquêtes [31, 35], rares, évaluant les interventions en milieu scolaire, avec instructions programmées et entraînement pédagogique adapté des activités numériques. Elles ont montré une efficacité modeste – la métaanalyse de Kunsch et coll. [27] trouve un gain moyen de 0,47 DS – et qui doit être confirmée dans la durée. Et les approches spécialisées restent encore à évaluer sérieusement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alarcon, M, DeFries, JC, Light JG, Pennington BF. A twin study of mathematics disability. J Learn Disabil, 1997, *30* : 617-623.
2. Badian NA. Dyscalculia and nonverbal disorders of learning. *In* : HR Myklebust. Progress in learning disabilities. New York, Stratton, 1983, vol 5 : 235-264.

3. Bénesteau J. Déficits neuro-développementaux de l'hémisphère droit et troubles des communications non-verbales. Entretiens de Bichat (Psychomotricité), Expansion scientifique française, 2007.
4. Bruandet M, Molko N, Cohen L, Dehaene S. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. Neuropsychologia, 2004, *42 (3)* : 288-298.
5. Butterworth B. The mathematical brain. London, McMillan, 1999.
6. Butterworth B. Developmental dyscalculia. *In* : JID Campbell. Handbook of mathematical cognition. New-York, Psychology Press, 2005 : 455-468.
7. Butterworth B. The development of arithmetical abilities. J Child Psychol Psychiatry, 2005, *46* : 3-18.
8. CIM-10. Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V (F) : Troubles mentaux et troubles du comportement. Paris, Masson, 1993.
9. Cirino PT, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L et al. Cognitive arithmetic differences in learning difficulty groups and the role of behavioral inattention. Learn Disabil Res Pract, 2007, *22 (1)* : 25-35.
10. Dehaene S. La bosse des maths. Paris, Odile Jacob, 1997.
11. Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing. Mathematical Cognition, 1995, *1* : 83-120.
12. Dehaene S, Cohen L. Cerebral pathways for calculation : double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic. Cortex, 1997, *33* : 219-250.
13. Dehaene S, Molko N, Cohen L, Wilson AJ. Arithmetic and the brain. Curr Op Neurobiol, 2004, *14* : 218-224.
14. Delazer M, Domahs F, Bartha L et al. Learning complex arithmetic – an fMRI study. Brain Res Cognition Brain Research, 2003, *18* : 76-88.
15. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K et al. Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. Neuropsychologia, 2007, *45* : 885-895.
16. Desoete A, Roeyers H, De Clercq A. Children with mathematics learning disabilities in belgium. J Learn Disabil, 2004, *37* : 50-61.
17. DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. American Psychiatric Association (1994). Paris, Masson, 1996.
18. Eger E, Sterzer P, Russ MO et al. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. Neuron, 2003, *37* : 719-725.
19. Geary DC. Mathematical disabilities : cognitive, neuropsychological and genetic components. Psychological Bulletin, 1993, Vol. 114, N° 2 : 345-362.
20. Geary DC, Hoard MK, Hamson CO. Numerical and arithmetical cognition : patterns of functions and deficits in children at risk for a mathematical disability. J Exp Child Psychology, 1999, *74* : 213-239.
21. Grégoire J. Évaluer les troubles cognitifs au moyen des épreuves piagétiennes ? Analyse de quelques problèmes méthodologiques. Arch Psychol, 1992, *60* : 177-204.
22. Gross-Tsur V, Manor O, Shalev RS. Developmental dyscalculia : prevalence and demographic features. Develop Med Child Neurol, 1996, *38* : 25-33.
23. Isaacs EB, Edmonds CJ, Lucas A, Gadian DG. Calculation difficulties in children of very low birthweight : a neural correlate. Brain, 2001, *124* : 1701-1707.
24. Jordan NC, Hanish LB, Kaplan D. Arithmetic fact mastery in young children : a longitudinal investigation. J Exp Child Psychology, 2003, *85* : 103-119.
25. Jordan NC, Hanish LB, Kaplan D. A longitudinal study of mathematical competencies in children with specific mathematics difficulties versus children with comorbid mathematics and reading difficulties. Child Develop, 2003, *74* : 834-850.
26. Kosc L. Developmental dyscalculia. J Learn Disabil, 1974, *7* : 165-177.
27. Kunsch CA, Jitendra AK, Sood S. The effects of peer-mediated instruction in mathematics for students with learning problems : a research synthesis. Learn Disabil Res Pract, 2007, *22 (1)* : 1-12.
28. Lareng-Armitage J, Bénesteau J. Le syndrome développemental de Gerstmann : une question d'actualité ? Entretiens de Bichat (Psychomotricité), Expansion scientifique française, 2005 : 154-161.
29. Lewis C, Hitch GJ, Walker P. The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- and 10-year-old boys and girls. J Child Psychol Psychiatry, 1994, *35 (2)* : 283-292.
30. Lindsay RL, Tomazic T, Levine MD, Accardo PJ. Impact of attentional dysfunction in dyscalculia. Develop Med Child Neurology, 1999, *41* : 639-642.
31. Maccini P, Mulcahy CA, Wilson MG. A follow-up of mathematics interventions for secondary students with learning disabilities. Learn Disabil Res Pract, 2007, *22 (1)* : 58-74.
32. Marinthe C, Fayol M, Barrouillet P. Gnosies digitales et développement des performances arithmétiques. *In* : A Van Hout, C Meljac. Troubles du calcul et dyscalculies chez l'enfant. Paris, Masson, 2001 : 239-254.
33. McLean JF, Hitch GJ. Working memory impairments in children with specific arithmetic learning difficulties. J Exp Child Psychology, 1999, *74* : 240-260.
34. Miller CJ, Hynd GW. What ever happened to developmental Gerstmann's syndrome ? Links to other pediatric, genetic, and neurodevelopmental syndromes. J Child Neurology, 2003, *19* : 282-289.
35. Miller SP, Hudson PJ. Using evidence-based practices to build mathematics competence related to conceptual, procedural, and declarative knowledge. Learn Disabil Res Pract, 2007, *22 (1)* : 47-57.
36. Molko N, Cachia A, Rivière D et al. Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. Neuron, 2003, *40* : 847-858.
37. Murphy MM, Mazzocco MMM, Gerner G, Henry AE. Mathemathics learning disability in girls with Turner syndrome. Brain Cognition, 2006, *61* : 195-210.
38. Naccache L, Dehaene S. The priming method : imaging unconscious repetition priming reveals an abstract representation of number in the parietal lobe. Cerebral Cortex, 2001, *11* : 966-974.
39. Nicolson RI, Fawcett AJ. Procedural learning difficulties : reuniting the developmental disorders ? Trends Neurosci, 2007, *30* : 135-141.
40. Noël MP. La dyscalculie développementale. Un état de la question. *In* : M Pesenti, X Seron. Neuropsychologie des troubles du calcul et du traitement des nombres. Marseille, Solal, 2000 : 59-84.
41. Noël MP. Le transcodage chez l'enfant. *In* : A Van Hout, C Meljac. Les dyscalculies. Paris, Masson, 2001 : 109-117.
42. Noël MP. Rôle de la mémoire de travail dans l'apprentissage du calcul. *In* : A Van Hout, C Meljac. Les dyscalculies. Paris, Masson, 2001 : 171-178.
43. O'Hare AE, Brown JK, Aitken K. Dyscalculia in children. Develop Med Child Neurology, 1991, *33* : 356-361.
44. O'Hearn K, Landau B. Mathematical skill in individuals with Williams syndrome : evidence from a stantardised mathematics battery. Brain Cognition, 2007, *64* : 238-244.
45. Passolunghi MC, Vercelloni B, Schadee H. The precursors of mathematics learning : Working memory, phonological ability and numerical competence. Cognitive Development, 2007, *22* : 165-184.
46. Pinel P, Dehaene S, Riviere D, Le Bihan D. Modulation of parietal activation by semantic distance in number comparison task. Neuroimage, 2001, *14* : 1013-1026.
47. Rourke BP. Arithmetic disabilities, specific and otherwise : A neuropsychological perspective. J Learn Disabil, 1993, *26 (4)* : 214-226.
48. Rovet J, Szekely C, Hockenberry MN. Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner Syndome. J Clin Exp Neuropsychol, 1994, *16* : 820-839.
49. Rusconi E, Walsh V, Butterworth B. Dexterity with numbers : rTMS over left angular gyrus disrupts finger gnosis and number processing. Neuropsychologia, 2005, *43* : 1609-1624.
50. Semenza C, Pignatti R, Bertella L et al. Genetics and mathematics : Evidence from Prader-Willi syndrome. Neuropsychologia, 2008, *46* : 206-212.
51. Shalev RS, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia. Pediatr Neurol, 2001, *24* : 337-342.

52. Shalev RS, Manor O, Awerbach J, Gross-Tsur V. Persistence of developmental dyscalculia : what counts ? Results from a 3-year prospective follow-up study. J Pediatr, 1998, *133* : 358-362.
53. Shalev RS, Manor O, Kerem B et al. Developmental dyscalculia is a familial learning disability. J Learn Disabil, 2001, *34* : 59-65.
54. Simon O, Mangin JF, Cohen L et al. Topographical layout of hand, eye, calculation and language related areas in the human parietal lobe. Neuron, 2002, *33* : 475-487.
55. Suresh PA, Sebastian S. Developmental Gerstmann syndrome : a distinct clinical entity of learning disabilities. Pediatr Neurol, 2000, *22* : 267-278.
56. Tedi-Maths. Test diagnostique des compétences de base en mathématiques. (Van Nieuwenhoven, Grégoire & Noël) Paris, ECPA, 2001.
57. Temple CM. Developmental dyscalculia. *In* : SJ Segalowitz, I Rapin, F Boller, J Grafman. Handbook of neuropsychology, Vol 7. Child Neuropsychology. Elsevier, 1992 : 211-222.
58. Temple CM. Developmental cognitive Neuropsychology. Erlbaum, Taylor & Francis, 1997.
59. Temple CM, Marriott AJ. Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome : A cognitive neuropsychological analysis. Develop Neuropsychol, 1998, *14* : 47-67.
60. Thevenot C, Barrouillet P, Fayol M. Algorithmic solution of arithmetic problems and operand-answer associations in long term memory. Quat J Exp Psychol, 2001, *54* : 599-611.
61. UDN-II. Construction et utilisation du nombre. (Meljac & Lemmel) Paris, ECPA, 1999.
62. Von Aster M. Developmental cognitive neuropsychology of number processing and calculations : Varieties of developmental dyscalculia. European Journal Child & Adolescent Psychiatry, 2000, 9, 1141-1147.
63. WISC-IV. Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants, 4e éd. Paris, ECPA, 2005.
64. Zareki-R. Batterie pour l'évaluation du traitement des nombres et du calcul chez l'enfant. (M Von Aster, adaptation Dellatolas). Paris, ECPA, 2006.

DYSPRAXIES ET TROUBLES D'ACQUISITION DE LA COORDINATION

P. BERQUIN

Les dyspraxies constituent un ensemble hétérogène de troubles de la motricité et de la coordination associés ou non à des difficultés perceptivo-motrices. Contrairement à l'apraxie qui traduit la perte de fonctions praxiques survenant à la suite le plus souvent d'un accident neurologique aigu tel qu'un accident vasculaire cérébral, les dyspraxies correspondent à un défaut de mise en place des praxies au cours du développement qui va toucher l'apprentissage des gestes et les apprentissages scolaires.

Les fonctions praxiques se réfèrent à la coordination volontaire des mouvements orientés vers un but. Les gestes sont la résultante d'un apprentissage qui va progressivement conduire à leur automatisation, mais l'intention reste consciente et dirigée. Le geste suppose au préalable une programmation puis des rétroactions kinesthésiques, proprioceptives et vestibulaires qui en permanence informent sur la position des membres dans l'espace et par rapport à l'objet, la vitesse d'exécution, le tonus afin de permettre des ajustements fins du mouvement et du contrôle postural. Les praxies sont nécessairement associées à d'autres fonctions, telles les fonctions sensori-motrices et certaines fonctions exécutives comme la planification et l'anticipation du geste.

Par ailleurs, plus les gestes de la vie quotidienne sont automatisés au fur et à mesure des apprentissages, plus le coût attentionnel diminue alors que la vitesse de réalisation et la précision augmentent. Le geste devient ainsi précis et harmonieux. L'exemple du maniement des baguettes chinoises est à ce titre démonstratif.

DÉFINITION, NOSOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La notion de dyspraxie renvoie à des troubles de la motricité fine, de la coordination entraînant un trouble électif du geste (et notamment des gestes appris) et survenant au cours du développement en l'absence de troubles neuromoteurs ou neuromusculaires, de déficits sensoriels et qui ne s'intègrent pas dans un retard global des acquisitions, une déficience mentale ou un trouble envahissant du développement. Ces difficultés motrices sont fréquemment associées à des troubles touchant la perception visuelle de l'espace à l'origine de troubles visuo-spatiaux et visuo-constructifs pour lesquels le terme de dyspraxie visuo-spatiale est souvent utilisé. Les troubles dyspraxiques constituent en fait un ensemble disparate de troubles perceptivo-moteurs et sont considérés, en raison des conséquences sur les apprentissages scolaires, comme des troubles spécifiques des apprentissages moins connus cependant que les troubles spécifiques verbaux tels que la dyslexie ou la dysphasie [13].

Le terme « dyspraxie » n'est pratiquement plus utilisé dans la littérature international il a été remplacé par la notion de trouble d'acquisition de la coordination (TAC), traduction de *developmental coordination disorder* défini dans la classification américaine DSM-IV [3] comme une altération dans le développement de la coordination motrice non consécutive à une pathologie neurologique (paralysie cérébrale, maladie neurologique ou neuromusculaire, déficience mentale) retentissant dans les activités de la vie quotidienne ou les performances scolaires. Les notions de dyspraxie et de TAC ne se superposent pas cependant complètement. Le TAC recouvre la notion de « dyspraxie de développement », sous-groupe qui associe aux difficultés de coordination motrice d'autres troubles des praxies complexes notamment gestuelles et visuo-constructives mais qui n'intègre pas les troubles visuo-spatiaux et visuo-constructif. Dans la Classification internationale des maladies (CIM-10) le trouble spécifique du développement moteur (F82) est défini comme une altération sévère du développement de la coordination motrice non imputable à un retard mental global ou à une affection neurologique et inclut les notions de TAC et de dyspraxie de développement [9].

Les troubles praxiques associés à un trouble moteur primaire observés chez les enfants cérébro-lésés sont exclus de ces deux classifications. Ils ont fait l'objet de nombreux travaux, notamment en France par Michèle Mazeau, et sont dénommés par certains « dyspraxies symptomatiques » [18].

La prévalence du TAC est estimée entre 5 à 6 p. 100 des enfants d'âge scolaire (5 à 11 ans) dans le DSM-IV ; nombre d'entre eux continuent à avoir des habiletés motrices et gestuelles médiocres ou des difficultés, à l'adolescence et à l'âge adulte. L'incidence est plus importante chez les garçons, selon les études le sex-ratio varie de 2/1 à 7/1 [5, 24]. Cette prédominance masculine n'est pas spécifique puisqu'on la retrouve dans la plupart des troubles développementaux tels que la dyslexie ou le TDAH.

La prévalence de la dyspraxie parmi les enfants cérébro-lésés est plus difficile à établir. Plusieurs études cependant (dont la cohorte EPIPAGE en France) ont souligné la fréquence (de l'ordre de 20 à 40 p. 100) des troubles cognitifs observés chez les anciens grands prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée. Parmi ceux-ci, les troubles non verbaux sont les plus fréquents et notamment les troubles praxiques et perceptivo-moteurs, les troubles neuro-visuels ainsi que les déficits attentionnels [8].

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

Les enfants dyspraxiques sont maladroits et présentent des difficultés dans la réalisation et l'arrangement de gestes complexes dans l'espace. Les différentes étapes du développement moteur initial dans les premiers mois de vie sont le plus souvent normales, même si parfois l'acquisition de la marche est un peu tardive. Les manifestations cliniques apparaissent et évoluent en fonction de l'âge. Dans la petite enfance les troubles de la motricité globale sont au premier plan. Ce sont des enfants qui tombent souvent, trébuchent et se cognent, renversent les objets ou les laissent échapper. Puis le trouble du développement de la motricité fine et de l'acquisition de gestes qui requièrent coordination et habileté apparaît de plus en plus nettement. Les enfants dyspraxiques présentent des difficultés dans les activités quotidiennes requérant un apprentissage du geste telles que boutonner une veste, lacer, utiliser des couverts, se brosser les dents, lancer ou attraper une balle. Ils sont également malhabiles dans les activités sportives, l'équilibre (notamment monopodal), le saut. Les difficultés graphiques sont souvent repérées dès le début de la scolarisation lors de la réalisation de dessins, de figures géométriques, de coloriages, et retentissent sur l'écriture. Au cours des apprentissages scolaires, ce sont d'abord la dysgraphie (Figure 23-6) et les difficultés d'apprentissage de la lecture (parfois prises à tort pour une dyslexie) qui sont repérées avant les difficultés en géométrie, les opérations logico-mathématiques et la lenteur.

Le diagnostic est clinique et repose sur la mise en évidence d'un déficit de la coordination motrice et des praxies gestuelles et de l'habillage, d'une lenteur de réalisation associée ou non à des troubles visuo-spatiaux, visuo-constructifs. Les troubles de la motricité fine et de la coordination peuvent être évalués en clinique par l'interrogatoire des parents, la lecture des productions écrites et graphiques de l'enfant, la répétition de gestes fins ou de figures que l'on peut faire reproduire avec les mains. La précision du geste est pauvre et malhabile même si dans certaines activités spécifiques qu'ils pratiquent régulièrement ils peuvent avoir acquis une excellente dextérité (instrument de musique, jeux vidéo) [1].

L'examen neurologique doit être interprété en fonction de l'âge de l'enfant. Il permet de rechercher des anomalies neurologiques mineures (*soft signs* des auteurs anglo-saxons) et notamment des troubles du maintien postural (par des épreuves de maintien ou de saut monopodal), une dysdiadococinésie (par des épreuves de mouvements alternatifs, l'épreuve «doigt-nez» et le pointage précis), des troubles des gnosies digitales, un déficit graphesthésique, une extinction sensitive lors des stimulations tactiles (Tableau 23-III). La recherche de discrets mouvements anormaux choréo-athétosiques ou de tremblements peut être réalisée à la station debout, bras et mains tendus. La coordination motrice

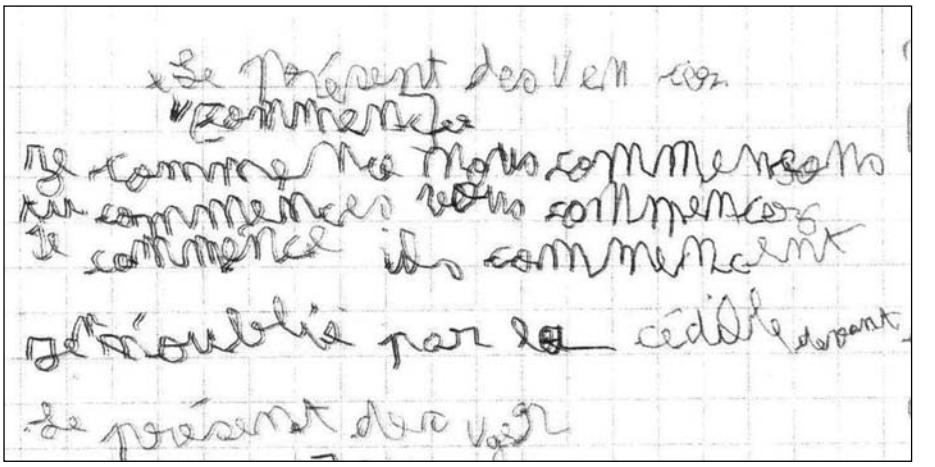


FIGURE 23-6. – Dysgraphie.

TABLEAU 23-III. – Protocole d'examen neurologique de Touwen [23].

Station assise puis debout (symétrie +++)
Observation de la marche spontanée, marche sur la pointe des pieds et sur les talons (possible dès 3 ans)
Station monopodale (durant quelques secondes à 5 ans, de façon durable à partir de 7 ans)
Saut sur un pied (5 ou 6 sauts à 4 ans, plus de 20 sauts à 8 ans)
Marche sur une ligne droite (à partir de 5 ans), avec les pieds en contact (à partir de 7 ans)
Recherche de mouvements anormaux, station debout bras tendus : tremblements, mouvements choréoathétosiques
Épreuves de coordination : toucher du doigt de l'examinateur (dès 3 ans), épreuve d'opposition successive du pouce aux autres doigts sur imitation (possible dès 5 ans, acquise à 6 ans)
Recherche de syncinésies (mouvements en miroir controlatéraux)
Épreuves de marionnettes (diadococinésie) acquises à 8 ans

fine peut être évaluée par les épreuves d'opposition du pouce aux autres doigts, par imitation de l'examinateur, qui sont normalement acquises à l'âge de 6 ans, et par les épreuves de reproduction de gestes tels que l'imitation de gestes de Bergès et Lézine ou l'épreuve de « mouvements de mains » du K-ABC. Les enfants dyspraxiques sont souvent peu ou mal latéralisés et la persistance tardive après l'âge de 7 ans de syncinésies est fréquente [4].

L'évaluation des troubles graphomoteurs peut se faire en clinique par l'observation de la qualité et de la rapidité de l'écriture. La recherche de troubles visuo-spatiaux et visuo-constructifs nécessite l'évaluation de la coordination oculo-manuelle et de la connaissance des différentes parties du corps (dénomination, représentation, localisation). Les capacités de perception visuo-spatiale peuvent également être évaluées par les capacités de l'enfant à faire des puzzles, des assemblages d'objets tels que les cubes.

Le recours à un bilan neuropsychologique et psychomoteur est utile, non seulement pour le diagnostic mais aussi pour préciser la nature des difficultés et le profil de l'enfant, les troubles associés éventuels afin d'optimiser les propositions thérapeutiques. Dans les bilans psychométriques réalisés par les neuropsychologues ou par les psychologues scolaires chez les enfants présentant des difficultés d'apprentissage, un certain nombre d'éléments peuvent être évocateurs d'une dyspraxie. Dans les résultats du WISC III, une dissociation entre le quotient verbal et le quotient performance au détriment de ce dernier est significative lorsque la différence est de plus de 15 points. Actuellement c'est le WISC IV qui est le plus souvent utilisé ; chez les enfants dyspraxiques on observe habituellement un affaiblissement des subtests de la composante perceptive et des vitesses de traitement de l'information. Enfin la batterie K-ABC, moins connue, peut mettre en évidence un affaiblissement des processus simultanés alors que les processus séquentiels sont préservés. Ces batteries globales doivent être complétées par des épreuves visuo-spatiales plus spécifiques telles que la reproduction de figures géométriques, dont la plus connue est la figure de Rey (Figure 23-7), les tests de la planche à cheville, d'orientation des lignes de Benton ou le test de précision visuo-motrice qui consiste avec un crayon à suivre une ligne

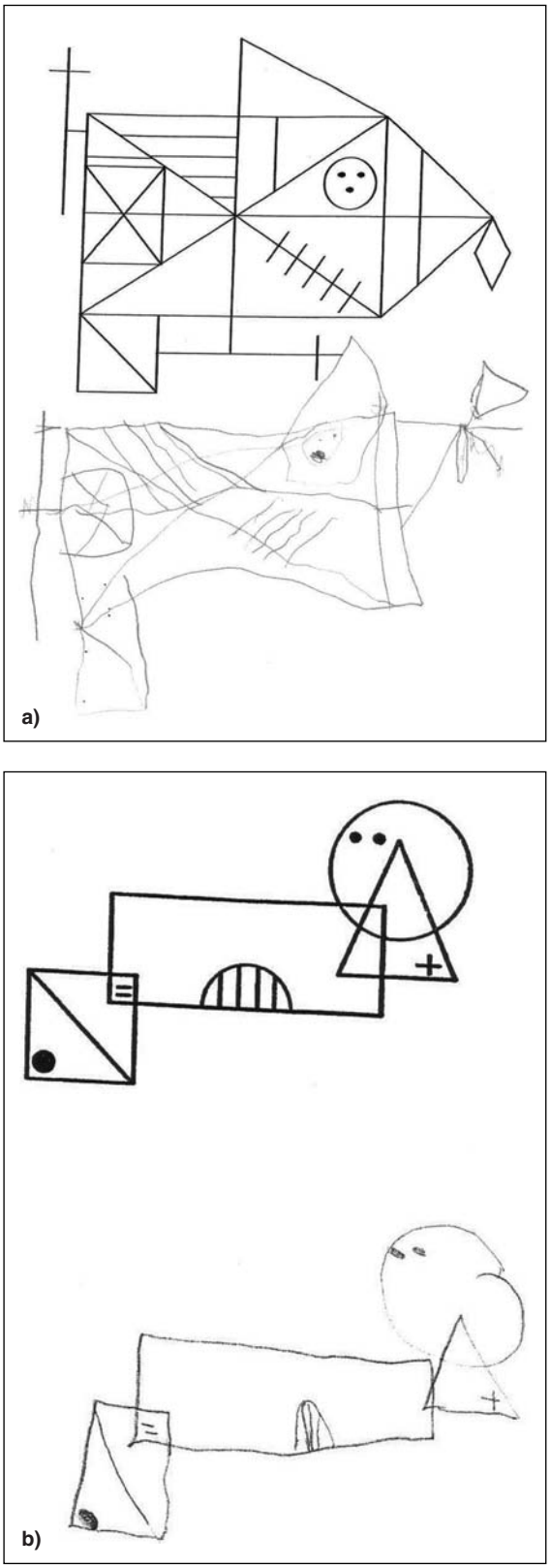


FIGURE 23-7. – **a)** Figure de Rey chez une fillette âgée de 9 ans et 9 mois. **b)** Figure de Rey simplifiée chez un garçon âgé de 8 ans et 11 mois.

sinueuse tracée. Des outils d'évaluation rapide des fonctions cognitives sont également à la disposition des cliniciens qui permettent de compléter l'examen clinique et de conforter l'orientation diagnostique. Il s'agit de la batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives (BREV) [6] et du BSEDS, outil de dépistage développé par le laboratoire Cognisciences et Apprentissages de l'IUFM de Grenoble destiné aux médecins scolaires.

FORMES CLINIQUES

Étant donné l'hétérogénéité clinique des dyspraxies et du TAC, les troubles pouvant être massifs ou discrets, prédominer sur l'aspect moteur ou perceptif, certains auteurs ont tenté de définir des sous-groupes en fonction des étiologies spécifiques. Des analyses factorielles ou en clusters ont été réalisées mais les résultats sont peu concluants et souvent discordants.

Michèle Mazeau a proposé une classification en cinq principaux types basée sur l'analyse sémiologique [18] :

1) la dyspraxie constructive visuo-spatiale comportant un trouble de l'assemblage et des difficultés d'analyse visuelle presque toujours associés à des troubles du regard ;

2) la dyspraxie constructive non visuo-spatiale dans laquelle le trouble de l'assemblage serait pur. Correspondant au syndrome de Gerstman quand il est, le plus souvent, associé à une agnosie digitale, une indistinction droite-gauche et une dyscalculie spatiale ;

3) la dyspraxie idéatoire dans laquelle le trouble prédominant concerne la manipulation des objets ou d'outils associée à une agnosie d'utilisation ;

4) la dyspraxie idéomotrice qui touche les gestes et les manipulations dans le « faire-semblant » en l'absence d'objet réel ;

5) la dyspraxie de l'habillage.

Gérard et Dugas, à partir des critères du DSM-III, ont décrit trois sous-types du TAC :

– dans le type I (36 p. 100 des cas) les troubles praxiques sont associés à des difficultés d'expression verbale suggérant un défaut d'installation des coordinations internes au stade sensori-moteur ;

– dans le type II (36 p. 100 des cas également) la marche et les acquisitions posturales sont préservées et les troubles praxiques ne touchent que les actes moteurs qui impliquent une projection dans l'espace entraînant des difficultés dans les actes de la vie quotidienne ou les activités sportives. Les praxies constructives sont altérées et les enfants présentent une dysgraphie ;

– dans le type III (23 p. 100 des cas) sont présents un déficit de l'attention et une impulsivité [12].

En fait les praxies motrices mettent en jeu également les fonctions exécutives, notamment pour planifier les gestes volontaires. Un déficit attentionnel et une distractibilité aux stimulus externes sont souvent rapportés chez les enfants dyspraxiques [14]. Un déficit des fonctions attentionnelles et exécutives a été mis en évidence lors de tâches expérimentales telles que go-no go (inhibition), tâche de conflit (*flanker*), ou de tâches mettant en jeu l'orientation endogène de l'attention visuo-spatiale [26]. Certains auteurs ont suggéré un déficit du couplage entre l'attention et l'intégration visuo-motrice. Les temps de réponse et le déficit de « précision » (*accuracy*) au cours d'une tâche pourraient résulter d'interférences entre les processus attentionnels et le système moteur [25].

Par ailleurs les comorbidités sont fréquentes. Dans les dyspraxies développementales, l'association à d'autres troubles spécifiques tels que la dyslexie-dysorthographie, la dyscalculie ou le trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité est fréquente, retrouvée dans plus de 60 p. 100 des cas, et peut faire méconnaître le diagnostic. La recherche de ces comorbidités est essentielle dans la démarche diagnostique en raison des implications sur la prise en charge rééducative, les aménagements pédagogiques et le pronostic [10]. Il peut s'agir également de troubles neurovisuels et de handicap sensitivomoteur chez les enfants présentant une dyspraxie « symptomatique », notamment chez les anciens grand prématurés ou les enfants souffrant d'une paralysie cérébrale [18]. Enfin le vécu des difficultés par l'enfant et sa famille retentit fréquemment sur les interactions familiales et sociales et le développement psychoaffectif, à l'origine parfois de troubles anxieux voire dépressifs [19].

ÉTIOLOGIES ET MODÈLES NEUROPSYCHOLOGIQUES

Les dyspraxies peuvent survenir chez des enfants cérébro-lésés et notamment chez ceux présentant une paralysie cérébrale séquellaire d'une souffrance anoxo-ischémique du nouveau-né à terme ou du prématuré. La dyspraxie est alors symptomatique et ne constitue qu'un des éléments du handicap moteur et cognitif de ces enfants. Les troubles visuo-spatiaux sont alors pratiquement constants. Les troubles praxiques peuvent aussi être prépondérants ou survenir en l'absence de déficit sensitivomoteur, notamment chez les enfants anciens prématurés. Le suivi systématique des enfants anciens prématurés nécessite donc une vigilance particulière, notamment dans l'évolution de la motricité fine, de la coordination et des capacités visuo-spatiales. La dyspraxie peut aussi être une des séquelles des traumatismes crâniens, des encéphalites ou des accidents vasculaires cérébraux. Plus rarement elle peut être observée dans des pathologies neurologiques génétiques telles que la neurofibromatose. Le TAC et la dyspraxie de développement sont des troubles spécifiques développementaux survenant en l'absence de lésion cérébrale, de pathologie neurologique ou génétique et dont on ignore l'étiologie.

Contrairement aux données dont on dispose chez l'adulte dans l'apraxie, il ne semble pas y avoir de site lésionnel clairement défini à l'origine de la dyspraxie. L'hémisphère droit et plus particulièrement les régions pariétales semblent être impliqués bien que des anomalies du corps calleux, du tronc cérébral, du thalamus ou encore du cervelet aient pu être mises en cause [16, 20, 27]. Les études récentes semblent mettre en avant des défauts de maturation de la substance blanche affectant en particulier les connexions inter- et intra-hémisphériques, mais aussi les connexions cortico-sous-corticales. Ces

atteintes perturberaient plus particulièrement la maturation fonctionnelle de fonctions cognitives classiquement dévolues à l'hémisphère droit du cerveau, en particulier celles impliquées dans le développement des compétences sociales, visuo-spatiales et attentionnelles [21, 22].

Différents modèles neuropsychologiques et neurobiologiques ont été développés :

– les *théories cognitives* basées sur des modèles hiérarchiques de l'apprentissage moteur impliquant aux différentes structures cérébrales, et notamment les régions pariétales. La réalisation d'une action nécessiterait différentes étapes successives : la perception, la sélection puis la programmation d'une réponse et son effection. Les difficultés à l'origine du TAC résideraient dans un mauvais traitement des informations perceptives kinesthésiques, visuelles ou intermodales ou dans un trouble de la programmation motrice (dont le rôle est de pré-organiser le mouvement) ou de l'exécution. Il en résulterait un déficit dans la modulation spatiale et temporelle des composantes motrices et des ajustements posturaux [7, 17] ;

– les *théories du sélectionnisme* se fondent sur la théorie de sélection des groupes neuronaux développés par Edelman [11]. Au cours du développement, les configurations neuromotrices les plus optimales seraient progressivement sélectionnées et les groupes neuronaux qui les sous-tendent se synchronisent grâce notamment aux messages afférents produits par l'expérience. Cette synchronisation renforce les liens synaptiques au sein de réseaux neuronaux et permet la sélection de patrons moteurs les plus adaptés [15] ;

– les *théories dynamiques* supposent l'existence de comportements adaptatifs et intelligents fonctionnant par couplage et automatisation du système sensoriel et moteur sans programme préformé ni contrôle. Elles sont basées sur les théories de l'auto-organisation et les systèmes dynamiques. L'émergence d'une fonction cognitive est sous-tendue par un processus dynamique : l'interaction dynamique de différentes aires corticales à un niveau global et à l'intérieur d'une aire à un niveau local. Le TAC serait lié à un trouble ou défaut de la synchronisation. La définition de patrons moteurs nécessite que les différentes composantes du mouvement soient synchronisées. Le *timing* et la synchronisation des mouvements pourraient être une propriété émergente de la dynamique et de l'interaction de multiples sous-systèmes corticaux et sous-corticaux, ou être sous-tendus par un rôle spécifique du cervelet qui a été souvent mis en avant pour expliquer le contrôle de l'automatisation et du *timing* du geste [2].

RÉÉDUCATION ET PRISE EN CHARGE

La prise en charge des enfants présentant une dyspraxie nécessite que soit d'abord évalué le retentissement du trouble dans la vie quotidienne, dans les apprentissages mais aussi le vécu par l'enfant et sa famille. Elle doit associer rééducation et aménagements pédagogiques. La rééducation peut être faite par un psychomotricien et/ou un ergothérapeute. Elle comprend la rééducation de la coordination motrice, des postures, de la maîtrise du geste et du contrôle moteur, de la graphomotricité, un travail sur l'orientation spatio-temporelle et les troubles visuo-constructifs, l'utilisation de matériels adaptés (crayons, compas, etc., parfois ordinateur) [1]. Les conséquences sur les apprentissages du langage écrit ou l'association d'une dyslexie doivent être prises en charge en orthophonie. Les adaptations pédagogiques sont nécessaires, il faut tenir compte notamment des difficultés graphomotrices et de la lenteur qui justifient en général l'octroi d'un tiers-temps supplémentaire en classe pour les évaluations et pour les examens. Les difficultés liées à la dyspraxie concernent notamment l'arithmétique et la géométrie, d'où la nécessité d'un travail en rééducation spécifique logico-mathématique qui peut être fait par un orthophoniste. Dans les apprentissages, l'aide du support verbal est essentiel pour pallier les problèmes visuo-spatiaux. Comme pour tous les troubles spécifiques des apprentissages, des recommandations adaptées à chaque enfant doivent être données aux parents et aux enseignants. Enfin, les troubles associés éventuels (déficit attentionnel, dyscalculie) doivent faire discuter un traitement spécifique. L'amélioration des troubles moteurs et de la coordination avec l'âge est la règle, les difficultés d'apprentissage passant au premier plan. Les conséquences psychologiques et le vécu souvent douloureux tant pour l'enfant que pour sa famille doivent être pris en compte, écoutés et conduire si besoin à une aide psychothérapique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albaret JM, Soppelsa R. Précis de rééducation de la motricité manuelle. Marseille, Solal, 1999.
2. Albaret JM, Zanone PG, de Castelnau P. Une approche dynamique du trouble d'acquisition de la coordination. Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant, 2000, *12* : 126-136.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Washington, DC, 1994.
4. Amiel-Tison C, Gosselin J. Démarche clinique en neurologie du développement. Paris, Masson, 2004.
5. Barnhart RC, Davenport MJ, Epps SB, Nordquist VM. Developmental coordination disorder. Phys Ther, 2003, *83* : 722-733.
6. Billard C, Ducot B, Pinton F et al. B.R.E.V. une batterie d'évaluation des fonctions cognitives : validation dans les troubles des apprentissages. Arch Ped, 2006, *13* : 23-31.
7. Cermark SA. Developmental dyspraxia. *In* : EA Roy. Neuropsychological studies of apraxia and related disorders. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1985 : 225-245.
8. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M et al. EPIPAGE study Group. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth : the EPIPAGE Study. Pediatrics, 2009, *123* : 1485-1492.
9. Dewey D. What is developmental dyspraxia ? Brain Cognition, 1995, *29* : 254-274.
10. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG, Wilson BN. Developmental coordination disorder : associated problems in attention, learning, and psychosocial adjustment. Hum Mov Sci, 2002, *21* : 905-918.
11. Edelman GM. Neural Darwinism : The theory of group neuronal selection. Oxford, Oxford University Press, 1989.
12. Gérard C, Dugas M. Dyspraxie de développement : proposition de typologie. À propos de 51 cas. Ann Réadapt Méd Phys, 1991, *34* : 325-332.
13. Gérard CL. Le concept de dyspraxie. *In* : CL Gérard, V Brun. Les dyspraxies de l'enfant. Paris, Masson, 2005.
14. Gillberg C, Kadesjo B. Attention-deficit/hyperactivity disorder and developmental coordination disorder. *In* : Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescent

and adults. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2000 : 393-406.
15. Hadders-Halgra M. The neuronal group selection theory : promising principles for understanding and treating developmental motor disorders. Dev Med Child Neurol, 2000, *41* : 381-391.
16. Ivry RB. Cerebellar involvement in clumsiness and other developmental disorders. Neural Plast, 2003, *10* : 141-153.
17. Larkin D, Hoare D. The movement approach : a window to understanding the clumsy child. *In* : JJ Summers. Approaches to the study of motor control and learning. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 2000 : 413-439.
18. Mazeau M. Déficits visuo-spatiaux et dyspraxies de l'enfant atteint de lésions cérébrales précoces. Paris, Masson, 1995.
19. Missruna C, Polatajko H. Developmental dyspraxia by any other name : are they just clumsy children ? Am J Occupation Ther, 1995, *49* : 619-627.
20. Peterson BS, Vohr B, Staib LH et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. JAMA, 2000, *284* : 1939-1947.
21. Querne L, Berquin P, Vernier-Hauvette MP et al. Dysfunction of the attentional brain network in children with developmental coordination disorder : a fMRI study. Brain Res, 2008, *1244* : 89-102.
22. Torrioli MG, Frisone MF, Bonvini L et al. Perceptual-motor, visual and cognitive ability in very low birthweight preschool children without neonatal ultrasound abnormalities. Brain Dev, 2000, *22* : 163-168.
23. Touwen BCL. Examination of the child with minor neurological dysfunction. Clinics in Developmental Medicine n° 71. Spastics international medical publications. London, William Heineman Medical, 1979.
24. Visser J. Developmental coordination disorder : a review of research on subtypes and comorbidities. Hum Mov Sci, 2003, *22* : 479-493.
25. Wilmut K, Brown JH, Wann JP. Attentional disengagement in children with developmental coordination disorder. Dev Med Chil Neurol, 2007, *39* : 736-745.
26. Wilson PH, Maruff P. Deficits in the endogenous control of covert visuospatial attention in children with developmental coordination disorder. Hum Mov Sci, 1999, *18* : 421-442.
27. Wilson PH, Maruff P, Lum J. Procedural learning in children with developmental coordination disorder. Hum Mov Sci, 2003, *22* : 515-526.

TROUBLES MNÉSIQUES

I. JAMBAQUÉ et C. PINABIAUX

La mémoire est la faculté qui permet d'apprendre, de conserver et de rappeler des informations. C'est une fonction essentielle dans notre vie quotidienne et dans nos activités cognitives. Elle peut se manifester sous de multiples facettes : le souvenir d'un visage, la reconnaissance d'un lieu, l'apprentissage d'une leçon. Chez l'enfant, la mémoire s'exprime dès le début de la vie par l'acquisition des premières habitudes sensorimotrices mais aussi de façon plus élaborée par la capacité de reconnaître le visage maternel dès les premiers jours de la vie. Toutefois le jeune enfant mémorise surtout de façon implicite et incidente et ce n'est que progressivement, en relation probable avec le développement du langage, qu'il va développer ses capacités de mémorisation et d'évocation.

La neuropsychologie cognitive envisage une conception multisystème de la mémoire de même que l'étude des troubles mnésiques peut permettre de différencier des capacités de mémoire à court terme ou à long terme ou des compétences distinctes en mémoire explicite et implicite. Chez l'enfant, l'étude de la mémoire s'est longtemps confondue avec celle d'intelligence et les troubles spécifiques de mémoire n'ont été documentés que de façon récente. Aujourd'hui, ce domaine suscite un intérêt clinique et théorique majeur et il est admis que les enfants peuvent présenter des troubles mnésiques même si le diagnostic reste difficile avant l'âge de 5 ans et que les plaintes mnésiques sont moins fréquentes qu'à l'âge adulte. En fait, il s'avère d'autant plus important de ne pas méconnaître l'existence possible de troubles de mémoire chez l'enfant que celui-ci ne développe que lentement sa connaissance de sa propre mémoire (métamémoire) et que son état de dépendance naturelle au milieu familial peut rendre moins évidentes les insuffisances de mémoire.

SYNDROME AMNÉSIQUE PERMANENT CHEZ L'ENFANT

De longue date, l'amnésie constitue chez l'adulte le pivot de la sémiologie des troubles de mémoire. Ce n'est qu'à partir des années 1980-1990 qu'un certain nombre de cas d'amnésies ont été décrits au cours du développement en rapport avec des craniopharyngiomes, des tumeurs du III^{e} ventricule, des encéphalites, des traumatismes crâniens ou une souffrance anoxique. Ces observations ont révélé qu'il était possible d'observer une amnésie antérograde globale et sévère avec une dissociation entre la mémoire à court terme et à long terme et ont amorcé l'exploration des différents sous systèmes de mémoire chez l'enfant. Toutefois, ces études restaient peu nombreuses et correspondaient à des atteintes relativement tardives du lobe temporal interne entre 8 et 10 ans [7, 23]. En 1997, Vargha-Khadem et coll. [38] ont été les premiers à décrire des cas d'amnésie développementale en rapport avec des lésions bihippocampiques précoces mais dont le diagnostic n'avait été réalisé que très tardivement.

Syndrome d'amnésie du développement

Vargha-Khadem et coll. [38] ont rapporté l'observation de trois patients examinés à distance de l'épisode hypoxique-ischémique à l'origine de leur pathologie (respectivement à 14 ans, 19 ans et 22 ans). Tous étaient exempts de troubles neurologiques majeurs et avaient suivi une scolarité en milieu ordinaire. Les évaluations neuropsychologiques mettaient en évidence un décalage entre le niveau de QI verbal normal ou subnormal et le quotient de mémoire verbale chuté à l'échelle de mémoire de Wechsler et par d'autres tests de mémoire épisodique. Parallèlement, les trois patients obtenaient des performances satisfaisantes dans des tâches de mémoire à court terme. En outre, les familles des patients rapportaient un oubli massif des événements de la vie quotidienne à plusieurs niveaux. Au niveau spatial, les patients n'étaient pas capables de retrouver leur chemin, oubliaient où ils

avaient rangé leurs affaires et où étaient placés les objets de la vie courante. De plus, les patients présentaient une désorientation temporelle importante et les rendez-vous, même réguliers, devaient leur être rappelés. Enfin, aucun patient n'était capable de faire un compte-rendu fiable des activités qu'il avait réalisées dans la journée, ou de se souvenir de conversations, de messages téléphoniques, etc. Ces oublis quotidiens constituaient un réel handicap pour les patients et étaient la source de contraintes importantes (surveillance continue). Ces assertions de la famille ont été confirmées par les résultats obtenus au test de mémoire comportementale du Rivermead (RBMT) permettant une mesure objective et écologique de la mémoire utilisée dans les activités de la vie quotidienne.

Depuis, Vargha-Khadem et coll. [10] ont affiné la description du syndrome d'amnésie développementale. Celui-ci représente une forme d'amnésie antérograde spécifique résultant d'une atteinte bilatérale du lobe temporal interne, concernant principalement l'hippocampe, et pouvant intervenir plus ou moins précocement, à partir de la naissance jusqu'à la puberté [29]. Une atrophie hippocampique substantielle, avec une perte de volume bilatérale comprise entre 20 et 30 p. 100, paraît nécessaire [13]. Au niveau comportemental, les patients souffrent de difficultés importantes lors de la mémorisation d'événements quotidiens, ce qui astreint l'entourage à une supervision permanente de leurs activités. En dehors de ce déficit mnésique spécifique, le niveau intellectuel, les connaissances factuelles et les compétences académiques (lecture, écriture, calcul, etc.) sont relativement préservés.

Dissociation mémoire épisodique/mémoire sémantique

L'étude des profils de performances présentés par les patients atteints d'amnésie développementale constitue une approche privilégiée pour la validation de modèles théoriques de la mémoire humaine. Il apparaît, en effet, que le syndrome d'amnésie développementale touche particulièrement la mémoire épisodique (événements de la vie quotidienne) en épargnant la composante sémantique de la mémoire (connaissances factuelles). Selon Tulving et Markowitsh [27], un substrat anatomo-fonctionnel sous-tend cette dissociation cognitive : l'hippocampe est nécessaire pour la mémorisation d'événements subjectifs (c'est-à-dire mémoire épisodique) mais pas pour l'acquisition de connaissances factuelles (c'est-à-dire mémoire sémantique) qui est prise en charge par les structures temporales internes avoisinantes (cortex entorhinal et périrhinal et gyrus parahippocampique).

La question qui se pose alors est de comprendre comment des enfants ayant souffert d'une lésion bihippocampique précoce ont pu acquérir les connaissances sémantiques leur permettant de maintenir un niveau scolaire adapté alors même que l'atteinte épisodique empêche l'apprentissage de faits nouveaux ? Une récente étude a démontré que le patient Jon, alors âgé de 25 ans, était capable d'apprendre certains faits nouveaux mais qu'il montrait une faible rétention entre chaque essai d'apprentissage et qu'il avait des difficultés pour déterminer la source des informations les moins répétées [11]. La répétition des informations jouerait donc un rôle essentiel dans la capacité d'acquisition de connaissances sémantiques, dans la vie quotidienne comme à l'école. Cette capacité à mémoriser des informations nouvellement acquises sur la base de la répétition a également été rapporté dès l'enfance, chez deux jeunes patients âgés de 7 ans et 9 ans 6 mois [20].

À noter qu'un autre type de dissociation entre composantes sémantique et épisodique de la mémoire peut parfois être observé. Temple et Richardson [26] ont ainsi décrit le cas de MM, présentant un déficit majeur en mémoire sémantique associé à une importante dyslexie de surface. Il existe chez MM un trouble de la mémoire épisodique qui se limite uniquement aux informations verbales et aux évènements autobiographiques, en épargnant la mémorisation d'informations visuo-spatiales. Ces observations vont dans le sens d'une indépendance relative des systèmes de mémoire et de l'existence d'une normalité résiduelle chez les patients avec amnésie du développement.

Dissociation rappel/reconnaissance

Baddeley, Vargha-Khadem et Mishkin [2] ont étudié les performances du patient Jon, alors âgé de 20 ans, au test *Doors and People*. Ce patient a manifesté des difficultés spécifiques au niveau du rappel différé d'informations verbales et visuelles tandis que les performances en reconnaissance immédiate et différée se sont avérées globalement intactes. Cette dissociation pourrait résulter d'une préservation des processus de familiarité qui sous-tendent en partie la reconnaissance mnésique. Cette interprétation est consistante avec le modèle hiérarchique de la mémoire humaine proposé par Tulving [27], qui postule une indépendance entre les processus de recollection (sentiment de reviviscence consciente associée à la composante épisodique) et de familiarité (associé à la composante sémantique). Par ailleurs, Jon ne se montre pas capable de déterminer la source des informations qu'il récupère en mémoire. Ainsi, les patients atteints d'amnésie développementale pourraient parvenir à rappeler des informations grâce à la répétition et sur la base d'un sentiment de familiarité caractéristique de la mémoire sémantique, sans qu'il leur soit possible de revivre l'expérience subjective de l'encodage par un processus de recollection propre à la mémoire épisodique [29].

ÉPILEPSIE, MÉMOIRE ET ASYMÉTRIE HÉMISPHÉRIQUE

Différentes études ont mis l'accent sur l'impact délétère de l'épilepsie sur le développement de la mémoire [15, 22] avec des perturbations de la mémoire visuelle chez les enfants avec épilepsie généralisée idiopathique et avec épilepsie partielle, des déficits mnésiques partiels verbaux ou non verbaux chez les enfants avec épilepsie temporale unilatérale, des difficultés d'apprentissage chez les enfants avec épilepsie frontale. Les difficultés mnésiques sont souvent relativement subtiles et transitoires, de même qu'elles peuvent surtout concerner les situations

de mémorisation. Toutefois, les épilepsies infantiles, en particulier du lobe temporal, sont également susceptibles de s'associer à un défaut de consolidation mnésique.

La chirurgie de l'épilepsie s'est développée progressivement avec de bons résultats au niveau du contrôle des crises et de l'évolution cognitive sur le plan de l'intégration scolaire et sociale [14]. Dans un premier temps, les études qui se sont intéressées à l'impact d'un traitement chirurgical de l'épilepsie temporale sur le fonctionnement mnésique durant l'enfance présentaient de nombreuses limitations méthodologiques (peu de sujets, groupes d'âge hétérogènes, pas de contrôle de la latéralité manuelle ou des variables médicales, évaluation restreinte de la mémoire) et ont rapporté des résultats contradictoires. Ainsi, certaines études n'ont montré aucune différence entre les enfants après résection droite ou gauche et aucune détérioration mnésique avant ou après chirurgie [18, 21, 30] tandis que d'autres études ont décrit une diminution postopératoire de la mémoire verbale suite à une résection unilatérale gauche [1].

La première grande étude de groupes [19] – qui évaluait 35 enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans, comparables sur le plan des variables médicales, avant et après résection temporale unilatérale – a rapporté une absence d'aggravation des troubles mnésiques et d'assez bonnes performances de leurs jeunes patients en situation de rappel de listes de mots. Les auteurs n'ont ainsi pas retrouvé d'influence de la spécialisation hémisphérique sur le pattern de performances verbales et non verbales. Cependant, ils ont souligné l'existence de déficits mnésiques spécifiques lors de la reconnaissance de mémoire de visages non familiers en cas de résection temporale droite. Ce dernier résultat avait déjà été rapporté par Beardsworth et Zaidel [5], qui avaient de plus mis en avant une amélioration de cette capacité en postopératoire. Par ailleurs, dans le cas d'une résection temporale gauche, une baisse de la mémoire verbale a été documentée observée trois mois après la chirurgie [12]. Ces troubles ménisques verbaux se sont révélés moins sévères que chez l'adulte et décrits comme réversibles puisqu'ils n'étaient plus retrouvés un an après chirurgie.

Plus récemment, Jambaqué et coll. [16] ont étudié les performances de 20 enfants droitiers âgés de 7 à 14 ans ayant subi une chirurgie de leur épilepsie temporale impliquant systématiquement une résection hippocampique. L'évaluation neuropsychologique comprenait des tâches de mémoire épisodique verbales et non verbales (batterie d'efficience mnésique de Signoret et figure de Rey), des épreuves de mémoire proches de la vie quotidienne (*Rivermead behavioral memory test*) et des mesures de la mémoire sémantique. En premier lieu, le contrôle des crises était associé à un effet positif sur les performances en mémoire sémantique verbale, évaluée par la capacité de dénomination d'images. En outre, les résultats des tests de mémoire épisodique n'allaient pas dans le sens d'une aggravation des problèmes de mémoire. Les résultats ont néanmoins indiqué une limitation des possibilités de réorganisation avec la persistance de déficits mnésiques dépendants de la nature du matériel, et ce de manière plus marquée en postopératoire : les enfants ayant subi une résection temporale droite étaient moins performants lors de la mémorisation de matériel visuo-spatial alors que les performances des enfants avec résection temporale gauche étaient plus faibles lors de la mémorisation de matériel verbal. Enfin, l'évaluation écologique effectuée grâce au RBMT, a mis en évidence des difficultés mnésiques notables dans les activités de la vie quotidienne (rappel d'un itinéraire ou d'un rendez-vous).

De même, l'analyse de la plainte mnésique en pré- et postopératoire réalisée à partir d'interviews d'enfants et d'adolescents [25] tend à suggérer que les difficultés mnésiques rencontrées dans la vie quotidienne peuvent être supérieures à celles qui sont objectivées par les tests standards de mémoire. Certains patients pourraient ainsi garder une gêne pour retenir des informations nouvelles ou des consignes, pour rappeler un matériel préalablement appris, et pour se souvenir d'événements personnels récents ou plus anciens. En fait, il semble exister une variabilité importante des performances individuelles mais le pronostic mnésique semble malgré tout beaucoup plus favorable chez l'enfant qu'à l'âge adulte.

TROUBLES DE LA MÉMOIRE DE TRAVAIL ET TROUBLES SPÉCIFIQUES D'APPRENTISSAGE CHEZ L'ENFANT

La mémoire de travail est un système de maintien, temporaire et limité, et de manipulation de l'information nécessaire pour réaliser des activités cognitives complexes. On considère classiquement que la mémoire de travail est structurée en trois composantes :

– un système de gestion et de contrôle des opérations de traitement, l'*administrateur central*, qui répartit les tâches, planifie les stratégies et alloue les ressources cognitives nécessaires à la réalisation d'une tâche cognitive ;

– deux sous-systèmes esclaves : la *boucle phonologique*, impliquée dans le stockage temporaire de l'information verbale grâce à un processus d'autorépétition, et le *calepin visuo-spatial*, chargé de la rétention temporaire de l'information visuelle et spatiale.

La mémoire de travail intervient ainsi dans des tâches cognitives très courantes de la vie quotidienne et de la vie scolaire. Par exemple, pour comprendre une phrase, une consigne ou un discours, il faut constamment réviser le contenu en mémoire de travail au fil du déroulement séquentiel des entrées verbales (énonciation orale ou lecture), tout en portant attention aux éléments pertinents qui permettront l'extraction de sens.

On admet aujourd'hui que les enfants présentant des troubles spécifiques d'apprentissage sont souvent concernés par une certaine limitation des capacités de mémoire de travail.

Dyslexie développementale

Elle est définie comme la survenue non attendue d'un déficit spécifique et durable de l'acquisition de la lecture

qui affecte la maîtrise des mécanismes d'identification du mot chez un enfant d'intelligence normale et en l'absence de déficit sensoriel, d'une pathologie psychiatrique ou neurologique avérée, de privation socioéducative, ou de carences psychoaffectives graves. La forme la plus fréquente de dyslexie (*dyslexie phonologique*) compromet le processus de conversion graphophonémique (ou voie d'assemblage) indispensable pour déchiffrer les mots. Les compétences phonologiques nécessaires sont très coûteuses en ressources cognitives. En effet, cela nécessite la conversion de chaque fragment graphémique, la mise en mémoire du résultat phonologique obtenu pour chaque fragment, puis leur assemblage, indispensable pour l'attribution de sens. Dans la dyslexie développementale, il existe un déficit en mémoire de travail qui concerne à la fois le maintien (boucle phonologique) et la manipulation (administrateur central) de l'information verbale [9]. Ces troubles de la mémoire de travail vont également se traduire par des difficultés lors de l'acquisition de mots nouveaux précis ou d'un vocabulaire d'une seconde langue [17].

Un trouble de la mémoire de travail peut en outre se traduire par des difficultés au niveau de la compréhension de textes, alors que la lecture de mots familiers isolés sera relativement préservée. Après un apprentissage laborieux, l'enfant lit de manière satisfaisante mais sans comprendre le sens de ce qui est écrit, l'échec de compréhension étant proportionnel à la longueur des phrases ou du texte.

Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)

La mémoire de travail est indissociable des fonctions attentionnelles et exécutives et sa perturbation aura des répercussions importantes dans ce domaine. Le THADA est un syndrome neurodéveloppemental qui concerne 3 à 5 p. 100 des enfants d'âge scolaire, qui touche préférentiellement les garçons et les anciens prématurés, et qui doit correspondre à des perturbations dans au moins deux lieux de vie différents (maison, école, activités extrascolaires). Le THADA associe d'une part un déficit des capacités d'attention responsable de difficultés de concentration et d'attention soutenue, d'une distractibilité et d'un manque de filtrage des informations ; et d'autre part, une hyperactivité motrice responsable d'une agitation permanente mais aussi d'une impulsivité, c'est-à-dire une immédiateté des besoins, un mauvais contrôle gestuel, un manque de respect des consignes et de planification de l'action. Selon Barkeley [3], un déficit en mémoire de travail entre en jeu dans l'apparition du syndrome d'hyperactivité-impulsivité. Ce déficit toucherait plus particulièrement la composante spatiale de la mémoire de travail [4, 8] ainsi que l'administrateur central, impliqué dans le traitement exécutif [24]. En effet, les études cliniques soulignent l'effet bénéfique d'un traitement médical du THADA par méthylphénidate sur les performances en mémoire de travail spatiale et sur la composante exécutive [6].

Ainsi, à travers l'étude de la dyslexie et du THADA, il apparaît que la mémoire de travail joue un rôle essentiel dans l'ensemble de l'activité mentale et des apprentissages. Elle permet en effet le décodage d'informations nouvelles, la construction de sens, et est impliquée dans le contrôle exécutif du comportement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams CBT, Beardsworth ED, Oxbury S et al. Temporal lobectomy in 44 children : Outcome and neuropsychological follow-up. J Epilepsy, 1990, *3* : 157-163.
2. Baddeley A, Vargha-Khadem F, Mishkin M. Preserved recognition in a case of developmental amnesia : Implications for the acquisition of semantic memory ? J Cog Neurosci, 2001, *13* : 357-369.
3. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions : Constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull 1997, *121* : 65-94.
4. Barnett R, Maruff P, Vance A et al. Abnormal executive function in attention deficit hyperactivity disorder : The effect of stimulant medication and age on spatial working memory. Psychol Med, 2001, *31* : 1107.
5. Beardsworth ED, Zaidel DW. Memory for faces in epileptic children before and after brain surgery. J Clin Exp Neuropsychol, 1994, *16* : 589-596.
6. Bedard AC, Martinussen R, Ickowicz A, Tannock A. Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr, 2004, *43* : 260.
7. Broman M, Rose AL, Hotson G, Casey CM. Severe anterograde amnesia with onset in childhood as a result of anoxic encephalopathy. Brain, 1997, *120* : 417-433.
8. Cornoldi C, Marzocchi GM, Belotti M et al. Working memory interference control deficits in children referred by teachers for ADHD symptoms. Child Neuropsychol, 2001, *7* : 230.
9. de Jong PF. Working memory deficits of reading disabled children. J Exp Child Psychol, 1998, *70* : 75-96.
10. Gadian DG, Vargha-Khadem F. Magnetic resonance and memory function in children with focal brain damage. Rev Neuropsychol, 2000, *10* : 405-416.
11. Gardiner JM, Brandt KR, Baddeley AD et al. Charting the acquisition of semantic knowledge in a case of developmental amnesia. Neuropsychologia, 2008, *46* : 2865-2868.
12. Gleissner U, Sassen R, Schramm J et al. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. Brain, 2005, *128* : 2822-2829.
13. Isaacs EB, Vargha-Khadem F, Watkins et al. Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. Proc Nat Acad Sci USA, 2003, *100* : 13060-13063.
14. Jambaqué I. Chirurgie de l'épilepsie : études neuropsychologiques chez l'enfant. Neurochirurgie, 2008, *54* : 245-252.
15. Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O et al. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. Neuropsychologia, 1993, *31* : 1321-1337.
16. Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M et al. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. Neuropsychologia, 2007, *45* : 2850-2862.
17. Kormos J, Sàfàr A. Phonological short-term memory, working memory and foreign language performance in intensive language learning. Biling Lang Cogn, 2008, *11* : 261-271.
18. Lendt M, Helmstaedter C, Elger EE. Pre and post-operative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 1999, *40* : 1543-1550.
19. Mabbott DJ, Smith ML. Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. Neuropsychologia, 2003, *41* : 995-1007.
20. Martins S, Guillery-Girard B, Jambaqué I et al. How children suffering severe amnesic syndrome acquire new concepts ? Neuropsychologia, 2006, *44* : 2792-2805.
21. Meyer FB, Marsh WR, Laws Jr ER, Sharbrough F. Temporal lobectomy in children with epilepsy. Neurosurgery, 1986, *64* : 371-376.
22. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S et al. Memory function in childhood epilepsy syndromes. J Paed Child Health, 2004, *40* : 20-27.

23. Ostergaard AL. Episodic, semantic and procedural memory in a case of amnesia at an early age. Neuropsychologia, 1987, *25* : 341-357.
24. Roodenrys S, Koloski N, Grainger J. Working memory function in attention deficit hyperactivity disordered and reading disabled children. British J Dev Psychol, 2001, *19* : 325-337.
25. Smith ML, Elliott IM, Lach L. Memory outcome after pediatric epilepsy surgery : objective and subjective perspectives, Child Neuropsychol, 2006, *12* : 151-164.
26. Temple CM, Richardson P. Developmental amnesia : Fractionation of developing memory systems. Cognit Neuropsychol, 2006, *23* : 762-788.
27. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory : Role of the hippocampus. Hippocampus, 1998, *8* : 198-204.
28. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science, 1997, *277* : 376-380.
29. Vargha-Kadem F, Salmond CH, Watkins KE et al. Developmental amnesia : Effect of age at injury. Proc Nat Acad Sci USA, 2003, *100* : 10050-10065.
30. Williams J, Griebel M L, Sharp GB, Boop FA. Cognition and behaviour after temporal lobectomy in pediatric patients with intractable epilepsy. Pediatr Neurol, 1998, *19* : 189-194.

CERVELET ET COGNITION

J. MANCINI

Le cervelet est connu comme régulateur du mouvement. Il joue un rôle essentiel dans le maintien de notre équilibre, la coordination de nos gestes. Cependant, depuis quelques années, s'impose un rôle beaucoup plus large : en effet, le cervelet s'avère impliqué dans le domaine cognitif. Chez l'enfant ce sont d'abord certains travaux dans le cadre de l'autisme qui ont attiré l'attention sur le cervelet [7, 8]. Parallèlement l'observation répétée d'enfants souffrant de mutisme après intervention sur la fosse postérieure laissait présager l'implication du cervelet dans la sphère du langage. Mais ce n'est que récemment, et d'abord chez l'adulte, qu'a été défini le syndrome cérébelleux cognitif-affectif [26]. Plusieurs approches ont été utilisées pour mettre en évidence les fonctions cognitives rattachées au cervelet.

ATTEINTES CÉRÉBELLEUSES CONGÉNITALES

Les malformations, en particulier les hypoplasies du vermis, mais aussi les dysplasies, les agénésies, s'accompagnent souvent de troubles du développement avec déficience intellectuelle [11]. Dans le cadre des hypoplasies vermiennes et du syndrome de Joubert, des analyses plus détaillées ont permis de mettre en évidence des déficits dans les domaines attentionnel, visuo-spatial et linguistique ainsi que dans la vitesse de traitement. D'autres travaux ont montré des liens entre les anomalies de lobulation et/ou de volume du vermis et différents syndromes (Dandy-Walker, X fragile, trisomie 21, syndrome de Williams) [28]. Certains auteurs ont pu identifier des atteintes plus spécifiques. Chez les patients avec malformation du vermis prédomine l'atteinte du langage et des fonctions sociales de communication. L'évolution vers un syndrome autistique est fréquente. Les patients porteurs de lésions hémisphériques se présentent avec des déficits plus spécifiques touchant surtout les fonctions exécutives, les capacités visuo-spatiales et linguistiques. L'atteinte motrice est souvent moins sévère et peut régresser progressivement. L'apparition retardée de certaines fonctions avec normalisation progressive chez un petit groupe de patients incite à un suivi prolongé avant d'affirmer certains déficits [29]. Enfin, dans l'ataxie télangiectasie a été repérée une mauvaise évaluation de la durée du temps [16].

ATTEINTES CÉRÉBELLEUSES ACQUISES

Dans le cadre de tumeurs cérébelleuses

Les lésions cérébelleuses semblent davantage retentir sur le langage. D'importants troubles du langage à type de mutisme ont été rapportés après chirurgie de la fosse postérieure. Ce tableau clinique, dénommé « mutisme cérébelleux et dysarthrie consécutive » [30], se manifeste surtout chez l'enfant et regroupe les caractéristiques suivantes :

– survenue consécutive à l'exérèse d'une masse cérébelleuse ;

– apparition généralement retardée du mutisme qui s'installe après un intervalle d'un ou deux jours de parole relativement normale succédant immédiatement à l'intervention ;

– caractère transitoire du mutisme qui peut durer entre un jour et six mois ;

– présence d'une dysarthrie sévère qui succède au mutisme et qui récupère favorablement en un à trois mois ;

– association fréquente du mutisme à d'autres troubles neurologiques tels que des signes d'atteinte pyramidale ou des anomalies neurocomportementales [20].

Pour certains, les atteintes observées chez les enfants porteurs de médulloblastomes pouvaient être attribuées aux thérapeutiques (radiothérapie et/ou chimiothérapie) qui concernent l'ensemble du cerveau. Cependant d'autres auteurs ont insisté sur la possibilité d'atteinte liée à la seule tumeur et à son exérèse dans le cadre d'astrocytome avec, comme conséquence, un déclin cognitif global ou des troubles plus spécifiques à type de difficultés attentionnelles [23]. Enfin certains ont montré que le langage était atteint sur le versant expressif et que les troubles s'accompagnaient de déficit dans le domaine visuo-spatial [14]. À partir d'une étude portant sur 19 enfants ayant eu une résection tumorale de la fosse postérieure sans aucun traitement complémentaire, des troubles ont été notés au niveau des fonctions exécutives dans la planification et le séquençage, dans les fonctions visuo-spatiales, dans le langage sur le versant expressif, au niveau de la mémoire verbale et dans la régulation des émotions. Les troubles comportementaux prédomineraient chez les enfants les plus âgés [14]. Lors de l'étude de 26 enfants traités pour tumeur de la fosse postérieure Riva et Giorgi [24] ont distingué 3 patterns d'atteinte différents selon le siège de la tumeur : En cas de tumeur cérébelleuse droite, les enfants souffrent de perturbations de la mémoire verbale et des anomalies sont retrouvées dans les tâches impliquées dans le langage. Lorsque la

tumeur est latéralisée à gauche, ce sont les tâches non verbales (tests de mémoire spatiale et visuelle) qui sont perturbées et il existe parfois un trouble de la prosodie. Dans le cadre d'atteinte vermienne, deux profils différents sont observés. Le premier, déjà mentionné, est celui d'un mutisme qui se prolonge par un discours dysarthrique pendant de longs mois. Cependant le langage est intact au niveau du lexique et de la syntaxe. Il n'y a pas de trouble exécutif. L'évolution est constamment favorable. Parfois le trouble du langage est différent traduit par un agrammatisme et une hypospontanéité. Il s'associe alors à des troubles exécutifs. Le deuxième type d'atteinte a été rapporté par d'autres auteurs qui ont mis en évidence des troubles de la personnalité et une labilité émotionnelle [22]. Il a été retrouvé chez certains patients sous forme d'un comportement autistique transitoire lors de l'ablation du vermis inférieur.

D'autres auteurs ont mis en évidence des troubles modérés du langage après atteinte cérébelleuse droite chez certains enfants et adolescents et soulignent l'absence de signes de négligence dans ce contexte. Ils insistent par ailleurs sur l'inconstance de ce type d'atteinte, leur moindre sévérité lorsqu'on compare les effets à ceux observés après une atteinte corticale. Enfin ils soulignent leur caractère éventuellement secondaire à d'autres perturbations en particulier motrices [9].

Chez les sujets nés prématurés

Le cervelet se développe très tardivement par rapport à d'autres structures cérébrales. Le développement cellulaire s'y poursuit lors des premiers mois de vie. Une naissance très prématurée pourrait donc perturber son organisation.

Plusieurs auteurs rapportent une diminution du volume cérébelleux observée chez des adolescents nés prématurément. Certains insistent sur le fait que l'atteinte est associée à des lésions sustentorielles considérant que les désordres observés sont médiés par l'atteinte de la substance blanche [27]. Cependant une étude concernant 67 adolescents nés avant 33 semaines a clairement montré une diminution du volume cérébelleux qui se révélait associée à une diminution des scores observés lors des évaluations du quotient intellectuel (WISC R et K-ABC) par rapport aux sujets témoins [2]. L'atteinte prédomine sur les hémisphères cérébelleux [3]. Plus récemment Il a été montré une diminution du volume cérébelleux entre l'adolescence et l'âge adulte dans le même type de cohorte avec comme corollaire des difficultés psychologiques sous forme d'un « mal-être » rapporté par les jeunes sujets [21].

DANS LE CADRE DE L'AUTISME

Les données de l'imagerie et des autopsies ont montré une atteinte cérébelleuse portant spécifiquement sur les lobules VI et VII du vermis [7]. Or les informations d'origine sensorielle, visuelles et auditives se connectent au niveau des lobules VI et VII et des régions paravermiennes adjacentes [13] ; le cervelet pourrait ainsi être le lieu de modulations sensorielles et cette régulation serait absente ou insuffisante chez le sujet autiste. Plus récemment c'est la perturbation des circuits pontocérébelleux qui a été incriminée pour expliquer le défaut d'apprentissages procéduraux observé chez les sujets autistes [17]. En fait les nombreuses données d'imagerie fonctionnelle chez les sujets autistes montrent des anomalies d'activation dans différentes aires corticales selon les tâches proposées et le cervelet n'apparaît pas spécifiquement impliqué [6]. Cependant Allen et coll., lors d'une tâche motrice simple, invitant les sujets autistes à appuyer ou non sur un bouton de « joystick », ont montré une activation excessive au niveau de la partie antérieure de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral, ainsi qu'une activation spécifique dans la partie postérieure de l'hémisphère controlatéral ; les variations par rapport aux sujets contrôles étaient d'autant plus nettes qu'il existait des anomalies cérébelleuses structurelles. Pour ces auteurs, ce déficit neurofonctionnel serait un facteur fondamental du développement de certains traits caractéristiques des sujets autistes [1].

CHEZ LES SUJETS DYSLEXIQUES

L'implication d'un déficit au niveau du cervelet fait partie des différentes hypothèses tentant d'expliquer ce trouble (*voir* plus haut). Un déficit du fonctionnement cérébelleux est à la base de la théorie motrice de la dyslexie [18]. En effet l'existence de multiples troubles de la motricité fine observés chez les enfants dyslexiques (*soft signs* des auteurs anglo-saxons) à type de troubles de coordination bimanuelle, de gêne dans la dextérité graphomotrice, de syncinésies, de mauvaise reconnaissance des rythmes, etc., ont fait évoquer un déficit d'automatisation chez les enfants dyslexiques, déficit dont le cervelet serait responsable. On a pu en rapprocher les difficultés d'organisation temporelle. Lors d'une expérience réalisée en imagerie fonctionnelle, basée sur un apprentissage de séquence motrice au niveau des doigts, comparant les résultats observés chez des sujets dyslexiques et des sujets témoins, il apparaît chez les sujets témoins une faible activation quand la séquence est devenue automatisée et une activation plus importante lors de l'apprentissage de séquences nouvelles. Ce pattern d'activation n'est pas retrouvé chez les sujets dyslexiques. Chez les sujets dyslexiques, on relève une moindre activation par rapport aux sujets contrôles au niveau de l'hémisphère cérébelleux droit, ipsilatéral, et du vermis quel que soit le niveau d'apprentissage de la séquence [18]. Par ailleurs au niveau de l'articulation des sons, on peut considérer qu'un déficit du feed-back moteur articulatoire serait impliqué dans le trouble du fait d'une difficulté pour l'enfant dyslexique à se représenter la position et les mouvements des articulateurs lors de la production de parole. Le cervelet pourrait intervenir à ce niveau [12]. Dans un souci de recherche d'une base neurologique commune aux troubles d'apprentissage, l'hypothèse d'une perturbation de l'apprentissage procédural à l'origine de la dyslexie a été avancée avec parallèlement implication d'un réseau neuronal faisant intervenir les aires préfrontales impliquées dans le langage, les noyaux gris centraux, les structures pariétales et le cervelet [19]. Enfin tout récem-

ment une étude en IRM fonctionnelle lors d'une tâche de production verbale chez des enfants dyslexiques montre une activation excessive et diffuse du cervelet chez les sujets dyslexiques par rapport aux témoins [4].

CHEZ L'ADULTE

Schmahmann et Sherman ont décrit à partir de l'étude de 20 patients, la plupart ayant été victimes d'accidents vasculaires cérébelleux, le syndrome cérébelleux cognitif affectif [26]. Ce dernier comporte un ensemble de signes liés à des lésions touchant les lobes postérieurs et le vermis. Il associe :

– une atteinte des fonctions exécutives avec difficultés dans les tâches de planification, dans la flexibilité mentale, la fluence verbale, le raisonnement abstrait et la mémoire de travail ;

– des troubles visuo-spatiaux ;

– des troubles de la personnalité avec diminution des affects et désinhibition ;

– des troubles du langage avec agrammatisme et dysprosodie.

L'atteinte des hémisphères cérébelleux favoriserait les troubles cognitifs tandis que l'atteinte vermienne prédisposerait aux troubles comportementaux et affectifs.

Selon ces auteurs, il s'agit là de troubles habituellement observés lors d'atteintes corticales des aires associatives et lors d'atteintes des régions paralimbiques. Or on sait à partir de diverses données anatomiques qu'il existe des voies de projection du cervelet vers les aires associatives ainsi qu'une innervation réciproque avec le colliculus d'une part, l'hypothalamus d'autre part. Ainsi le cervelet interviendrait au sein d'un réseau neuronal complexe, et les différents déficits neuropsychologiques observés seraient secondaires à l'interruption de ses voies de connexion.

Une revue récente de la littérature [5] rapporte les données concernant les différents domaines dans lesquels le cervelet est impliqué : fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, avec une atteinte plus marquée de la mémoire de travail verbale, domaine visuo-spatial avec déficit dans les tâches de rotation mentale, langage avec troubles de la production verbale, agrammatisme, surtout observés après lésion hémisphérique droite. Sont aussi rapportés les troubles émotionnels et comportementaux avec selon les cas apathie, troubles obsessionnels compulsifs, troubles psychotiques, troubles de l'humeur, agressivité, attaques de panique, etc., qui seraient davantage liés à des atteintes vermiennes. Une réduction de volume du vermis et une atrophie cérébelleuse ont été signalées dans la schizophrénie et la dépression. Cependant le mécanisme selon lequel le cervelet joue un rôle régulateur de nos émotions et de nos comportements n'est pas encore élucidé. Enfin son rôle au niveau de l'attention signalé précocement n'est plus retenu actuellement dans la plupart des études [11].

DONNÉES DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

Mentionnées à plusieurs reprises dans les paragraphes précédents, elles se multiplient au fil des années et contribuent largement à montrer l'intervention du cervelet dans nos fonctions cognitives. Une activation cérébelleuse a été observée chez l'adulte dans de nombreuses tâches concernant le langage : lors de la production de mots (trouver les verbes à la place d'un nom, trouver des synonymes), lors de la mise en jeu de la mémoire de travail, de la mémoire verbale, dans des tâches sollicitant l'imagerie mentale, lors du partage de l'attention, lors de tâches de planification ; l'activation du cervelet est encore observée lors de discrimination sensorielle ou encore de régulation des émotions. On note aussi une activation du cervelet dans l'apprentissage de séquences motrices nouvelles, ce qui est en accord avec les perturbations observées dans l'apprentissage procédural après lésion cérébelleuse [15].

Par ailleurs les données en SPECT/PET ont montré après atteinte cérébelleuse une hypoperfusion des aires pariétale, temporale et préfrontale ainsi qu'au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux selon un phénomène de diaschisis réversible [26].

LE CERVELET AU SEIN DE RÉSEAUX NEURONAUX DE COGNITION

L'organisation anatomique du cervelet est très particulière ; les cellules nerveuses corticales sont organisées dans des micromodules longitudinaux, qui sont eux-mêmes rangés perpendiculairement à la surface corticale et parallèles l'un à l'autre. Cette organisation témoigne d'une structure modulaire et suggère des capacités équivalentes à celles d'un ordinateur. Les capacités de synchronisation du cervelet peuvent être utilisées en lien avec les différents secteurs du cortex cérébral auquel le cervelet envoie des signaux. Les connexions partant du cervelet, via le thalamus, vers le cortex sont regroupées en canaux qui préservent le caractère modulaire du cervelet. Par exemple, les parties latérales du cervelet enverraient des signaux vers des aires impliquant le langage au niveau du cortex préfrontal [13]. Ainsi le cervelet jouerait un rôle dans notre fonctionnement cognitif et dans l'organisation de nos comportements au travers de multiples réseaux corticocérébelleux qui représentent des sous systèmes impliqués dans de multiples domaines : moteur, sensoriel, cognitif, affectif et autonomique. Le cervelet y jouerait un rôle important de modulateur permettant des conduites harmonieuses. La perte de la composante cérébelleuse de ces différents systèmes serait responsable de la dysmétrie de pensée observée dans le syndrome cérébelleux cognitif/affectif selon les termes proposés par Schmahmann [25] par analogie avec l'atteinte motrice bien connue. Il reste cependant à mieux définir les différents réseaux impliqués dans la cognition et le rôle du cervelet à leur niveau.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allen G, Müller RA, Courchesne E. Cerebellar function in autism : functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. Biol Psychiatry, 2004, *56* : 269-278.
2. Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. Brain, 2001, *124* : 60-66.

3. Allin MP, Salaria S, Nosarti C et al. Vermis and lateral lobes of the cerebellum in adolescents born very preterm. Neuroreport, 2005, *16* : 1821-1824.
4. Baillieux H, Vandervliet EJ, Manto M et al. Developmental dyslexia and widespread activation across the cerebellar hemispheres. Brain Lang, 2009, *108* : 122-132.
5. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF et al. Cerebellar neurocognition : insights into the bottom of the brain. Clin Neurol Neurosurg, 2008, *110* : 763-773.
6. Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. Pediatr Radiol, 2002, *32* : 1-7.
7. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA et al. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. N Engl J Med, 1988, *318* : 1349-1354.
8. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. Pediatrics, 1991, *5* : 781-790.
9. Frank B, Schoch B, Hein-Kropp C et al. Aphasia, neglect and extinction are no prominent clinical signs in children and adolescents with acute surgical cerebellar lesions. Exp Brain Res, 2008, 1*8*4 : 511-519.
10. Gillberg C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. 2nd ed. London, McKeith Press, 1992.
11. Haarmeier T, Thier P. The attentive cerebellum - myth or reality ? Cerebellum, 2007, *6* : 177-183.
12. Lalain M, Joly-Pottuz B, Habib M. Dyslexia : the articulatory hypothesis revisited. Brain Cogn, 2003, *53* : 253-256.
13. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebro-cerebellar system : its computing, cognitive, and language skills. Behav Brain Res, 1991, *44* : 113-128.
14. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children : cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. Brain, 2000, *123* : 1041-1050.
15. Molinari M, Leggio MG, Solida A et al. Cerebellum and procedural learning : evidence from focal cerebellar lesions. Brain, 1997, *120* : 1753-1762.
16. Mostofsky SH, Kunze JC, Cutting LE et al. Judgment of duration in individuals with ataxia-telangiectasia. Dev Neuropsychol, 2000, *17* : 63-74.
17. Mostofsky SH, Goldberg MC, Landa RJ, Denckla MB. Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism : implications for cerebellar contribution. J Int Neuropsychol Soc, 2000, *6* : 752-759.
18. Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P. Developmental dyslexia : the cerebellar deficit hypothesis. Trends Neurosci, 2001, *24* : 508-511.
19. Nicolson RI, Fawcett AJ. Procedural learning difficulties : reuniting the developmental disorders ? Trends Neurosci, 2007, *30* : 135-141.
20. Paquier P, van Mourik M, van Dongen H et al. Cerebellar mutism syndromes with subsequent dysarthria : a study of three children and a review of the literature. Rev Neurol, 2003, *159* : 1017-1027.
21. Parker J, Mitchell A, Kalpakidou A et al. Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents. Brain, 2008, *131* : 1344-1351.
22. Pollack IF, Polinko P, Albright AL et al. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children : incidence and pathophysiology. Neurosurgery, 1995, *37* : 885-893.
23. Riva D, Pantaleoni C, Milani N et al. Impairment of neuropsychological functions in children with medulloblastomas and astrocytomas in the posterior fossa. Childs Nerv Syst, 1989, *5* : 107-110.
24. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development : evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. Brain, 2000, *123* : 1051-1061.
25. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. Arch Neurol, 1991, *48* : 1178-1187.
26. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain, 1998, *121* : 561-579.
27. Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB et al. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants : relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age. Pediatr Res, 2006, *60* : 97-102.
28. Steinlin M. The cerebellum in cognitive processes : supporting studies in children. Cerebellum, 2007, *6* : 237-241.
29. Tavano A, Fabbro F, Borgatti R. Language and social communication in children with cerebellar dysgenesis. Folia Phoniatr Logop, 2007, *59* : 201-209.
30. Van Dongen HR, Catsman-Berrevoets CE, van Mourik M. The syndrome of 'cerebellar' mutism and subsequent dysarthria. Neurology, 1994, *44* : 2040-2046.

TROUBLES DÉFICITAIRES DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ (TDAH)

L. VALLÉE, F. PANDIT et M.-P. LEMAITRE

La description d'enfants présentant des difficultés d'attention et un comportement hyperkinétique remonte à plus d'un siècle. Dans la littérature française, Bourneville, en 1897, a été le premier à décrire l'instabilité chez l'enfant. Il considérait à l'époque qu'il s'agissait d'une des principales manifestations de la déficience intellectuelle. S'est développé ensuite le concept d'instabilité constitutionnelle observée chez les enfants ayant des déficits dans les apprentissages scolaires sans aucune déficience associée (MBD : *minimal brain dysfunction*). Tout au long du XX^{e} siècle vont s'affronter les deux approches : l'état de l'enfant remuant, instable et qui ne se concentre pas est-il en rapport avec une ou plusieurs lésions ou dysfonctions cérébrales, ou cet état est-il uniquement secondaire à un défaut d'adaptation de l'enfant à son environnement et n'a pas de base neurobiologique mais psychogénique ?

TROUBLES DE L'ATTENTION SECONDAIRES OU PRIMITIFS

Le déficit de l'attention chez l'enfant est diagnostiqué dans différentes circonstances dont la plus fréquente est le syndrome déficitaire de l'attention avec ou sans hyperkinésie (ADHD : *attention deficit with hyperactivity disorder*) ou, en français, TDAH (trouble hyperkinétique avec déficit de l'attention). Il associe hyperactivité motrice, impulsivité et déficit de l'attention. Le diagnostic de déficit d'attention, avec ou sans hyperkinésie, est habituellement aisé. Le plus difficile est de savoir s'il est primitif ou symptomatique d'une affection organique ou psychiatrique, sous-jacente.

TROUBLES DE L'ATTENTION SYMPTOMATIQUES

Avant de parler de TDAH idiopathique ou développementale, on doit éliminer toutes lésions cérébrales et/ou sensorielles ainsi que tous les troubles du développement de la personnalité ou réactionnels à l'environnement (Tableau 23-IV).

TABLEAU 23-IV. – Principales étiologies du TDAH symptomatique.

- Troubles psychoaffectifs (ex : dépression)
- Troubles d'apprentissage (ex : dyslexie ++)
- Traitement médicamenteux (ex : phénobarbital)
- Déficience intellectuelle
- Lésions cérébrales fixées (ex : IMC)
- Déficit sensoriel (ex : surdité, hétérophorie)
- Troubles du sommeil (ex : narcolepsie, carence)
- Épilepsie (ex : épilepsie absence)
- Toxiques (ex : cocaïne, psychotropes)
- Hydrocéphalie (sténose de l'aqueduc)
- Endocrinopathie (ex : hyperthyroïdie)

DÉFINITION DU TDAH

La définition du syndrome déficitaire de l'attention avec hyperkinésie proposée par l'Association américaine de psychiatrie, dans le manuel statistique des maladies mentales (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, DSM-IV) [1] et dans le Classement international des maladies (CIM-10) a participé à la relance des débats. La notion d'hyperactivité est devenue progressivement prégnante par rapport au concept de déficit de l'attention entre les années 1975 et 1990. Depuis le début des années 1990, c'est à nouveau le symptôme déficitaire de l'attention qui domine la problématique car considéré comme le plus handicapant pour l'enfant, et le substratum des différents symptômes cliniques.

Associée ou non à un déficit de l'attention, l'instabilité psychomotrice est le motif le plus fréquent de consultation. Cette instabilité va être responsable de troubles de l'intégration, scolaire ou familiale, ou d'une situation d'échec scolaire du fait des troubles de l'apprentissage. L'instabilité psychomotrice est la résultante de facteurs psychoaffectifs et neurobiologiques. Les facteurs psychoaffectifs influencent, et réciproquement, les fonctions cognitives (ex : anxiété et déficit de l'attention), les fonctions motrices (ex : déficit du contrôle de la motricité fine chez l'enfant dépressif), le langage (ex : trouble du développement du langage et troubles de la personnalité), la sociabilité (ex : troubles du développement de l'autonomie socio-adaptative chez l'enfant dysharmonique). Il apparaît donc que les troubles du comportement ne peuvent être réduits à une approche univoque, pédopsychiatrique ou neurologique, mais s'intégrer dans une vision plus globale faisant appel à des concepts neurodéveloppementaux neuropédiatriques d'une part et psychopathologiques d'autre part.

En 1980, le DSM-III définissait les troubles hyperkinétiques avec déficit de l'attention par trois syndromes : le déficit attentionnel, l'hyperactivité et l'impulsivité. En 1987, la version du DSM III-R associait les différents paramètres caractéristiques de ces trois syndromes et définissait le trouble hyperkinétique avec déficit de l'attention (TDAH) en une seule liste de symptômes classés en fonction de leur incidence dans une population d'enfants hyperkinétiques et déficitaires de l'attention de référence. Le DSM III-R ne différenciait plus les sous-types du déficit attentionnel, avec et sans hyperactivité motrice. La dernière version du manuel statistique des maladies mentales (DSM-IV) en 1994 a défini le syndrome déficitaire de l'attention avec hyperkinésie comme l'association de deux groupes de symptômes : « l'inattention » et « l'hyperactivité et l'impulsivité ».

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est difficile d'être précis sur la prévalence d'un syndrome si discuté dans sa définition. La prévalence varie dans la littérature entre 3 et 6 p. 100 [15]. Une enquête nationale de santé effectuée en 2003 aux États-Unis par le CDC (*Centers for disease control and prevention*) sur 4,4 millions d'enfants âgés de 4 à 17 ans retrouvait une prévalence de 7,8 p. 100 [14]. Environ 20 à 40 p. 100 des enfants TDAH peuvent présenter des troubles des conduites associés ; ces derniers correspondent à des manifestations cliniques plus graves du fait de l'expression d'un comportement antisocial.

COMORBIDITÉ

Concernant plus particulièrement les troubles d'apprentissage associés au TDAH, une étude de suivie a été réalisée à partir de l'enquête nationale de santé citée plus haut qui s'est déroulée entre 2004 et 2006 et a porté sur 4,4 millions d'enfants. Les enfants institutionnalisés en ont été exclus. Elle a concerné 23 051 enfants âgés de 6 à 17 ans parmi l'ensemble des enfants suivis. Cinq pour cent d'enfants avaient un TDAH sans trouble d'apprentissage, 5 p. 100 avaient des troubles d'apprentissage sans TDAH et 4 p. 100 avaient les deux conditions [14].

L'estimation de l'incidence du déficit d'attention avec ou sans hyperkinésie, parmi les enfants présentant des troubles d'apprentissages scolaires, est très variable dans la littérature. Elle est évaluée entre 41 et 80 p. 100. Shaywitz, dans une étude longitudinale réalisée au Connecticut, en retrouve 33 p. 100. Pour le CDC d'Atlanta, parmi les enfants ayant un TDAH, 19 à 23 p. 100 présentent des troubles d'apprentissage [4].

Si l'on considère l'association épilepsie-TDAH, il a été montré que dans le TDAH, les troubles de l'apprentissage, de l'humeur et du comportement quand ils sont présents existent antérieurement à l'épilepsie, suggérant des anomalies neurobiologiques pouvant être responsables des deux types d'affections [12].

Hermann et coll. en 2007 ont étudié 75 enfants épileptiques (8-18 ans) comparés à 62 contrôles (leurs cousins). Ils montrent que 31,5 p. 100 de ces enfants présentent un TDAH comparés à 6,4 p. 100 des contrôles ; 52,1 p. 100 ont un déficit de l'attention prédominant ; 17 p. 100 sont hyperactifs avec une composante hyperkinétique prédominante [11].

Le sex-ratio dans le TDAH est de 4 garçons pour 1 fille. Les principaux facteurs environnementaux favorisants sont la dépression maternelle et le bas niveau socio-économique et culturel de la famille.

DIAGNOSTIC

Il est clinique et comporte les critères caractérisant chacun des symptômes au sein des trois syndromes constitutifs du TDAH : déficit de l'attention, hyperkinésie, impulsivité.

Critères du DSM-IV

Les critères définis par le DSM-IV sont les suivants.

• *Inattention :*

– souvent, ne parvient pas à maintenir son attention dans les détails ou fait des erreurs d'inattention dans son travail scolaire ou dans toute autre activité ;

– souvent, a des difficultés à maintenir son attention dans des tâches ou des jeux ;

– souvent, n'a pas l'air d'écouter quand on lui parle ;

– souvent, ne suit pas l'ensemble des consignes ;

– souvent, a des difficultés à organiser son travail ou d'autres activités ;

– souvent, semble démotivé pour son travail scolaire ou toute tâche nécessitant un effort mental ;

– souvent, perd les affaires nécessaires à son travail ou ses jeux ;

– souvent, est facilement distrait par les stimuli externes ;

– souvent, est négligeant dans ses activités quotidiennes.

• *Hyperactivité et impulsivité :*

– remue souvent ses mains et ses pieds ou bouge sur son siège ;

– quitte souvent sa place en classe ou dans toute autre situation où l'on demande de rester en place ;

– court souvent ou grimpe partout dans des circonstances inappropriées ;

– a souvent des difficultés à avoir des jeux ou des activités de loisirs calmes ;

– est souvent « sur la brèche » ou agit avant de réfléchir ;

– parle souvent trop ;

– se précipite souvent pour répondre aux questions avant qu'elles n'aient été totalement formulées ;

– a du mal à attendre son tour ;

– interrompt souvent autrui.

Six réponses positives ou plus à ces critères permettent d'évoquer le diagnostic de TDAH. Deux autres critères sont obligatoires dans cette définition :

– le début des symptômes se situe toujours avant 7 ans ;

– la durée des symptômes doit être supérieure à 6 mois.

Le DSM-IV a complété la définition par des précisions sur les circonstances de survenue de ces différents symptômes :

– les troubles s'expriment dans au moins deux circonstances ou lieux différents (par exemple école et domicile) ;

– ils retentissent manifestement dans l'intégration à la vie sociale, scolaire ou professionnelle.

Questionnaires

Outre l'ensemble des critères sus-décrits, des questionnaires à adresser à l'enseignant et aux parents sont proposés pour une évaluation semi-quantitative. Ils ont tous été conçus à l'origine par les Anglo-Saxons dans le but de connaître le comportement de l'enfant à l'école et en famille. La plus classique est l'échelle comportementale de CK Conners. Il existe aussi l'échelle de Yale ou la *Child behavior checklist* (CBCL) [3, 5, 18]. Ces échelles permettent également d'apprécier les effets du suivi thérapeutique.

Cahiers scolaires

L'analyse des cahiers scolaires est très informative mais rarement signalée dans la littérature. Cette analyse renseigne sur la qualité des fonctions exécutives, sur la qualité de l'écriture, la structuration de l'espace, des troubles du langage écrit, du calcul.

Examen clinique

Il comporte l'examen neurologique classique à la recherche d'une asymétrie du tonus ou d'un syndrome déficitaire focal qui orientera vers un trouble de l'attention dans le cadre d'une infirmité motrice cérébrale (IMC). Devront être recherché des signes cliniques en faveur d'un trouble du neurodéveloppement, d'un retard dans la chronologie des acquisitions psychomotrices et/ou intellectuelles (courbe du périmètre crânien), des anomalies morphologiques (bourgeon fronto-nasal) ou tout autre signe clinique évocateur.

L'examen neurologique classique doit être complété par l'étude des signes neurologiques mineurs. L'activité motrice exagérée, dont le trait le plus caractéristique est l'absence de finalité précise, donne une impression de désorganisation dans l'action. Cette hyperactivité peut être masquée au début de la consultation par une immobilité paradoxale.

Signes neurologiques mineurs (*soft signs*)

La méthodologie d'analyse a été décrite par Touwen et Prechtl [19]. Différentes modalités peuvent être explorées (Tableau 23-V). La perturbation du contrôle des mouve-

TABLEAU 23-V. – Étude des signes neurologiques mineurs.

1. La motricité fine
- tremblements spontanés
- syncinésie[1]
- chorée de Prechtl[2]
- marche monopodale
- marche bipodale
- sauts à cloche pied
- dyspraxie oro-bucco-faciale
- dyspraxie d'habillage

2. La coordination
- dysmétrie[3]
- diadococinésie[4]
- poursuite digitale

3. Perception et intégration sensorielle
- digitognosie[5]
- dermolexie[6]
- stéréognosie
- graphisme

1. Mobilisation anormale d'un autre segment du corps lors d'un mouvement liée à la perte d'une inhibition.
2. Mouvements anormaux des doigts lors du maintien bras tendus.
3. Mauvaise appréciation de la distance entre la cible et son geste.
4. Réalisation de mouvements alternatifs.
5. Reconnaissance du nom des doigts.
6. Reconnaissance des lettres ou chiffres sur la peau.

ments a été mise en évidence dès les premiers mois de vie par Touwen et coll.

Une étude sur 100 enfants présentant un syndrome déficitaire de l'attention avec hyperkinésie a montré les résultats suivants [20] :

– un défaut de contrôle des digitognosies : 89 p. 100 ;
– des syncinésies : 60 p. 100 ;
– un défaut de contrôle des dermatognosies : 89 p. 100 ;
– une chorée de Prechtl : 75 p. 100 ;
– un défaut de contrôle de la graphomotricité : 90 p. 100.

Bilan neuropsychologique

L'analyse psychométrique vise à objectiver l'existence possible, mais non systématique, de dysfonctionnements cognitifs associés aux troubles de l'attention (et de la régulation motrice en situation scolaire). Elle aide aussi à étayer des hypothèses quant à l'origine neurodéveloppementale de ces troubles. Le déficit d'attention peut être à la fois cause et conséquence des difficultés d'apprentissage de l'enfant. L'analyse du lien de causalité au-delà du DSM-IV permet, si cela est nécessaire, de déterminer le choix d'examens paracliniques complémentaires pour situer les symptômes de l'enfant dans un continuum entre l'étiologie organique et le substratum psychopathologique.

En pratique clinique, l'évaluation doit comporter une échelle d'intelligence de Weschler (WIPPS, WISC-IV) complétée par une étude des stratégies visuo-constructives de la copie de Rey, une étude de l'apprentissage verbal des quinze mots de Rey. On y associe une analyse de la latéralité.

Démarche psychométrique

Elle part d'une approche générale de l'efficience intellectuelle qui permet d'éliminer une déficience intellectuelle. Il est nécessaire d'établir le QI de l'enfant qui le situe par rapport à un seuil de normalité. Le diagnostic de TDAH développemental ou idiopathique, tel qu'il est défini dans le DSM-IV, ne peut pas être retenu si le QI général de l'enfant est inférieur à 70. S'il existe une dissociation de plus de 15 points entre le QIP et QIV, et ce d'autant plus que cette dissociation est importante, il est nécessaire de rechercher une cause développementale aux troubles cognitifs qui accompagnent les déficits de l'attention.

L'importance de la dissociation entre les capacités de performances et verbales est source d'orientation étiologique. Les dissociations de 30 à 40 points au détriment du QIP doivent faire évoquer l'hypothèse d'un trouble spécifique organique des fonctions praxiques (syndrome de l'hémisphère mineur), qu'il soit développemental ou lié à une affection acquise telle une épilepsie ou structurelle comme une lésion cérébrale acquise ou une malformation. Il est rare d'observer la dissociation inverse de façon aussi marquée lorsqu'un enfant consulte pour un TDAH. Il existe des dissociations au détriment du QIV, mais elles sont nettement moins marquées et nécessitent une analyse fine des subtests. Dans ce cas, l'hypothèse d'une psychopathologie dépressive à l'origine des troubles de l'attention doit d'abord être envisagée avec pour conséquence un fléchissement des compétences langagières et de communication concomitantes au déficit d'attention. Dans cette perspective, il est parfois utile de compléter l'approche clinique par la réalisation d'une échelle de dépression pour enfant (MDI-C) qui comporte un étalonnage selon l'âge, le sexe et une analyse factorielle en plusieurs dimensions (anxiété, estime de soi, etc.). Le score global indique la probabilité d'un état dépressif et son degré de sévérité. L'analyse qualitative des réponses verbales peut aussi orienter vers la recherche d'un trouble spécifique du langage, de troubles auditifs, ou adaptatifs liés à l'élaboration des fonctions symboliques.

PHYSIOPATHOLOGIE DU TDAH

La fonction d'attention peut être comprise dans une démarche anatomo-fonctionnelle dépendant du système mésencéphalo-thalamo-frontal qui peut être schématisée par trois niveaux de fonctionnement :

– système réticulaire → vigilance ;
– système striatal → attention sélective ;
– système thalamo-frontal → stratégie opératoire.

BASES NEUROBIOLOGIQUES DU SYNDROME TDAH

Ce syndrome a d'abord été rattaché à la notion de lésions cérébrales minimes (*minimal brain damage*). Parallèlement, il a été cliniquement rapproché du syndrome frontal ; les deux syndromes associant : trouble de l'attention, distractibilité par les stimuli externes, persévération, comportement inapproprié, anomalies motrices « mineures », manifestations affectives sur le mode impulsif. Ces similitudes ne sous-entendent cependant pas qu'il existe des lésions frontales dans le syndrome déficitaire de l'attention. Le niveau d'attention sélective est assuré par le système néostriato-cortical. Le maintien de l'attention et l'organisation en réponse à une stimulation donnée est contrôlé par le système thalamo-frontal. Vu les relations anatomo-fonctionnelles étroites du lobe frontal avec le néostriatum, la possibilité d'un dysfonctionnement fronto-néostriatal est évoquée. Intervient aussi le contrôle cérébelleux via le faisceau cérébello-dentato-rubro-thalamo-cortical. Il a été décrit des anomalies anatomiques variées des structures cérébrales dans le TDAH : anomalies du volume ou asymétrie des régions préfrontales, diminution du volume du cervelet, du vermis inférieur et postérieur, anomalies du corps calleux, du noyau caudé [13, 17].

Le substrat biochimique du syndrome déficitaire de l'attention avec hyperkinésie reste encore inconnu. Il a cependant été démontré récemment une modification de la consommation de glucose chez le sujet TDAH avec et sans méthylphénidate [21].

Dès les années 1970, l'intervention des trois systèmes, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique, dans ce syndrome était évoquée. En fait, un dysfonctionnement dopaminergique est suggéré en première hypothèse. L'hyperkinésie séquellaire, classiquement observée dans l'encéphalite de von Economo, de même que dans la chorée de Sydenham, est en rapport avec un déficit en dopamine du striatum. Il existe une amélioration de la

symptomatologie lors d'un traitement par les amphétamines qui augmentent la concentration en dopamine.

Les études en débimétrie cérébrale utilisant le xénon-133 inhalé ont argumenté les hypothèses neuroanatomo-fonctionnelles en démontrant une hypoperfusion du striatum et des régions préfrontales chez les enfants TDAH, associée à une hyperperfusion des régions pariéto-temporo-occipitales. L'utilisation d'un autre marqueur, l'I-123 IMP, a montré une hypoperfusion antérieure avec une asymétrie à maximum fronto-pariétal gauche. Les études du métabolisme cérébral par tomographie d'émission de positron (TEP) avec utilisation du 18-fluoro-2-déoxy-D-glucose ont également démontré une diminution d'activité au niveau des cortex prémoteur et préfrontal. Enfin, les études en TEP à l'aide de la 18-fluorodopa confirment le dysfonctionnement du système dopaminergique sans pouvoir démontrer s'il est primitif ou secondaire. Ces différentes approches en imagerie fonctionnelle ont donc étayé l'hypothèse d'une base biologique à l'origine du TDAH [6].

Les bases génétiques ont été clairement démontrées dans la genèse du TDAH [2]. Une étude portant sur des enfants adoptés présentant un TDAH, a retrouvé une fréquence plus élevée de troubles du comportement chez les parents biologiques que chez les parents adoptifs, suggérant une origine plus génétique qu'environnementale. Le type du mode de transmission monogénique ou polygénique responsable de ce trouble est discuté. Plusieurs gènes qui interviennent dans le fonctionnement dopaminergique sont mis en cause comme étant à l'origine du déficit de l'attention avec hyperkinésie : gène du transporteur de la dopamine (*DAT1*), gène de la dopamine-β-hydroxylase, gène du récepteur D4 (*DRD4*) et D5 de la dopamine (*DRD5*) [10].

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les traitements médicamenteux font appel à différents psychotropes. Le choix du médicament sera fonction des hypothèses physiopathologiques et étiologiques [16].

Méthylphénidate

Le méthylphénidate est commercialisé en France sous forme de deux spécialités : la Ritaline® et le Concerta®. La dextroamphétamine et la pémoline ne sont pas disponibles en France. Le méthylphénidate augmente la concentration extracellulaire de la dopamine et de la noradrénaline, diminue la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. L'ensemble entraîne une amélioration du contrôle cortico-sous-cortical. Récemment, il a été démontré que sous traitement par méthylphénidate l'augmentation de la consommation du glucose lors d'une tâche cognitive est moindre par rapport à un groupe témoin (11 versus 21 p. 100) [11].

Ritaline®

Cette molécule est caractérisée par un délai d'action de 1 à 2 heures et une durée d'action de 6 à 8 heures.

Les effets primaires sont principalement marqués par une amélioration de l'attention sélective et une diminution du temps de réponse à un stimulus. Il s'y associe une diminution de l'hyperkinésie. On décrit une grande variabilité interindividuelle de l'effet du médicament pour une posologie donnée. On débute habituellement à 0,5 mg/kg/j en 2 prises, soit un comprimé le matin et un demi à la mi-journée chez un enfant de 6 à 10 ans. La posologie doit être adaptée en fonction des effets cliniques recherchés en l'augmentant jusqu'à 1 mg/kg/j [7]. Habituellement la posologie s'établit entre 1,5 et 3 comprimés par jour suivant l'âge. Les comprimés sont à 10 mg.

Les effets secondaires sont dominés par une diminution de l'appétit (80 p. 100) mais sans retentissement pondéral. Chez 5 à 8 p. 100 des patients sont rapportés des troubles d'induction du sommeil. Il a été démontré que le méthylphénidate n'entraîne pas d'augmentation des tics et ne favorise pas la survenue de crise d'épilepsie. Il n'existe pas de dépendance, ni d'accoutumance [20].

Forme retard

RITALINE LP®

Il existe trois dosages à 20, 30 et 40 mg. Le principe actif est libéré juste après la prise du médicament et pour moitié 4 heures après la prise. De nombreuses études contrôlées ont démontré l'efficacité de cette molécule avec un taux de réponse au traitement estimé entre 70 et 80 p. 100. La réponse thérapeutique ne doit cependant pas constituer un test diagnostique à elle seule ; par contre il peut être utile de faire un essai du médicament pour juger de la tolérance durant 1 à 2 jours

CONCERTA®

Il constitue l'autre forme de méthylphénidate retard sous forme d'oros-méthylphénidate. Il existe 3 dosages à 18, 36 et 54 mg tous à libération prolongée. Le principe actif atteint la concentration sérique maximale en 1 à 2 heures après la prise suivie d'une libération prolongée durant 10 heures. La durée moyenne d'action du médicament est de 12 heures.

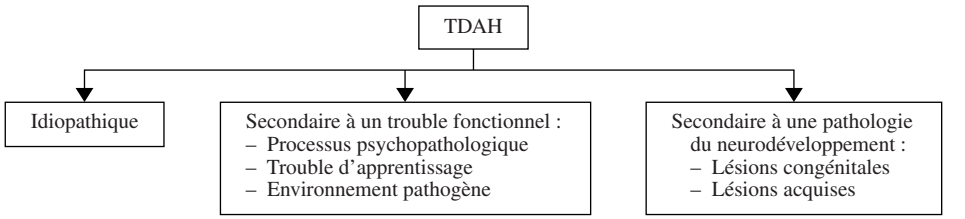
Atomoxétine

L'atomoxétine (Strattera®) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. Ce médicament n'appartient pas au groupe des médicaments psychostimulants. L'atomoxétine est plutôt indiquée chez les enfants présentant un TDAH avec une comorbidité anxieuse. L'atomoxétine entraîne une amélioration des symptômes au cours de la période diurne. L'efficacité de l'atomoxétine sur les symptômes du TDAH a été démontrée au cours de six essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo [8]. L'effet apparaît une semaine après le début du traitement. Il peut être nécessaire d'attendre une période de 4 à 6 semaines d'administration à la posologie souhaitée pour obtenir une efficacité clinique. L'effet secondaire le plus fréquent est l'anorexie sans retentissement sur la croissance staturo-pondérale [9]. La posologie est de 1 à 1,8 mg/kg en 1 à 2 prises.

Antidépresseurs

La réponse à ces drogues est hétérogène. Elles agissent sur le syndrome déficitaire d'attention avec hyperkinésie

Tableau 23-VI. – Troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité (TDAH) : démarche étiopathogénique.



par leur action inhibitrice sur la dopamine et le métabolisme de la noradrénaline. Les antidépresseurs tricycliques tels l'imipramine ou la désipramine ont été évalués dans le cadre de ce syndrome dans plusieurs essais. La désipramine a été proposée chez les enfants présentant des tics associés. Ils ont moins d'effet que les psychostimulants sur l'hyperkinésie et le déficit d'attention. Leur principal avantage est leur demi-vie longue, leurs inconvénients sont liés à leurs effets cardiovasculaires, neurologiques et anticholinergiques.

Alpha-adrénergiques

La clonidine (Catapressan®) est un agoniste des α-2-récepteurs pré-synaptiques. Son site d'action principale est le locus coeruleus. Un dysfonctionnement des alpha-2-récepteurs adrénergiques au niveau du locus coeruleus peut entraîner un déficit d'attention, d'où l'effet de la clonidine dans ce syndrome. Un dysfonctionnement de ces alpha-2-récepteurs adrénergiques dans le cortex pariétal postérieur peut entraîner aussi un syndrome déficitaire de l'attention. La stimulation de ces alpha-2-récepteurs, par l'intermédiaire des projections noradrénergiques issues du locus coeruleus, permet une correction des symptômes.

Une étude en double aveugle chez des enfants âgés de 8 à 13 ans a montré une diminution de 25 à 50 p. 100 de l'intensité de l'hyperkinésie avec déficit d'attention chez tous les enfants. Il semble cependant que les antidépresseurs soient plus actifs que la clonidine. La demi-vie du Catapressan® est de 8 à 12 heures chez l'enfant. L'effet primaire apparaît en moyenne 3 heures après l'administration per os. La posologie doit être progressive, par palier hebdomadaire de 0,075 mg en commençant par 0,075 mg (1/2 comprimé) à donner le soir, puis en 2 prises pour atteindre 0,03 à 0,06 mg/j. La posologie sera à adapter en fonction de l'effet primaire recherché et de la tolérance. En cas d'arrêt du traitement, il devra être progressif pour éviter tout effet rebond.

Le principal effet secondaire est sédatif. Il peut être observé même à faible posologie. Il peut disparaître après 2 à 3 semaines d'où la nécessité, au début, de prescrire le médicament uniquement le soir. L'autre effet secondaire est l'hypotension artérielle avec une baisse moyenne de 10 p. 100.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il est nécessaire de toujours replacer le TDAH dans son cadre psychologique, familial et social. Cela impose une consultation longue. Il faut garder à l'esprit que si les facteurs psychogéniques sont présents dans 75 à 80 p. 100 des cas suivant les études, ils n'éliminent pas le caractère constitutionnel du déficit d'attention et ou de l'hyperkinésie. Il ne faut pas d'emblée rapporter ces symptômes à des facteurs psychogènes, alors que dans plus de 80 p. 100 des cas, les deux composantes psychogène et constitutionnelle sont associées ; cela explique qu'on puisse recourir temporairement à l'utilisation d'une médication qui permettra à l'enfant et à sa famille de sortir de la situation d'échec et souvent de rejet social. Il faudra éviter de réduire la démarche conceptuelle à une attitude dichotomique : origine neurologique versus origine psychogénique. Ce syndrome réunit dans une même entité des mécanismes psychogéniques et des mécanismes neurobiologiques, les uns n'excluant pas les autres (Tableau 23-VI).

Le traitement de l'hyperkinésie avec déficit d'attention ne peut se réduire simplement à la prescription d'une médication psychostimulante ou d'un suivi psychologique. Le TDAH est rarement isolé. Il y a nécessité de rechercher des troubles d'apprentissage associés. Il faut donc envisager le traitement du TDAH dans le cadre d'une remédiation pouvant faire aussi appel à l'orthophonie, la psychomotricité, l'ergothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Washington DC, 1994.
2. Barr CL, Wigg KG, Wu J et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet, 2000, *96* : 114-117.
3. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC et al. CBCL clinical scales discriminate ADHD youth with structured-interview derived diagnosis of oppositional defiant disorder (ODD). J Atten Disord, 2008, *12* : 76-82.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Epidemiologic issues in ADHD (http: //www.cdc.gov/).
5. Conners K. A teacher rating scale for use in drug studies with children. Am J Psychiatry, 1969, *126* : 884-888.
6. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry, 2006, *47* : 1051-1062.
7. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med, 1999, *340* : 780-788.
8. Gaillez C, Sorbara F, Perrin E. L'atomoxétine (Strattera®), une alternative thérapeutique dans le trouble déficit de l'attention/hyperactivité de l'enfant (TDAH). Encephale, 2007, *33* : 621-628.
9. Geller D, Donnelly C, Lopez F et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity

disorder with comorbid anxiety disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007, *46* : 1119-1127.
10. Gornick MC, Addington A, Shaw P et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) : an update. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, *144* : 379-382.
11. Hermann B, Jones J, Dabbs K et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. Brain, 2007, *130* : 3135-3148.
12. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry, 2004, *61* : 731-736.
13. Mackie S, Shaw P, Lenroot R et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry, 2007, *164* : 647-655.
14. Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability : United States, 2004-2006. Vital Health Stat 10, 2008, *237* : 1-14.
15. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry, 2007, *20* : 386-392.
16. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med, 2005, *352* : 165-173.
17. Shaw P, Lerch J, Greenstein D et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry, 2006, *63* : 540-549.
18. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Schnell C, Towle V. Concurrent and predictive validity of the Yale children's inventory : an instrument to assess children with attentional deficits and learning disabilities. Pediatrics, 1988, *81* : 562-571.
19. Touwen BCL, Prechtl HFR, The neurological examination of the child with minor nervous dysfunction. *In* : clinics in developmental medicine. Philadelphia, JB Lippincott CO, 1970.
20. Vallée L, Pandit F, Cuvellier JC. Étude de 100 enfants avec déficit d'attention et hyperkinésie traités par méthylphénidate. Évolution sur 5 ans. *In* : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1997 : 181-187.
21. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ et al. Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. PLoS ONE, 2008, *3* : e2017. doi : 10.1371/journal.pone.0002017

24

PÉDOPSYCHIATRIE

NAISSANCE DE LA PENSÉE (DES PENSÉES AU PENSER)

B. GOLSE

La naissance de la pensée est une problématique ancienne mais qui s'est vue relancée récemment avec l'essor considérable de la psychiatrie du bébé et de la psychologie du développement précoce [16].

Il est clair, aujourd'hui, que ce secteur fondamental de l'ontogenèse se joue à l'exacte interface de la sphère cognitive et de la sphère affective ou émotionnelle et que, de ce fait, son évocation trouve tout naturellement sa place au sein de cet ouvrage.

Après une première partie spécifiquement consacrée à la naissance de la pensée, nous envisagerons ensuite trois problématiques particulières à savoir celle de l'accès à l'intersubjectivité, celle des différents niveaux d'organisation de la bisexualité psychique, et celle enfin des « emboîtements entre éléments pareils-pas pareils » [19], l'ensemble de ces considérations s'intégrant désormais dans le champ dit de la « neuropsychanalyse » qui représente, aujourd'hui, la formulation la plus moderne des liens unissant le registre des émotions et celui de l'intellect.

NAISSANCE DE LA PENSÉE

Remarques préliminaires

Le thème même de la naissance et de l'organisation de la pensée montre bien à quel point la psychiatrie du bébé, la psychologie et la psychopathologie précoces, voire la psychanalyse dite développementale, s'enracinent dans un moment réflexif profondément lié à notre incessante quête des origines.

Le thème des origines de la pensée est évidemment un thème ancien.

Les bébés savent-ils penser ? Question reprise aujourd'hui sous la forme suivante : le fœtus pense-t-il ?

Ce thème se trouvait donc en quelque sorte en attente avant de se voir relancé par trois nouveaux domaines de travail et de réflexion : celui de la cure-type, celui de l'autisme et des psychoses infantiles précoces et celui de l'observation analytique des nourrissons enfin [3].

Chemin faisant, le corps du bébé s'est peu à peu retrouvé au devant de la scène en tant que « voie royale » d'accès aux processus de subjectivation, de sémiotisation, de symbolisation et de sémantisation au sein de l'espèce humaine.

Il n'en demeure pas moins que vouloir cerner le point zéro de la naissance psychique (comme d'ailleurs de toute chose) comporte inéluctablement une certaine part d'utopie. Et ce d'autant que ce processus ne peut être décrit au niveau de l'enfant seul dans la mesure où il s'agit d'un processus éminemment interactif, ce qui permet de souligner fermement que la croissance et la maturation psychiques de l'enfant – ainsi que ses avatars – se jouent à l'exact entrecroisement de l'endogène et de l'exogène, du dedans et du dehors, autrement dit encore de l'équipement neurobiologique et de la relation.

Pourquoi pense-t-on ?

Cette question est sans doute un peu abrupte et radicale, mais peut-être pas inutile dans la mesure où il existe de nombreuses espèces vivantes qui semblent se passer en grande partie de la pensée (dans le règne végétal notamment).

S'il est toujours épistémologiquement critiquable de vouloir définir une fonction par ses buts (dérive finaliste), il est en revanche possible ici de se demander quels peu-

vent être les avantages sélectifs de l'acquisition de la pensée du point de vue de l'évolution.

Nous indiquerons ainsi quelques pistes de réflexion.

Le penser comme composante du système pare-excitation

L'enfant humain naît prématuré par rapport à ce qui se passe dans d'autres espèces, et il a absolument besoin de la présence de congénères adultes comme auxiliaires de toute une série de fonctions.

Cela est clair pour les besoins corporels : il a besoin de sa mère pour pourvoir à son alimentation, à sa sécurité, à son hygiène, à sa santé, etc., et peu à peu, dans un mouvement d'autonomisation et de prise d'indépendance, il va intérioriser et prendre à son compte ces diverses fonctions afin de pouvoir, finalement, les assurer lui-même.

Il en va de même pour la pensée. Au début, le bébé a besoin d'un autre pour penser ses propres perceptions, d'un autre qui lui prête en quelque sorte son « appareil à penser les pensées », selon W.R. Bion [5-8], ce qui revient à dire que le penser de l'adulte précède et rend possible les pensées de l'enfant.

Tout seul, il serait à nu et directement confronté au monde environnant et, de ce point de vue, la capacité de pensée intervient alors comme moyen de filtrage ou de tamisage, étant entendu que l'appareil psychique ne peut travailler que sur de petites quantités d'énergie [13].

Autrement dit encore, le système pare-excitation de l'enfant se montre d'emblée double : une partie est prise en charge par l'adulte qui assure la fonction maternante (holding, protection, etc.) tandis qu'une autre partie est prise en charge immédiatement par le bébé lui-même à travers la régulation de ses états de vigilance, grâce à ses processus d'habituation bien mis en évidence par l'échelle d'évaluation néonatale de T.B. Brazelton [9], par ses capacités de « démantèlement » décrites par D. Meltzer [26], et également par le biais de ses capacités précoces de proto-représentation mentale qui lui assurent une rencontre médiatisée avec les objets externes [16].

Le penser comme réparation symbolique

Le penser permet par ailleurs une réparation symbolique de la discontinuité obligée de la relation du sujet (ou futur sujet) avec ses objets externes.

C'est tout l'intérêt du jeu de la bobine qui se profile ici avec le repli possible de l'enfant, en cas d'absence de l'objet primaire, sur une figuration matérielle et de plus en plus mentalisée de l'objet absent.

Cela revient à insister sur la fonction défensive des capacités de symbolisation vis-à-vis de la perte et du « deuil » de l'objet primaire.

Le penser comme ancrage narcissique

L'activité de pensée consolide enfin les assises narcissiques du sujet dans la mesure où le fait de se sentir penser concourt à l'instauration d'une certaine continuité du sentiment d'exister [30], à la différence de ce qui se passe au niveau du corps où, plaisir du fonctionnement musculaire ou sexuel mis à part, la santé physique se traduit de fait par un certain « silence des organes ».

Instaurations et processus

Nous évoquerons successivement l'émergence des contenants de pensée, l'instauration des tout premiers contenus de pensée et la mise en place des liens primitifs.

Premiers contenants de pensée

En ce qui concerne les contenants de pensée, nous rappellerons seulement les travaux de D. Meltzer [26] sur les différents types d'espace psychique : unidimensionnel, bidimensionnel et tridimensionnel.

Le premier renvoie au processus « d'attraction consensuelle maximum » notamment décrit à propos de la tétée, le deuxième aux spécificités fonctionnelles de l'adhésivité (au niveau desquelles s'origine le choix de l'objet transitionnel), le troisième aux mouvements d'identification projective ou à la mise en place d'une « théorie de l'esprit » selon la terminologie cognitiviste [14].

Instauration des contenus de pensée

En ce qui concerne les contenus de pensée, notre conception du développement de la vie fantasmatique et symbolique du bébé repose au fond sur une sorte de trépied théorico-clinique.

• Le premier élément de ce trépied est constitué par ce que l'on peut désigner sous le terme de *double ancrage*, corporel et interactif, des processus précoces de symbolisation.

L'ancrage corporel renvoie à la primauté des sensations et à la préséance du Moi-corps très fortement mise en avant par S. Freud lui-même [13] et qui se retrouve dans les travaux de D. Anzieu sur le Moi-peau [1], ou dans ceux d'E. Bick, de G. Haag ou de D. Houzel sur les enveloppes corporelles [4, 20, 21].

L'ancrage interactif ou relationnel souligne, quant à lui, la nécessité du détour par l'autre, indispensable à l'enfant pour donner progressivement forme et sens à ses sensations ainsi destinées à devenir perceptions. Cet ancrage interactif a été souligné par de nombreux auteurs tels que W.R. Bion, A. Green et D.W. Winnicott par exemple [5-8, 18, 30].

Finalement, ce concept de double ancrage corporel et relationnel des processus de symbolisation se retrouve chez R. Kaes quand il dit que le monde est corps et groupe, qu'il n'est que corps et groupe [23].

• Le deuxième élément du trépied se voit illustré par le concept de *traductions successives et stratifiées* dont l'histoire part de la correspondance entre S. Freud et W. Fliess [12] pour aller jusqu'aux travaux de P. Aulagnier [2] et de J. Laplanche [24] qui, dans sa réflexion sur la question de la séduction originaire, considère le passage traductif d'un registre à l'autre comme le mouvement fondateur de l'inconscient primordial (du fait des restes, ou *fueros*, échappant à chaque palier au processus de « métabolisation »).

Dans la perspective de P. Aulagnier, on peut retenir que les processus originaires, primaires et secondaires du fonctionnement psychique vont œuvrer conjointement

tout au long de la vie du sujet avec leurs effets respectifs de mise en forme, de mise en scène et de mise en sens.

Il existe actuellement tout un courant de recherches psychanalytiques visant à préciser le concept de signifiant archaïque ou de signifiant primordial dans lequel on aimerait voir l'élément constitutif des futures représentations mentales qui en dériveraient alors par combinaison et par complexification graduelles.

Ajoutons, en tout cas, que ce modèle de fonctionnement stratifié apparaît comme relativement compatible avec certains systèmes modernes de traitement des informations (modèles d'intelligence artificielle).

• Le dernier élément du trépied correspond enfin à une *double dynamique de décentration et d'inclusion progressives du contenant primordial*.

Au début, c'est l'objet primaire qui contient le psychisme du bébé et qui aide celui-ci dans son repérage des premières structures élémentaires de signification au sein de son environnement. Ce premier temps se joue impérativement sur un fond de présence maternelle, ou plutôt de fonction maternelle.

Au bout du chemin, l'enfant deviendra capable d'évoquer symboliquement la mère absente, voire l'absence de la mère qui sera donc ainsi passée du statut d'objet contenant à celui d'objet contenu, passage qui suppose l'intériorisation par l'enfant de la fonction contenante de l'objet primaire.

Entre ces deux temps, il existe un moment de bascule qui paraît correspondre à ce que G. Haag a décrit sous le terme « d'identifications intracorporelles », le bébé rejouant dans son corps et son « théâtre comportemental », quelque chose de la fonction maternelle momentanément indisponible [19].

Mise en place des premiers liens

Il importe tout d'abord, dans le cadre du double mouvement de différenciation inter- et intra-subjective qui permet la croissance et la maturation psychiques de l'enfant ainsi que son accès progressif à l'intersubjectivité, de bien distinguer la mise en place des enveloppes, des liens primitifs et des relations proprement dites.

La mise en place des enveloppes s'effectue en atmosphère monadique et peut donner lieu à des angoisses archaïques de type chute sans fin, chute sans fond, vidange ou liquéfaction, soit à des « angoisses catastrophiques » (D.W. Winnicott) que figurent parfois les enfants autistes au sein même de leur matériel de traitement [30].

La mise en place des liens primitifs s'effectue en atmosphère binaire, duelle ou dyadique, permettant à l'enfant la sortie de la fusion ou de la symbiose mais au prix, parfois, d'angoisses de décollage ou d'arrachage.

La mise en place des relations enfin suppose l'accès à une certaine tiercéité, les relations s'organisant toujours en référence à un tiers (partiel ou total, réel ou fantasmé), et pouvant dès lors impliquer des angoisses de perte d'objet.

Parmi les triangulations précoces auxquelles l'enfant se trouve d'emblée confronté, on peut citer, sur des plans très différents, la triangulation linguistique (l'enfant s'apercevant très tôt qu'une partie du langage de la mère lui est adressée tandis qu'une autre partie s'en va vers un ailleurs encore indéfini), la dynamique des « objets d'attention conjointe » étudiés par J.S. Bruner [10, 11], et même l'inscription d'un « troisième domaine » décrit par H. Segal [27].

Chaque fois que l'enfant repère un espace non-mère qui n'est ni-lui-ni-elle, il repère en fait un lieu qui marque l'emplacement où se construira ultérieurement la fonction paternelle, véritable « autre de l'objet » qui lui permet alors d'entrer dans ce que A. Green désigne sous le terme de « théorie de la triangulation à tiers substituable » [17].

TROIS PROBLÉMATIQUES PARTICULIÈRES

Accès à l'intersubjectivité

Sous le terme d'intersubjectivité, on désigne – tout simplement ! – le vécu profond qui nous fait ressentir que soi et l'autre, cela fait deux.

La chose est simple à énoncer et à concevoir, même si les mécanismes intimes qui sous-tendent ce phénomène sont probablement très complexes et encore incomplètement compris.

Cette question de l'intersubjectivité est actuellement centrale et elle articule, nous semble-t-il, l'éternel débat entre les tenants de l'interpersonnel et ceux de l'intrapsychique.

Mais il existe aussi un autre débat, également d'actualité, concernant l'émergence progressive ou, au contraire, le donné-d'emblée de cette intersubjectivité.

Pour dire les choses un peu schématiquement, on peut avancer l'idée que les auteurs européens seraient davantage partisans d'une instauration graduelle et nécessairement lente de l'intersubjectivité, alors que les auteurs anglo-saxons le sont surtout d'une intersubjectivité primaire, en quelque sorte génétiquement programmée [28, 29].

D.N. Stern insiste notamment sur le fait que le bébé nouveau-né est immédiatement apte à percevoir, à représenter, à mémoriser et à se ressentir comme l'agent de ses propres actions (processus « d'agentivité » des cognitivistes) et que, de ce fait, point n'est besoin de recourir au dogme d'une indifférenciation psychique initiale – dogme si cher aux psychanalystes [28].

Ceux-ci, au contraire, et pas seulement en Europe, insistent sur la dynamique progressive du double gradient de différenciation (extra- et intrapsychique), éloge de la lenteur qui s'ancre notamment dans l'observation clinique des enfants qui s'enlisent dans les premiers temps de cette ontogenèse, et qui s'inscrivent alors dans le champ des pathologies dites archaïques (autismes et psychoses précoces).

Comme toujours dans ce genre de polémique, une troisième voie existe, plus dialectique, et que nous défendrions volontiers. Cette troisième voie consiste à penser que l'accès à l'intersubjectivité ne se joue pas en tout-ou-rien, mais qu'il se joue au contraire de manière dynamique entre des moments d'intersubjectivité primaire effectivement possibles d'emblée, mais fugitifs, et de probables moments d'indifférenciation, tout le problème du bébé et de ses interactions avec son entourage étant,

précisément, de stabiliser progressivement ces tout premiers moments d'intersubjectivité en leur faisant prendre le pas, de manière plus stable et plus continue, sur les temps d'indifférenciation primitive.

En tout état de cause, que l'intersubjectivité ne soit que secondaire ou graduellement acquise à partir de noyaux d'intersubjectivité primaire, cette dynamique de différenciation extra-psychique porte en elle le risque d'une certaine violence dans la mesure où elle peut toujours se faire de manière trop rapide ou trop brutale, c'est-à-dire de manière traumatique.

Les trois niveaux d'organisation de la bisexualité psychique

Nous serons assez brefs quant à cette deuxième ligne de réflexion, en nous inspirant principalement des travaux de D. Houzel [22].

Celui-ci nous fait remarquer en effet, fort utilement, que la bisexualité psychique ne se joue pas seulement sur le plan des objets totaux (homme/femme, animus/anima, masculin/féminin, etc.), mais que ce niveau global de la bisexualité psychique se trouve préparé par une élaboration préalable de cette bisexualité au niveau des enveloppes et des objets partiels.

Au niveau des enveloppes, ce qui se voit d'abord travaillé, c'est la dialectique entre les deux dimensions de contenance et de limitation, la première renvoyant au registre métaphorique du féminin (le holding), et la deuxième au registre métaphorique du masculin (la loi).

Au niveau des objets partiels, ce sont tous les clivages du type dur/mou, lisse/rugueux, rond/pointu, creux/plein, concave/convexe, etc., qui peuvent être compris en termes de bisexualité partielle préparant la bisexualité psychique ultérieure et appelant un dépassement structurant.

À partir de là, D. Houzel insiste sur le fait que chaque fois qu'un enfant rencontre des adultes (ou des institutions) qui n'ont pas suffisamment élaboré leur bisexualité psychique au niveau individuel ou au niveau collectif, alors l'enfant jouera la désunion et le clivage tandis que dans le cas contraire, il pourra mettre en jeu ses processus de liaison en vue d'initier ou de reprendre dans un sens constructif sa croissance et sa maturation psychiques.

Emboîtements entre éléments « pareils » et « pas-pareils »

Il s'agit là d'un concept particulièrement fécond que G. Haag, on le sait, a développé au niveau des processus psychiques au sens psychodynamique du terme (processus originaires, primaires et secondaires), mais qui trouve son correspondant dans la sphère cognitive au niveau des relations entre catégories du familier et du non-familier.

L'idée de base est la suivante : pour que des liens puissent s'instaurer entre divers éléments, il faut qu'il y ait entre eux suffisamment de pareil et un peu de pas-pareil, et les enfants autistes, ou destinés à le devenir, auraient ainsi, selon G. Haag, de grandes difficultés à être intéressés par ce type d'emboîtements au niveau de leur manipulation des objets.

Mais surtout ce concept, en étant également pertinent du point de vue de l'exploration des objets cognitifs, a l'avantage de nous inciter à ne pas cliver l'affectivité de la cognition et à intensifier encore nos efforts pour parvenir, peu à peu, à une vision unifiée de l'ontogenèse psychique, seule à même de nous amener à agir de concert et de manière non cloisonnée [15].

CONCLUSION

Finalement, la pensée comme le langage nous précèdent immanquablement.

Autrement dit, le bébé arrive dans un monde où il y a déjà de la pensée et du langage, mais il va devoir faire tout un travail pour se les approprier, c'est-à-dire pour devenir lui-même un être pensant et un locuteur de sa langue.

Qui dit pensée et langage dit aussi structure, et pour notre part, nous plaidons pour une sorte de néo-constructivisme en ce sens que, même si les structures déjà en place s'imposent en partie à l'enfant, elles ne flottent pas pour autant dans l'air, et que l'enfant a donc, tout de même, à les reconstruire à son propre niveau, ou plus exactement à les co-reconstruire dans le cadre de ses interactions dyadiques et triadiques.

Pour ce faire, il interagit avec des adultes qui ont déjà parcouru ce même chemin, autrefois, quand ils étaient bébés, et qui ont intériorisé la pensée, le langage et les structures relationnelles qui faisaient alors partie de leur environnement précoce.

Cette rencontre mutuelle mais asymétrique entre le psychisme d'un adulte déjà instauré et le psychisme du bébé en cours d'instauration définit, selon J. Laplanche, la « situation anthropologique fondamentale » et probablement assez spécifique de l'espèce humaine [25].

On soulignera, pour conclure, que l'une des toutes premières tâches de la psyché étant probablement de se donner à elle-même une représentation de son propre fonctionnement [2], cette réflexivité de la psyché s'origine peut-être dans le fonctionnement de la peau dont D. Anzieu [1] a fait remarquer que les capacités simultanées de toucher et d'être touchée offrent un modèle dont dériveront ensuite toutes les autres réflexivités sensorielles : voir/se voir, sentir/se sentir, entendre/s'entendre… et finalement la capacité de se penser pensant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anzieu D. Le Moi-Peau. Paris, Dunod, 1985.
2. Aulagnier P. La violence de l'interprétation - Du pictogramme à l'énoncé. Paris, PUF, Coll. Le fil rouge, 1975.
3. Bick E. Notes on infant observation in psychoanalytic training. Int J Psychoanal, 1964, *45* : 558-566. Traduction française par D Alcorn : Remarques sur l'observation des bébés dans la formation des analystes. Journal de la psychanalyse de l'enfant (L'observation des bébés), 1992, *12* : 14-35.
4. Bick E. The experience of the skin in early object-relations. Int J Psychoanal, 1968, *49* : 484-486. Traduction française par G Haag et al. *In* : D Meltzer et al. Explorations dans le monde de l'autisme. Paris, Payot, 1980 : 240-244.
5. Bion WR (1962). Aux sources de l'expérience. Paris, PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, 1979.
6. Bion WR (1963). Eléments de Psychanalyse. Paris, PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, 1979.
7. Bion WR (1965). Transformations – Passage de l'apprentissage à la croissance. Paris, PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, 1982.

8. Bion WR (1970). L'attention et l'interprétation scientifique - Une approche de la compréhension intuitive en psychanalyse et dans les groupes. Paris, Payot, Coll. Science de l'homme, 1974.
9. Brazelton TB. Échelle d'évaluation du comportement néonatal. Neuropsychiatrie de l'Enfance, 1983, *31 (2-3)* : 61-96.
10. Bruner JS. Le développement de l'enfant : savoir faire, savoir dire. Paris, PUF, Coll. Psychologie d'aujourd'hui, 1983.
11. Bruner JS. Comment les enfants apprennent à parler. Paris, Retz, Coll. Actualité psychologique, 1987.
12. Freud S (1896). Lettre à W. Fliess n° 52 (6/12/1896). *In* : S Freud. La naissance de la psychanalyse. Paris, PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, 1979 (4e éd.) : 153-160.
13. Freud S (1911). Formulations sur les deux principes du cours des événements psychiques. *In* : S Freud. Résultats, idées, problèmes, Tome I. PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, Paris, 1975 (7e éd.) : 135-143.
14. Frith U. L'énigme de l'autisme. Paris, Odile Jacob, Coll. Sciences humaines, 1992.
15. Golse B. Quelles implications pour la clinique du bébé ? Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, 1997, *45 (7-8)* : 344-350.
16. Golse B. L'Être-bébé (Les questions du bébé à la théorie de l'attachement, à la psychanalyse et à la phénoménologie). Paris, PUF, Coll. Le fil rouge, 2006.
17. Green A. Le langage dans la psychanalyse. *In* : Langages (IIes Rencontres psychanalytiques d'Aix-en-Provence, 1983). Paris, Les Belles Lettres, Coll. Confluents psychanalytiques, 1984 : 19-250.
18. Green A. Du tiers (9-16) et De la tiercéité (243-277). Introduction et conclusions du Colloque de la SPP « La psychanalyse : questions pour demain ». UNESCO, Paris, les 14 et 15 janvier 1989. Monographies de la Revue Française de Psychanalyse. Paris, PUF, 1990.
19. Haag G. La mère et le bébé dans les deux moitiés du corps. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, 1985, *33 (2-3)* : 107-114.
20. Haag G. Hypothèse d'une structure radiaire de contenance et ses transformations. *In* : Les contenants de pensée (ouvrage collectif). Paris, Dunod, Coll. Inconscient et Culture, 1993 : 41-59.
21. Houzel D. Le concept d'enveloppe psychique. *In* : D Anzieu et al. Les enveloppes psychiques. Paris, Dunod, Coll. Inconscient et Culture, 1987 : 23-54.
22. Houzel D. Trois niveaux d'organisation de la bisexualité psychique. *In* : D Houzel. L'aube de la vie psychique. Paris, ESF, Coll. La vie de l'enfant, 2002.
23. Kaes R. Introduction : Le sujet de l'héritage. *In* : R Kaes et al. Transmission de la vie psychique entre générations. Paris, Dunod, Coll. Inconscient et Culture, 1993 : 1-16.
24. Laplanche J. Nouveaux fondements pour la psychanalyse. Paris, PUF, Coll. Bibliothèque de Psychanalyse, 1987.
25. Laplanche J. Entretien avec Jean Laplanche (réalisé par Alain Braconnier). Le Carnet-PSY, 2002, *70* : 26-33.
26. Meltzer D et al. Explorations dans le monde de l'autisme. Paris, Payot, 1980.
27. Segal H. Le complexe d'Œdipe aujourd'hui. Journal de la Psychanalyse de l'Enfant (« L'Œdipe »), 1999, *24* : 153-161.
28. Stern DN. Le monde interpersonnel du nourrisson - Une perspective psychanalytique et développementale. Paris, PUF, Coll. Le fil rouge, 1989.
29. Trevarthen C, Aitken KJ. Intersubjectivité chez le nourrisson : recherche, théorie et application clinique. Devenir, 2003, *15 (4)* : 309-428.
30. Winnicott DW (1988). La nature humaine. Paris, Gallimard, Coll. Connaissance de l'Inconscient, 1990.

AUTISME ET TROUBLES ENVAHISSANTS DU DÉVELOPPEMENT : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

L. OUSS-RYNGAERT

DÉFINITION

L'autisme est un trouble développemental débutant avant l'âge de 3 ans et touchant simultanément :

– les interactions sociales ;

– la communication, à la fois verbale (langage oral) et non verbale (gestes, mimiques, etc.) ;

– le comportement, avec des gestes répétitifs, stéréotypés, des rituels, des intérêts restreints.

D'autres troubles existent dans les domaines de la cognition, de la motricité, les capacités adaptatives, de la sensorialité, mais ne sont pas retenus dans les critères diagnostiques.

L'autisme est la forme la plus typique, la plus complète et la mieux décrite d'un ensemble plus large de troubles nommés les troubles envahissants du développement (TED) : du développement car ils apparaissent avant l'âge de 3 ans, envahissants car ils touchent plusieurs secteurs du développement (langage, socialisation, comportement, etc.). Leur hétérogénéité est déterminée par la sévérité des perturbations, des troubles associés, des niveaux de fonctionnement, ainsi que de l'âge chronologique.

HISTORIQUE

L'autisme a été décrit pour la première fois en 1943 par Leo Kanner. Pendant de nombreuses années, l'autisme a été relié aux psychoses infantiles. Le terme de TED a été officiellement utilisé pour la première fois dans le DSM-III en 1980 et dans la CIM-9 en 1975.

Il existe une controverse [28] afin de s'avoir s'il s'agit d'un continuum [58], ou d'entités différentes [3] qui justifieraient le terme de spectre des troubles autistiques (ASD), qui tend à devenir le plus utilisé.

PRÉVALENCE

Les prévalences actuellement estimées sont de 1,7/1 000 à 4/1 000 pour l'autisme infantile (2,2 en moyenne) et de 3 à 7/1 000 pour l'ensemble des troubles envahissants du développement (6,6 en moyenne) [12, 21, 49, 53, 59] soit environ 10 fois plus que les estimations antérieures basées sur les études publiées avant 1990.

Une étude française [20] montre que la prévalence de l'autisme est restée stable lorsque les critères diagnostiques et les méthodes d'identification des cas sont les mêmes. Plus récemment, une étude américaine menée en population générale [18] a montré que l'augmenta-

tion de prévalence de l'autisme (de 5,8 à 14,9/10 000) n'a été influencée ni par l'appartenance ethnique, le niveau d'éducation des parents, l'âge de la mère ni par le sexe de l'enfant, et que cette augmentation de prévalence est concomitante à une diminution de la prévalence du retard mental. Cette augmentation semble donc due à deux facteurs principaux : le diagnostic est plus souvent porté, enfin la définition de l'autisme a évolué, dans le sens d'un élargissement et d'un certain assouplissement des critères requis pour le diagnostic.

SEX-RATIO

L'autisme touche 4 fois plus de garçons que de filles, sauf dans l'autisme syndromique où ce ratio est de 2/1 environ.

Dans une majorité de cas (environ 70 p. 100), il s'accompagne d'un retard mental plus ou moins sévère. Les autres 30 p. 100 sont appelés « autistes de haut niveau ». Cette répartition est parfois contestée.

SYMPTÔMES DE L'AUTISME INFANTILE ET DES TED

Le diagnostic est avant tout clinique, il n'existe pas de moyens objectifs pour faire un diagnostic d'autisme. Il repose sur l'observation de la symptomatologie, caractérisée par le trépied classique, auquel viennent d'ajouter des signes cliniques moins spécifiques.

Altérations qualitatives des interactions sociales

Les enfants autistes ont une appréciation inadéquate des signaux sociaux ou émotionnels (intonation de la voix, expressions faciales). Ils ont donc peu de réactions aux émotions d'autrui, un manque d'adaptation du comportement au contexte social, une faible utilisation des comportements de communication, sociaux et émotionnels, un manque de réciprocité sociale et émotionnelle (ne répondent pas à l'appel de leur prénom, ont tendance à s'isoler, évitent le regard), une difficulté à jouer de façon interactive avec les autres enfants.

Altérations qualitatives de la communication

Sur le plan du *langage verbal* : un grand nombre d'enfants autistes n'accède pas au langage oral. Lorsque celui-ci est acquis, il est marqué par des difficultés sur le plan expressif : langage concret, pas d'utilisation du « je », faiblesse d'utilisation sociale, faible synchronisation et manque de réciprocité dans les échanges conversationnels, manque de souplesse dans l'expression verbale, relatif manque de créativité et de fantaisie dans les processus de pensée, langage peu modulé, maniéré, voix « haut perchée », et sur le plan réceptif : manque de réaction émotionnelle aux sollicitations verbales et non verbales, difficultés d'accès au second degré.

Sur le plan de la *communication non verbale* : les personnes autistes ont des anomalies dans le domaine du jeu de faire semblant, un manque de gestes d'accompagnement de la communication parlée, peu de gestes sociaux (« au revoir », « bravo »), pas de gestes interactifs, pas ou peu d'imitation, surtout sur demande.

Caractère restreint, répétitif et stéréotypé du comportement, des intérêts et des activités

Les intérêts de l'enfant autiste sont restreints, ses activités ont une nette tendance à être stéréotypées, répétitives (stéréotypies motrices : se balancer, faire tourner des objets, etc.). L'enfant adopte souvent des rituels ou routines plus ou moins complexes et souvent non fonctionnels. Il peut s'attacher à, ou être fasciné par des objets insolites (ficelles, plumes, etc.) et les utiliser de manière inhabituelle. Il montre une résistance à des changements dans les activités routinières ou l'environnement personnel. Des comportements auto-agressifs peuvent être présents.

Autres particularités

Des compétences cognitives particulières

Les personnes autistes présentent des « sur-compétences » [38], parfois non repérées : capacité de détecter des régularités dans un matériel visuel, des chiffres, des lettres, objets, rapports spatiaux, formes géométriques, capacités en décodage de lecture, construction de puzzles, etc.

Des particularités sensorielles

Les enfants avec autisme présentent souvent des particularités sensorielles, caractérisées par une hyperréactivité, une hyporéactivité ou une recherche de stimulation, dans chaque modalité sensorielle. L'hypothèse d'un traitement de la sensorialité par des voies archaïques a été faite [14].

Des troubles de la motricité

Les enfants autistes présentent fréquemment des troubles posturaux et/ou moteurs : difficultés de coordination droite-gauche ou haut-bas du corps, utilisation de la posture pour réguler leurs émotions, etc. La motricité fine est particulièrement touchée : difficulté à la coordination bimanuelle, dans les tâches de précision, graphisme pauvre et lent.

CLASSIFICATIONS

Il est actuellement recommandé par les Recommandations aux pratiques professionnelles (RPP) de la Haute autorité de la santé (HAS) [5] que le diagnostic d'autisme suive les directives de la Classification internationale des maladies (CIM-10) (plus que celles du DSM-IV ou de la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent).

Seul l'autisme infantile est bien décrit dans la CIM-10, avec des critères stricts.

TABLEAU 24-I. – Principaux TED.

Autisme infantile atypique	Tous les critères d'autisme sauf un sont réunis (âge d'apparition, symptomatologie, etc.)
Syndrome d'Asperger	Proche de l'autisme Absence de retard des cognitions et du langage Difficile de faire la différence entre syndrome d'Asperger et autisme dit de « haut niveau »
Syndrome de Rett	Syndrome neurodégénératif Touche les filles Évolution par phases : stagnation précoce (entre 6 et 18 mois), régression rapide entre 1 et 3 ans, période pseudo-stationnaire entre 2 et 10 ans, puis détérioration motrice Fréquents troubles du comportement (stéréotypies des mains), épilepsie Retard mental sévère Anomalie d'un gène du chromosome X (gène *MECP2*)
Trouble désintégratif de l'enfance	Tableau rare (0,2 pour 1 000) Période de développement normal Régression cliniquement significative (langage, socialisation) entre 1 et 6 ans (fréquemment entre 2 et 4 ans) Syndrome autistique et retard mental sévères
TED non spécifiés (TED NOS)	Symptômes d'autisme insuffisamment nombreux ou intenses pour affirmer le diagnostic Âge d'apparition atypique

Les principaux TED, outre l'autisme infantile, sont donnés dans le tableau 24-I.

ÉVOLUTION

Ce trouble est réputé durer toute la vie, il interfère dans le développement et les apprentissages de tous ordres. Il entraîne un développement très hétérogène. Cependant, la plupart des symptômes s'améliorent avec le temps.

Le pronostic dépend du QI, de la présence d'une épilepsie, de l'apparition du langage avant 6 ans.

Il existe fréquemment une aggravation pendant la puberté, de 1 à 2 ans, avec restitution ad integrum.

La surmortalité est de 2 à 2,5 p. 100 [39, 43], avec un pic entre 5 et 10 ans, net chez la petite fille. Les causes de surmortalité sont essentiellement dues à l'épilepsie, aux étouffements et aux noyades.

ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

Il est primordial de faire le diagnostic d'autisme le plus tôt possible dans le développement de l'enfant : plus la prise en charge est précoce, meilleur sera le pronostic. Cependant, il apparaît que ce diagnostic est encore trop tardivement fait, quand l'enfant a en moyenne 6 ans et 11 mois, soit 4 ans et 4 mois après le début des inquiétudes des parents [29].

Les RPP publiées en 2005 résument l'essentiel des recommandations faites en matière de diagnostic d'autisme chez l'enfant de moins de 8 ans [5].

Le diagnostic est avant tout clinique. S'il doit être fait par un médecin, les signes d'alerte peuvent être identifiés par tout professionnel de la petite enfance.

Le diagnostic est assuré auprès de toute équipe pluridisciplinaire : 1) disposant de professionnels formés, compétents et suffisamment entraînés pour examiner le développement et les aspects psychopathologiques ; 2) ayant une bonne connaissance de ce qui peut être proposé aux parents en termes de prise en charge ; 3) articulée avec les professionnels susceptibles d'assurer les consultations génétique et neurologique. C'est une des missions des Centres de ressources autisme (CRA).

Une évaluation régulière (généralement tous les 12 à 18 mois) doit être envisagée pour les enfants jusqu'à leur sixième année. Le rythme des évaluations ultérieures est à définir suivant l'évolution.

Il existe trois stades dans la recherche diagnostique.

Diagnostic « nosographique »

Il s'agit dans un premier temps de dépister les signes d'autisme, dans un second temps de confirmer ce diagnostic. Il existe des signes d'alerte qui doivent le faire suspecter, qui dépendent de l'âge de l'enfant.

Les premières anomalies apparaissent toujours avant l'âge de 3 ans, souvent bien plus tôt : parfois dès la naissance, le plus souvent, au cours des deux premières années de vie. Plus rarement, l'autisme apparaît plus brutalement, en quelques mois, après une période de développement normal.

Les premiers signes sont constitués par l'absence de mise en place de certaines fonctions plus que par l'existence de réels symptômes qui eux apparaissent plus tardivement (Tableaux 24-II à 24-IV).

TABLEAU 24-II. – L'attention doit être attirée lorsqu'un enfant de 9 mois n'a pas acquis les compétences ci-dessous.

- Contact œil à œil facile
- Absence d'anomalie du regard (pas de regard fuyant, sur le côté…)
- Expression appropriée des émotions : sourit quand content, pleure quand triste
- Regarde les objets qu'on lui tend
- Prend les objets qu'on lui tend
- Sourit à sa mère ou à autre personne
- Réagit quand on lui parle
- Réactions posturales normales (pas de marche sur la pointe des pieds, de réaction tonique brusque en arrière lors de colères…)

TABLEAU 24-III. – Signes évocateurs devant attirer l'attention chez l'enfant de moins de 3 ans.

- *Communication* : perturbations dans le développement du langage (retard ou perte des acquisitions), utilisation inappropriée du langage, peu de réponse quand on appelle l'enfant par son prénom ou qu'on lui demande de faire quelque chose, déficits dans la communication non verbale (pointage, gestes communicatifs : au revoir)
- *Socialisation* : peu de sourire social, de contact oculaire, manque d'imitation, ne montre pas les objets à l'adulte, manque d'intérêt pour les autres enfants ou intérêts inhabituels, difficultés à reconnaître les émotions d'autrui, dans son monde, n'initie pas des jeux simples ou ne participe pas à des jeux sociaux imitatifs, préfère les activités solitaires, relation étrange avec les adultes (indifférence ou familiarité excessive), s'isole, évite activement la relation
- *Intérêts, activités et autres comportements* : hypersensibilité tactile ou auditive, maniérisme moteur (marche sur la pointe des pieds…), balancements, agressivité, conduites oppositionnelles, résistance aux changements, activités répétitives avec les objets (les aligner ou les faire tourner, éteindre/allumer la lumière), attachement inhabituel à des objets, hyperactivité

TABLEAU 24-IV. – Signes d'alerte absolue.

- Absence de babillage, de pointage (montrer les objets) ou d'autres gestes sociaux à 12 mois
- Absence de mots à 18 mois
- Absence d'association de mots (autre que répéter les mots que vient de dire l'adulte) à 24 mois
- Perte du langage ou de compétences sociales quel que soit l'âge

Les *outils diagnostiques* utilisés pour faire le diagnostic d'autisme sont résumés dans le tableau 24-V.

Certains *outils permettent de dépister* les premiers signes d'autisme avant que le diagnostic ne puisse être porté (donc avant 2 ans). Le plus fréquemment utilisé est le CHAT (*Checklist for autism in toddlers 9, 10*), à partir de 18 mois, avec l'enfant, et un entretien avec les parents. Le M-CHAT [44] est une adaptation du CHAT qui repose entièrement sur les observations des parents (questionnaire destiné aux parents d'enfants âgés de 24 mois).

Diagnostic fonctionnel

Il permet d'évaluer le fonctionnement de la personne dans les domaines du développement psychomoteur, intellectuel, social, etc. Il comprend :

– l'évaluation des comportements, par observation ;

– l'évaluation du fonctionnement psychologique ;

– l'examen de la communication et du langage oral, écrit si besoin, voire le langage gestuel ;

– l'examen du développement psychomoteur et sensorimoteur.

Ces évaluations s'appuient sur des tests dont les plus fréquemment employés sont listés dans le tableau 24-VI.

Diagnostic des troubles associés et élimination des diagnostics différentiels

Diagnostics différentiels

Ils sont donnés dans le tableau 24-VII.

Troubles associés

(*voir* plus loin, section Autisme et neuropédiatrie)

L'association à l'autisme d'anomalies, troubles ou maladies, est fréquente. Leur découverte ne remet pas en question le diagnostic d'autisme. Des anomalies associées doivent être recherchées par l'interrogatoire des parents et l'examen clinique[1] (Tableau 24-VIII).

RETARD MENTAL

Les données actuelles font état d'un retard mental associé à 70 p. 100 des personnes avec autisme, mais seulement 12 p. 100 dans les TED NOS et 0 p. 100 chez les Asperger.

DÉFICITS SENSORIELS

Un déficit auditif est à rechercher systématiquement. La surdité est environ 10 fois plus fréquente chez les personnes autistes que dans le reste de la population. Les déficits visuels sont également plus fréquents chez les personnes autistes que dans le reste de la population. L'examen de la vision doit être également systématique.

1. Ces recommandations sont issues des RPP.

TABLEAU 24-V. – Outils utilisés pour faire le diagnostic d'autisme.

Nom	*Contenu et commentaires*	*Évaluation*
CARS (*Children Autistic Rating Scale*, ou Échelle d'Évaluation de l'Autisme Infantile) [47]	Échelle la plus utilisée pour évaluer la sévérité des troubles autistiques À partir de 2 ans Différencie peu retard de développement et autisme L'examinateur doit être entraîné	Observation de l'enfant et éventuellement entretien avec les parents
ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*, 1994) [34]	Permet de poser le diagnostic CIM-10 À partir de 2 ans Nécessite une formation Très utilisé en recherche, moins en clinique	Interview des parents (durée : 2 à 4 h), basée sur l'histoire de l'enfant
ADOS-G (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) [35]	Vérifie la présence ou l'absence de comportements spécifiques pour le diagnostic de l'autisme À partir de 2 ans Nécessite une formation	30 à 40 min avec l'enfant, possibilité de présence des parents pour les plus jeunes

Tableau 24-VI. – Tests les plus employés pour l'évaluation des troubles autistiques.

Nom de l'outil	*Mesure effectuée*	*Passation avec*
Brunet-Lézine [30]	Âge et quotient de développement (QD) psychomoteur, entre 2 et 30 mois Non spécifique	Examen de l'enfant par un psychologue ou psychomotricien
WPPSI-III puis WISC-IV [54, 55]	Profil de fonctionnement psychologique, mesure du QI Non spécifique Nécessite un certain niveau verbal	Examen de l'enfant par un psychologue
K-ABCII (*Kaufman Assessment Battery for Children*) [31]	Intelligence et connaissances des enfants âgés de 2 ans ½ à 12 ans ½ Non spécifique	Examen de l'enfant par un psychologue
EDEI-R (Échelle Différentielle d'Efficience Intellectuelle – forme Révisée) [42]	Efficience intellectuelle des enfants âgés de 3 à 9 ans Non spécifique Adapté à la mise en évidence des dysharmonies cognitives	Examen de l'enfant par un psychologue
Échelle de Vineland (*Adaptive Behavior Scale*) [16]	Comportement socio-adaptatif du sujet Non spécifique à l'autisme De 0 à 18 ans 11 mois et adultes présentant un retard de développement	Entretien avec les parents
ECA-R (Échelle d'Évaluation des Comportements Autistiques Révisée) [32]	Comportements autistiques de l'enfant À partir de 2 ans Spécifique à l'autisme	Par tous les professionnels Observation de l'enfant
ECA-N (Échelle d'Évaluation du Comportement Autistique-Nourrisson)	Comportements autistiques chez le jeune enfant Spécifique à l'autisme	Idem
PEP-R (*PsychoEducational Profile-Revised* ou Profil PsychoEducatif) [48]	Développement de l'enfant Spécifique à l'autisme Entre 6 mois et 7 ans ; utilisable jusqu'à 12 ans pour l'enfant avec retard	Évaluation de l'enfant par un professionnel (psychologue, éducateur spécialisé…)
AAPEP (*Adolescent and Adult Psycho-Educational Profile*, Profil psychoéducatif pour adolescents et adultes) [37]	Développement des sujets plus âgés que PEP-R Spécifique à l'autisme	Évaluation de l'adolescent ou de l'adulte par un psychologue Observation directe : par un professionnel Maison : entretien avec les parents École/travail : entretien avec enseignant ou superviseur d'atelier
BECS (Batterie d'Évaluation de développement Cognitif et Social) [2]	Développement cognitif et socio-émotionnel de l'enfant Spécifique à l'autisme	Avec l'enfant par un psychologue formé
ECSP (Échelle de Communication Sociale Précoce) [25]	Interaction sociale, attention conjointe et régulation du comportement Non spécifique à l'autisme	Avec l'enfant par un professionnel formé (psychologue, orthophoniste)
Grille de Wetherby et Prutting [56]	Comportements de communication Non spécifique à l'autisme	Avec l'enfant par un orthophoniste
Bilan sensori-moteur de Bullinger [14]	Compétences sensori-motrices Non spécifique à l'autisme À tout âge	Avec l'enfant et ses parents par un professionnel spécifiquement formé

Épilepsie

Cinq à 39 p. 100 des personnes autistes présentent aussi une épilepsie [7, 15]. Dans la majorité des cas, l'épilepsie apparaît soit dans la petite enfance, soit autour de l'adolescence.

Autres maladies ou syndromes

L'autisme est associé à une maladie organique et génétique bien identifiée dans 10 p. 100 des cas environ, chacun de syndromes n'expliquant pas plus de 1 p. 100 des cas [1] et, pour certains cas, il est probable que l'autisme soit une conséquence directe de la maladie. C'est le cas de la sclérose tubéreuse de Bourneville, de la neurofibromatose de type 1, du syndrome de Rett, du syndrome de l'X fragile, duplication 15q11q13, ces deux derniers syndromes étant responsables de 1 à 2 p. 100 des autismes.

D'autres maladies plus rares lui sont parfois associées (trisomie 21, phénylcétonurie, déficit en adénylosuccinate lyase ou en créatine, mucopolysaccharidoses, myopathie de Duchenne, syndrome de Moebius, de Sotos, d'Angelman, de Williams, hypomélanose de Ito, syndrome de Joubert, etc.) [1].

Troubles psychopathologiques

Ils sont moins souvent recherchés mais il existe cependant souvent une comorbidité (environ 70 p. 100) [50]. Les plus fréquemment retrouvés sont les troubles anxieux

Tableau 24-VII. – Diagnostics différentiels de l'autisme.

Ce que l'autisme n'est pas	*Différences avec l'autisme*
Retard mental	Le retard mental isolé ne s'accompagne pas de troubles spécifiques de la relation Chez un enfant avec un retard mental important, il existe parfois cependant des comportements d'autostimulation (balancements…)
Trouble spécifique du langage	Les capacités sociales et non verbales sont le plus souvent préservées. La différence est cependant difficile à faire : – chez les enfants jeunes – chez certains enfants avec troubles du langage et difficultés relationnelles – chez les enfants autistes avec troubles spécifiques du langage
Trouble sensoriel (de l'audition)	Le déficit sensoriel est à la fois un trouble associé et un diagnostic différentiel Chez le déficient sensoriel, la déficience est non sélective (alors que l'autiste semble ignorer certains sons ou bruits) ; le déficient sensoriel peut montrer des comportements d'autostimulation (balancements…)
Trouble hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)	Si les enfants avec THADA montrent parfois des troubles de la socialisation, les troubles sont plus accentués et plus précoces chez les enfants avec TED Les enfants avec TED montrent souvent des troubles hyperactifs et des troubles de l'attention
Schizophrénie	Elle est très rare chez l'enfant La schizophrénie comporte des « symptômes positifs » absents de l'autisme (hallucinations, délire). Les difficultés dans l'interaction sociale et les comportements inhabituels sont plus évocateurs d'autisme
Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)	Certains comportements « obsessionnels » peuvent être confondus avec des stéréotypies des TED, surtout dans le cas de TED avec haut niveau, mais les enfants avec TOC sont gênés par leurs symptômes qu'ils essaient d'éviter, alors que l'enfant avec TED est essentiellement intéressé par ses activités répétitives
Carences affectives précoces	Les enfants qui ont connu une carence affective précoce et grave peuvent montrer des troubles des interactions et des comportements stéréotypés, accompagnés d'un retard mental, mais leur état s'améliore spectaculairement et rapidement lorsque les conditions de vie se normalisent
Troubles de la personnalité	Les TED peuvent être confondus avec des troubles dits « schizoïdes » des adolescents ou adultes jeunes, caractérisés par le retrait et les difficultés dans les interactions sociales. C'est le déroulement du développement précoce, altéré dans les TED, qui fera la différence
Mutisme sélectif (l'enfant ne parle que dans certaines situations)	Ce trouble peut être confondu avec un TED lorsque des difficultés sociales apparaissent, mais elles sont toujours moindres dans le mutisme sélectif

Tableau 24-VIII. – Investigations complémentaires à réaliser systématiquement dans le bilan de l'autisme.

Réalisation systématique :
– examen de la vision et de l'audition
– consultation neuropédiatrique (à renouveler régulièrement)
– consultation génétique avec caryotype standard et X fragile (en biologie moléculaire)

Prescription orientée par les investigations précédentes :
– bilans neurométaboliques
– EEG avec sieste
– IRM cérébrale morphologique (avec spectroscopie pour dépister de façon non invasive un déficit en créatinine)
– autres (électrophysiologie, tests génétiques, bilans malformatifs…)

(42 p. 100) [50], les TOCS (37 p. 100) [33], dont l'association est fréquente avec la dépression (13 p. 100) [33] et augmente avec l'âge, et l'hyperactivité (28 à 30 p. 100) [50, 33]. Les facteurs de risque ne semblent pas liés à la sévérité de l'autisme, mais à une épilepsie, et des stimulations environnementales faibles [50].

ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Les RPP ont fait quelques recommandations sur l'annonce du diagnostic, notamment :

– si le médecin a un doute sur le diagnostic, il utilisera plutôt la notion de « trouble du développement dont la nature est à préciser » ;

– il est recommandé de ne pas annoncer de diagnostic d'autisme avant l'âge de deux ans, même s'il peut être évoqué ; à partir de 2 ans, le diagnostic d'autisme peut être porté.

QUELLES SONT LES CAUSES DE L'AUTISME ?

À ce jour, nul n'a pu individualiser une cause unique à l'autisme. Si les recherches n'ont pas encore abouti à un modèle explicatif global, il est certain que les résultats suggèrent fortement qu'il existe des bases neurologiques et génétiques.

L'idée selon laquelle l'autisme trouverait son origine dans des troubles de la relation parent-enfant doit être maintenant totalement abandonnée. Le risque d'apparition de l'autisme ne dépend pas non plus du niveau social ou éducatif de la famille ni de l'origine ethnique.

Les courants actuels de recherche, dans leur partie neurologique, seront développés plus loin, dans la section Autisme et neurologie. Un état des connaissances scientifiques sur l'autisme et les TED, établi par l'HAS, paraîtra en 2010.

Données neuropsychologiques

Trois théories principales existent.

Déficit des fonctions exécutives [41]

Les personnes autistes auraient des anomalies – non spécifiques – de la planification, de l'organisation et de la persévération des actions. Un tel déficit permettrait d'expliquer certains des troubles de l'autisme (manque de flexibilité, intolérance au changement, comportements répétitifs, etc.).

Déficit de cohérence centrale [23]

Il été évoqué chez les autistes un déficit dans la cohérence centrale. Ce modèle fait référence à la capacité d'extraire les stimuli significatifs parmi un ensemble de stimuli perçus, dans un contexte établi. Cette hypothèse met l'accent sur un déficit du traitement global des informations. Les personnes autistes n'arriveraient pas à sélectionner et hiérarchiser les informations dans une situation, et privilégient le traitement du détail au détriment du tout.

Déficit de la théorie de l'esprit [8]

Ce concept se définit comme la capacité pour l'individu d'attribuer des états mentaux à lui-même et aux autres. Cette compétence est nécessaire pour se représenter les situations sociales, mentir, anticiper les conséquences de ses actes, etc. Cette difficulté pourrait expliquer les troubles de l'imagination, de la communication et de la socialisation.

Particularités dans le traitement des perceptions

Il existe des particularités dans le traitement des perceptions des personnes autistes. Ces hypothèses de travail sont issues essentiellement des recherches sur les personnes autistes sans déficit intellectuel, mais il est présumé que les personnes autistes avec déficit intellectuel auraient le même type de caractéristiques de fonctionnement cognitif et perceptif.

Pour certains, l'autisme ne serait pas caractérisé par une intelligence en difficulté, mais « une autre intelligence » [38] qui propose de distinguer les « sur-compétences », les compétences, et les insuffisances. Pour Mottron [38], le déficit de base serait un traitement de la perception à un « bas niveau » ; les personnes autistes traiteraient préférentiellement des propriétés élémentaires, surtout dans les domaines visuel et auditif ; elles sont capables de détecter et relever certaines particularités de l'environnement que les autres ne perçoivent pas. Les autistes n'utilisent pas les mêmes stratégies pour explorer les visages : elles n'utilisent pas l'exploration de la région des yeux ou l'intonation de la voix, vectrices d'informations émotionnelles.

D'autres [57] proposent un déficit dans le traitement des informations complexes.

Données neurobiologiques

Ces études permettent de mettre en évidence certaines différences de morphologie du cerveau des personnes autistes, et leur cinétique développementale : augmentation précoce du volume cérébral, puis décélération ou arrêt de la croissance dans la première enfance, et chez certaines personnes autistes, une troisième phase de dégénérescence dans certaines régions cérébrales à partir de la préadolescence, qui se continue à l'âge adulte [17]. Le lobe frontal présenterait ainsi un retard de maturation entre 2 et 4 ans, rattrapé vers l'âge de 6 ans [60].

Différentes régions ont été incriminées : l'augmentation de taille du cerveau se fait au profit des lobes frontaux, temporaux et de l'amygdale, du cervelet, du noyau caudé [17], avec diminution du corps calleux et altération du ratio matière blanche-matière grise [45, 51]. Une hypothèse serait la production excessive du nombre de neurones, notamment excitateurs, impliqués dans la connectivité à courte distance, surtout dans les régions qui supportent les fonctions de haut niveau : langage, cognition sociale, et fonctions émotionnelles [17], au détriment des réseaux longue distance (dont la fonction miroir et l'activité du cerveau au repos), ce qui expliquerait les symptômes princeps de l'autisme.

Les études en IRM fonctionnelles sont plus difficiles à réaliser, surtout chez les enfants autistes ; elles sont donc peu nombreuses et concernent de petits nombres d'enfants de haut niveau. Il a été trouvé une baisse significative de l'activité cérébrale au niveau du lobe temporal, en TEP [61] et SPECT [40].

Des études récentes montrent que les défauts de traitement de l'information des personnes autistes dans le décodage des informations transmises par la face sont améliorés dans certaines conditions d'attention ou de motivation [19, 26], évoquant l'hypothèse de l'implication du système des neurones miroir dans l'autisme.

Il existe des anomalies de l'activation des régions temporales (STS) [62] ou région temporale gauche [13] lors de tâches de perception auditive.

Il a été aussi retrouvé des anomalies frontales lors de tâches impliquant un traitement d'information complexe avec méta-représentation [27].

Sur le plan biologique, il a été décrit des taux élevés de sérotonine (30 à 40 p. 100, anomalie retrouvée chez les apparentés du premier degré), un déséquilibre du système dopaminergique, une élévation des taux de bêta-endorphines plasmatiques, une augmentation des hormones de stress [52].

La cause vaccinale a été éliminée, notamment le rôle du thimerosal [22].

Données génétiques

Les arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques ont été les suivants :

– le sex-ratio en faveur des garçons (3 à 4 pour 1 fille) ;

– la prévalence de l'autisme dans la fratrie d'enfants atteints et le fort taux de concordance entre jumeaux monozygotes (Tableau 24-IX) ;

– la fréquence de désordres cognitifs et de troubles du langage dans certaines familles d'enfants autistes (environ 15 p. 100 des frères et sœurs ont des troubles cognitifs spécifiques) ;

TABLEAU 24-IX. – Risque d'autisme dans la fratrie.

Jumeaux monozygotes	*Jumeaux dizygotes*	*Fratrie*	*Deuxième et troisième apparentés*
40 à 90 p. 100	0 à 25 p. 100	2 à 6 p. 100	Identique à la population générale

– l'association de troubles autistiques à des maladies génétiquement déterminées.

Ces données vont dans le sens d'une transmission multigénique complexe. Les études de linkage ont identifié de nombreux gènes candidats, mais seules les anomalies sur les gènes q21-35 et le chromosome 17q ont été répliquées de manière significative. La variation du nombre de copies de gènes (70 p. 100 délétions, 30 p. 100 duplications) est retrouvée chez 3 p. 100 des familles comportant plusieurs membres autistes, et chez 10 p. 100 des cas d'autisme isolés (1 pour une revue exhaustive), surtout chez les sujets présentant un retard mental ou une dysmorphie. Les gènes de la neuroligine, la neurexine, SHANK, semblent aussi impliqués, affectant la fonction synaptique par dysrégulation de la synthèse protéique.

Données psychanalytiques

Les particularités perceptives, sensorielles, motrices sus-décrites entraîneraient des difficultés dans la constitution des premières constructions du moi corporel (les bases de la constitution de la personne et de son psychisme à partir de ses premières expériences corporelles) et des premières « enveloppes » (par métaphore, tout ce qui permet la capacité « contenante », c'est-à-dire de contenir les pensées, les expériences, les émotions). Le débordement émotionnel qui résulte de ce défaut de contenance contribue à son tour aux difficultés dans l'organisation des perceptions sensorielles et de la cognition.

Les recherches psychanalytiques actuelles s'appuient sur des éléments de concordance apparus ces dernières années entre les données fournies par les neurosciences, les travaux du courant de la psychologie du développement et les théorisations élaborées à partir de l'observation des bébés notamment, des ressentis des patients et des observations empathiques recueillies dans les traitements.

PRISE EN CHARGE DE L'AUTISME

Préambule

Il est très difficile de se repérer dans la multiplicité des accompagnements, interventions, méthodes, techniques, programmes qui existent pour prendre en charge les difficultés des enfants autistes.

Un document très important paru en 2006 passe en revue les principales techniques et donne l'état de leur validation scientifique [6]. En l'état actuel de la recherche, aucune des techniques existantes n'a fait la preuve, de manière scientifique, de son efficacité.

Quelques recommandations de base semblent émerger :

– il est important de débuter la prise en charge le plus rapidement possible, dès le début de l'apparition des troubles, avant même parfois que le diagnostic ne soit fait avec certitude ;

– il est important que cette prise en charge soit significative en temps ;

– une prise en charge doit associer trois volets : pédagogique, éducatif, et thérapeutique, nécessaires et ne s'excluant pas ;

– il n'existe pas une prise en charge de l'autisme, mais des modalités différentes, qui peuvent être valables pour certains enfants, concerner certaines difficultés, à un moment donné. Les modèles complémentaires, coordonnant plusieurs modalités en fonction de l'indication, sont à favoriser ;

– les règles de bon sens sont importantes (attention aux modalités qui excluent les autres ou sont trop onéreuses).

Il est difficile d'ordonner les différentes modalités, car leur « classement » dépend à la fois du nom qu'on leur donne (accompagnement ? intervention ? prise en charge ? programme ? psychothérapie ?), du fait qu'elles soient individuelles ou non, globales ou non. Leur description dépend aussi du modèle théorique qui les sous-tend. Il est donc impossible de rendre compte de manière exhaustive de « toutes » les modalités qui existent. La description suivante recense les principales interventions.

Prises en charge globales

Ces programmes fournissent aux enfants autistes un ensemble d'interventions coordonnées.

Programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped CHildren) [46]

Il s'agit d'un *programme développemental*. Les besoins, les déficits et l'adaptation de l'enfant dépendent en partie de son âge et de son niveau de développement, dont dépend chaque étape.

L'*évaluation* est importante : les troubles du comportement sont d'abord analysés en fonction des facteurs individuels et de l'environnement, pour comprendre leur signification et y remédier par des stratégies de gestion du comportement

Les techniques sont issues du *modèle comportemental* (fractionnement des tâches et modelage, participation guidée, etc.), mais sans stimulation systématique. L'approche est positive, part des compétences ou émergences des enfants, qui permettent de renforcer plus facilement l'enfant mis en situation de réussite.

L'*enseignement structuré* est l'élément clé :

– la structuration physique donne des repères spatiaux qui facilitent la compréhension (agencement des pièces de vie avec des limites claires, etc.) en minimisant les distractions ;

– la structuration du temps indique quelles activités sont à faire, dans quel ordre, et permet de prévoir ce qui va se passer.

L'enseignement structuré doit être individualisé selon certaines règles : organisation (commencer à gauche, finir

à droite, etc.), manipulation (barrer la tâche terminée, la faire disparaître dans une boîte, etc.), évaluation des motivations et des intérêts (passer par les intérêts de l'enfant pour l'amener aux apprentissages).

Le programme repose sur une collaboration entre parents et professionnels, afin d'obtenir une généralisation des compétences acquises. Équipes et parents doivent donc être formés.

ABA (Applied Behavior Analysis) [36]

Il s'agit d'un programme comportemental, non spécifique aux personnes autistes, mis en place par un analyste comportemental après initiation des partenaires.

Ce programme fait référence au modèle de la *contingence à trois termes* :

Stimulus → Réponse → Conséquence.

Il utilise le renforcement positif : les comportements inappropriés sont ignorés ou corrigés de façon neutre et les « bons » comportements sont renforcés par des récompenses (nourriture, approbation, etc.) de plus en plus subtiles, de moins en moins systématiques.

L'analyse du comportement permet d'établir un programme à mettre en place par les différents acteurs (professionnels et parents).

L'enseignement est de deux types :

– par « essais distincts » : assis à la table, un enfant est accompagné d'un adulte, selon une méthodologie très structurée. Le travail est décomposé en séquences, répétées en succession rapide jusqu'à ce que enfant réussisse sans aide ;

– « incidental » ou « fortuit » : généralisation des habiletés enseignées par essai distinct, en profitant des opportunités de la vie quotidienne.

Les buts de l'enseignement sont de développer les compétences de l'enfant :

– par indication : signifier à l'enfant ce qu'on attend de lui, de manière verbale, gestuelle ou physique ;

– par estompage : retirer graduellement l'ensemble des incitations pour que le comportement apparaisse sans aide ;

– par façonnement : renforcer les comportements qui ressemblent de plus en plus aux comportements désirés ;

– par « procédure en chaîne » : un comportement est décomposé en actions simples qui sont enseignées les unes après les autres.

Le programme est intensif : il est préconisé que pour être efficace, l'ABA nécessite 40 heures hebdomadaires d'exercices (thérapeute, professionnels et parents) et une supervision par un consultant.

Interventions focalisées sur le langage et la communication

PECS (Picture Exchange Communication System)

Il s'agit d'une méthode d'apprentissage de communication alternative (en l'absence de langage) et augmentative (lorsque la parole est présente mais pas toujours adéquate). Le but et d'entrer en interaction, et se faire comprendre.

Le support est visuel (un « cahier de communication » dans lequel se trouvent les images ou les mots écrits dont a besoin l'enfant, classés par thématiques) et oral (oralisation des images désignées). Sur ce classeur se trouve une bande « scratch » où l'enfant accroche l'image correspondant à ce qu'il souhaite et qu'il pourra donner à l'adulte.

L'apprentissage se fait en différentes étapes : à la table, pour apprendre l'échange, initier une interaction ; puis accroître la spontanéité dans l'interaction ; puis discrimination des pictogrammes pour élargir le vocabulaire ; puis construction de phrases.

Les premières étapes du PECS sont enseignées par un professionnel formé auprès des personnes en contact avec l'enfant (professionnels et famille).

MAKATON

Il s'agit d'un système de communication augmentée multimodal, développé au départ pour les personnes adultes sourdes. Il favorise le développement du langage par la superposition de plusieurs canaux de communication : gestuel (utilisation des signes inspirés de ceux de la langue des signes française), signes symboliques (pictogrammes) et oral.

Le vocabulaire de base, fonctionnel, est restreint en quantité (450 concepts choisis en fonction des besoins de l'enfant), et organisé en 9 niveaux auxquels s'ajoute un niveau supplémentaire « ouvert ». Toutes les catégories grammaticales sont représentées (noms communs, verbes, pronoms personnels, possessifs, etc.).

Dans un premier temps, l'enseignement va se faire par les pictogrammes, mais toujours appuyé du geste et de l'oralisation de la part de l'adulte.

L'enseignement se fait à deux niveaux :

– formel, en situation duelle ;

– informel, en utilisant les situations de la vie quotidienne.

Cet outil doit être utilisé par tous ceux qui accompagnent l'enfant (professionnels et parents).

Scénarios sociaux

L'objectif de cet outil est de favoriser la compréhension des situations sociales pour les personnes autistes afin de leur apprendre à se comporter en société. À l'aide de textes mis en images, ou de vidéos, ou de groupes d'habiletés sociales, l'adulte confronte l'enfant à la gestion d'une situation sociale qui lui est difficile. Il lui enseigne à la comprendre, puis à la gérer, et la généraliser.

Thérapies

Il s'agit de modalités de soin, qui ont donc pour but de diminuer ou faire disparaître un symptôme, améliorer le fonctionnement d'une personne, améliorer son état de bien-être.

Psychothérapies psychanalytiques

Des débats passionnés continuent d'avoir lieu concernant la place de la psychanalyse pour les personnes autistes, en raison d'excès anciens dans la théorisation et la pratique psychanalytique. La thèse de la « psycho-

genèse » de l'autisme dans le rapport mère-enfant n'est plus du tout soutenue par les psychanalystes. Néanmoins, avoir un enfant qui interagit peu rend l'établissement de l'interaction très difficile et peut influer sur la manière d'établir un lien avec l'enfant.

La psychothérapie psychanalytique propose un cadre spécifique qui a une valeur organisatrice pour le psychisme du patient, par sa fonction contenante. Le monde interne de l'enfant avec ses angoisses (importantes chez les enfants autistes, du fait de leurs particularités sensorielles et cognitives) va s'actualiser au cours de la séance. Le rôle du thérapeute est de tenter de comprendre la signification des comportements et défenses de l'enfant, l'aider à mobiliser son monde interne et diminuer les angoisses.

Elle peut se pratiquer soit sous forme de séances individuelles, soit en présence de la mère ou du père chez les enfants en bas âge, soit à l'aide de médiations (matérielles : pâte à modeler, peinture, construction, etc. ou plus élaborées : jeux de rôles, psychodrame, etc.) qui servent de support à une déclinaison des principes thérapeutiques psychanalytiques. Une psychothérapie n'est jamais proposée seule dans l'autisme, mais toujours associée à d'autres modalités de prises en charge institutionnelles et individuelles.

Thérapie d'échange et de développement (TED) [11]

Il s'agit d'une approche dans une perspective développementale, basée sur des principes neuropsychologiques, neurophysiologiques, psychothérapeutiques et éducatifs.

L'objectif est de favoriser la mise en œuvre des capacités fonctionnelles de l'enfant par une stimulation permettant le développement des capacités d'association, acquisition libre, imitation, en encourageant les initiatives de l'enfant dans un climat de tranquillité, sérénité, disponibilité, basé sur la réciprocité.

Les séances d'une demi-heure ont lieu 2 à 5 par semaine, avec un même thérapeute, dans une petite salle avec peu de stimulations. Des jeux sont proposés à l'enfant à partir d'un matériel standardisé, proposant des séquences perceptives, motrices, sociales, qui tiennent compte du niveau de développement de l'enfant et de ses intérêts, en sollicitant l'attention de l'enfant dans l'échange. Il n'y a ni désapprobation, ni récompense. Les jeux sont modifiés tout au long de la prise en charge, en fonction de l'évolution de l'enfant et de ses intérêts.

Les séances sont filmées régulièrement pour évaluation.

La TED se pratique conjointement à d'autres prises en charge pluridisciplinaires. Elle est applicable chez le tout petit, se fait en lien avec les parents.

Approche Greenspan (ou Floor-time) [24]

Il s'agit d'une approche développementale qui a pour but d'ouvrir l'intérêt de l'enfant pour le monde extérieur et d'augmenter ses habiletés symboliques et imaginatives en passant par le jeu, avec le postulat que l'intelligence est structurée par l'expérience affective.

Les séances sont mises en place par une personne formée à la méthode qui initiera aussi les parents.

Un travail de communication est engagé avec l'enfant, qui initie l'interaction, l'adulte s'adaptant tout en travaillant sur l'attention, l'imitation, la flexibilité, la prise d'initiative et la tolérance à la frustration.

Cette approche est souvent proposée en complément d'un programme éducatif.

Thérapies corporelles

Thérapies psychomotrices

Les psychomotriciens sont les professionnels auxquels on adresse le plus souvent les petits enfants avec autisme. Cependant, il n'existe ni de bilan psychomoteur, ni de technique spécifiques aux enfants autistes.

Ces thérapies sont basées sur les constatations cliniques de « dysharmonies psychomotrices » chez les enfants autistes : mise en jeu particulière précoce de leurs ressources tonicomotrices, traitement particulier des flux sensoriels, particularités dans la construction des relations spatiales et des fondements du fonctionnement corporel, et donc des bases corporelles de l'identité, et sur le plan émotionnel, une apparente non réactivité contrastant avec une hypersensibilité dans certains domaines.

Les principes sont de faire fonctionner la motricité en relation ludique, augmenter les expériences de coordination sensorielle, proposer des expériences d'éprouver son corps en lien avec l'autre, favoriser une meilleure manière d'habiter son corps, améliorer les potentialités de communication et de symbolisation, modifier l'équilibre des « défenses » corporelles.

Intégration sensorielle

Elle est surtout pratiquée par les ergothérapeutes canadiens. Ayres [4] définit l'intégration sensorimotrice comme une organisation hiérarchisée des sensations physiques, qui constitue les fondements des perceptions, comportements et capacités d'apprentissage de chacun, s'inscrivant dans une perspective neurophysiologique et développementale.

Offrir des activités sensorielles et vestibulaires à un enfant permettrait d'améliorer la capacité de son système nerveux de moduler la fonction d'alerte, d'organiser et assimiler l'information transmise par ses sens. Les stimuli auditifs, vestibulaires, proprioceptifs, tactiles et visuels sont alors progressivement intégrés au sein d'une représentation globale de soi.

La prise en charge offre des situations actives (stimulations vestibulaires, pression profonde, exercices concernant la proprioception) où les enfants peuvent eux-mêmes doser l'impact des stimulations et développer des coordinations multimodales, le tout en verbalisant les actes.

Packing ou packs

Cette thérapie à médiation corporelle fait l'objet de nombreuses controverses. Il lui est souvent reproché d'être une méthode archaïque et potentiellement agressive pour ceux qui en bénéficient.

Il s'agit de séances avec plusieurs thérapeutes (principe de la triangulation). Les « enveloppements humides » se font avec des draps préalablement mouillés à l'eau froide. L'enveloppement est rapide, le désenveloppement lent.

Le saisissement, l'hyperstimulation créés par le réchauffement rapide du corps grâce à des couvertures, permet une forme de prise de conscience de nouvelles représentations corporelles, d'expériences émotionnelles et communicationnelles, grâce au travail relationnel effectué pendant et après la séance, en référence à la notion « d'enveloppes psychiques » qui utilise la métaphore de la peau dans sa fonction de délimitation, de contenance, de réciprocité.

La durée d'une séance est de 30 à 60 minutes, le rythme est très variable (de quotidien à hebdomadaire).

Elle est essentiellement proposée sur prescription médicale dans les situations de graves troubles, qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement, notamment médicamenteux (automutilation, angoisses massives).

L'approche Snoezelen

Il s'agit d'une méthode d'accompagnement neurosensoriel où le bien-être est obtenu par des stimulus multisensoriels contrôlables. Elle était à l'origine conçue comme une activité de loisir à destination des personnes polyhandicapées.

L'activité a lieu dans une salle où sont installés divers appareils pouvant fournir des stimulations visuelles (colonnes d'eau, projecteurs, objets et mobiliers colorés, etc.), auditives (musique, bruits d'eau), tactiles (matelas vibrant, poufs, textures variés, etc.). La personne y est accompagnée par un professionnel nécessairement formé à la technique et à l'autisme dans un objectif d'apaisement ou de découverte.

Traitements biologiques

Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de médicament capable de soigner l'autisme. La cible des traitements est uniquement le trouble du comportement (agressivité, colère, instabilité, mouvements répétitifs, etc.) ou le trouble associé. Il n'y a pas lieu de prescrire un traitement chez un enfant qui ne présente pas de tels troubles. Ces traitements n'ont pas d'effets positifs sur l'autisme en lui-même, mais peuvent avoir des effets indirects dans les apprentissages ou les capacités de communication et de socialisation.

La prescription doit être faite pour une période limitée de temps, en général de quelques mois, pour apaiser une crise. L'apaisement obtenu permettra de mieux comprendre l'origine des troubles et de modifier l'environnement ou de prendre les mesures éducatives adaptées.

Les traitements existants dans l'autisme, et surtout chez l'enfant, n'ont pas pour la majorité d'entre eux l'autorisation officielle de prescription.

Neuroleptiques

Ils sont prescrits en cas de troubles du comportement tels que l'agressivité, l'agitation, les crises de colères.

Les neuroleptiques classiques sont abandonnés au profit de la rispéridone, qui a une AMM chez l'enfant de moins de 15 ans dans l'indication des troubles du comportement de l'autisme.

Les doses utilisées chez les personnes autistes sont relativement faibles par rapport aux doses usuelles (1 à 2 mg/j chez l'enfant). La prise de poids est fréquente, de modérée à sévère (0,9 kg par mois), par augmentation de l'appétit. Les autres effets secondaires gênants sont la constipation, les problèmes endocriniens (aménorrhée, gynécomastie). Les effets métaboliques à long terme sont mal connus.

Antidépresseurs IRS

Les antidépresseurs de la famille IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) sont utilisés pour traiter les stéréotypies et rituels des personnes autistes. Ils peuvent également être prescrits pour soigner une dépression chez une personne autiste.

L'efficacité de ces traitements est assez variable. Fluvoxamine, fluoxétine et paroxétine semblent améliorer environ un tiers des personnes autistes traitées pour des comportements répétitifs. Seule la sertraline a une AMM chez l'enfant dans les TOCS.

Les posologies sont à adapter progressivement, des doses faibles peuvent être efficaces.

Stimulants

Le méthylphénidate est prescrit en cas d'instabilité psychomotrice, de troubles de l'attention, d'impulsivité majeurs. Les résultats sont inconstants : le traitement est surtout efficace chez les enfants aux formes peu sévères d'autisme. Chez les enfants avec un autisme typique, les résultats sur l'hyperactivité et les troubles attentionnels sont limités.

Les doses prescrites sont inférieures aux doses usuellement administrées dans le THADA : 0,25 mg/kg/j.

Le traitement est généralement bien toléré. Les effets indésirables sont l'anorexie, les nausées et les céphalées, parfois agitation, colères, anxiété, pleurs, troubles du sommeil, retentissement statural.

Hypnotiques

Les troubles du sommeil chez l'enfant autiste sont extrêmement fréquents, d'origine multiple, et divers : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes multiples, réveil matinal, etc. Une analyse des causes de l'insomnie permettra souvent d'y répondre en modifiant l'environnement. Si cela est insuffisant, on peut proposer :

– la mélatonine : 3 à 6 mg de mélatonine au coucher améliorent l'endormissement et la qualité du sommeil chez certaines personnes autistes. Cette substance a peu d'effets secondaires ;

– le Théralène®, 5 à 10 gouttes au moment du coucher ;

– l'Atarax® à doses variables selon la personne ;

– les inducteurs du sommeil : Stilnox®, Imovane®. Ils sont en général bien tolérés mais sont à réserver pour les situations d'insomnie résistante, surtout pour les difficultés d'endormissement. Ils ne sont pas recommandés chez l'enfant de moins de 15 ans. Le risque de dépendance n'est pas majeur, mais existe ;

– les benzodiazépines : elles entraînent un risque de dépendance accrue par rapport aux autres somnifères et peuvent avoir des effets paradoxaux (excitation, insom-

nie…) chez un enfant sur six. Elles sont en général à réserver pour des troubles du sommeil très importants.

Autres traitements

D'autres traitements peuvent être proposés en cas de comportements problématiques chez des personnes autistes ou en cas de trouble psychopathologique associé. Il est difficile d'en faire une liste exhaustive.

Les anxiolytiques, en cas d'anxiété ou d'angoisse, peuvent être très efficaces. Leurs effets secondaires sont la sédation, la dépendance et les effets paradoxaux. Leur prescription doit être la plus limitée dans le temps possible. Après plusieurs semaines de traitement, l'arrêt devra être progressif pour éviter un phénomène de sevrage.

Dans certaines situations, les médicaments régulateurs de l'humeur peuvent être prescrits, notamment lorsqu'il existe une notion de répétition de phases d'excitation ou d'agitation qui alternent avec des phases d'accalmie sans explication évidente.

Traitements alternatifs

Il s'agit de techniques qui ne se basent pas sur des principes scientifiquement établis et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. De plus, leur innocuité est parfois contestée. Il est impossible de dresser ici la liste exhaustive des ces nombreuses méthodes, et difficile de s'y retrouver.

Suppléments et vitamines

De très nombreux suppléments sont parfois conseillés dans l'autisme. La liste est très longue : vitamines B6-magnésium, sécrétine, DMG, vitamines C, OMEGA-3, acides gras, inositol, etc. L'association vitamines B6 (à forte dose)/magnésium est souvent citée dans l'autisme. Son efficacité n'est pas prouvée par des études probantes.

Régimes

Le régime le plus fréquemment cité comme ayant une utilisation chez les personnes autistes est le régime sans gluten et sans caséine. Le gluten ou la caséine seraient digérés de manière incomplète et aboutiraient à la formation de petites molécules, qui passeraient dans la circulation générale car les personnes autistes auraient un intestin dit « perméable », seraient neurotoxiques et pourraient causer l'autisme. Cette théorie n'est étayée par aucune preuve scientifique.

À condition de trouver une source de calcium convenable, ce régime ne présente pas de réel danger pour ceux qui le suivent, mais il est très contraignant.

Les dosages biologiques payants proposés sont pour la plupart inutiles et d'interprétation très complexe.

L'efficacité d'un tel régime n'a pas été prouvée sur le plan scientifique et son innocuité n'a pas été montrée[1].

Chélation des métaux lourd

Selon certaines théories non prouvées, l'autisme pourrait être la conséquence d'une surexposition, voire d'une intoxication aux métaux lourds comme le mercure ou le plomb. Il est donc parfois proposé l'administration de chélateurs des métaux lourds.

Aucune preuve scientifique n'étaie cette hypothèse. Par ailleurs, des cas de décès ont été rapportés dans le cadre de ces traitements.

Voici quelques règles importantes à appliquer devant une méthode alternative :

1) Ne jamais s'attendre à une guérison.

2) S'assurer de l'absence totale de danger pour l'enfant.

3) Se renseigner sur le coût financier.

4) Essayer de trouver une information objective sur la technique proposée.

5) Se méfier des méthodes qui crient au complot contre elles.

6) Continuer les prises en charge habituelles.

7) Essayer d'évaluer l'efficacité au bout de quelques semaines.

1. AFSSA, rapport avril 2009, « Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés) ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics : on the threshold of a new neurobiology. Nat Rev Genet, 2008, *9 (5)* : 341-55. Review. Erratum in : Nat Rev Genet, 2008, *9 (6)* : 493.
2. Adrien JL. Batterie d'évaluation du développement cognitif et social (BECS). Autisme du jeune enfant. Développement psychologique et régulation de l'activité. Paris, Expansion Scientifique française, 1996 : 173-182.
3. Allen DA. Autistic spectrum disorders : clinical presentation in preschool children. J Child Neurol, 1988, *3 (Suppl)* : S48-56.
4. Ayres AJ. Sensory integration and the child. Los Angeles, WPS, 1979.
5. Baghdadli A. Recommandations pour la Pratique Professionnelle du diagnostic de l'autisme. Rapport HAS, DGAS, DGS, 2005.
6. Baghdadli A. Interventions pédagogiques, éducatives et thérapeutiques proposées dans l'autisme. A Baghdadli, CRA LR, CREAI LR, sous l'égide de la DGS et DGAS, 2006.
7. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG : association with autism and language disorders. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2000, *6 (4)* : 300-308.
8. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a « theory of mind » ? Cognition, 1985, *21 (1)* : 37-46.
9. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months ? The needle, the haystack, and the Chat. Br J Psychiatry, 1992, *161* : 839-843.
10. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G et al. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. Br J Psychiatry, 1996, *168 (2)* : 158-163.
11. Barthelemy C, Hameury L, Lelord G. L'autisme de l'enfant. La thérapie d'échange et de développement. Paris, Expansion Scientifique Française, 1995.
12. Bertrand J, Mars A, Boyle C et al. Prevalence of autism in a United States population : the Brick Township, New Jersey, investigation. Pediatrics, 2001, *108 (5)* : 1155-1161.
13. Boddaert N, Belin P, Chabane N et al. Perception of complex sounds : abnormal pattern of cortical activation in autism. Am J Psychiatry, 2003, *160 (11)* : 2057-2060.
14. Bullinger A. Le développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars. Ramonville Sainte Agne, ERES, 2004.
15. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2007, *16* : 61-66.
16. Carter AS, Volkmar FR, Sparrow SS et al. The Vineland Adaptive Behavior Scales : supplementary norms for indivi-

duals with autism. J Autism Dev Disord, 1998, *28 (4)* : 287-302.
17. Courchesne E. Mapping Early Brain Development in Autism. Neuron, 2007, *56 (2)* : 399-413.
18. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. J Autism Dev Disord, 2002, *32 (3)* : 207-215.
19. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Nat Neurosci, 2005, *8* : 519-526.
20. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997, *36 (11)* : 1561-1569.
21. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr Res, 2009, *65 (6)* : 591-598.
22. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada : prevalence and links with immunizations. Pediatrics, 2006, *118 (1)* : 139-150.
23. Frith U, Happé F. Autism : beyond « theory of mind ». Cognition, 1994, *50 (1-3)* : 115-132.
24. Greenspan IS, Wieder S, Wesley A. The child with special needs : encouraging intellectual and emotional growth. Jackson, Perseus Books, 1998.
25. Guidetti, M, Tourette C. L'ECSP ou l'evaluation de la communication sociale précoce. Paris, EAP, 1993.
26. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. Hum Brain Mapp, 2007, *28* : 441-449.
27. Happé F, Ehlers S, Fletcher P et al. « Theory of mind » in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport, 1996, *8 (1)* : 197-201.
28. Happé F, Ronald A. The « Fractionable Autism Triad » : a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research. Neuropsychol Rev, 2008, *18* : 287-304.
29. Howlin P, Moore A. Diagnosis in Autism : A survey of over 1 200 patients in the UK. Autism, 1997, *1 (2)* : 135-162.
30. Josse D. Le manuel BLR-C, « Brunet-Lézine Révisé : Échelle de développement psychomoteur de la première enfance ». Paris, EAP, 1997.
31. Kaufman AS, Kaufman NL. KABC-II : batterie pour l'examen psychologique de l'enfant – Deuxième édition. Paris, ECPA, 2008.
32. Lelord G, Barthelemy C. Échelle d'évaluation des comportements autistiques. Communication sociale (ECA-R). Paris, EAP-ECPA, 2003.
33. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism : interview development and rates of disorders. J Autism Dev Disord, 2006, *36 (7)* : 849-861.
34. Lord C, Rutter M, Storochuk S, Pickles A. Using the ADI-R to diagnose autism in preschool children. Infant Mental Health J, 1993, *14* : 234-251.
35. Lord C, Risi S, Lambrecht L et al. The autism diagnostic observation schedule-generic : a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. J Autism Dev Disord, 2000, *30 (3)* : 205-223.
36. Lovaas OI. Behavioural treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. J Consult Clin Psychol, 1987, *55 (1)* : 3-9.
37. Mesibov G. Profil psycho-educatif pour adolescents et adultes (Aapep). De Boeck, 1997.
38. Mottron L. L'autisme, une autre intelligence. Bruxelles, Mardaga, 2004.
39. Mouridsen SE, Brønnum-Hansen H, Rich B, Isager T. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders : an update. Autism, 2008, *12 (4)* : 403-414.
40. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. Brain, 2000, *123 (9)* : 1838-1844.
41. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals : relationship to theory of mind. J Child Psychol Psychiatry, 1991, *32 (7)* : 1081-1105.
42. Perron-Borelli M. Échelles différentielles d'efficience intellectuelle. Paris, ECPA, 1996.
43. Pickett JA, Paculdo DR, Shavelle RM, Strauss DJ. 1998-2002 Update on « Causes of death in autism ». J Autism Dev Disord, 2006, *36 (2)* : 287-288.
44. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Check-list for autism in Toddlers : an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord, 2001, *31 (2)* : 131-144.
45. Schmitz C, Rezaie P. The neuropathology of autism : where do we stand ? Neuropathol Appl Neurobiol, 2008, *34 (1)* : 4-11.
46. Schopler E, Lansing M, Reichler RJ. Stratégies éducatives de l'autisme et des autres troubles du développement. Traduction française C Milcent. Paris, Masson, 2002.
47. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism : Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Develop Dis, 1980, *10* : 91-103.
48. Schopler E, Reichler RJ, Bashord A et al. Profil psychoéducatif (PEP-R) : évaluation et intervention individualisée pour enfants autistes ou présentant des troubles du développement. De Boeck Université, 1994.
49. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. Brief report : prevalence of autism spectrum conditions in children aged 5-11 years in Cambridgeshire, UK. Autism, 2002, *6 (3)* : 231-237.
50. Simonoff E, Pickles A, Charman T et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders : prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008, *47 (8)* : 921-929.
51. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al. Towards a neuroanatomy of autism : a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. Eur Psychiatry, 2008, *23 (4)* : 289-299.
52. Tordjman S, Cohen D, Golse B. Les investigations cliniques et biologiques. Au service du soin et des personnes présentant un syndrome autistique ? La Psychiatrie de l'Enfant, 2005, *48* : 199-243.
53. Webb E, Morey J, Thompsen W et al. Prevalence of autistic spectrum disorder in children attending mainstream schools in a Welsh education authority. Dev Med Child Neurol, 2003, *45 (6)* : 377-384.
54. Wechsler D. Échelle d'intelligence de Wechsler pour la période pré-scolaire et primaire (WPPSI III). Troisième édition française, Paris, ECPA, 2004.
55. Wechsler D. WISC IV : Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants. Paris, ECPA, 2005.
56. Wetherby AM, Prutting CA. Profiles of communicative and cognitive-social abilities in autistic children. J Speech Hear Res, 1984, *27 (3)* : 364-377.
57. Williams DL, Goldstein G, Minshew NJ. Neuropsychologic functioning in children with autism : further evidence for disordered complex information-processing. Child Neuropsychol, 2006, *12 (4-5)* : 279-298.
58. Wing L. The continuum of autistic characteristics. *In* : E Schopler, GB Mesibov. Diagnosis and assessment in autism. New York, Plenum, 1988.
59. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T et al. Prevalence of autism in a US metropolitan area. JAMA, 2003, *289 (1)* : 49-55.
60. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y et al. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. Am J Psychiatry, 1995, *152 (2)* : 248-252.
61. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. Positron emission tomography. Am J Psychiatry, 2000, *157 (12)* : 1988-1993.
62. Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N et al. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. Trends Neurosci, 2006, *29 (7)* : 359-366.

AUTISME ET NEUROPÉDIATRIE

M.-O. LIVET, M.-A. COURNELLE, N. VILLENEUVE et A. MONCLA

L'autisme infantile a été décrit par Kanner en 1943 [17] comme un « trouble autistique du contact affectif » avec une observation clinique très remarquable du tableau comportemental singulier de ces enfants. Il est caractérisé par un ensemble de perturbations de la socialisation, de la communication non verbale et du langage, avec des activités et intérêts restreints, répétitifs et stéréotypés.

Depuis, la conception de l'autisme a beaucoup évolué. Il est considéré actuellement comme un trouble global et sévère du développement, dénommé « trouble envahissant du développement » (TED) ou « *pervasive developmental disorder* », dans les classifications internationales, CIM-10 [7] ou DSM-IV [2]. Son début est précoce, avant l'âge de 3 ans.

Le cadre des troubles autistiques s'est aussi beaucoup élargi. À côté de l'autisme « pur », isolé, considéré comme idiopathique, il comprend aussi des troubles autistiques associés à une déficience mentale parfois sévère, ainsi qu'à des pathologies neurologiques et génétiques diverses.

D'autre part, on connaît aussi des autistes dits « de haut niveau », ayant un langage préservé voire élaboré et répondant à la description du syndrome d'Asperger (contemporaine de celle de Kanner mais sans que son auteur en ait eu connaissance). On constate en fait actuellement la reconnaissance croissante d'enfants ayant des traits autistiques incomplets ou modérés, avec des capacités cognitives préservées mais dissociées ou « dysharmoniques ».

La notion de « spectre des troubles autistiques » rend compte de cette très grande diversité clinique, et le terme « *autism spectrum disorders* » est maintenant le plus utilisé dans la littérature [14, 16, 23].

Les incapacités qui en résultent sont très variables, tout comme les situations de handicap.

Cependant, il n'existe aucun marqueur biologique des troubles autistiques et leur diagnostic reste clinique, fondé sur la triade des symptômes cardinaux décrits initialement : altération qualitative des interactions sociales et de la communication, caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, intérêts et activités.

La pathogénie de l'autisme reste inconnue. La contribution de facteurs génétiques paraît de plus en plus importante actuellement et elle est fortement présumée pour les cas apparemment isolés et dits idiopathiques.

RÔLE DES NEUROPÉDIATRES

Il est bien admis actuellement que l'approche des troubles autistiques doit nécessairement être pluridisciplinaire [4]. Elle demande, à toutes les étapes du diagnostic et de la prise en charge, une « alliance forte » entre pédiatres, neuropédiatres et pédopsychiatres. Les neuropédiatres sont impliqués pour le diagnostic et surtout les demandes d'investigations complémentaires recherchant des pathologies associées à l'autisme [8].

Diagnostic

Un des objectifs essentiels concernant l'autisme est d'améliorer la précocité de son diagnostic, permettant une intervention rapide auprès de l'enfant et de sa famille. Le délai entre l'émergence des préoccupations des parents et la confirmation diagnostique est encore trop important [4].

Les pédiatres sont les premiers concernés mais les neuropédiatres peuvent aussi être consultés à cette étape de « repérage » de traits autistiques, période difficile pour les parents, avec beaucoup de doutes et d'angoisses et souvent une errance médicale.

Leur rôle est de reconnaître les signes d'alerte, sans donner de fausse réassurance, d'informer les parents, de les recentrer et les orienter pour la procédure diagnostique avec, aussitôt que possible, une prise en charge.

Recherche de pathologies associées

Lorsque les troubles autistiques ont été clairement identifiés par des professionnels compétents, la recherche d'éventuelles pathologies neurologiques et/ou génétiques associées peut être envisagée et les neuropédiatres sont sollicités.

La mise en évidence d'une « étiologie » associée est bien sûr très importante. Elle donne aux familles une autre représentation, l'autisme étant considéré comme « secondaire ». Elle permet d'arrêter les investigations et de donner un conseil génétique spécifique.

En l'absence de pathologie organique identifiable, l'autisme sera dit « idiopathique ».

DÉMARCHE CLINIQUE NEUROPÉDIATRIQUE

Elle reprend la démarche diagnostique décrite devant une déficience mentale de l'enfant [10] et elle est comme toujours avant tout clinique.

Elle permet de retrouver les éléments diagnostiques de troubles autistiques qui seront confirmés par une évaluation pédopsychiatrique et d'orienter les investigations complémentaires.

Elle est basée essentiellement sur l'anamnèse et l'examen clinique.

Signes d'appel

Les motifs de consultation neuropédiatrique peuvent être très divers, suivant l'âge de l'enfant et les signes associés. Par exemple :

– chez le nourrisson, retard de développement psychomoteur, comportement particulier ;

– vers 2 à 3 ans, retard de langage ;

– difficultés de comportement et de participation, signalées en collectivité, en crèche à 2 ans ou à l'entrée en maternelle ;

– inquiétudes des parents ou familiales à propos de modifications du comportement ou d'une communication difficile avec leur enfant.

Les parents ont une bien meilleure connaissance de l'autisme du fait de sa médiatisation. De plus en plus sou-

vent, ils disent d'emblée qu'ils pensent à l'autisme pour leur enfant et viennent demander une confirmation de leurs inquiétudes.

Anamnèse

Elle commence par l'écoute des parents, il est essentiel d'entendre leurs inquiétudes. On sait que les préoccupations des parents sur le développement relationnel de leur enfant sont un des éléments les plus sensible et spécifique du diagnostic des troubles autistiques [4]. Elles sont encore trop souvent méconnues.

Ces entretiens vont permettre une relation de confiance avec les parents. Elle est indispensable pour éviter des errances préjudiciables à l'enfant.

Le contexte social, éducatif et psychoaffectif est apprécié. Les modes de garde et de socialisation successifs de l'enfant sont précisés, avec leur vécu pour l'enfant.

Antécédents familiaux

Ils sont précisés avec un arbre généalogique sur trois générations. On recherche une consanguinité, ainsi que d'autres cas de troubles psychiatriques ou autistiques ou de retards mentaux dans la famille.

La notion de TED dans la fratrie est un facteur de risque important de récurrence, estimée à 5 à 6 p. 100 pour les autismes idiopathiques [16].

Antécédents prénatals et périnatals

L'histoire prénatale est importante, des facteurs tératogènes ayant été impliqués dans l'autisme : fœtopathies et toxiques, comme l'alcool et le valproate.

Les antécédents périnatals sont revus aussi : prématurité, RCIU, difficultés obstétricales et en période périnatale.

Histoire du développement psychomoteur

Elle est reprise avec l'âge et la qualité des principales acquisitions, ainsi que celle du développement du langage et socio-communicatif. Des situations très diverses peuvent s'observer.

Un retard de développement global peut être évident. Il importe de distinguer les enfants pour lesquels le retard mental sévère entrave les capacités de socialisation et communication, et ceux qui ont un trouble primitif de socialisation et communication [29].

Plus souvent le premier développement a paru normal aux parents. Ils ont pu cependant méconnaître un retard léger ou quelques atypies comme un intérêt trop intense et inhabituel pour des objets ou des stimuli non sociaux durant la première année.

Une régression du langage et des interactions est signalée par les parents. Elle survient chez un tiers environ des enfants autistes entre 15 mois et 24 mois. Ces enfants, qui disaient quelques mots, arrêtent de parler et peuvent perdre aussi des gestes de communication, comme le pointage du doigt, le geste d'au revoir. Les parents trouvent qu'« ils changent » et deviennent indifférents à leur présence, le contact du regard peut se perdre. Cependant, le développement moteur se poursuit, cette régression est isolée, sans manifestations cliniques ou épileptiques associées [26]. Un événement traumatique est souvent rendu responsable par les parents, mais n'est en fait qu'une coïncidence.

Cette notion d'une régression des capacités de communication et socialisation est un élément important pour le diagnostic de troubles autistiques [16].

Autres troubles

Des troubles d'alimentation sont très fréquents avec souvent un refus de diversification et une alimentation qui reste très sélective.

Des troubles du sommeil sont très habituels aussi et invalidants pour la famille [23].

La notion de convulsions ou de crises épileptiques doit toujours être recherchée, en particulier celle de spasmes infantiles dont on connaît le risque d'association avec une régression psychomotrice d'allure autistique.

Examen clinique [4, 16]

Dès l'entrée de l'enfant on remarque le plus souvent d'emblée un comportement insolite, inhabituel qui donne une impression d'étrangeté. En observant l'enfant, on s'inquiète de l'absence de contact du regard, de réponse à la voix, de comportement d'attention conjointe : pointage du doigt vers l'objet d'intérêt à 1 an, de jeu de faire semblant à 15 mois, d'échanges interactifs, etc. L'usage inhabituel des objets paraît aussi étrange : grattage, ou rotation répétitive, fixation d'objets brillants ou qui tournent. Des stéréotypies gestuelles sont fréquentes.

Des troubles du langage sont constants mais très divers. Le langage peut être absent ou très réduit. Lorsque l'enfant parle, il n'y a pas d'échanges, de conversation. Il ne répond pas aux questions, qu'il répète souvent en écholalies immédiates. Des écholalies différées, de phrases entendues à la télévision ou dans d'autres contextes, peuvent aussi surprendre.

La compréhension verbale est difficile à évaluer mais paraît souvent limitée. Pour se faire comprendre l'enfant va prendre la main de l'adulte, vers ce qu'il désire.

Les capacités cognitives sont très diverses aussi, le plus souvent manifestement déficitaires, parfois préservées mais avec alors d'importantes dissociations.

Examen clinique

Il doit être complet, ce qui est souvent très difficile pour ces enfants qui n'acceptent pas qu'on les touche et qui restent très angoissés. La compréhension des consignes verbales peut aussi être difficile.

Les mensurations sont reportées sur les courbes de poids, taille et périmètre crânien, retracées systématiquement, et sont comparées aux mesures familiales.

Une macrocéphalie est présente chez 20 p. 100 environ des enfants autistes, parfois dans le cadre de syndromes génétiques (par exemple syndrome de l'X-fragile, de Cowden, de Sotos, etc.), ou le plus souvent isolée.

Une microcéphalie fait rechercher une fœtopathie ou un syndrome d'alcoolisme fœtal si elle est congénitale. Elle s'observe aussi dans de très nombreux syndromes génétiques, citons les syndromes de Rett et d'Angelman,

rapprochés des TED, dans lesquels elle est d'apparition postnatale, vers la fin de la première année.

L'examen neurologique recherche des troubles du tonus, des signes de focalisation. Chez un garçon il faut penser à la possibilité d'une myopathie de Duchenne, en remarquant une hypertrophie des mollets et en observant la marche et la manœuvre de Gowers.

L'examen cutané recherche systématiquement des anomalies de pigmentation, en particulier des taches achromiques évocatrices d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Les taches pigmentées qui suivent une distribution en dermatomes peuvent orienter vers des anomalies chromosomiques en mosaïques.

Examen dysmorphologique

Il est essentiel et recherche des dysmorphies du visage et des extrémités, des malformations diverses, pouvant orienter vers un syndrome connu. Une consultation avec un généticien clinicien doit toujours être demandée en l'absence d'autre cause retrouvée. Elle fait partie de l'évaluation systématique d'un enfant autiste et permettra d'orienter les examens génétiques (examens spécifiques éventuels après le caryotype systématique) en mettant parfois en évidence des dysmorphies mineures.

Investigations envisagées de façon systématique

On s'assure qu'un contrôle d'audition a bien été réalisé. L'audition a déjà été évaluée le plus souvent, une surdité étant en règle suspectée en premier lieu. Ces enfants sont indifférents à la voix mais peuvent être très sensibles à certains bruits, voire présenter une hyperacousie.

Un examen ophtalmologique pour contrôle de l'acuité visuelle doit aussi être systématique.

Un EEG à la veille et si possible en sommeil est demandé si l'on a retrouvé la notion de crises épileptiques ou même en cas de doute.

On connaît la fréquence de l'épilepsie chez les enfants autistes, elle a été un des premiers arguments en faveur d'une origine neurobiologique de l'autisme. Environ un tiers des enfants autistes présentent des crises épileptiques avec une distribution bimodale. Un pic de fréquence survient chez le nourrisson et le jeune enfant avant 5 ans. Le deuxième pic est à l'adolescence après l'âge de 10 ans.

Par ailleurs, même en l'absence de crises, des anomalies électroencéphalographiques paroxystiques non spécifiques sont très souvent présentes dans les régions péri-sylviennes chez les enfants autistes, à la veille et plus encore en sommeil. Leur signification reste imprécise. Des tentatives thérapeutiques n'ont pas apporté d'amélioration significative des troubles autistiques, et la pratique systématique d'un EEG en l'absence de crises ne paraît pas justifiée [27, 28].

Annonce diagnostique

Au terme de cette première approche clinique, le diagnostic de troubles autistiques peut déjà être envisagé avec les parents, dans deux contextes cliniques différents : ils peuvent être associés à d'autres signes cliniques ou apparemment isolés.

Cependant, avant l'âge de 2 ans, les signes d'alerte, de risque d'évolution autistique ne sont pas spécifiques et il est préférable de parler de « trouble du développement » en évitant le terme d'autisme [4]. Mais il est indispensable de proposer une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire, par exemple dans une structure type CAMSP. Il faut aussi demander à revoir l'enfant et prévoir de suivre son évolution avec les parents.

Plus tard, on peut parler de la possibilité de troubles autistiques, devant être confirmés et précisés par une évaluation pluridisciplinaire. L'orientation vers un centre de référence ou une équipe pluridisciplinaire compétente est proposée. La diversité des troubles autistiques et de leur évolution doit être aussitôt soulignée en indiquant les possibilités de prises en charge et de soutien.

L'annonce diagnostique des troubles autistiques se précisera en suivant l'évolution de l'enfant et au mieux en lien avec les structures d'évaluation et de prise en charge.

Examens complémentaires

Les troubles autistiques se présentent, on l'a vu, dans deux situations cliniques.

Ils peuvent être associés à d'autres symptômes : déficience mentale sévère, anomalies de l'examen neurologique ou cutané, dysmorphies, etc. Des examens complémentaires s'imposent. Ils sont orientés par ces éléments cliniques, suivant lesquels on débutera par l'imagerie cérébrale (IRM si possible) ou les investigations génétiques ou plus rarement les recherches métaboliques, et on procédera par étapes successives.

L'autre situation est celle de troubles autistiques apparemment isolés, chez un « bel enfant », non dysmorphique, qui a pu avoir un développement moteur tout à fait normal. Dans ces cas d'autisme « pur », on sait que les examens complémentaires resteront le plus souvent normaux et ils sont de réalisation difficile chez ces enfants très angoissés. Leur indication doit être discutée avec les parents, nous l'envisagerons plus loin.

Quoi qu'il en soit, la demande et la réalisation des examens ne doivent pas retarder l'orientation de l'enfant et de la famille vers une équipe pluridisciplinaire pour la mise en place des évaluations et de la prise en charge.

PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES ASSOCIÉES AUX TROUBLES AUTISTIQUES

L'expression « troubles autistiques secondaires » fait référence aux cas pour lesquels on retrouve un syndrome ou une condition médicale connue pour son association possible à l'autisme. De nombreuses pathologies acquises ou plus souvent génétiques sont rapportées mais elles ne sont retrouvées que dans une minorité des cas, actuellement de 15 p. 100 à moins de 10 p. 100 des TED [16, 22]. La coexistence d'une déficience mentale sévère, et plus particulièrement associée à des dysmorphies, augmente la probabilité d'identifier ces comorbidités. Or les enfants ayant des troubles plus modérés avec un meilleur fonctionnement cognitif sont identifiés avec une fréquence croissante [16].

Pathologies acquises

Causes tératogènes infectieuses et toxiques

Elles ont été impliquées dans l'autisme [16, 22].

La rubéole congénitale était une cause classique de fœtopathie, maintenant éliminée par la vaccination. Le cytomégalovirus peut être en cause dans le cadre d'une encéphalopathie avec atteintes sensorielles associées.

Le syndrome d'alcoolisme fœtal peut parfois comporter un risque de troubles autistiques.

Un traitement antiépileptique pendant la grossesse, par valproate plus particulièrement, comporte un risque tératogène (*fetal valproate syndrome*) avec troubles autistiques parfois associés.

Prématurité et souffrances périnatales

Elles ne peuvent être rendues responsables de troubles autistiques en l'absence de signes patents d'atteinte cérébrale tels que des troubles moteurs associés.

Cependant le suivi clinique des très grands prématurés a mis en évidence un sous groupe présentant des troubles du comportement atypiques analogues aux TED. Une première étude d'une série de très grands prématurés, 23 à 30 SA, 460 à 1 490 g, a montré que 25 p. 100 d'entre eux ont à un âge corrigé de 21 mois des tests de dépistage positifs pour les TED (M-CHAT). Il n'est pas retrouvé de corrélation entre les troubles de communication et des anomalies de motricité fonctionnelle [20].

Pathologies génétiques

Leur recherche bénéficie des progrès rapides des techniques génétiques et les arguments en faveur d'une base génétique des troubles autistiques sont actuellement de plus en plus importants. Un modèle étiologique multifactoriel rendant compte d'interactions complexes entre les facteurs génétiques très divers et les facteurs d'environnement semble le plus satisfaisant pour répondre aux études de population [16, 22]. On sait que la prévalence de l'autisme est 4 fois plus importante chez les garçons que chez les filles, avec une concordance de 70 p. 100 chez les jumeaux monozygotes. Cependant les anomalies génétiques retrouvées sont extrêmement diverses, on peut les classer en anomalies chromosomiques de nombre, remaniements chromosomiques et anomalies géniques. Les anomalies géniques intervenant sur le métabolisme seront envisagées dans le cadre des maladies métaboliques.

Anomalies chromosomiques

La trisomie 21, la plus fréquente, qui comporte typiquement un contact facile et sociable, peut cependant être associée à des troubles autistiques. Leur risque est plus important en cas de pathologie associée, épilepsie ou cardiopathie. Leur diagnostic est souvent méconnu et tardif.

Des aneuploïdies des chromosomes sexuels peuvent s'observer : 47XYY et 45X/46XY en mosaïque par exemple [22].

Remaniements chromosomiques

Il s'agit de délétions ou de duplications de petites régions comportant plusieurs gènes. Ils sont extrêmement divers et des anomalies de tous les chromosomes ont été rapportées. Parfois visibles sur les caryotypes en HR, ils sont confirmés par les techniques de FISH ciblées, à condition d'avoir une orientation clinique. Ils concerneraient actuellement jusqu'à 5 p. 100 des sujets autistes avec déficience mentale associée. Leur recherche va être transformée par l'utilisation de la technique récente d'hybridation génomique comparative, développée sur puce à ADN (*CGH array*) qui les retrouve avec une fréquence croissante [22].

Citons les remaniements les plus fréquemment rapportés dans les cas de TED, leur présentation clinique est très peu spécifique :

– la duplication 15q11q13 est de loin la plus fréquente, elle comprend la région critique des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman. Ces enfants sont peu dysmorphiques, ils ont un retard global modéré avec parfois épilepsie. L'inversion-duplication du 15, qui concerne la même région, peut comporter une déficience plus sévère avec épilepsie et troubles autistiques ;

– le syndrome de microdélétion 22q13 ou 22qter [1] comporte une hypotonie néonatale, un retard de développement psychomoteur variable, un retard mental modéré à profond avec une atteinte sévère du langage, et une épilepsie dans un tiers des cas. Les dysmorphies sont mineures, la croissance normale ou accélérée. Des traits autistiques sont souvent au premier plan. Le gène *ProSAP2* ou *SHANK3* a été identifié dans la région minimale critique du syndrome et des mutations de ce gène ont été retrouvées chez des patients atteints de troubles autistiques et du langage avec retard mental [12] ;

– la délétion 16p11.2 est signalée aussi ;

– dans les délétions 2qter on décrit une petite taille, une obésité, un retard mental et une brachydactylie, ainsi que des troubles de type autistique [1].

Bien d'autres remaniements ont été rapportés (7q, 18q, Xp par exemple) permettant de rechercher les régions chromosomiques d'intérêt associées à l'autisme et des gènes candidats.

Anomalies géniques

La *sclérose tubéreuse de Bourneville* est une des rares conditions médicales dont l'association à l'autisme est bien établie [24]. Cette affection autosomique dominante a une expression clinique très variable. Les manifestations neurologiques, épilepsie et retard mental, sont corrélées au nombre des tubers cérébraux. Des troubles autistiques peuvent s'y associer, en particulier après des spasmes infantiles. La localisation des tubers dans les lobes temporaux est un facteur de risque qui parait nécessaire pour le développement de troubles autistiques, risque majoré en cas de spasmes infantiles et de la persistance de décharges épileptiques temporales [5]. Le diagnostic est facilement évoqué dès l'examen cutané qui retrouve des taches achromiques, il est confirmé par l'imagerie cérébrale, scanner ou IRM permettant de mieux visualiser les tubers.

Le *syndrome X-fragile* est la cause génétique la plus fréquente de retard mental chez le garçon. Le phénotype comprend une macrocéphalie avec un visage allongé et de grandes oreilles, une hypotonie avec hyperlaxité, une macroorchidie après la puberté. Des traits de comportement particuliers sont décrits : timidité, battement des mains, persévérations, évitement du regard. Ils peuvent évoquer des troubles autistiques mais l'intérêt relationnel et affectif de ces enfants reste très présent, il s'agit plus d'un phénotype comportemental propre au syndrome. Cependant il existe une comorbidité importante avec l'autisme, une proportion notable de garçons X-fragile auront un autisme typique, 10 à 30 p. 100 suivant les auteurs [3, 18, 22].

Les filles X-fragile peuvent avoir une efficience intellectuelle limitée ainsi que des difficultés sociales et émotionnelles avec timidité, tendance au retrait.

La recherche de la mutation X-fragile est de pratique courante dans les syndromes autistiques des deux sexes avec une rentabilité faible. Elle paraît cependant justifiée du fait de son coût modique et de l'impact familial d'un résultat positif [16, 22].

Les *syndromes de Cowden et de Bannayan-Riley-Ruvalcaba* ont été rapportés à des mutations du gène *PTEN*. Ils sont caractérisés par de multiples hamartomes, en particulier une polypose intestinale, et un risque accru de tumeurs malignes avec souvent une macrocéphalie très importante, supérieure à 3 ou 4DS, un retard mental et parfois un autisme. Des mutations du gène *PTEN* ont été retrouvées chez des enfants atteints de troubles autistiques avec macrocéphalie importante, supérieure à 2,5 DS, sans autres signes syndromiques. On recommande de les rechercher dans ce contexte [6, 22].

Le *syndrome de Sotos* est un syndrome d'avance staturale pré- et postnatale avec macrocéphalie et dysmorphies (front haut et proéminent), retard de langage et intellectuel et parfois traits autistiques. Des mutations du gène *NSD1* situé en 5q35 ou des microdélétions 5q35 sont retrouvées dans un grand nombre de cas.

Le *syndrome de CHARGE* (colobome, malformation cardiaque, atrésie des choanes, retard de croissance et de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et surdité), pour lequel le gène *CHD7* a été identifié, est souvent associé à des troubles autistiques. Les troubles sensoriels, surdité, malvoyance, contribuent aux difficultés de développement complexes de ces enfants.

Le *syndrome d'Angelman* est souvent rapproché actuellement des troubles autistiques. Il se caractérise par un retard mental sévère, une absence de langage et des difficultés de comportement et communication qui peuvent correspondre aux critères des TED du DSM-IV. Mais en fait sa présentation clinique, très spécifique, répond au concept de phénotype comportemental [21]. Ces enfants sont hyperexcitables avec un rire très facile, provoqué par toutes les stimulations et une demande affective souvent importante. Ce comportement très caractéristique les différencie des enfants autistes. Associé aux autres critères (*voir* chapitre 24, p. 892), il permet d'orienter les recherches génétiques spécifiques.

Chez les enfants atteints de *syndrome de Williams* (délétion 7q11.23), on décrit aussi un phénotype comportemental « opposé à l'autisme », avec un contact très facile, hypersociable, un caractère enjoué, un langage préservé et même assez élaboré, malgré la déficience mentale [21]. En revanche les duplications 7q11.23 de la région critique du syndrome sont caractérisées par des troubles autistiques ainsi qu'un retard de langage et mental avec peu de dysmorphies.

Le *syndrome de Rett* n'est plus considéré comme un trouble autistique, bien qu'il figure encore dans les classifications internationales des TED. Il s'agit d'un trouble du développement avec régression et perte de l'usage des mains entre 6 mois et 2 ans, remplacé par des stéréotypies manuelles de frottements, mais le contact du regard reste toujours préservé et intense.

Il doit être évoqué de façon systématique chez les filles présentant une régression d'allure autistique en recherchant un ralentissement de la vitesse de croissance du PC après 6 mois (microcéphalie acquise), une apraxie de la marche et des crises épileptiques ou anomalies de l'EEG. Les stéréotypies manuelles caractéristiques, quoique non spécifiques, sont un très bon indicateur. Le diagnostic clinique est confirmé par la mise en évidence de mutations du gène *MeCP2*. Celles-ci ont été rapportées aussi chez des filles ayant un syndrome autistique isolé. Leur recherche systématique peut être proposée dans l'évaluation des filles avec troubles autistiques [22].

La *myopathie de Duchenne* : on sait qu'elle peut être associée à des troubles cognitifs divers, difficultés d'apprentissage, retard mental et parfois troubles autistiques [11]. Ceux-ci peuvent parfois être au premier plan, voire révéler la pathologie. Les formes cliniques avec atteinte intellectuelle seraient en rapport avec un génotype particulier (délétion de la partie distale du gène) à l'origine d'une altération des isoformes cérébrales de la dystrophine [8]. Chez un garçon atteint de TED, il faut penser à rechercher à l'examen une hypertrophie des mollets, des difficultés à se relever sans appui, et demander au moindre doute un dosage des CPK qui seront supérieures à 1 000 UI/l.

Maladies métaboliques

De nombreuses maladies métaboliques peuvent comporter des manifestations autistiques mais qui ne seront jamais isolées, le contexte clinique est évocateur. Citons quelques affections où les troubles autistiques peuvent être au premier plan.

La *phénylcétonurie*, chez un enfant qui n'a pas eu le dépistage néonatal, peut s'exprimer par un syndrome autistique avec déficience sévère.

La *maladie de San Filippo* ou *mucopolysaccharidose de type III* se manifeste d'abord par un retard mental avec troubles du comportement d'allure autistique alors que les signes dysmorphiques sont très discrets. La recherche de mucopolysaccharides dans les urines doit être demandée facilement.

Le *déficit en adénylosuccinate lyase* est une anomalie du métabolisme des purines qui se manifeste par un trouble du développement très sévère avec épilepsie et syndrome autistique. Le diagnostic est confirmé par le test de Saicar urinaire.

Le *syndrome de Smith-Lemli-Opitz* est une pathologie très rare due à une anomalie de la biosynthèse du cholestérol, de transmission autosomique récessive. La plupart des cas ont un retard de croissance anté- et postnatal avec microcéphalie, anomalies des organes génitaux et retard mental. Mais quelques patients peuvent se présenter avec des dysmorphies plus discrètes (syndactylie 2e-3e orteils), un retard léger et des troubles autistiques.

Le *déficit en créatine* est dû à un défaut de synthèse ou de transport de la créatine. Les signes cliniques sont peu spécifiques : hypotonie, retard de langage et retard mental avec parfois dystonie, épilepsie et parfois aussi troubles autistiques. Un traitement par créatine peut apporter une amélioration dans les cas par défaut de synthèse. La recherche doit donc être réalisée de façon quasi systématique en l'absence d'autre cause chez les enfants atteints de troubles autistiques (dosage de la créatine et du guanidinoacétate dans les urines).

CONSEIL GÉNÉTIQUE

La mise en évidence d'une pathologie associée permet un conseil génétique spécifique. Les autismes isolés dits idiopathiques comportent un risque de récurrence estimé entre 5 et 6 p. 100 pour la fratrie d'un enfant atteint.

QUELS EXAMENS PROPOSER CHEZ LES ENFANTS AYANT DES TROUBLES AUTISTIQUES ISOLÉS ?

On sait qu'en l'absence d'un retard de développement global, d'un retard mental, de dysmorphies et/ou d'anomalies de l'examen neurologique, les investigations étiologiques resteront le plus souvent négatives mais que l'impact du diagnostic d'une pathologie associée est très important pour l'enfant et sa famille.

Pour les enfants ayant des troubles autistiques apparemment isolés, l'indication des examens complémentaires sera discutée avec les parents, qui en sont souvent demandeurs. On procédera par étapes successives :

– contrôles de l'audition et de la vue, toujours systématiques ;

– EEG avec sommeil de sieste : sa pratique systématique a été proposée, cependant elle ne paraît pas justifiée. Des anomalies irritatives non spécifiques sont retrouvées chez un grand nombre de ces enfants, leur signification n'est pas claire et les tentatives thérapeutiques ont été peu concluantes. Mais l'EEG reste indiqué chez tous les enfants qui ont des manifestations même atypiques, pouvant évoquer des crises épileptiques. Celles-ci peuvent être difficiles à repérer dans le cadre de troubles autistiques ;

– l'IRM cérébrale nécessite une anesthésie générale chez ces enfants très angoissés. Elle est indiquée en première intention dans les TED en cas de signes neurologiques ou cutanés, de crises épileptiques, elle ne paraît pas justifiée en leur absence. Elle ne semble pas nécessaire pour les cas avec macrocéphalie modérée et isolée ;

– quelques examens biochimiques peuvent être d'indication facile : CPK, MPS urinaires, créatine et GAA urinaire ;

– une consultation génétique est toujours indispensable en l'absence d'autre cause évidente. Le généticien pourra orienter les examens génétiques en fonction du contexte clinique et dysmorphique et en procédant par étapes successives [22].

La pratique d'un caryotype avec recherche de mutation X-fragile est systématique le plus souvent.

Des recherches syndromiques spécifiques peuvent être demandées en fonction du contexte clinique : recherche de mutations *MeCP2* chez les filles, mutations *PTEN* en cas de macrocéphalie supérieure à 3DS.

Le généticien pourra proposer la recherche en FISH des remaniements les plus impliqués dans les TED : duplication 15q11q 13, délétion 22q13, délétion 16p11.2, etc.

La technique récente d'hybridation génomique comparative, développée sur puce à ADN (*CGH array*) permet d'explorer l'ensemble du génome et de détecter des microremaniements inférieurs à 1 Mb ; sa résolution qui progresse très rapidement permet d'arriver à l'échelle du gène. Son utilisation paraît déjà rentable dans les cas avec dysmorphies mineures associées. Elle pourra sans doute être proposée de façon systématique dans les cas d'autisme comme de retard mental inexpliqués.

Encore dans le domaine de la recherche, des mutations sur des gènes des neuroligines, *NLGN4* et *NLGN3*, impliqués dans la formation des synapses, ont été rapportées dans des cas d'autisme et de syndrome d'Asperger familiaux [15, 19]. Les recherches concernant les molécules d'adhésion cellulaire au niveau synaptique semblent très prometteuses dans ces pathologies cognitives [13, 25].

En l'absence de cause retrouvée, il faudra demander à revoir l'enfant plus tard pour le faire bénéficier des progrès des techniques génétiques et des connaissances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Afenjar A, Burglen L. Nouveaux syndromes microdélétionnels. Med Ther Pédiatrie, 2008, *11* : 224-229.
2. American Psychiatric Association. DSMIV. 4th ed. Washington DC, The American Psychiatric Association, 1994.
3. Backes M, Genç B, Scherck J et al. Cognitive and behavioural profile of fragile X boys : correlations to molecular data. Am J Med Genet, 2000, *95* : 150-156.
4. Baghdadi A, Beuzon S, Bursztejn C et al. Recommandations pour la pratique clinique du dépistage et du diagnostic de l'autisme et des troubles envahissants du développement. Arch Pédiatr, 2006, *13* : 373-378.
5. Bolton P, Park R, Higgins N. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. Brain, 2002, *125* : 1247-1255.
6. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. J Med Genet, 2005, *42* : 318-321.
7. CIM-10. 10e ed. Genève, OMS, 1993.
8. Cuisset JM, Joriot S, Gozé O et al. Approche neuropédiatrique de l'autisme. Arch Pediatr, 2005, *12* : 1734-1741.
9. Demonceau N, Roubertie A, Leydet J et al. Apport de la génétique à la compréhension de l'autisme. Arch Pédiatr, 2005, *12* : 1509-1512.
10. Des Portes V, Livet MO, Vallée L. Démarche diagnostique devant une déficience mentale de l'enfant en 2002. Arch Pédiatr, 2002, *7* : 709-725.
11. Douniol M, Xavier J, Jacquette A. Phénotype psychiatrique des maladies neuromusculaires de l'enfant : revue de la lit-

térature. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, 2008, *56* : 63-72.
12. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nat Genet, 2007, *39* : 25-27.
13. Garber K. Autism's cause may reside in abnormalities at the synapse. Science, 2007, *317* : 190-191.
14. Greenspan SI, Brazelton TB, Cordero J et al. Guidelines for early identification, screening, and clinical management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics, 2008, *1* : 828-830.
15. Jamain S, Quach H, Betancur C et al. The Paris Autism Research International Sibpair Study, Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 adn NLGN4 are associated witjh autism. Nat Genet, 2003, *34* : 27-29.
16. Johnson C, Myers S and the Council on children with disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics, 2007, *120* : 1183-1214.
17. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child, 1943, *2* : 21-50.
18. Koukoui SD, Chaudhuri A. Neuroanatomical, molecular, genetic and behavioural correlates of fragile X syndrome. Brain Res Rev, 2007, *53* : 27-38.
19. Laumonnier F, Bonnet-Brilhaut F, Gomot M et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. Am J Hum Genet, 2004, *74* : 552-557.
20. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR et al. Postive screening for autism in ex-preterm infants : prevalence and risk factors. Pediatrics, 2008, *121* : 758-765.
21. Livet MO, Cournelle MA, Moncla A. Retard mental et phenotypes comportementaux. Med Ther Pédatrie, 2008, *11* : 248-254.
22. Mendelsohn NJ, Schaefer GB. Genetic evaluation of autism. Semin Pediatr Neurol, 2008, *15* : 27-31.
23. Myers S, Johnson C and the council on children with disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics, 2007, *120* : 1162-1182.
24. Smallay SL, Tanguay PE, Smith M et al. Autism in tuberous sclerosis. J Autism Dev Disorder, 1992, *22* : 339-355.
25. Südhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. Nature, 2008, *455* : 903-911.
26. Tuchman R, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders : seizures and epileptiform electrocencephalogram correlates. Pediatrics, 1997, *99* : 569-566.
27. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. J Autism Dev Dis, 2000, *30* : 485-489.
28. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. The Lancet Neurology, 2002, *1* : 352-358.
29. Viellard M, Da Fonseca D, De Martino S et al. Autisme et retard mental : étude de la communication sociale précoce. Arch Pédiatr, 2007, *14* : 234-238.
30. Wu JY, Kuban KC, Alired E et al. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. J Child Neurol, 2005, *10* : 790-795.

PLACE DE LA PÉDOPSYCHIATRIE EN NEUROPÉDIATRIE

M.-C. CLÉMENT

Les liens entre la pédiatrie et la pédopsychiatrie se sont considérablement développés depuis de nombreuses années. Chacun peut avoir l'expérience de l'intrication étroite du somatique et du psychique dans nombre de maladies.

Divers spécialistes du développement du bébé ont mis en lumière la place essentielle des expériences corporelles dans le développement psychique du nourrisson, l'intégration progressive du corps et de la psyché dès le début de la vie, voire dès la vie intra-utérine [1]. Le développement spectaculaire des neurosciences ne fait qu'accroître cet intérêt commun, apportant un éclairage complémentaire sur les interactions réciproques entre équipement neuronal du bébé et apport de l'environnement.

Le système nerveux étant le support des principales fonctions permettant d'une part le développement psychique de l'individu, d'autre part l'instauration et le maintien de la communication interindividuelle, on perçoit aisément les conséquences directes sur le développement de l'enfant des atteintes neurologiques qui entravent son fonctionnement intellectuel et psychique, et leur retentissement sur la relation de l'enfant à son entourage [2].

Dans le domaine de la neuropédiatrie, un double regard pédiatrique et pédopsychiatrique paraît donc essentiel. La collaboration entre pédiatres et pédopsychiatres doit être étroite, se faire sur une base de respect et d'estime mutuels, ce qui n'implique pas l'absence de conflits, mais la capacité de les reconnaître et de les utiliser pour une meilleure compréhension des difficultés des patients pris en charge conjointement.

On considèrera ici sous l'appellation « équipe pédopsychiatrique » les différents professionnels amenés à se préoccuper plus particulièrement de la vie psychique de l'enfant et de sa famille : pédopsychiatres, psychologues, psychanalystes, etc. Ils ont chacun une position particulière qu'ils occupent selon les besoins et le contexte de leur pratique. Les tâches de cette équipe en neuropédiatrie sont multiples et se situent à plusieurs niveaux :

– à un niveau diagnostique ;
– à un niveau thérapeutique ;
– dans un travail de liaison avec les équipes extérieures concernées par l'enfant malade ;
– dans une participation à l'enseignement et à la recherche enfin.

RÔLE DE L'ÉQUIPE PÉDOPSYCHIATRIQUE DANS LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Des maladies neurologiques peuvent se manifester au début de leur évolution par des symptômes d'allure psychiatrique trompeurs et ceci sur un temps parfois prolongé. C'est le cas de certaines maladies héréditaires du métabolisme, certaines épilepsies, certaines maladies inflammatoires ou dégénératives d'évolution lente, certains syndromes tumoraux, etc.

Ailleurs, la maladie neurologique est reconnue mais s'associe à des anomalies ou à des modifications du comportement et/ou de la relation qui nécessitent une évaluation des différentes composantes en jeu et une réflexion commune sur la base de bilans neurologique, neuropsy-

chologique, psychopathologique, psychodynamique afin de faire la part autant que faire se peut de ce qui revient à l'atteinte neurologique, aux conséquences de cette atteinte sur la perception par l'enfant du monde extérieur et donc sur sa relation à celui-ci, mais aussi sur la réaction de son entourage souvent déconcerté et mis en échec par les difficultés de l'enfant.

Un exemple est celui des épilepsies infantiles qui se présentent sous des formes cliniques multiples : les difficultés psychiques souvent associées à cette pathologie peuvent être en relation avec la lésion épileptogène elle-même selon sa localisation (par exemple troubles du comportement ou syndromes anxiodépressifs, troubles cognitifs spécifiques dans les épilepsies frontales ou temporales), avec l'épilepsie elle-même (vécu des crises par le sujet), avec les effets secondaires des thérapeutiques anticomitiales. Elles peuvent aussi être liées aux perturbations des interactions entre l'enfant et son entourage : le caractère souvent imprévisible de la survenue des crises, l'angoisse de mort associée génèrent souvent une attitude hyperprotectrice de l'entourage et entravent le développement de l'autonomisation de l'enfant et a fortiori de l'adolescent. L'équipe pédopsychiatrique essaie de comprendre comment cette épilepsie s'inscrit dans l'histoire de l'enfant et de sa famille, comment elle y prend sens et élabore avec les neuropédiatres un projet thérapeutique tenant compte de ces différents aspects.

L'équipe pédopsychiatrique sera sollicitée lorsqu'un enfant ou un adolescent présente une symptomatologie d'allure neurologique – malaises, douleurs, troubles de la marche, etc. –, parfois très invalidante mais dont le caractère « atypique » est souvent vite repéré par les neuropédiatres. Une collaboration étroite est alors nécessaire entre neuropédiatres et pédopsychiatres afin de pouvoir aider l'enfant et sa famille à prendre conscience que le symptôme traduit une difficulté d'ordre affectif et à en comprendre la signification : parfois la famille et l'enfant sont relativement accessibles à cet éclairage différent et la collaboration entre neurologues et psychiatres permet la mise en route d'une réflexion commune et d'une mobilisation familiale qui permettront à plus ou moins court terme à la fois la résolution du symptôme et la reprise d'une dynamique psychique ; très souvent, ce nouveau regard sur un symptôme jusque-là médicalisé est difficile à accepter et, dans ces cas, la souplesse de l'articulation entre le pédiatre et le pédopsychiatre est essentielle. Il est souhaitable que le pédiatre garde la confiance de la famille et puisse proposer un suivi régulier tout en essayant d'améliorer le symptôme par d'autres moyens thérapeutiques. Cette attitude peut permettre de parvenir, plus tard, à un abord psychologique si celui-ci s'avère finalement nécessaire. Une trop grande rigidité peut conduire cette famille à la rupture et à la poursuite de sa quête médicale auprès d'autres spécialistes. Cette situation illustre la démarche différente du pédiatre et du psychiatre. Comme le faisait remarquer D.W. Winnicott [7] : « Pour le pédiatre, le symptôme représente un défi à son arsenal thérapeutique. Souhaitons qu'il en soit toujours ainsi : en présence de l'enfant qui souffre, il est important que le diagnostic soit vite posé, et la cause rapidement supprimée. Pour le psychiatre d'enfant, le symptôme représente une organisation extrêmement complexe, apparue et conservée en raison de sa valeur [4]. L'enfant a besoin du symptôme pour traduire un accroc de son développement affectif. » Il faut dans ces situations trouver un équilibre entre le désir du pédiatre de faire disparaître le symptôme, et ce à juste titre afin d'éviter un ancrage parfois dramatique de celui-ci, et le désir du psychiatre de prendre le temps nécessaire à l'élaboration d'une réflexion et d'une alliance thérapeutique avec le patient et sa famille qui permettent un travail de fond.

La consultation pédopsychiatrique enfin sera parfois mieux acceptée au sein d'un contexte neuropédiatrique en particulier pour des troubles pour lesquels l'entourage et le médecin s'interrogent sur les facteurs en cause : il en est ainsi, et de plus en plus souvent, pour certains troubles du comportement (instabilité, troubles de l'attention), ou certaines difficultés d'apprentissage. Là aussi, le neuropédiatre et l'équipe pédopsychiatrique essaient de mettre en évidence les différents facteurs inévitablement intriqués dans ces situations et d'élaborer un projet thérapeutique prenant en compte ces différentes composantes.

RÔLE DE L'ÉQUIPE PÉDOPSYCHIATRIQUE DANS UNE FONCTION THÉRAPEUTIQUE [6]

L'équipe pédopsychiatrique intervient sur un plan thérapeutique auprès de l'enfant lui-même, de sa famille et auprès des différents membres de l'équipe neuropédiatrique.

Auprès des bébés et des plus jeunes enfants souffrant d'une atteinte qui entrave tel ou tel aspect de leur développement et obère l'avenir, une attention particulière à leur vie psychique est nécessaire, du fait de leur difficulté à exprimer leur souffrance, à réagir contre l'agression représentée par la maladie, les soins et/ou une hospitalisation, et ce d'autant plus que leurs parents sont souvent très fragilisés par la découverte, vécue comme un véritable traumatisme psychique, de cette atteinte neurologique, et ont eux-mêmes besoin d'un étayage.

Auprès de l'enfant plus grand, le pédopsychiatre peut être amené à prendre en charge une pathologie psychiatrique se traduisant par des symptômes neurologiques ou encore à traiter les symptômes psychiatriques d'une maladie neurologique, le recours à un traitement médicamenteux s'avérant parfois nécessaire.

« Un enfant n'existant pas tout seul », comme l'a dit D. W. Winnicott [7], l'équipe pédopsychiatrique a un rôle à jouer auprès des parents et de la fratrie de l'enfant atteint neurologiquement. En effet, même si toute pathologie est génératrice d'angoisse, et d'angoisse de mort avant tout, et la pathologie neuropédiatrique n'y échappe pas, s'y ajoute l'angoisse de l'avenir neuropsychique de l'enfant, angoisse alimentée par les représentations que chacun peut avoir du handicap ou de la déficience et confortée par la cohabitation au sein des consultations de neuropédiatrie avec des enfants lourdement atteints. Il y a donc là nécessité d'un temps d'écoute, d'une disponibi-

lité et d'une disposition à cette écoute qui peut revenir à l'équipe pédopsychiatrique sans qu'elle en ait pour autant l'exclusivité.

Celle-ci a un rôle à jouer dans l'accompagnement de la famille en cas d'annonce d'un handicap ou d'une maladie neurologique sévère, que cette annonce se fasse à un moment précis ou qu'il s'agisse d'une prise de conscience progressive au fil des semaines, des mois, voire des années comme cela peut se voir dans nombre de pathologies neurologiques (épilepsies, déficiences intellectuelles, polyhandicap, etc.), le degré de retard et de handicap ne se révélant que peu à peu. L'équipe pédopsychiatrique est associée à ce travail d'accompagnement familial diversement selon le contexte de sa pratique, à l'hôpital ou au sein de structures spécialisées dans le suivi des enfants en difficulté de développement. Il faut pouvoir accepter que le temps des parents ne soit pas superposé à celui des soignants : il faut du temps pour intégrer et accepter le fait d'une déficience dans le développement de son enfant. Dans la mesure où ce délai n'est pas nuisible à ce dernier, il est souhaitable de le respecter, d'aménager et d'accompagner ce temps jusqu'au moment où les parents pourront eux-mêmes devenir des partenaires à part entière du projet thérapeutique.

Il est important d'aider l'enfant à vivre avec sa maladie ou son handicap, à se l'approprier, à être acteur, dans toute la mesure du possible, de son traitement, de ses rééducations, à être sujet de sa vie et non objet de soins. Pour cela, l'aide de l'équipe pédopsychiatrique est précieuse pour évaluer le mode et le niveau de développement de la personnalité de l'enfant ou de l'adolescent, comprendre quelle représentation de la maladie il se fait, quelle place vient prendre éventuellement cette maladie dans son histoire personnelle et familiale, dans sa vie psychique, comment il réagit à cette situation. La mise en commun de ces connaissances avec celles de l'équipe neuropédiatrique sur la maladie ou la déficience permet un abord global et la mise en œuvre d'un projet thérapeutique tenant compte de ces différents aspects. Il s'agit de traiter un enfant qui est porteur d'un déficit ou qui souffre d'une maladie, et non de traiter seulement une maladie ou une déficience. Et on voit se développer actuellement toute une réflexion sur les soins psychothérapeutiques à prodiguer à ces patients neurologiquement atteints.

La fratrie des enfants atteints neurologiquement est une fratrie à risque [5] sur le plan psychologique : elle se sent parfois négligée, se devant de donner le moins de souci possible à côté d'un frère ou d'une sœur objet de tant de préoccupations pour les parents : d'où une rivalité, une culpabilité, une agressivité, un sentiment de solitude ou d'abandon, maintes fois exprimés quand on s'intéresse à eux ; d'où parfois, des troubles du comportement, des difficultés familiales ou scolaires, qu'il est important de prévenir en sensibilisant les parents, les intervenants à cette souffrance potentielle.

On constate ainsi que, à tous les temps de la prise en charge d'un enfant présentant une pathologie neurologique, la présence de l'équipe pédopsychiatrique peut apporter un soutien à l'enfant et à sa famille.

L'équipe pédopsychiatrique a un rôle à jouer également auprès de l'ensemble de l'équipe soignante : par sa présence, son écoute, son questionnement, en portant un autre regard sur l'enfant, elle peut sensibiliser l'équipe au vécu psychique de l'enfant et de sa famille.

La lourdeur de la pathologie neuropédiatrique, dans sa symptomatologie comme dans ses incertitudes étiologiques, ses implications pronostiques, et ses limites thérapeutiques met en échec le désir de réparation souvent présent à la source de la vocation soignante, et peut susciter des sentiments d'impuissance, de culpabilité. Ces soignants sont des soignants en risque d'usure [3], d'épuisement professionnel et il est important de pouvoir les aider à prendre du recul par un travail de formation permanente et de supervision.

RÔLE DE L'ÉQUIPE PÉDOPSYCHIATRIQUE DANS UN TRAVAIL DE LIAISON

Les atteintes neurologiques étant souvent lourdes de conséquences pour l'enfant et sa famille, l'équipe pédopsychiatrique est amenée, en collaboration avec les professionnels du service social et en accord avec les parents, à établir des liens avec les personnes qui interviennent dans la vie des enfants dans leurs lieux d'accueil (crèche, école), leur quartier, avec les professionnels accompagnant les enfants en situation de handicap, collègues des équipes de secteur, etc.

PLACE DE LA PÉDOPSYCHIATRIE DANS LA FORMATION ET LA RECHERCHE

Tous les membres de l'équipe pédopsychiatrique ont un rôle à jouer dans la formation des professionnels concernés par la neurologie infantile, aussi bien par leur présence au quotidien au sein des équipes soignantes que par leur participation aux enseignements dispensés au cours de la formation de ces personnels. Le développement des neurosciences, tout à fait passionnant et enrichissant pour les pédopsychiatres, ne doit pas faire passer derrière la scène tout ce qui se joue sur le plan psychodynamique dans ces situations qui bouleversent la vie du patient et de sa famille, et que chacun doit avoir à l'esprit pour une relation thérapeutique qui ait une dimension humaine.

De la même façon, la participation des équipes pédopsychiatriques à la recherche en neurologie infantile s'avère de plus en plus nécessaire afin de mieux analyser la symptomatologie psychiatrique associée aux affections neurologiques et mieux comprendre comment les éclairages apportés par les diverses approches peuvent s'enrichir mutuellement.

CONCLUSION

La place de la pédopsychiatrie en neuropédiatrie est riche, diversifiée, pleine d'intérêt pour qui s'intéresse au développement et au fonctionnement de la vie psychique sous tous ses aspects. Sa participation à l'évaluation plus fine de la symptomatologie doit être développée. Le poids

de la réalité dans la vie quotidienne de ces enfants et de leur famille ne peut être négligé, et un des objectifs de l'équipe pédopsychiatrique est de tenter d'inscrire cette réalité dans une dynamique psychique personnelle et familiale qui permette de mieux vivre.

Le développement des nouvelles techniques d'exploration du système nerveux, de diagnostic anténatal, de thérapie génique, ouvrent d'ores et déjà des champs nouveaux de réflexion en particulier sur le plan éthique. La nécessité de la présence d'une réflexion pédopsychiatrique dans une unité de neuropédiatrie n'est plus à démontrer. Souhaitons que partout on lui donne des moyens suffisants pour remplir son rôle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bullinger A. Le développement sensorimoteur de l'enfant et ses avatars. Un parcours de recherche. La vie de l'enfant. Toulouse, Érès, 2004.
2. Epelbaum C. Handicap de l'enfant : spécificité des maladies neurologiques. Paris, CTNERH, 2003 : 81-94.
3. Fondation pour l'enfance. Les métiers de l'enfance : des professionnels au risque de l'usure. Actes Colloque 2007.
4. Freud A, Bergman T. Les enfants malades : introduction à leur compréhension psychanalytique. Privat, Toulouse, 1976.
5. Scelles R. Fratrie et handicap. Paris, L'Harmattan, 1997.
6. Widlöcher D. Les nouvelles cartes de la psychanalyse. Paris, Odile Jacob, 1996.
7. Winnicott DW. De la pédiatrie à la psychanalyse. Payot, Paris, 1969.

CONVERSION DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

L. OUSS-RYNGAERT

La notion de « conversion » de l'enfant et de l'adolescent est une entité complexe par plusieurs points :

– sa définition varie selon l'époque et selon les catégories diagnostiques utilisées ; elle est souvent confondue avec les troubles somatisation ;

– elle est mal connue en raison de sa faible prévalence en population générale – même si elle est plus fréquente dans les services de neuropédiatrie ; les publications à son sujet restent rares ;

– la variété des services où consultent les patients (médecin généraliste, pédiatre, psychiatre, neuropédiatre, orthopédiste, etc.) rend l'harmonisation du recueil des données et des pratiques difficile ;

– le diagnostic n'est pas toujours facile à faire, et reste encore trop souvent un diagnostic d'exclusion réalisé après de nombreuses investigations médicales ;

– cette pathologie suscite des attitudes très contrastées de la part du corps soignant, aboutissant parfois à la pérennisation des troubles ou à leur réapparition sous une autre forme ;

– les caractéristiques des conversions adultes sont souvent appliquées aux enfants et adolescents, faute de publications spécifiques, alors que cette pathologie semble très différente tant dans ses caractéristiques cliniques que dans sa genèse et son évolution.

DÉFINITION ET LIENS AVEC LES TROUBLES SOMATISATION

La définition varie selon les époques et les catégories diagnostiques utilisées.

Il est encore trop souvent accolé le terme « d'hystérie » à celui de conversion, malgré le caractère péjoratif qui accompagne ce terme.

Dans le DSM-IV [1], qui reste la classification la plus utilisée, la conversion fait désormais partie des troubles somatoformes. Cette classification est la plus restrictive puisqu'elle exclut des conversions les troubles de type cognitifs.

La CFTMEA [11] garde la notion de névrose et d'hystérie, en donnant la définition la plus large qui soit : du champ moteur et sensoriel aux troubles cognitifs et champ de la conscience, et aux personnalités multiples.

Enfin, la CIM-10 [28] donne une définition intermédiaire, mais la notion de conversion n'apparaît plus qu'entre guillemets, pour mettre en avant un processus, la dissociation, sous le terme de « trouble dissociatif ». C'est la seule à donner une causalité psychique. La définition de la CIM-10 semble la plus à même de décrire l'ensemble des troubles rencontrés dans ce cadre, et leur dynamique.

Nous retiendrons donc qu'il s'agit d'un trouble :

– « non intentionnellement produit ni simulé » (DSM-IV) ;

– qui « a en commun une perte partielle ou complète des fonctions normales d'intégration des souvenirs, de la conscience de l'identité ou des sensations immédiates et du contrôle des mouvements corporels » (CIM-10) ;

– qui « évoque une affection médicale générale ou neurologique mais ne pouvant pas être expliquée entièrement par une telle affection » (DSM-IV) ;

– où « des facteurs psychologiques sont associés au symptôme dans la mesure où l'on observe que la survenue des troubles est précédée par des conflits ou d'autres facteurs de stress » (DSM-IV).

Le tableau 24-X résume les caractéristiques communes ou divergentes aux trois classifications internationales.

DÉFINITION PSYCHANALYTIQUE

La conversion est historiquement associée au terme d'hystérie et en est, pour Freud, le symptôme princeps. Les travaux sur l'hystérie, initiés par Charcot à la Salpêtrière, seront repris par Breuer et Freud [6] en 1893.

C'est consécutivement à l'apparition récurrente de souvenirs sexuels traumatiques chez ses patientes hystériques que Freud élabore entre 1895 et 1897 la « théorie de la séduction », qui attribue au souvenir de scènes réelles de séduction le rôle déterminant dans l'étiologie des psychonévroses. Les expériences de séduction sexuelle vécues (ou plutôt fantasmées comme il le découvrira plus tard) dans l'enfance ne deviennent traumatiques que dans l'après-coup de la puberté qui leur confère une signification sexuelle. Le Moi du sujet recourt alors au mécanisme

TABLEAU 24-X. – Récapitulatif des différentes caractéristiques de la conversion selon les classifications.

	CFTMEA	*DSM-IV*	*CIM-10*
Intitulé	Troubles névrotiques à dominante hystérique	Trouble de conversion	Troubles dissociatifs (ou de conversion)
Définition	Soit des symptômes de conversion de type sensitivomoteur, sensoriel, convulsif, etc., soit des manifestations regroupées sous l'appellation de « rétrécissement du champ de la conscience », qui se caractérisent par des scotomisations massives de certains secteurs du champ perceptif, cognitif ou de la mémoire, soit des comportements et modalités relationnelles	Un ou plusieurs symptômes ou déficits touchant la motricité volontaire ou des fonctions sensitives ou sensorielles suggérant une affection neurologique ou une affection médicale générale	Perte partielle ou complète des fonctions normales d'intégration des souvenirs, de la conscience de l'identité ou des sensations immédiates et du contrôle des mouvements corporels
Référence à l'hystérie	Oui	Non, « belle indifférence » mentionnée	Oui dans le passé
Troubles sensitivo-moteurs	Oui	Oui	Oui
Troubles de la conscience, perception, cognition	Oui	Non	Oui
Douleurs, perturbations SNA	NS	Non	Exclues et appartiennent aux « troubles somatoformes »
Modalités relationnelles décrites	Oui	Non	Non
Personnalité multiple	Oui	Non	Non
Notion de causalité	Non	« Précédé par les conflits ou d'autres facteurs de stress » « Non expliqué par affection médicale, substance, comportement ou expérience culturellement déterminée »	« En lien avec événements traumatiques, problèmes insolubles et insupportables, relations interpersonnelles difficiles »
Psychogenèse	Non spécifiée	Non : « facteurs psychologiques associés au symptôme »	« Perte d'une fonction est l'expression d'un conflit ou d'un besoin psychique »
Catégories	Trois : – sensitivomoteur, sensoriel, convulsif, avec « belle indifférence » – « rétrécissement du champ de la conscience » : scotomisations de secteurs du champ perceptif, cognitif ou de la mémoire – comportements et modalités relationnelles	Quatre : – symptôme ou déficit moteur – symptôme ou déficit sensitif ou sensoriel – crises épileptiques ou convulsion – mixtes	Dix descriptions : – amnésie dissociative – fugue – stupeur – transe et possession – moteurs – convulsions – anesthésie et sensorielle – trouble mixte – autres troubles dissociatifs – trouble dissociatif sans précision
Exclusions	NS	Trouble factice Simulation	Simulation
Différenciation	NS	Douleur Dysfonction sexuelle Somatisation Autre trouble mental	NS
Évolution	NS	NS	Disparition des symptômes Chronicisation Trouble physique ou psychiatrique ultérieur possible
Autres		Entraînent une souffrance ou altération du fonctionnement ou une évaluation médicale	

de refoulement afin de maintenir ces représentations gênantes en-dehors de la conscience.

La définition de la conversion somatique dans une volonté de synthèse des travaux psychanalytiques sur le sujet [22] est la suivante : « Elle consiste en une transposition d'un conflit psychique en une tentative de résolution de celui-ci dans les symptômes somatiques, moteurs ou sensitifs. Le terme de conversion est corrélatif d'une conception économique du psychisme : c'est le processus par lequel la libido détachée de la représentation refoulée est transformée en énergie d'innervation somatique. Mais ce qui spécifie les symptômes de conversion, c'est leur signification symbolique : ils expriment, par le corps, des représentations refoulées. »

Chez l'enfant et l'adolescent, les concepts utilisés chez l'adulte ne peuvent faire l'objet d'une transposition directe. Tout d'abord, la conversion n'est pas systématiquement rattachée à l'hystérie, et par ailleurs, l'utilisation de l'entité psychopathologique « névrose » chez l'enfant est contestée, car celui-ci n'a pas encore accédé au complet développement de la sexualité humaine. D'autres psychanalystes [12] s'accordent pour conclure à l'impossibilité de lier la conversion somatique à un diagnostic ou à un pronostic spécifique. Autrement dit, on reconnaît aujourd'hui à la conversion une existence autonome, qui lui permet de se détacher de son contexte d'apparition et d'une éventuelle névrose, notamment hystérique.

PRÉVALENCE, SEX-RATIO, ÂGE D'APPARITION

Il existe très peu de travaux évaluant la prévalence de la conversion chez l'enfant et l'adolescent. Cela est lié à la faible prévalence de cette pathologie, au biais de recrutement lié à l'hétérogénéité des services qui recensent ces pathologies, et à la différence des prévalences et ratio garçon-fille selon l'âge de l'enfant.

Une estimation de la prévalence en population générale est de 2,3 et 4,2/100 000 [21]. La prévalence est de 0,5 à 3 p. 100 des enfants consultant en pédopsychiatrie [8, 9], et 10 p. 100 des patients adressés en neuropédiatrie [23]. Elle peut atteindre 15 p. 100 de la population consultant et 30 p. 100 de la population hospitalisée en pédopsychiatrie dans certains pays [36].

L'âge moyen d'apparition des troubles est souvent entre 11 et 12 ans. Les cas avant 10 ans sont relativement rares (23 p. 100) [21]. Le sex-ratio varie entre 1/2 [36] et 1/5 en faveur des filles [21, 25-27, 29] mais varie selon l'âge : franchement en faveur des filles après la puberté (entre deux tiers et trois quarts), le déséquilibre est moins net avant 10 ans et avoisine 1/1.

Le niveau socioculturel est décrit comme peu élevé [34], mais ces caractéristiques ne sont pas toujours retrouvées [18].

DESCRIPTION DES SYMPTÔMES

Les symptômes sont variables selon les lieux de recueil des données.

Les troubles les plus souvent rapportés sont les troubles moteurs : entre 7,5 et 69 p. 100, souvent des troubles de la marche, et dans la même proportion les pseudo-crises (23 à 82 p. 100), puis les troubles sensoriels (entre 7 et 39 p. 100), suivis de problèmes plus marginaux : problèmes respiratoires, aphonie, malaises, troubles mixtes, etc. [15, 16, 29, 36-38]. Certains auteurs [29] retrouvent un nombre élevé de pseudo-crises et invoquent des différences culturelles.

Les formes polysymptomatiques (de 2,5 à 57 p. 100, souvent plus de la moitié des cas), pourraient être une forme incomplète de trouble somatisation au devenir plus péjoratif [7, 27].

Le symptôme classique de « belle indifférence », non compris dans le DSM-IV mais encore très utilisé en clinique, a été recherché dans différentes publications [35]. Ce trouble est moins souvent retrouvé dans les conversions (21 p. 100) que chez des patients adultes avec troubles organiques (29 p. 100). Contrairement aux croyances, il est donc rare et non pathognomonique de la conversion.

COMORBIDITÉS

Il existe 42 à 45 p. 100 de troubles de l'humeur ou troubles anxieux associés [21, 29].

La recherche systématique de maladies associées a été faite ; s'il existe des antécédents somatiques dans deux tiers des cas chez l'enfant, seulement 6 à 10 p. 100 ont eu des troubles somatiques avérés dans leur suivi [24, 33, 38].

Dans un tiers à la moitié des cas, il existe des symptômes d'emprunt à un membre de l'entourage atteint de maladie somatique [25, 34, 38].

ÉTIOLOGIE

Un trouble psychogénétique ?

Les classifications sont prudentes quant à l'étiologie de la conversion ; pour le DSM-IV [1], « on estime que des facteurs psychologiques sont associés au symptôme dans la mesure où l'on observe que la survenue des troubles est précédée par des conflits ou d'autres facteurs de stress ». La CIM-10 [28] est plus engagée : « On admet qu'ils [les troubles] sont psychogènes, dans la mesure où ils surviennent en relation temporelle étroite avec des événements traumatiques, des problèmes insolubles et insupportables, ou des relations interpersonnelles difficiles. » Quant aux psychanalystes, ils sont de l'avis d'un déterminisme psychique, la conversion étant la « transposition d'un conflit psychique en une tentative de résolution de celui-ci dans les symptômes somatiques, moteurs ou sensitifs ».

Hypothèse dissociative

L'hypothèse de Janet [20] sur la dissociation postule que dans certaines circonstances, l'attention devient restreinte à certains stimulus. Il s'ensuit une dissociation entre le traitement des informations provenant de certains canaux sensoriels, traités de manière consciente, et

d'autres, non traités par un contrôle attentionnel, et de manière non consciente. Cette dissociation du traitement de l'information produit des symptômes négatifs tels que la perte de la mémoire, de la sensorialité, d'une fonction motrice.

Place des abus sexuels

Il a été retrouvé de manière significative des abus sexuels ou traumatismes dans l'enfance des patients ayant présenté une conversion à l'âge adulte [30]. Cependant, aucune étude n'a retrouvé une telle causalité chez les enfants [3].

Stress familial

Un événement stressant est retrouvé dans 62 à 97 p. 100 des cas, et des troubles du fonctionnement familial dans 43 à 81 p. 100 des cas [16, 21, 26, 29].

Une lecture développementale en lien avec les transformations de l'adolescence et de la préadolescence

Certains auteurs [12, 18, 19] pensent que la conversion ne peut être expliquée par une structure psychique particulière, mais plutôt par la conjonction du phénomène de l'adolescence et d'éventuels événements déclenchants. La puberté nécessite un réaménagement des investissements infantiles. Il peut être fait l'hypothèse d'un conflit développemental entre maturité intellectuelle et maturité affective, en lien avec les transformations prépubertaires ou pubertaires, « converti » en manifestation somatique. Il s'agit donc de considérer la conversion comme la manifestation d'un épisode conjoncturel, où les dimensions psychique, physique, familiale, et les événements déclenchants sont à prendre en compte de manière simultanée.

Hypothèses neurophysiologiques

Un courant actuel de recherche en pleine expansion dans le champ des conversions adultes concerne les bases neurophysiologiques de ce trouble. Aucune n'a encore été faite chez les enfants.

Plusieurs séries de travaux ont essayé d'éclaircir les hypothèses étiopathogéniques, avec des procédés techniques différents (potentiels évoqués, EEG, IRMf, Pet, SPECT). Ils portent sur un très faible nombre de patients, sélectionnées pour leur symptôme moteur ou sensoriel unilatéral.

La plupart des travaux retrouvent des modifications dans la zone cérébrale impliquée (motrice ou somatosensorielle). Il a été trouvé une diminution de l'activité des aires corticales motrices de la main à l'observation du mouvement chez des patients avec paralysie conversive de la main, du côté paralysé [8, 39] mais sans activation des aires cérébrales de l'imitation du mouvement. Il a également été retrouvé une diminution de l'activité du cortex somato-sensoriel pendant une anesthésie conversive [27], ainsi que du cortex visuel pendant une cécité conversive [40]. Il a été montré que ce sont les mêmes zones cérébrales qui sont activées pendant la conversion et une « paralysie hypnotique », alors qu'elles ne le sont pas pendant une paralysie simulée [17].

Par ailleurs, il a été retrouvé une diminution sélective dans l'activité frontale et des circuits sous-corticaux impliqués dans le contrôle moteur pendant une paralysie conversive [30]. Certains proposent une dysconnexion entre régions cingulaires antérieures et cortex préfrontal, base d'une « dissociation psychodynamique » [2].

Différents types d'interprétations sont donnés : s'agit-il d'un trouble dans la programmation et l'initiation du mouvement, ou à un stade plus tardif, comme l'interruption d'un programme moteur normalement généré ?

En synthèse [39], il n'y aurait pas d'exclusion de la conscience des représentations sensorimotrices par des processus attentionnels, mais plutôt modulation de ces représentations par des facteurs primaires affectifs liés au stress, par des mécanismes primaires réflexes de protection et alerte indépendants du contrôle conscient, médiés par les interactions modulatrices entre circuits limbiques et sensorimoteurs.

ÉVOLUTION

Il existe très peu d'enquêtes catamnestiques concernant la conversion de l'enfant et de l'adolescent. Les guérisons varient de 56 à 100 p. 100 [15, 24, 29, 37, 41].

La plupart des enfants guérissent rapidement après la mise en place d'une prise en charge adaptée [37] ; plus de la moitié ont récupéré à 6 mois, et 85 p. 100 à 4 ans [29]. Seuls 10 p. 100 présentaient les mêmes troubles à 4 ans. La modalité de prise en charge ne semble paradoxalement pas beaucoup influencer le pronostic, mais il manque d'études à ce sujet.

Les facteurs de bon pronostic sont le diagnostic précoce, une adaptation prémorbide de bonne qualité, des symptômes récents, les formes monosymptomatiques. Sont également évoqués le jeune âge, des liens étroits entre pédiatres et pédopsychiatres, la présence facilement identifiable d'un événement stressant, la coopération de l'enfant et de la famille [15, 27, 29, 37, 41].

Inversement, les facteurs de mauvais pronostic sont le retard à la mise en place d'une prise en charge adaptée, des troubles des conduites précédant les symptômes, une histoire d'abus sexuel, les formes plurisymptomatiques, la chronicité des symptômes, une faible capacité d'insight, des dysfonctionnements familiaux importants [9, 15, 27, 29, 37, 41].

La nature des symptômes n'a jamais été retrouvée comme influençant le pronostic [29]. La question des pseudo-crises est controversée : certains [15] la retiennent comme un facteur de mauvais pronostic, alors que d'autres trouvent des taux de guérison importants (de 79 à 100 p. 100) [29, 37, 41]. Les guérisons sont plus nombreuses chez les enfants et les adolescents que chez les adultes présentant des pseudo-crises (guérison de 35 à 51 p. 100) [8].

Quant à la présence d'une comorbidité psychiatrique, elle est retrouvée sans effet [29, 41] bien que le taux de comorbidité soit plus important à 4 ans chez les patients n'ayant pas guéri (100 p. 100 versus 23,5 p. 100) [29].

TRAITEMENT

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir lors de conversions : les études manquent à ce sujet. Certains éléments semblent communs aux différentes prises en charge.

Il est important de faire le diagnostic le plus rapidement possible, sans en faire un diagnostic d'exclusion qui aboutirait à une surenchère de bilans et un « shopping thérapeutique » [9].

Hospitalisation

Elle est fréquemment proposée (70 p. 100, avec une moyenne de 10,2 jours) [21]. Le transfert dans un service de pédopsychiatrie est souhaitable si le symptôme est persistant et inchangé dans un service de pédiatrie. Il est important que les équipes puissent connaître la conversion en évitant les renforcements négatifs et les contre attitudes devant ce symptôme sans cause somatique.

Il est primordial d'assurer une collaboration précoce entre les différents praticiens, dès la phase diagnostique : neuropédiatres, pédopsychiatres ou psychologues, kinésithérapeutes [5], patient et famille. Elle est préférable à des traitements de type placebo, qui renforcent la dimension physique du symptôme.

La guidance du patient et de la famille est importante [9] : informer les patients et les parents sur les caractéristiques de la conversion, pour permettre d'éviter les croyances fausses, en leur expliquant la nature des symptômes sans aller dans le sens d'un dualisme corps/esprit ; diminuer l'anxiété ; diminuer les bénéfices secondaires ; éviter un langage trop somatique tout en respectant le symptôme ; opter pour une expression des émotions ; réassurer, sans excès, au risque d'être contre-productif.

Actions spécifiques au niveau du patient

Les techniques cognitivo-comportementales [14] sont souvent citées dans la littérature. Elles se seraient montrées plus efficaces qu'une prise en charge pédiatrique classique dans les troubles somatisation de l'enfant [31]. Le but est de mobiliser le patient, en proposant un renforcement des stratégies individuelles, en termes de coping.

Les psychothérapies ne sont pas systématiquement proposées, mais elles sont souvent efficaces.

La stimulation magnétique transcranienne a été proposée en cas de conversion motrice chez l'adulte [32] et récemment chez l'enfant [10].

L'hypnose [4, 17] a également été proposée.

Le traitement de la comorbidité comprend la prise en charge des dimensions dépressive et anxieuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. DSM IV. 1998.
2. Ballmaier M, Schmidt R. Conversion disorder revisited. Funct Neurol, 2005, *20 (3)* : 105-113.
3. Binzer M, Eisemann M. Childhood experiences and personality traits in patients with motor conversion symptoms. Acta Psychiatr Scand, 1998, *98 (4)* : 288-295.
4. Bloom PB. Treating adolescent conversion disorders : are hypnotic techniques reusable ? Int J Clin Exp Hypn, 2001, *49 (3)* : 243-256.
5. Brazier DK, Venning HE. Conversion disorders in adolescents : a practical approach to rehabilitation. Br J Rheumatol, 1997, *36 (5)* : 594-598.
6. Breuer J, Freud S. Etudes sur l'hystérie. Le mécanisme psychique de phénomènes hystériques. 1893, Paris, PUF, 1re édition : 1956.
7. Brooksbank DJ. Management of conversion reaction in five adolescent girls. J Adolesc 1984, *7 (4)* : 359-376.
8. Burgmer M, Konrad C, Jansen A et al. Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. Neuroimage, 2006, *29 (4)* : 1336-1343.
9. Campo JV, Fritz G. A management model for pediatric somatization. Psychosomatics, 2001, *42 (6)* : 467-476.
10. Chastan N, Parain D, Vérin E et al. Psychogenic aphonia : spectacular recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, *80 (1)* : 94.
11. Classification Française des Troubles mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. Paris, CTNERHI, 2002.
12. Cramer B. Vicissitudes de l'investissement du corps : symptômes de conversion en période pubertaire, Psychiatrie de l'Enfant, 1977, *XX, 1* : 11-127.
13. Ghaffar O, Staines WR, Feinstein A. Unexplained neurologic symptoms : an fMRI study of sensory conversion disorder. Neurology, 2006, *67 (11)* : 2036-2038.
14. Gooch JL, Wolcott R, Speed J. Behavioral management of conversion disorder in children. Arch Phys Med Rehabil, 1997, *78 (3)* : 264-268.
15. Goodyer IM, Mitchell C. Somatic emotional disorders in childhood and adolescence. J Psychosom Res, 1989, *33 (6)* : 681-688.
16. Grattan-Smith P, Fairley M, Procopis P. Clinical features of conversion disorder. Arch Dis Child, 1988, *63 (4)* : 408-414.
17. Halligan PW, Athwal BS, Oakley DA, Frackowiak RS. Imaging hypnotic paralysis : implications for conversion hysteria. Psychiatry Clin Neurosci, 2004, *58 (2)* : 222-225.
18. Hurvy C. Remaniements oeidipiens à l'adolescence : etude psychodynamique et projective des symptoms de conversion somatique. Thèse de Doctorat en psychologie clinique, Paris 5, 2008.
19. Hurvy C, Ouss-Ryngaert L. Spécificités du syndrome de conversion chez l'enfant et l'adolescent en période prépubertaire, et phénomène d'« après-coup ». Perspectives Psy, 2009, *2 (48)* : 119-127.
20. Janet P. L'état mental des hystériques. Paris, Felix Alcan, 1911 : 178-179.
21. Kozlowska K, Nunn KP, Rose D et al. Conversion disorder in Australian pediatric practice. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007, *46 (1)* : 68-75.
22. Laplanche J, Pontalis JB. Vocabulaire de la psychanalyse. Paris, PUF, 1967 : 104.
23. Leary PM. Conversion disorder in childhood--diagnosed too late, investigated too much ? J R Soc Med, 2003, *96 (9)* : 436-438.
24. Maisami M, Freeman JM. Conversion reactions in children as body language : a combined child psychiatry/neurology team approach to the management of functional neurologic disorders in children. Pediatrics, 1987, *80 (1)* : 46-52.
25. Malhi P, Singhi P. Clinical characteristicsand outcome of children and adolescents with conversion disorder. Indian Pediatr, 2002, *39 (8)* : 747-752.
26. Maloney MJ. Diagnosing hysterical conversion reactions in children. J Pediatr, 1980, *97 (6)* : 1016-1020.
27. Murase S, Sugiyama T, Ishii T et al. Polysymptomatic conversion disorder in childhood and adolescence in Japan. Early manifestation or incomplete form of somatization disorder ? Psychother Psychosom, 2000, *69 (3)* : 132-136.
28. Organisation Mondiale de la Santé. CIM 10 – Classification Internationale des troubles Mentaux et des troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris, Masson, 1993.
29. Pehlivantürk B, Unal F. Conversion disorder in children and adolescents : a 4-year follow-up study. J Psychosom Res, 2002, *52 (4)* : 187-191.
30. Roelofs K, Spinhoven P, Sandijck P et al. The impact of early trauma and recent life-events on symptom severity in patients

with conversion disorder. J Nerv Ment Dis, 2005, *193 (8)* : 508-514.
31. Sanders MR, Shepherd RW, Cleghorn G et al. The treatment of recurrent abdominal pain in children : a controlled comparison of cognitive-behavioral family intervention and standard pediatric care. J Consult Clin Psychol, 1994, *62* : 306-314.
32. Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Viviani R et al. Transcranial magnetic stimulation in motor conversion disorder : a short case series. J Clin Neurophysiol, 2006, *23 (5)* : 472-475.
33. Spierings C, Poels PJ, Sijben N et al. Conversion disorders in childhood : a retrospective follow-up study of 84 inpatients. Dev Med Child Neurol, 1990, *32 (10)* : 865-871.
34. Steinhausen HC, von Aster M, Pfeiffer E, Göbel D. Comparative studies of conversion disorders in childhood and adolescence. J Child Psychol Psychiatry, 1989, *30 (4)* : 615-621.
35. Srinath S, Bharat S, Girimaji S, Seshadri S. Characteristics of a child inpatient population with hysteria in India. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993, *32 (4)* : 822-825.
36. Stone J, Smyth R, Carson A et al. « La belle indifférence » in conversion symptoms and hysteria : systematic review. Br J Psychiatry, 2006, *188* : 204-209.
37. Turgay A. Treatment outcome for children and adolescents with conversion disorder. Can J Psychiatry, 1990, *35 (7)* : 585-589.
38. Volkmar FR, Poll J, Lewis M. Conversion reactions in childhood and adolescence. J Am Acad Child Psychiatry, 1984, *23 (4)* : 424-430.
39. Vuilleumier P. Hysterical conversion and brain function. Prog Brain Res, 2005, *150* : 309-29.
40. Werring DJ, Weston L, Bullmore ET et al. Functional magnetic resonance imaging of the cerebral response to visual stimulation in medically unexplained visual loss. Psychol Med, 2004, *34 (4)* : 583-589.
41. Wyllie E, Glazer JP, Benbadis S et al. Psychiatric features of children and adolescents with pseudoseizures. Arch Pediatr Adolesc Med, 1999 Mar, *153 (3)* : 244-248.

25

PATHOLOGIE NEUROSENSORIELLE

NEURO-OPHTALMOLOGIE

J. BURSZTYN et M. MAYER

La vision joue un rôle fondamental dans le développement affectif, moteur et cognitif de l'enfant. Certaines atteintes ophtalmologiques font partie intégrante de bon nombre de pathologies neurologiques : elles peuvent en constituer le point d'appel et aider au diagnostic étiologique ou, inversement, être découvertes à l'occasion du diagnostic neurologique. Un contexte neurologique va compliquer de façon singulière l'exploration des capacités visuelles de l'enfant. Un déficit visuel, en rapport ou fortuitement associé à une pathologie neurologique, va diminuer, si on n'y prend garde, les capacités de développement de l'enfant : savoir le dépister précocement et le traiter constituent le meilleur garant du développement optimal de cet enfant. La « neuro-ophtalmologie » constitue donc bien une réalité.

EXAMEN DE L'ENFANT : DÉPISTAGE DE LA MALVISION

Les différents stades du développement de la vision sont beaucoup mieux connus actuellement, ce qui nous permet d'apprécier une vision normale ou anormale pour chaque tranche d'âge. Le développement de la vision s'effectue parallèlement à celui de l'oculomotricité et toute entrave à l'un des systèmes retentit sur l'autre. Les techniques d'examen diffèrent selon les âges et les possibilités de réponse des enfants : le moment capital de l'examen est l'inspection.

Inspection

Les signes d'appel vers une anomalie oculaire sont un nourrisson trop calme, une photophobie, un strabisme.

La cécité d'origine oculaire est évoquée devant l'existence du signe digito-oculaire (l'enfant appuie ses doigts ou ses poings sur ses yeux), du signe de l'éventail (l'enfant déplace sa main ouverte devant ses yeux), d'oscillations oculaires lentes et régulières de malvoyance, ou encore de mouvements stéréotypés de balancement de la tête ou du tronc.

En cas de cécité corticale, à la différence de l'adulte, un strabisme est fréquemment observé et une atteinte neurologique est presque constamment associée. Son diagnostic est difficile chez l'enfant, surtout chez le tout-petit, et l'attention doit être attirée par une agitation et une désorientation dans l'espace.

L'enfant polyhandicapé est attiré vers la lumière mais ne communique pas par le regard ; la fixation est fugace, voire absente ; la vision paraît variable d'un jour à l'autre, avec une grande fatigabilité ; paradoxalement, il détourne son regard de l'objet convoité.

Le diagnostic de retard de maturation visuelle repose, chez un enfant âgé de plus de 1 mois, sur une absence de fixation oculaire, même à une lumière douce, de suivi visuel, de clignement à la lumière intense, mais avec un examen ophtalmologique et neurologique normal. Le suivi de l'enfant, clinique et, éventuellement, électrophysiologique [électrorétinogramme (ERG), potentiels évoqués visuels (PEV)], confirme la bénignité de ce retard par la mise en place d'un comportement visuel normal avant l'âge de 1 an.

Examen instrumental [7]

L'examen sous écran (cache) permet de rechercher une amblyopie ou un strabisme, comme la pose de lunettes de dépistage ou le test du prisme.

La vision stéréoscopique peut être examinée très tôt, notamment par le test de Lang.

L'examen de la vision nécessite une série d'explorations réalisées par l'ophtalmologiste.

Acuité visuelle [17]

Jusqu'à l'âge de 18 mois, elle est explorée par la technique du regard préférentiel (bébé-vision). Plus précise est l'utilisation du tambour de Baranyi sur lequel sont dessinés des traits parallèles : sa rotation déclenche un nystagmus optocinétique si les traits sont détectés et une acuité visuelle peut donc être déduite de l'épaisseur des traits. À partir de 2 ans, on utilise les tests classiques adaptés à l'enfant, d'abord en vision de près, puis en vision de loin. On utilise surtout des tests à base de dessins, comme le test de Rossano puis des tests directionnels comme les anneaux de Landolt. Vers 5 ans, on peut utiliser les tests avec des lettres.

Champ visuel

Son exploration, chez le tout-petit, ne peut être que grossière : à la main, au doigt, à l'aide d'un jouet, d'une boule. Vers 6 ans, on utilise les techniques instrumentales dont la plus utile en neurologie est la coupole de Goldmann, ou, plus simple, la grille d'Amsler. Les appareils automatiques nécessitent une forte participation de l'enfant ou de l'adolescent : ils explorent les zones centrales du champ visuel et permettent donc un bon diagnostic des lésions touchant la voie maculaire. À l'inverse, une compression des voies visuelles est beaucoup mieux explorée par l'appareil de Goldmann qui explore parfaitement la périphérie du champ visuel.

Vision des couleurs

Si la mise en place de la vision colorée se termine vers 18 mois, la mémoire et le langage des couleurs sont plus difficiles à acquérir et font que son exploration est très délicate avant l'âge de 5 ans.

Les dyschromatopsies sont :

– soit acquises : une altération de type rouge-vert est en faveur d'une lésion portant sur le nerf optique, une altération de type bleu-jaune est plutôt en faveur d'une atteinte de la rétine ;

– soit héréditaires : la plus fréquente, affectant 9 p. 100 des hommes, est le daltonisme.

Vision des contrastes

Son altération est parfois le témoin d'une anomalie minime autorisant encore une acuité de 10/10^{e}, comme on le voit dans la sclérose en plaques.

ERG et PEV

L'examen ophtalmologique est complété par l'étude de l'ERG qui analyse l'activité électrique de la rétine, et par celle des PEV qui étudie l'activité électrique des voies visuelles de la rétine au cortex visuel.

OCT (optical coherent tomography)

Il permet une analyse fine du nerf optique et mesure l'épaisseur des fibres optiques rétiniennes : il peut apprécier ainsi les séquelles d'atteinte du nerf optique au décours par exemple d'une névrite optique.

ANOMALIES INTRINSÈQUES DE L'ŒIL ET DE LA VISION

L'œil est « le miroir de l'âme », il est aussi un organe avec une sémiologie et une pathologie propres reconnues par un examen spécifique.

Anomalies orbitaires

L'orbite peut être envahie par une tumeur oculaire, mésenchymateuse ou nerveuse ; une tuméfaction de l'arcade sourcilière au niveau de la queue du sourcil évoque un kyste dermoïde. Certaines malformations sont communes aux structures cérébrales et à l'orbite, comme les angiomatoses. L'agénésie de la petite aile du sphénoïde, possible dans le cadre d'une NF1, est responsable d'une exophtalmie pulsatile. En revanche, des atteintes inflammatoires sont plus souvent en rapport avec les cavités sinusiennes environnantes (ethmoïdites).

Paupières [14]

Elles peuvent être atteintes par un dysfonctionnement neurologique. L'ouverture de la fente palpébrale est assurée par le releveur de la paupière supérieure et sa fermeture est assurée par le relâchement du releveur et la contraction de l'orbiculaire.

Insuffisance de fermeture palpébrale

Une non-occlusion palpébrale est en rapport avec une paralysie de l'orbiculaire de l'œil ou avec une rétraction palpébrale. Son risque en est une kératite d'exposition par sécheresse de la cornée, voire un abcès, justifiant un suivi régulier par examen à la lampe à fente.

Le *déficit de l'orbiculaire des yeux* peut être lié à une atteinte musculaire directe – myopathies et dystrophies congénitales, myotonie de Steinert, myopathie facio-scapulo-humérale, etc. – ou être secondaire à une paralysie du nerf facial : celle-ci s'accompagne d'une paralysie du clignement empêchant la fermeture réflexe de l'œil, mais il persiste le phénomène de Charles-Bell.

La *rétraction de la paupière* d'origine neurologique est une anomalie fréquente, bilatérale et persiste au clignement et au sommeil. Elle survient au cours de lésions prétectales ou du tronc rostral. Elle doit être différenciée de la rétraction d'origine musculaire, au cours des myotonies, myosites, dysthyroïdie basedowienne ou de la pseudo-rétraction due à un ptosis controlatéral.

Paralysie d'ouverture palpébrale

Un ptosis important entraîne une contraction des muscles frontaux et un rejet de la tête en arrière pour compenser l'amputation du champ visuel.

Ptosis congénital

Rarement bilatéral, le ptosis congénital est la plupart du temps isolé, mais peut parfois s'accompagner d'une anomalie du droit supérieur. Il est lié à une hypoplasie du releveur de la paupière dont le caractère primitif ou secondaire à une agénésie partielle du noyau du III reste encore discuté [13]. L'obstruction de l'axe visuel par la

paupière, surtout s'il s'associe à un trouble de réfraction, en fait quasi constant, est responsable d'une amblyopie à traiter en même temps que le ptosis. Il peut s'ajouter un blépharophimosis et un épicanthus dans le cadre d'un syndrome autosomique dominant, lequel peut s'accompagner d'une stérilité chez la fille [3]. Enfin ce ptosis a été décrit en association avec certaines anomalies ophtalmologiques (microphtalmie), des syndromes malformatifs (Cornélia de Lange, Noonan, etc.) ou des aberrations chromosomiques.

Ptosis acquis

La survenue secondaire d'un ptosis doit toujours faire éliminer une myasthénie surtout si son intensité s'aggrave au fil du nycthémère (*voir* chapitre 19, p. 720).

Ailleurs, il est secondaire à l'atteinte du nerf moteur oculaire commun et s'accompagne rapidement d'une paralysie oculomotrice. Le ptosis est unilatéral si la lésion ne touche que le tronc du III. Lorsque l'atteinte est nucléaire, le ptosis est bilatéral et rarement isolé, s'accompagnant d'une ophtalmoplégie elle-même d'origine nucléaire.

Syndrome de Claude-Bernard-Horner (CBH)

Il est traité plus loin dans ce chapitre.

Troubles de coordination de la motricité palpébrale

Asynergie des mouvements palpébraux

Il s'agit du phénomène congénital de Marcus-Gunn : sur un ptosis ou sur une paupière en position normale, le patient présente, lors de certains mouvements de la bouche très précis, toujours le même, soit une aggravation du ptosis soit une rétraction de la paupière. Des phénomènes similaires peuvent survenir après des atteintes acquises du III ou en cas de paralysie faciale.

Au cours des mouvements oculaires pathologiques

Si la coordination palpébrale est préservée dans la plupart des anomalies des mouvements oculomoteurs, on peut toutefois observer un mouvement paradoxal de rétraction de la paupière au cours des saccades oculaires, regard dirigé vers le bas, survenant dans le cadre d'une lésion du tronc (« regard en coucher de soleil »).

Anomalies du segment antérieur

Conjonctive

Les tortuosités vasculaires de l'aire de la fente palpébrale évoquent les télangiectasies de l'ataxie-télangiectasie. Le kyste dermoïde du limbe peut s'accompagner d'un colobome palpébral et impose de chercher un syndrome du premier arc ou un syndrome de Goldenhar.

Cornée

Son atteinte peut être infectieuse. L'infection herpétique de la cornée permet de confirmer l'origine herpétique d'une encéphalopathie aiguë, d'autant qu'un prélèvement à la recherche du virus y est facile ; l'aspect le plus caractéristique de la lésion évoque une dendrite (*voir* Planche couleur, Figure 25-1). La syphilis congénitale laisse un aspect caractéristique en bois de bouleau permettant un diagnostic rétrospectif.

La cornée peut être le témoin d'une maladie métabolique : anneau vert de Kayser-Fletcher dans la maladie de Wilson, aspect caractéristique de points blancs du stroma antérieur dans les mucopolysaccharidoses, kératite ponctuée superficielle de la tyrosinémie de type II.

La visibilité des nerfs cornéens est une éventualité rare que l'on retrouve dans la NFI et dans la maladie de Refsum.

La sensibilité cornéenne est abolie en cas d'atteinte de la branche ophtalmique du trijumeau. L'anesthésie cornéenne congénitale est rare et se complique de taies cornéennes par grattage. Elle peut être isolée et sporadique, ou associée à des lésions locales (hypoplasie des cheveux, anomalie de la mandibule et de son articulé), ou encore survenir dans le cadre d'une neuropathie sensitive diffuse (dysautonomie familiale de Riley-Day, dysplasie ectodermique et anhydrotique congénitale, insensibilité congénitale à la douleur).

Iris

Les nodules de Lisch (*voir* Planche couleur, Figures 25-2 et 25-3) permettent le diagnostic de la maladie de Recklinghausen avec certitude : leur association avec les taches cutanées café-au-lait affirme le diagnostic. Ils sont rares avant 5 ans et quasiment constants après 10 ans.

Les taches de Brushfield sont des points blancs disposés sur la collerette périphérique. Ils confirment le diagnostic de trisomie 21 avant le résultat du caryotype.

Une hétérochromie irienne se voit dans le syndrome congénital de Waardenburg ; ailleurs elle peut être acquise, au cours des uvéites et du rétinoblastome.

L'iris peut manquer : c'est une aniridie. Dans le syndrome de Gillespie [1], autosomique récessif, elle est associée à un retard mental et une ataxie avec atrophie cérébelleuse.

Pupille

Le diamètre de la pupille varie de 1,5 mm (myosis) à 8 mm (mydriase). Les pupilles sont isocores (de taille égale), réagissent à la lumière en se contractant et se dilatent à l'obscurité de façon simultanée. Le réflexe photomoteur est direct (homolatéral) et consensuel (controlatéral). Les pupilles se contractent de façon égale en vision de près : c'est le myosis de l'accommodation-convergence [15].

Les anomalies pupillaires sont des anomalies de taille, d'asymétrie de taille et/ou de réactivité.

Dysfonctionnement pupillaire d'origine centrale

L'atteinte des connexions tecto-oculomotrices entraîne un myosis bilatéral peu ou pas réactif à la lumière, c'est le syndrome d'Argyll-Robertson : le myosis réflexe lié à l'accommodation-convergence est conservé. La lésion responsable est située au niveau de la partie dorsale du tronc cérébral dans la région de l'aqueduc de Sylvius. Chez l'enfant, il faut rechercher une maladie inflammatoire, une tumeur du tronc cérébral ou une maladie dégénérative.

Un myosis bilatéral existe lors de certaines lésions des noyaux gris, mais aussi de prise de barbituriques ou de morphiniques ; une mydriase bilatérale peut faire suspecter une prise de drogue illicite.

Dysfonctionnement pupillaire d'origine ophtalmologique

Une atteinte pupillaire doit faire rechercher, par l'interrogatoire de la famille et du patient, une instillation d'un collyre et faire éliminer une anomalie de l'iris. Une mydriase isolée avec une paralysie de l'accommodation (apparition brutale d'une vision floue, surtout de près) doit faire éliminer un botulisme débutant.

Anisocories

S'il existe une anisocorie à la lumière ambiante, la pupille pathologique est, en règle, celle qui a le plus mauvais réflexe photomoteur.

Il existe des anisocories constitutionnelles. L'atteinte des voies pupillaires afférentes entraîne une perturbation du réflexe photomoteur direct homolatéral, connue sous le nom de pupille amaurotique : au repos, les deux pupilles sont égales mais, quand la pupille pathologique est cachée, la pupille normale se contracte alors que la pupille pathologique se dilate quand la pupille normale est cachée. Dans les lésions du chiasma et des bandelettes, il n'y a pas d'anisocorie.

Une atteinte de la voie efférente parasympathique (III intrinsèque) est responsable d'une mydriase aréactive homolatérale avec souvent paralysie de l'accommodation : au cours d'un traumatisme crânien, elle signe l'engagement cérébral homolatéral.

L'atteinte de la voie sympathique efférente est responsable d'un CBH homolatéral. Il comprend un myosis, un discret ptôsis par paralysie du muscle lisse de Müller et parfois une énophtalmie. En cas de doute, le diagnostic peut être confirmé par le test à la cocaïne à 10 % : son instillation majore l'anisocorie. En cas d'atteinte de la chaîne sympathique cervicale, on peut retrouver des troubles de la sécrétion sudorale et de la vasorégulation au niveau de l'hémiface homolatérale. Dans les formes congénitales, on retrouve fréquemment, après un certain temps, une hétérochromie irienne. Le CBH est rarement acquis par atteinte du premier neurone. L'atteinte du 2e neurone est une cause fréquente, au cours d'un traumatisme ou d'une chirurgie du cou, d'une fracture de la clavicule, d'un traumatisme obstétrical avec étirement du plexus brachial, mais surtout par compression tumorale (neuroblastome). Il est parfois congénital et transmis de manière autosomique dominante. Enfin l'atteinte post-ganglionnaire est plus rare chez l'enfant et surtout le témoin d'une atteinte de la loge caverneuse ou de l'orbite.

Une mydriase unilatérale intermittente ou permanente associée à une exophtalmie discrète et un élargissement de la fente palpébrale constitue le rare syndrome de Pourfour du Petit lié à certaines pathologies cervicales.

Une mydriase unilatérale, indolore, isolée, de survenue brutale, est en règle une pupille tonique d'Addie. Le réflexe photomoteur est aboli. Il existe à la lampe à fente des mouvements dits vermiculaires de la margelle pupillaire. La contraction de la pupille et la convergence existent mais elles sont très lentes et progressives.

Tension oculaire [7]

Son augmentation est le signe principal du glaucome.

Après l'âge de 2 ans, il ne peut être dépisté que par la prise systématique de la tension oculaire.

Le glaucome congénital, urgence chirurgicale, doit être un diagnostic envisagé en cas de larmoiement clair et de photophobie. À l'examen, existe une mégalocornée. L'iris est terne, cachée par l'œdème cornéen. L'examen à la lampe à fente détecte les vergetures de la membrane de Descemet. Le fond d'œil retrouve l'excavation papillaire.

Le glaucome congénital est le plus souvent primitif mais peut également être associé à d'autres anomalies oculaires congénitales ou acquises. Il peut être un signe de phacomatoses, comme dans le syndrome de François : cette forme particulière de NF1 associe une hémihypertrophie faciale, un névrome plexiforme de la paupière supérieure et un glaucome congénital. Dans la maladie de Sturge-Weber-Krabbe, le glaucome peut être présent dès la naissance, mais il peut n'apparaître qu'au bout de 2 à 4 ans ; il serait présent dans 25 p. 100 des cas, toujours du côté de l'angiome facial et sa recherche doit faire partie de la surveillance de cette phacomatose. Il a été décrit des glaucomes congénitaux dans le syndrome de Pierre-Robin, la maladie de Hurler, le syndrome de Zellweger et le syndrome de Lowe.

Cristallin

Cataracte

Elle est due à l'opacification du cristallin.

Elle est essentiellement *congénitale*. Elle est suspectée devant une pupille blanche (leucocorie), des signes de malvoyance ou découverte lors d'un examen systématique dans le cadre de certaines maladies s'accompagnant de cataracte. Un tiers des cataractes congénitales est isolé : 20 p. 100 sont héréditaires, de transmission autosomique dominante le plus souvent. Ailleurs, la cataracte peut survenir au cours d'aberrations chromosomiques (trisomie 21, 13 et 18), de désordres environnementaux gestationnels, d'embryopathies infectieuses (la plus fréquemment en cause est la rubéole : il peut s'associer une microphtalmie, un glaucome congénital ou une pseudo-rétinopathie pigmentaire avec ERG normal), de malformations oculaires, de syndromes malformatifs (maladie des épiphyses ponctuées, dyscéphalie en tête d'oiseau, syndrome de Cockayne, d'Apert, maladie de Crouzon et oxycéphalie), de maladies rénales (syndrome de Lowe où son association à un glaucome congénital est pathognomonique, et syndrome d'Alport), de maladies métaboliques et encéphalopathies progressives ou non (maladie de Fabry, syndrome de Rubinstein-Taybi, syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Marinesco-Sjögren associant ataxie spinocérébelleuse, retard mental et parfois épicanthus), de maladies cutanées (ichtyose de Siemens, incontinencia pigmenti).

Elle peut être *postnatale*. La cataracte de la galactosémie congénitale est initialement partielle ; elle peut

être prévenue par le régime d'exclusion précoce et même améliorée quand elle est installée. On a décrit des cataractes postnatales dans les hypoglycémies et hypocalcémies néonatales. Les premières opacités au cours de la dystrophie congénitale de Steinert n'apparaissent que vers l'âge de 10 ans et resteront longtemps non invalidantes.

Luxation du cristallin

Elle doit être recherchée et confirme le diagnostic dans le syndrome de Marfan, de Weill-Marchesani, l'homocystinurie et le déficit en sulfite-oxydase isolé ou associé à un déficit en xanthine-oxydase.

Segment postérieur

Anomalie de la papille et du nerf optique

Œdème papillaire

L'œdème de la papille optique correspond à un gonflement liquidien de celle-ci. Il n'est qu'un symptôme dont il faut rechercher l'étiologie. L'œdème papillaire débute par une dilatation veineuse puis un effacement des bords de la papille ; suit une élévation de ses bords. Il peut alors apparaître des hémorragies en flammèche péripapillaire. L'évolution se fait vers l'augmentation de l'œdème et de la saillie mesurée en dioptries, enfin vers l'atrophie optique. Le jeune enfant mélanoderme peut passer directement du stade de dilatation veineuse à celui d'atrophie optique sans passer par celui d'œdème papillaire.

Au début, le diagnostic peut être délicat à l'examen du fond d'œil (FO) : il est aidé par l'évolution des données de cet examen, par l'OCT, par l'angiographie fluorescéinique qui retrouve le passage de la fluorescéine dans le vitré.

Le diagnostic différentiel amène à discuter soit l'inflammation du nerf optique – papillite – soit l'augmentation congénitale des fibres optiques, anomalie non évolutive, soit enfin des druses du nerf optique : le diagnostic de ces hamartomes situés dans l'épaisseur du nerf optique est facile lorsqu'il s'agit d'une anomalie calcifiée et localisée, mais, lorsque l'atteinte est plus diffuse, le diagnostic différentiel est très délicat ; l'angiographie fluorescéinique montre l'autofluorescence de la druse sans diffusion de liquide, et le scanner les calcifications quand elles existent.

L'étiologie principale de l'œdème papillaire est l'hypertension intracrânienne et il faut en premier lieu rechercher une tumeur cérébrale ; lorsqu'elle est due à un hématome sous-dural, le tableau est dominé dans 80 p. 100 des cas par la présence d'hémorragies rétiniennes qui en signent l'origine traumatique. Mais il peut également s'agir d'une hydrocéphalie (par exemple par sténose de l'aqueduc), d'un accident vasculaire, d'un œdème cérébral toxique (vitamine A, vitamine D, minocycline) ou inflammatoire, d'une hypertension intracrânienne idiopathique, d'une infiltration du nerf optique par exemple par une tumeur ou des cellules leucosiques, d'un trouble hydroélectrolytique décompensé (néphropathies), d'une hypertension artérielle sévère, d'une craniosténose ou d'un élément de gravité du syndrome de Guillain-Barré.

Hypoplasie du nerf optique

La papille est petite et présente un aspect en double anneau. Le degré d'hypoplasie est variable allant de modéré avec acuité légèrement diminuée, à l'aplasie avec cécité. Si cette affection est le plus souvent isolée, il faut, par principe, rechercher des anomalies de la ligne médiane : anomalie faciale, dentaire, hypophysaire et cérébrale parmi lesquelles l'agénésie du corps calleux et la dysplasie septo-optique caractérisée par l'absence de septum pellucidum et un panhypopituitarisme. Les autres atteintes cérébrales sont très variables et de type en règle malformatif.

Neuropathies optiques (NO)

• **NO génétique.** La NO de Leber survient entre 5 et 20 ans, le plus souvent chez un garçon. Elle entraîne une baisse bilatérale d'acuité visuelle, avec scotome central, et évolue relativement rapidement vers l'atrophie optique. Une augmentation de la tortuosité des capillaires péripapillaires existe dans environ 30 p. 100 des cas mais disparaît au stade d'atrophie optique. Un certain nombre de patients présente une association à une dystonie. La NO de Leber est liée à une délétion de l'ADN mitochondrial.

• **Neuropathie optique inflammatoire.** Elle peut être primitive ou associée à une sclérose en plaques, une neuromyélite, une encéphalomyélite post-infectieuse. Si la partie antérieure du nerf optique est atteinte, elle provoque un œdème papillaire : on parle de papillite, voire de neurorétinite en cas d'extension à la rétine. Si la partie postérieure du nerf optique est atteinte, on parle de neuropathie optique rétrobulbaire : le fond d'œil est alors normal. Le début est brutal. La perte d'acuité visuelle est variable, pouvant s'aggraver lentement. La douleur aux mouvements oculaires fait envisager le diagnostic de sclérose en plaques. L'anomalie du champ visuel est un scotome central ou centrocœcal. Le trouble de la vision des couleurs est d'axe rouge-vert. L'évolution peut se faire spontanément vers la régression ou vers l'aggravation et l'atrophie optique. L'évolution peut être améliorée si nécessaire par une corticothérapie parentérale en bolus.

Atrophie optique (AO) [11]

L'atrophie optique est une perte de fonction d'une partie ou de la totalité du nerf optique. Elle peut résulter d'une atteinte en n'importe quel point situé entre les cellules ganglionnaires de la rétine et les corps genouillés externes. Au FO, la papille est pâle, voire blanche, de taille normale et à contours normaux. Le réflexe photomoteur direct est diminué ou absent, le réflexe consensuel présent avec signe de la pupille amaurotique. L'ERG est normal et les PEV sont altérés voire abolis en cas d'atteinte sévère. Une atteinte bilatérale, surtout si elle est symétrique, peut être extrêmement difficile à diagnostiquer d'autant que, de façon physiologique, la papille est plus pâle chez le jeune enfant avant 2 ans. On peut voir survenir un strabisme quand l'atteinte est suffisamment sévère. Si l'atteinte est bilatérale et sévère, il s'y associe des mouvements de malvoyance, mais une atrophie optique unilatérale peut être responsable chez le petit enfant d'oscillations oculaires (syndrome du monophtalme fonctionnel).

Les AO peuvent être génétiques ou acquises.

• **AO génétiques.** L'AO dominante apparaît entre 4 et 8 ans. L'évolution est progressive. L'acuité visuelle diminue entre 1 et 3/10e avec relative conservation de la vision de près. Le trouble de la vision colorée est particulier, d'axe bleu-jaune. Le déficit campimétrique constitue un scotome centrocœcal. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence d'une mutation du gène *OPA1*, situé en 3q28-q29 [4].

L'AO récessive débute entre 1 et 3 ans. La perte visuelle est rapide et sévère, aboutissant à la cécité. Le nystagmus est fréquent. La vision colorée montre une achromatopsie et le champ visuel montre un rétrécissement concentrique.

• **AO acquises et isolées.** Elles sont liées à une compression par une tumeur (gliome des voies optiques, craniopharyngiome), à une séquelle de neuropathie optique inflammatoire primitive, une neuropathie toxique surtout médicamenteuse ou à une malnutrition sévère.

• **AO acquises et associées à une autre atteinte neuro-ophtalmologique.** Elles peuvent compliquer une pathologie choriorétinienne sévère ou survenir dans le cadre de pathologies diverses : séquelles d'anoxie anté- ou périnatale, de méningite et/ou d'encéphalite, traumatisme crânien et hydrocéphalie ou enfin séquelle de neuropathie optique inflammatoire non primitive. En cas d'aggravation progressive, il faudra rechercher certaines maladies métaboliques (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, maladie de Niemann-Pick, adrénoleucodystrophie) ou une maladie hérédodégénérative (maladie de Friedreich, diverses ataxies congénitales, paraplégie spastique familiale, neuropathie sensitivomotrice axonale liée à MFN2).

Atteintes rétiniennes

Atteintes maculaires

Certaines atteintes rétiniennes ne concernent que la macula.

Il existe de nombreuses dystrophies maculaires héréditaires : maladie de Stargardt, dégénérescence vitelliforme de la macula, etc. La plupart de ces maladies ne s'accompagne pas d'atteinte neurologique.

En revanche, la macula peut être le témoin d'une maladie de surcharge générale dont l'aspect le plus typique est celui de tache rouge cerise. Cet aspect est caractéristique de la maladie de Tay-Sachs et se présente sous forme d'une tache rouge cernée d'un anneau gris luminescent. Cet aspect existe aussi dans différentes gangliosidoses par exemple la maladie de Sandhoff, au cours des sphingolipidoses comme les maladies de Niemann-Pick, de Gaucher, de la céramidose ou maladie de Farber.

Quant à l'atrophie maculaire, c'est plus souvent une anomalie associée aux rétinopathies pigmentaires évoluées et aux maculopathies au stade terminal qu'une anomalie isolée.

Lésions rétiniennes spécifiques

Certaines lésions de la rétine sont caractéristiques d'anomalies neurologiques. Ce sont les lacunes à l'emporte-pièce du syndrome d'Aicardi, les colobomes dans les syndromes de Joubert ou de Hart, la rétinopathie caractéristique de la rubéole, les cicatrices des fœtopathies à herpès, à CMV et à toxoplasmes, ou la choriorétinite périphérique de l'encéphalite herpétique du nourrisson. Dans le cadre du SIDA, l'aspect du fond d'œil permet de reconnaître l'étiologie de lésions cérébrales associées (choriorétinite hémorragique à CMV, tubercules de Bouchut d'une méningite tuberculeuse, lymphome, etc.).

Rétinopathie pigmentaire

La rétinite pigmentaire est la dégénérescence des photorécepteurs, cônes, bâtonnets ou les deux. Le signe de début est l'héméralopie (mauvaise vision nocturne). Elle peut être présente alors que le fond d'œil est peu modifié, mais l'abolition de l'ERG est précoce. Par la suite, l'acuité visuelle baisse très progressivement alors que le champ visuel se rétrécit et que l'ERG s'éteint. Au fond d'œil, la papille devient pâle, les vaisseaux se rétrécissent progressivement. Il apparaît des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, qui coïncident avec une migration de pigments pouvant prendre l'aspect « d'ostéoblastes ».

• **Rétinopathie pigmentaire isolée.** Son origine est génétique et sa transmission variable.

• **Amaurose congénitale de Leber.** C'est une dystrophie congénitale de la rétine, de transmission autosomique récessive, et caractérisée par l'apparition dès la naissance d'un déficit visuel très important se traduisant par un comportement de malvoyant, un ERG éteint, malgré des altérations très discrètes au fond d'œil. Peuvent s'associer un syndrome pyramidal, une hypotonie, un retard mental, une épilepsie, une hypoacousie, une macro- ou microcéphalie, une cardiomyopathie. Radiologiquement ont été décrites diverses malformations cérébrales. Cette dystrophie peut également être un des signes d'un syndrome comme celui de Zellweger, de Saldino-Mainzer (syndrome oculo-rénal avec épiphyses en cône au niveau des mains) ou de Senior-Loken (syndrome oculo-rénal).

• **Syndrome d'Usher.** C'est une maladie autosomique récessive caractérisée par l'association d'une rétinopathie pigmentaire, d'une surdité congénitale bilatérale et parfois de vertiges (*voir* chapitre 25, p. 935). Elle constitue la cause la plus fréquente d'association de cécité et de surdité. Il en existe trois formes, liées chacune à des gènes différents.

• **Rétinopathie pigmentaire associée à des syndromes complexes.** La rétinopathie pigmentaire peut être associée à d'autres anomalies comme dans le syndrome de Laurence-Moon (hypogonadisme, paraplégie spastique et retard mental), le syndrome de Bardet-Biedl (hypogonadisme, polysyndactylie post-axiale, obésité, retard mental variable), le syndrome d'Alstrom (obésité, surdité) et le syndrome de Cockayne (retard mental, arrêt de la croissance du tronc avec développement normal des membres, microcéphalie, troubles articulaires et neurologiques).

Elle a été décrite également dans les maladies métaboliques comme la maladie de Refsum, certaines mucopolysaccharidoses, la maladie de Bassen-Kornweig (A-β-lipoprotéinémie). Au cours du syndrome de Kearns-Sayre [6] (*voir* chapitre 18, p. 598), l'ophtalmoplégie commence par un ptosis puis se complète ; l'apparition étant lente, elle s'accompagne rarement d'une diplopie ; la rétinopathie pigmentaire en est atypique : elle se localise longtemps au pôle postérieur avec des zones d'atrophie sans ostéoblastes.

Enfin, elle peut être retrouvée au cours de certaines maladies dégénératives comme la maladie d'Hallervorden-Spatz, l'ataxie cérébelleuse héréditaire de Pierre-Marie, des formes tardives de céroïdolipofuschinose, la dégénérescence olivo-pontocérébelleuse.

Dysplasie rétinienne

La dysplasie rétinienne est une malformation congénitale de la rétine associant des plages d'atrophie et de pigments, des vaisseaux diminués, voire inexistants. Elle peut s'associer à une holoprosencéphalie, à une microcéphalie ou accompagner différents syndromes comme la lissencéphalie de Walker-Warburg.

Albinisme

L'albinisme regroupe l'ensemble des anomalies, génétiquement déterminées, du système pigmentaire mélanine-dépendant, caractérisées par une décoloration congénitale de la peau, des phanères et du globe oculaire.

Cette atteinte peut être totale comme dans l'albinisme oculo-cutané de transmission récessive, tyrosinase négatif. L'iris est diaphane, bleu clair ou gris, donnant un aspect d'œil rose. La photophobie est très importante et la baisse de vision constante avec nystagmus de type malvoyant. Il s'y associe constamment des troubles de la réfraction. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovéola et une dépigmentation.

Il existe de nombreuses formes partielles jusqu'aux formes ophtalmologiques pures, souvent révélées par un nystagmus.

Les syndromes associés sont plus rares :

– le syndrome Cross associe un retard mental sévère, des mouvements anormaux athétosiques, une fibromatose gingivale, une peau blanche chez un enfant très blond, une microphtalmie ;

– le syndrome de Bads associe un albinisme oculocutané partiel et une surdité neurosensorielle congénitale et profonde ;

– le syndrome de Chediak-Higashi associe des infections à répétition, parfois une pseudodégénérescence spinocérébelleuse, et peut évoluer vers un syndrome lymphoprolifératif.

Rétine et phacomatoses

Les phacomatoses comportent des signes choriorétiniens particulièrement caractéristiques [8].

Dans la NF1, le fond d'œil montre des hamartomes choroïdiens, taches noires prenant l'aspect café-au-lait, généralement groupées à la partie postérieure du fond d'œil.

La NF2 présente des hamartomes rétiniens.

Le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe [16] comprend un angiome choroïdien. Le fond d'œil est rouge de façon homogène.

Dans la maladie de Von-Hippel-Lindau [2], un ou des hémangioblastomes sont présents sur la rétine. Tumeur ronde et blanche, le plus souvent située en périphérie, ses vaisseaux nourriciers apparaissent très dilatés au pôle postérieur dès qu'elle atteint un certain volume. Présents chez 60 p. 100 des adultes, ils ne sont retrouvés que dans 5 p. 100 des cas avant l'âge de 10 ans : il est donc important de surveiller régulièrement le FO de ces enfants. Ils doivent être traités par coagulation.

Le phacome rétinien est la lésion caractéristique de la maladie de Bourneville [12] : c'est une tumeur arrondie à bords légèrement flous, translucides, devenant ensuite une tumeur blanc-grisâtre moins brillante, très bien limitée. Il apparaît à partir de 2 à 3 ans. Au cours de la première année, il s'agit plutôt de lésions d'atrophie choriorétinienne faites de petites taches juxtaposées, situées en périphérie rétinienne : elles permettent d'évoquer le diagnostic de Bourneville chez un enfant faisant des spasmes.

- Le syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc présente, avec son angiomatose cérébrale, un anévrysme cirsoïde au niveau du fond d'œil.

OCULOMOTRICITÉ

La motricité de chaque globe oculaire est assurée par l'action de 6 muscles : 4 muscles dits droits – supérieur, inférieur, interne (ou médial) et externe (ou latéral) – et 2 muscles dits obliques – le supérieur et l'inférieur. Ces muscles sont innervés par 3 nerfs : le IV (pathétique) pour l'oblique supérieur, le VI (moteur oculaire externe) pour le droit latéral, et le III (moteur oculaire commun) pour les autres muscles ainsi que la pupille.

Les muscles droits internes et externes ont une action simple respectivement d'adduction et d'abduction. Les autres muscles, en plus de leur action primaire, ont une action complexe résumée sur la figure 25-4. Chaque muscle possède un muscle antagoniste homolatéral et un muscle synergique de l'œil controlatéral.

Les mouvements oculaires répondent à deux nécessités complémentaires. La première est de changer rapidement la direction du regard : cela se fait au moyen de saccades ; la seconde est de fixer ou de suivre une cible : cela correspond à la fixation et la poursuite lente. Ces fonctions sont régies par un contrôle supranucléaire complexe. La coordination oculovestibulaire complète l'ajustement [10].

L'examen de l'oculomotricité comprend tout d'abord l'étude de la capacité de fixation d'une cible, celle de la suivre sur un angle plus ou moins grand et dans toutes les

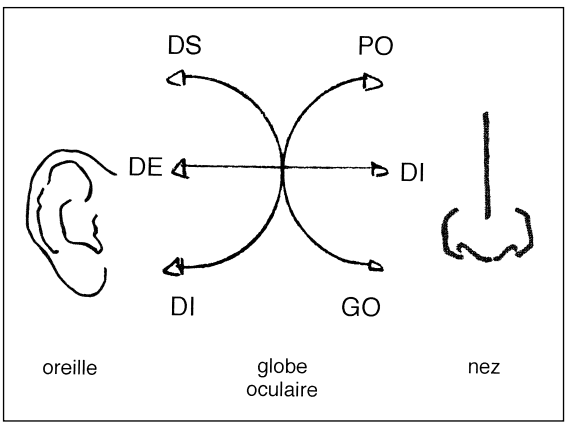


Figure 25-4. – Champ d'action musculaire. DS : muscle droit supérieur ; DI : muscle droit inférieur ; DE : muscle droit externe ; DI : muscle droit interne ; PO : muscle petit oblique ; GO : muscle grand oblique.

directions, celle de réaliser des saccades ; on vérifie la coordination oculocéphalique et oculomanuelle. Un examen au verre rouge, complété par un test de Lancaster, permet de rechercher s'il existe un ou plusieurs muscles paralysés.

Paralysies de fonction

Ces paralysies de la motilité conjuguée résultent de lésions des voies visuelles supranucléaires, noyaux et nerfs oculomoteurs sont indemnes. Elles peuvent être totales dans une direction ou n'affecter que certains types de mouvements (saccades, poursuite lisse), selon la localisation lésionnelle. Elles sont caractérisées par la persistance des mouvements automatico-réflexes (yeux de poupée), des réponses à la stimulation calorique du vestibule et du phénomène de Charles-Bell.

Paralysies de l'horizontalité

Les causes corticales sont rares. Il peut s'agir d'une atteinte de la formation réticulée paramédiane de la protubérance. Les atteintes pontiques sont plus fréquentes et font souvent partie d'un syndrome alterne comme le syndrome de Foville (paralysie homolatérale de la latéralité et hémiplégie croisée), le syndrome de Millard-Gubler (paralysie homolatérale de la latéralité et du nerf facial avec hémiplégie croisée). La cause la plus fréquente en est les gliomes du tronc cérébral, les lésions ischémiques, les malformations vasculaires et les maladies démyélinisantes étant beaucoup plus rares.

Paralysies de la verticalité

Elles sont dues à l'atteinte des voies visuelles dans la région de la calotte pédonculaire. Elles limitent l'élévation des yeux, le plus souvent, ou leur abaissement, rarement, ou les deux. L'aspect le plus caractéristique en est le syndrome prétectal de Parinaud : la cause la plus connue en est le pinéalome, mais il faut également penser à l'hydrocéphalie décompensée et beaucoup plus rarement à des lésions inflammatoires, démyélinisantes ou vasculaires. En l'absence de syndrome prétectal, il faut penser aux rares cas de maladie de Huntington, à la maladie de Niemann-Pick type C (paralysie du regard vers le bas) et à la maladie de Gaucher où elle accompagne une paralysie de l'horizontalité ; il faudra également penser, devant une atteinte débutant par une paralysie du regard vers le bas, à la maladie de Steele-Richardson (paralysie supranucléaire progressive) ou à un déficit en vitamine B12.

Ophtalmoplégie internucléaire

Il existe une paralysie de l'adduction lors des tentatives de mouvement latéral et l'œil abducteur présente un nystagmus. En revanche, l'adduction est possible lors des mouvements de convergence. Si la lésion est bilatérale, il faut penser à une tumeur du tronc et moins fréquemment à une sclérose en plaques. Si la lésion est unilatérale, il faut penser à une lésion ischémique. Le syndrome « 1 et 1/2 » comporte une paralysie complète de la latéralité d'un côté et une paralysie internucléaire de l'autre : il est dû à une lésion tumorale ou vasculaire touchant le noyau du VI et la bandelette longitudinale postérieure.

Paralysie de la convergence

La convergence est impossible alors que l'adduction est normale lors des mouvements de latéralité. L'enfant voit double en vision de près. Elle peut être associée à une lésion de la verticalité. La lésion responsable se situe à la partie haute de la calotte mésencéphalique. Après avoir éliminé une tumeur, la lésion responsable est le plus souvent un traumatisme parfois minime. Une telle paralysie peut aussi expliquer le strabisme divergent affectant fréquemment les polyhandicapés.

Apraxie oculomotrice de Cogan, ou contraversion

La fixation d'un objet entraîne un grand mouvement horizontal de la tête avec contre-rotation des yeux, dépassant la cible. L'enfant ajuste son regard en tournant lentement la tête en sens inverse. L'apraxie oculomotrice est présente dans le syndrome d'ataxie-télangiectasie et certaines encéphalopathies malformatives. Il en existe de rares formes familiales, mais la plupart du temps elle reste sporadique et de cause inconnue.

Paralysies oculomotrices

Formes topographiques

Paralysie du III

Dans sa forme totale, il existe un ptosis ; le soulèvement de la paupière montre une déviation du globe en divergence, légèrement abaissé, la pupille dilatée : il apparaît alors une diplopie avec décalage vertical. Il y a abolition des mouvements d'élévation, d'adduction et de toute réaction pupillaire, l'abaissement est très diminué, l'abduction très limitée.

Les formes nucléaires sont rares avec atteinte de la paupière, voire du droit supérieur controlatéral. On a décrit des syndromes alternes : syndrome de Benedikt avec paralysie du III homolatérale et mouvements anormaux controlatéraux, syndrome de Weber avec paralysie du III homolatérale et hémiplégie controlatérale.

Paralysie du IV

L'enfant se présente avec une attitude de tête inclinée du côté opposé au muscle paralysé, menton légèrement abaissé. Il existe une limitation de l'abaissement en adduction de l'œil atteint.

Paralysie du VI

La tête est tournée du côté de la paralysie. L'atteinte peut être partielle ou totale.

L'atteinte nucléaire est toujours caractérisée par l'association d'une paralysie homonyme de la latéralité. L'atteinte fasciculaire s'accompagne assez souvent d'un syndrome alterne (syndrome de Foville protubérantiel, syndrome de Millard-Gubler). Une forme fréquente est l'atteinte du tronc du nerf : syndrome de Gradenigo de la pointe du rocher associant névralgie du V et paralysie du VI. Le syndrome du sinus caverneux intéresse le III, le IV, le VI et le V : il s'y ajoute une atteinte du nerf optique dans le syndrome de l'apex.

Étiologies

ACQUISES

Les causes tumorales sont les plus fréquentes, surtout les tumeurs de la fosse postérieure, directement ou par l'intermédiaire d'une HIC pour le VI. Les causes vasculaires sont rares chez l'enfant mais il faut toujours penser à l'anévrysme de la communicante antérieure pour le III. Les traumatismes crâniens sont possibles surtout pour le IV ; citons les paralysies oculomotrices liées à un traumatisme obstétrical qui souvent régressent. Il faut savoir penser aux causes infectieuses et inflammatoires : méningite ou cellulite orbitaire bactérienne, rare et grave, méningoencéphalite virale ou post-infectieuse. Les affections démyélinisantes, très fréquemment en cause chez l'adulte, le sont rarement chez l'enfant. Soulignons les paralysies oculomotrices de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'installation brutale, d'évolution fluctuante dans le cadre d'une aggravation de l'état général et neurologique.

CONGÉNITALES

La plus fréquente est la paralysie de l'oblique supérieur (IV). Le torticolis est habituellement important, mais il existe des formes partielles plus difficiles à diagnostiquer.

Syndromes de rétraction

Ils sont dus à une fibrose musculaire idiopathique.

C'est exceptionnellement un strabismus fixus où l'enfant ne présente aucun mouvement de l'œil : il faut savoir le différencier de l'absence congénitale d'induction des saccades où les yeux sont immobiles, donnant l'impression de malvoyance ; les saccades finissent par apparaître au cours des premiers mois, sans jamais être tout à fait normales.

C'est très souvent le syndrome de Brown lié à une rétraction de la gaine de l'oblique supérieur et simulant une paralysie de l'oblique inférieur. Tous les autres muscles peuvent se fibroser isolément.

C'est encore le syndrome de Stilling-Turk-Duane, le plus souvent unilatéral, qui associe une absence d'abduction et un rétrécissement de la fente palpébrale lors de l'adduction avec rétraction du globe.

Troubles de la poursuite et des saccades oculaires

Ils peuvent être isolés, et alors congénitaux, ou, cas bien plus fréquent, survenir dans le cadre de nombreux dysfonctionnements cérébraux.

Leur analyse est importante car elle constitue la base de la rééducation orthoptique qui s'impose le plus précocement possible, dès les tout premiers mois.

Il est très important de savoir les dépister dans le cadre de certains troubles des fonctions supérieures, telles la dyslexie-dysorthographie ou les dyspraxies : la fréquence de cette association n'est pas négligeable (de l'ordre de 20 p. 100) dans les dyspraxies et l'on conçoit l'intérêt de la rééducation orthoptique chez ces enfants [9].

Nystagmus

Le nystagmus est un trouble de la statique oculaire, caractérisé par la succession rythmée, plus ou moins régulière, de secousses des globes oculaires, involontaires et habituellement synchrones. Chaque oscillation comporte deux phases, un aller et un retour.

Ses caractères sont analysés par l'électro-oculographie ou la photo-oculographie : amplitude mesurée en degrés, fréquence chiffrée en hertz (nombre de battements par secondes), rythme (régulier ou irrégulier), vitesse relative des deux phases, orientation du nystagmus, facteur susceptible de le modifier. Le nystagmus peut être pendulaire (la vitesse des deux phases est égale) ou à ressort (avec une phase lente et une phase rapide, dite de rappel, qui indique le sens du nystagmus). L'orientation des oscillations permet de distinguer les nystagmus horizontaux, verticaux, obliques ou rotatoires ; certains nystagmus, dits composés, associent différentes orientations. Le nystagmus peut être modifié par l'occlusion des yeux, la fixation, la convergence, la direction du regard : ainsi, on parle de nystagmus unidirectionnel lorsqu'il garde toujours la même direction.

Physiologique lors de la stimulation du système labyrinthique, du déclenchement du nystagmus optocinétique ou lors d'un regard latéral extrême, le nystagmus est le plus souvent pathologique et peut être congénital ou acquis.

Nystagmus congénital [5]

Les nystagmus du nourrisson sont dits patents lorsqu'ils sont identiques, que les deux yeux soient ouverts ou qu'un seul soit ouvert. Ils sont dits latents, ou à part latente, lorsque l'occlusion d'un œil le déclenche ou l'aggrave. Ils se différencient de ceux de l'adulte par leurs étiologies différentes (dont 25 p. 100 de nystagmus essentiel), l'absence d'oscillopsie (sensation d'oscillations), l'existence d'une amblyopie, la fréquente association d'un torticolis et d'un strabisme et plus rarement d'un nystagmus de tête.

Le *nystagmus patent pendulaire* est dans la majorité des cas horizontal. Il peut être petit et rapide ou au contraire grand et lent. Il s'associe parfois à un nystagmus de tête ou à un strabisme convergent. L'acuité de loin est souvent médiocre.

Le *nystagmus patent à ressort* est le plus souvent bidirectionnel. Il existe un torticolis.

Le *nystagmus latent* s'accompagne toujours d'un strabisme apparent.

Le *nystagmus manifeste latent* est bidirectionnel à ressort, aggravé par l'occlusion d'un œil. Il s'associe toujours à un strabisme.

Le bilan ophtalmologique recherche un albinisme, une rétinopathie pigmentaire, une maculopathie congénitale, une achromatopsie, une malformation oculaire ou une cataracte congénitale ; un trouble de réfraction associé est toujours à corriger. En l'absence de cause évidente, il est à compléter par, outre l'examen neurologique :

– un ERG-PEV à la recherche d'une rétinopathie ;

– une IRM à la recherche d'une anomalie tumorale, malformative ou ischémique.

Nystagmus acquis

Les nystagmus acquis prennent les caractères de l'adulte d'autant plus que l'enfant est plus âgé. Ils nécessitent d'abord un examen neurologique et des explorations neuroradiologiques.

Le *spasmus nutans* est une forme particulière de nystagmus, commençant entre 4 et 8 mois. Il s'éteint classiquement aux alentours de 36 mois ou, plus exactement, s'atténue de façon importante. Il associe un nystagmus le plus souvent asymétrique, voire monoculaire, à des oscillations de tête et à un torticolis. Les mouvements oculaires sont souvent intermittents, pendulaires. Les deux yeux n'oscillent pas en phase. L'amplitude des oscillations est généralement peu importante, leur fréquence rapide. Les mouvements de tête sont de fréquence plus lente. Malgré l'évolution classiquement bénigne de cette anomalie, il est raisonnable d'effectuer le même bilan que pour les nystagmus congénitaux, d'autant que le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile !

Le *nystagmus retractorius* : les globes oculaires présentent des mouvements antéropostérieurs répétitifs comportant une rétraction rapide des deux yeux et une protraction lente. Il est le témoin d'une atteinte de la partie haute du tronc cérébral, la plupart du temps tumorale.

Le *nystagmus en bascule* (*see-saw nystagmus*) : un œil s'élève et se place en intorsion, l'autre s'abaisse en extorsion, puis les mouvements s'inversent. Il est souvent lié à une tumeur de la région optochiasmatique.

Le *nystagmus alternant* est essentiel, généralement horizontal, à ressort. C'est un des rares nystagmus pour lequel il existe un traitement médicamenteux (baclofène).

Le *nystagmus monoculaire* est exceptionnel : il faut rechercher un trouble de réfraction unilatéral et une participation latente sur le 2e œil.

Le *nystagmus battant en bas* se trouve essentiellement dans les lésions de la charnière craniocervicale (syndrome d'Arnold-Chiari).

L'association d'un nystagmus fin de petite amplitude et de fréquence rapide et une cachexie doit faire évoquer le syndrome de Russel lié à un gliome du chiasma à développement postérieur ou à un astrocytome du plancher du 3e ventricule.

Le nystagmus peut être *le premier signe de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher*. C'est un nystagmus souvent rotatoire ou pendulaire, présent très tôt, généralement rapide et de très grande amplitude, s'accompagnant d'oscillations de la tête.

Mouvements oculaires anormaux non nystagmiques

Le *flutter oculaire* : des salves se produisent de façon irrégulière, constituées de mouvements oculaires conjugués involontaires, de faible amplitude, rapides, de durée brève. Il doit orienter l'examen neurologique vers le cervelet. Il est le plus souvent inaugural d'opsoclonies.

Les *opsoclonies* sont des mouvements brusques et irréguliers des deux yeux, le plus souvent constants, mais pouvant varier en amplitude et en fréquence. Elles peuvent être congénitales ou apparaître secondairement en tant que séquelles de certaines maladies infectieuses ou inflammatoires et constituent l'un des éléments caractéristiques du syndrome de Kinsbourne, associant ataxie-opsoclonies-myoclonies et dont l'étiologie la plus fréquente est un neuroblastome.

Les *myorythmies oculaires* sont des mouvements oculaires périodiques, verticaux surtout, souvent associés à d'autres myoclonies (du palais, du visage, du larynx, du diaphragme). Elles sont souvent séquellaires d'une paralysie oculomotrice acquise.

Le *bobbing* correspond à de brusques déviations du regard vers le bas suivies d'un retour lent à l'horizontal. Ils ont été décrits dans les lésions du tronc cérébral et les comas.

Les *crises oculogyres* sont des déviations paroxystiques et conjuguées du regard vers le haut, involontaires et brutales. La cause la plus fréquente en est l'intolérance aux neuroleptiques.

La *déviation tonique paroxystique bénigne du regard vers le haut* (*tonic up-gaze*) est une déviation conjuguée des yeux vers le haut associée à une occlusion des paupières brèves, rarement plus de 2 secondes, se répétant de façon stéréotypée avec une intensité variable. Il n'y a pas d'altération de conscience. L'évolution se fait vers la guérison avec possibilité rare de rechute.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bursztyn J, Desguerre I. Le syndrome de Gillepsie : association d'une aniridie et d'une atrophie cérébelleuse. Opthalmologie, 1996, *10* : 106-108.
2. Choyke PL, Glenn GM, Walther MCM et al. Von Hippel-Lindau Disease : genetic, clinical and imaging features. Radiology, 1995, *194* : 629-642.
3. Crisponi L, Deiana M, Loi A et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptôsis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet, 2001, *27* : 159-166.
4. Delettre C, Lenears G, Griffon JM et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. Nat Genet, 2000, *26* : 207-10.
5. Godde-Jolly D, Dufier JL. Ophtalmologie pédiatrique. Paris, Masson, 1992, 479 pages.
6. Gross-Jendroska M, Schat H, Mc Donald HR, Johnson RN. Kearns-Sayre syndrome : a case report and review. Eur J Ophthalmol, 1992, *2* : 15-20.
7. Hullo A. La vision des enfants. Visions Internationales, n° 29, 32 octobre 1992 : 12-25.
8. Korf BR. Ophtalmological issues in the neurofibromatoses. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1996, *33* : 255-259.
9. Mazeau M. Neuropsychologie et troubles des apprentissages, du symptôme à la rééducation. Paris, Masson, 2005, 287 pages.
10. Mirabel F. Centres et voies de commande et de contrôle de l'oculomotricité et nerfs oculomoteurs. Encycl Med Chir (Paris, France), Ophtalmologie, 21 007 A 10, 1996, 13 p.
11. Repka MX, Muller NR. Optic Atrophy in children. Am J Ophtalmol, 1988, *106* : 191-193.
12. Robertson DM. Ophthalmic manifestation of tuberous sclerosis. Ann NY Acad Sci, 1991, *615* : 17-25.
13. Safran A, Vighetto A, Landis T, Cabanis E. Retard de maturation visuelle. *In* : J Bursztyn, I Ingster-Moatti. Neuro-ophtalmologie, rapport de la Société française d'Ophtalmologie. Paris, Masson, 2004 : 348-349.
14. Schmidt KE, Buttner-Ennever JA. Nervous Control of eyelid function : a review of clinical, experimental and pathological data. Brain, 1992, *115* : 227-247.
15. Smadja D, Mas JL, De Recondo J. Anatomie des voies sympathiques et parasympathiques oculaires. Encycl Med Chir, (Paris, France), Ophtalmologie, 21 007 A 50, 10, 1988, 4 p.
16. Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1992, *29* : 349-356.
17. Compte rendu de l'Association Française d'Ophtalmo-pédiatrie. Table Ronde de Paris. « Évaluation clinique et paraclinique des fonctions visuelles du nourrisson et de l'enfant », 15 novembre 1991.

SURDITÉ DE L'ENFANT

S. ROMAN, R. NICOLLAS et J.-M. TRIGLIA

La surdité de perception de l'enfant constitue un handicap sensoriel dont la prévalence à la naissance est de 1/1 000. Les retentissements portent essentiellement sur l'acquisition du langage oral à travers la dysfonction de la boucle audiophonatoire («j'entends donc je parle»). Au cours de ces dernières années, la recherche aussi bien fondamentale que clinique a permis des avancées dans le dépistage, le diagnostic fonctionnel et étiologique comme dans la prise en charge de ces surdités de l'enfant. C'est la raison pour laquelle ce chapitre aborde les surdités de l'enfant en excluant les causes transmissionnelles ou mixtes dont la prise en charge présente des particularités chirurgicales ou médicales.

CLASSIFICATION DES SURDITÉS DE L'ENFANT [28]

Les surdités sont classées selon divers paramètres constituant le profil audiologique et étiologique. Le profil audiologique de la surdité est constitué par :

– le mécanisme de l'atteinte qui est de type neurosensoriel, mixte ou transmissionnel (Figure 25-5). Les sur-

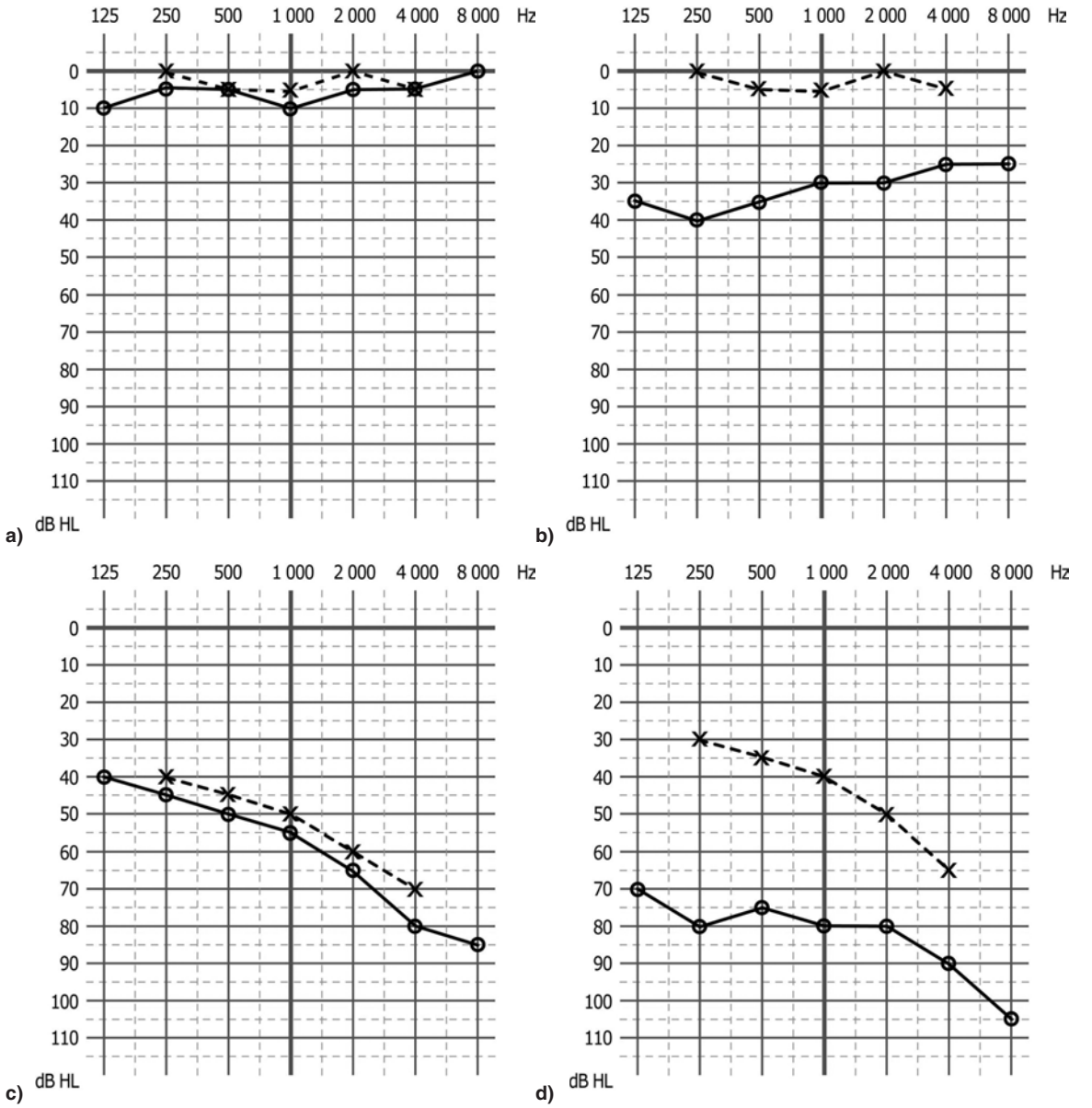


FIGURE 25-5. – **a)** Audiogramme normal ; **b)** audiogramme représentant une surdité de transmission ; **c)** audiogramme représentant une surdité de perception ; **d)** audiogramme représentant une surdité mixte (la ligne en trait plein représente la courbe aérienne et la ligne en pointillé représente la courbe osseuse).

dités de type neurosensoriel ou de perception sont dues à une atteinte de l'oreille interne et/ou des voies auditives. Ces surdités sont congénitales dans 90 p. 100 des cas et acquises en postnatal dans 10 p. 100 des cas. Les surdités de transmission sont dues à une atteinte de l'oreille externe et/ou de l'oreille moyenne et ne dépassent pas 60 dB de perte auditive. Les surdités de type mixte sont dues à une combinaison des deux mécanismes transmissionnel et perceptif ;

– la perte audiométrique moyenne (PAM) mesurée sur la meilleure oreille est égale à la moyenne arithmétique des seuils en conduction aérienne sur les fréquences 500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz. Les surdités sont classées en surdité légère (PAM entre 21 et 40 dB), moyenne (PAM entre 41 et 55 dB pour le premier degré et PAM du second degré entre 56 et 70 dB), sévère (PAM entre 71 et 80 dB pour le premier degré, entre 81 et 90 dB pour le second degré), profonde (PAM supérieure ou égale à 90 dB) et totale, au-delà de 120 dB (Figure 25-6) ;

– l'âge d'apparition : une surdité est dite congénitale si elle survient à la naissance, prélinguale si elle survient avant l'âge de 2 ans, périlinguale si elle survient entre l'âge de 2 et 5 ans et postlinguale si elle survient après l'âge de 6 ans ;

– la forme de la courbe audiométrique dont le retentissement sur l'intelligibilité est variable ;

– l'évolutivité de la surdité peut être soit stable, soit progressive, soit évolutive par poussées ou fluctuante ;

– l'âge de la prise en charge est un facteur d'autant plus crucial que la surdité est de type prélingual.

Le profil étiologique des surdités de perception de l'enfant distingue les causes génétiques, les causes environnementales ou acquises, les causes combinées et les causes indéterminées.

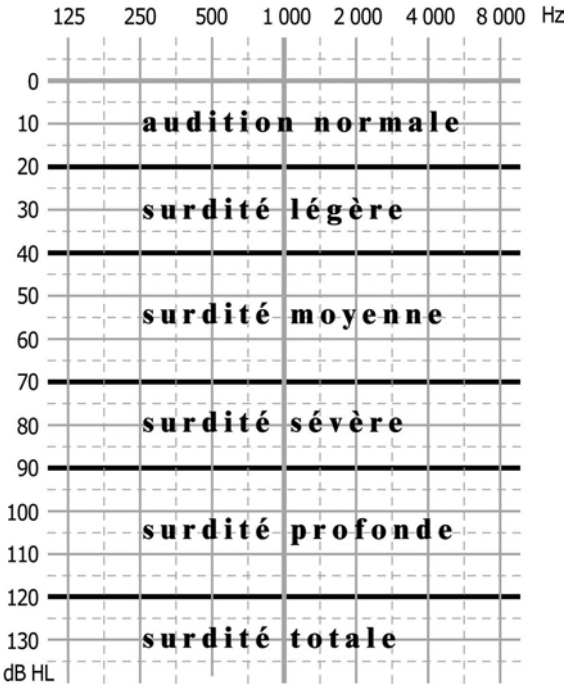


FIGURE 25-6. – Classification des surdités selon le Bureau international d'audiophonologie.

DIAGNOSTIC FONCTIONNEL

Facteurs de risque

La démarche diagnostique impose de rechercher systématiquement les facteurs de risque, les signes d'appel et d'alerte de surdité. Les facteurs de risque de surdité retenus en France par le Groupe d'étude en néonatologie (GEN) sont un poids de naissance inférieur à 2 kg et/ou un âge gestationnel inférieur à 34 semaines, une histoire familiale (parents, grands-parents, oncles, tantes, cousins) d'atteinte de l'audition et éventuellement de prothèse auditive avant 50 ans, des malformations congénitales affectant la tête et le cou, les fœtopathies (toxoplasmose, oreillons, rubéole, CMV, herpès), une asphyxie néonatale sévère avec Apgar inférieur à 4 à 5 minutes, une pathologie respiratoire néonatale sévère (FIO_2 élevée, ventilation mécanique de plus de 12 heures), et des traitements ototoxiques durant la grossesse (diurétique, aminoside). D'autres facteurs de risque imposent un suivi auditif régulier en raison d'une possible apparition secondaire de la surdité. Ces facteurs sont une histoire familiale de surdité permanente infantile, des symptômes associés à un syndrome connu pour comporter une surdité neurosensorielle ou de transmission ou de dysfonction tubaire (p. ex. T21), les infections in utero à cytomégalovirus, l'hyperbilirubinémie avec bilirubine libre supérieure à 25 mg/100 ml, les syndromes associés à une surdité progressive comme les neurofibromatoses, l'ostéopétrose et les maladies neurodégénératives. Les méningites notamment bactériennes, les traumatismes acoustiques (baladeurs musicaux, concerts traumatisants, etc.) et crâniens nécessitent un dépistage systématique immédiat.

Des signes d'appel tels qu'une inquiétude familiale sur les acquisitions auditives de la parole et/ou du langage, des troubles du comportement, des difficultés scolaires, des otites séromuqueuses récurrentes ou persistantes durant plus de 3 mois imposent une évaluation auditive.

Certains signes dits « d'alerte » doivent motiver une demande d'examen audiophonologique. Ces signes sont :

– à 9 mois, une absence de redoublement syllabique ;

– à 14 mois, une absence de réaction à son prénom et ne dit pas « papa » ou « maman » ;

– à 2 ans, une absence d'association de mots et ne montre pas des parties du corps lorsqu'on le lui demande ;

– à 3 ans, il n'est pas compréhensible (ou est compréhensible seulement par ses parents).

Examen otoscopique

L'otoscopie doit être systématique et réalisée avec un matériel adapté. L'examen débute par la visualisation du conduit auditif externe (CAE) où certaines pathologies peuvent être diagnostiquées comme le bouchon de cérumen, les otites externes, les exostoses et ostéomes de même que les malformations anatomiques comme une sténose ou une aplasie complète du CAE.

L'étape suivante est la visualisation de la membrane tympanique. À l'état normal, le tympan se caractérise par

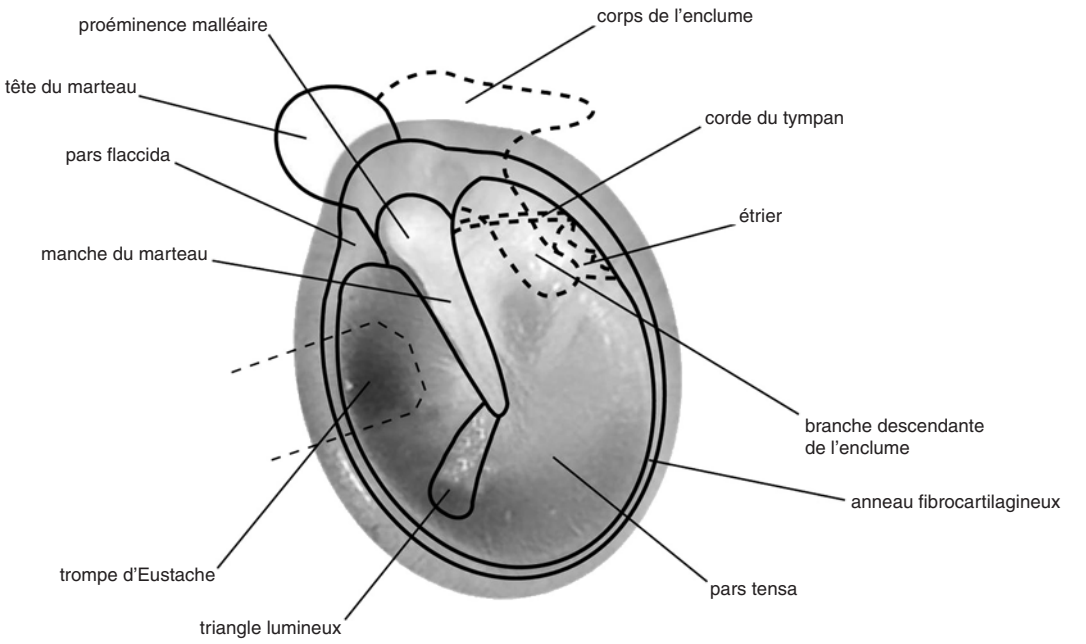


FIGURE 25-7. – Caractéristiques d'un tympan normal.

une couleur grise et par un certain nombre de reliefs visibles directement et par transparence (Figure 25-7).

Les principaux aspects pathologiques comprennent l'otite moyenne aiguë, les otites séromuqueuses, les perforations tympaniques, les tympans rétractés, les tympans accolés, le cholestéatome et la pathologie tumorale. Toutes ces pathologies sont à l'origine de surdité de transmission pure ou mixte et acquises dans 99 p. 100 des cas. La plupart de ces pathologies sont améliorées ou guéries par des traitements médicaux et/ou chirurgicaux dont les spécificités dépassent le cadre nosologique de ce chapitre. L'otoscopie oriente vers les surdités à tympan normal et les surdités à tympans pathologiques. Classiquement les surdités de perception sont à tympans normaux mais la forte prévalence des otites séromuqueuses chez l'enfant peut compliquer voire masquer le diagnostic.

Examen audiométrique

Tests comportementaux ou subjectifs

L'examen audiométrique standard au casque est réalisable à partir de 5 à 6 ans en l'absence de pathologie grave du comportement. Avant cet âge, les techniques d'audiométrie infantile permettent d'évaluer l'audition initialement en champs libre puis oreilles séparées en fonction du développement psycho-intellectuel de l'enfant. La courbe osseuse peut être obtenue très précocement mais tout dépendra de l'habitude de l'audiométriste et des méthodes de conditionnement. Sans entrer dans les détails de l'audiométrie infantile, quelques grands principes et repères peuvent être énoncés.

Avant la période de 5-6 ans, l'audiométrie infantile utilise des stratégies basées sur le développement de l'enfant et sur ses capacités de réponses aux stimuli sonores.

À la naissance et jusqu'à 3-4 mois, il existe des réflexes élémentaires tels que le réflexe cochléo-palpébral et le sursaut. Ces réactions se produisent pour des intensités de stimulations supérieures au seuil auditif. Ce type de réponse est à la base d'un test de dépistage de la surdité néonatale (test de Veit et Bizaguet). Ce test consiste à provoquer des réactions motrices en stimulant par des sons de fréquences différentes chacune des oreilles du nouveau-né. Des réactions comportementales positives éliminent dès la naissance le diagnostic de surdité sévère à profonde.

Entre 4 et 6 mois, se développe le réflexe d'orientation investigation (ROI). D'abord simple orientation de la tête et des yeux vers la source sonore, le ROI devient vers 13-14 mois la traduction de l'intérêt et de la curiosité de l'enfant qui cherche d'où vient le bruit. Ce réflexe est à la base des principes d'audiométrie infantile jusqu'à environ 2 ans.

Au-delà de 2 ans, le développement de l'enfant est compatible avec un conditionnement de type son-action. L'enfant est conditionné pour appuyer sur un bouton en réponse à une stimulation sonore. La récompense est la visualisation d'un film vidéo (*TV show*) ou d'un train (*Train show*). Quand le conditionnement est de bonne qualité, les résultats audiométriques obtenus se rapprochent de ceux de l'adulte.

En complément de l'audiométrie tonale, l'audiométrie vocale est réalisable chez l'enfant en fonction du développement langagier. L'objectif est d'évaluer l'intelligi-

bilité vocale en utilisant des listes de mots adaptées aux compétences de l'enfant.

Tests auditifs objectifs

Potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP)

Les PEAP témoignent des modifications de l'activité bioélectrique le long des voies auditives, générées par des stimulations acoustiques (« clics » ou « *tone burst* »). Ils sont recueillis et enregistrés par des électrodes de surface durant les 10 ms suivant chaque stimulation. L'intérêt réside en l'estimation objective des seuils auditifs pour des fréquences comprises entre 2 et 4 kHz et en la recherche d'une atteinte rétrocochléaire.

Les PEAP sont constitués de 5 ondes principales notées en chiffres romains et correspondent à la partie distale du nerf cochléaire pour l'onde I, à la partie proximale du nerf cochléaire pour l'onde II, aux noyaux cochléaires pour l'onde III, au complexe olivaire supérieur pour l'onde IV et au lemniscus latéral pour l'onde V. Le seuil auditif objectif correspond à la plus petite intensité sonore permettant encore de distinguer l'onde V. Les PEAP sont particulièrement utiles pour l'évaluation auditive de l'enfant d'autant plus que l'examen est réalisé durant le sommeil (Figure 25-8).

Potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA)

Ils consistent en une modification des PEAP classiques, basée sur une intensité de stimulation unique et une détection automatique de la réponse. Les modalités d'enregistrement sont identiques à ceux des PEAP à l'exception de la possibilité d'une stimulation dichotique. Le résultat est alors binaire (présent/absent) et ne requiert pas l'interprétation d'un spécialiste. L'intensité est habituellement de 35 dB. Ainsi, si les PEAA sont présents, l'audition est normale sous réserve des basses fréquences non explorées. Si les PEAA sont absents, des tests complémentaires diagnostiques sont à réaliser (Figure 25-9).

Otoémissions acoustiques provoquées (OEAP)

Les otoémissions acoustiques sont la manifestation des mécanismes actifs caractérisant les cellules ciliées externes de la cochlée (CCE) transmis de l'oreille interne vers le CAE où ils sont enregistrables. En audiologie clinique, les otoémissions sont provoquées par des clics de stimulation afin de les amplifier. Ce principe est à la base d'un test objectif de dépistage de la surdité essentiellement néonatal. Ce test est réalisé durant le sommeil ou une période de calme de l'enfant et consiste à introduire une sonde à deux canaux. La présence d'OEAP atteste

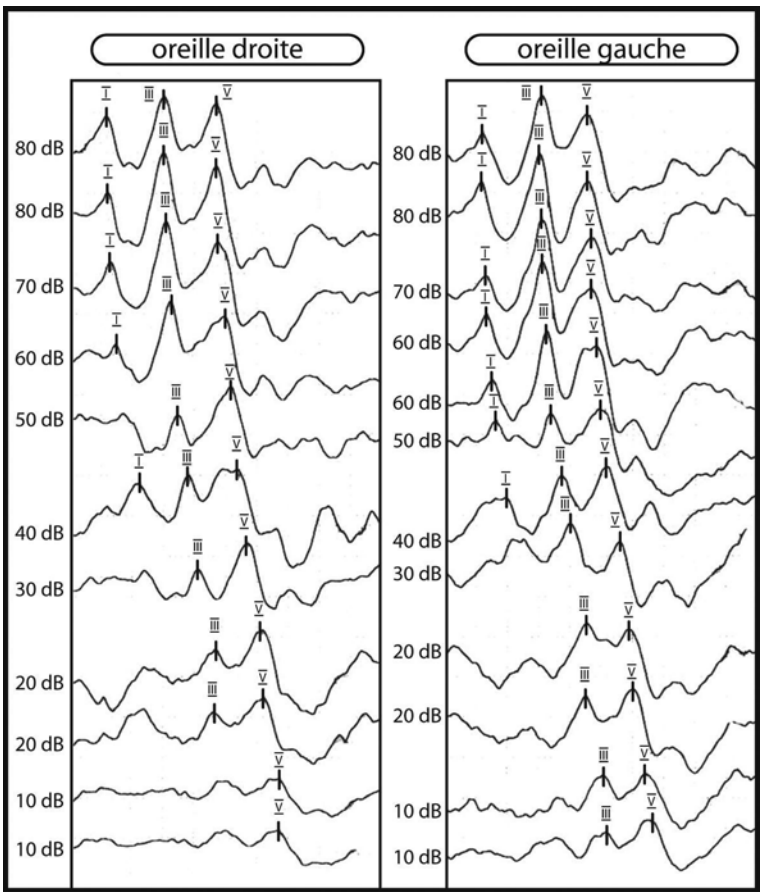


Figure 25-8. – Résultats d'un PEAP objectivant une onde V reproductible à 10 dB à droite et à gauche.



FIGURE 25-9. – Appareil d'enregistrement des PEAA utilisé dans le programme expérimental de la CNAMTS.

d'une audition normale sur les fréquences comprises entre 2 et 4 kHz (seuil maximal de 30 dB). Leur absence ne permet pas de conclure à une surdité. En effet, des facteurs obstructifs tels que des débris de cérumen, une otite séreuse, un enfant trop bruyant peuvent en gêner l'acquisition. Dans ce cas le test est à refaire après otoscopie et éventuellement à compléter par un test, non pas de dépistage, mais de diagnostic comme les PEAP. À noter que les OEAP peuvent être présentes en cas de pathologies rétrocochléaires (neurinome de l'acoustique, neuropathie auditive, etc.).

IMPÉDANCEMÉTRIE

La tympanométrie consiste à faire varier la pression de l'air dans le conduit auditif externe et à recueillir les modifications de compliance induite. Deux principaux tympanogrammes (Figure 25-10) peuvent être obtenus.

La mesure du réflexe stapédien est parfois utilisée chez le jeune enfant comme test de dépistage auditif. L'interprétation doit être très prudente. En effet, toute détection du réflexe stapédien permet de s'assurer du statut fonctionnel normal de l'oreille moyenne et permet seulement d'éliminer une surdité profonde ou une cophose.

L'ensemble des examens décrits permet d'établir le diagnostic fonctionnel d'une surdité de l'enfant. La concordance entre les tests comportementaux et objectifs est à la base de cette démarche.

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA SURDITÉ

Selon le rapport de la Haute autorité de santé de janvier 2007 sur l'évaluation du dépistage néonatal systématique de la surdité permanente bilatérale, l'âge moyen au moment du diagnostic des surdités de perception de l'enfant est compris entre 12,5 et 36 mois en France. Le dépistage néonatal est indispensable pour favoriser un diagnostic et une prise en charge précoce de la surdité. Pour ce faire, plusieurs conférences de consensus [6, 14, 16] ont recommandé la systématisation du dépistage en maternité car le dépistage ciblé sur des facteurs de risque ignorent 50 p. 100 des surdités. En France, le dépistage néonatal en maternité n'est pas encore systématique mais les expérimentations démontrent que cela est réalisable selon certaines modalités.

En effet, selon le rapport de l'HAS, plus de 92 p. 100 des nouveau-nés sont testés. Près de 8 p. 100 n'ont pas été testés pour des motifs tels que la sortie précoce de la maternité, le transfert d'hôpital, la non-réalisation systématique des tests de dépistage la nuit et les week-ends, les problèmes d'équipement. Les tests de dépistage sont basés sur l'enregistrement des PEAA et des otoémissions acoustiques automatisées (OEAA). Ces deux tests objectifs peuvent être réalisés par délégation de tâches à du personnel paramédical de maternité après une formation rapide et sous autorité médicale pour l'annonce du résultat et des implications cliniques. L'organisation actuelle des différents plans de dépistage privilégie les séquences test-retest en maternité afin de limiter le nombre de faux positifs. Le raccourcissement de la durée moyenne de séjour en maternité influencera probablement les choix à faire dans ce domaine. En unité de soins intensifs néonatals (USIN), les PEAA semblent être le test le plus adéquat notamment en raison du dépistage des surdités centrales dont la prévalence est supérieure dans cette population puisque les principaux facteurs de risque sont la prématurité, un faible poids de naissance

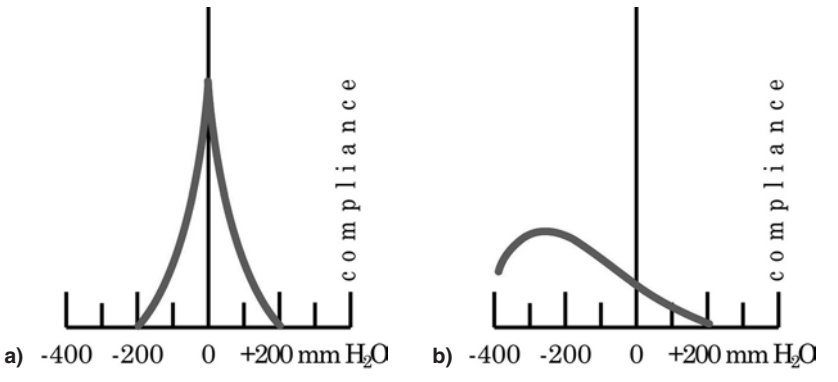


FIGURE 25-10. –Différents types de tympannogrammes. **a)** Normal de type A ; **b)** épanchement rétrotympanique de type C.

et l'hyperbilirubinémie [3]. De plus, le dépistage doit s'intégrer dans une démarche incluant des structures de diagnostics et de prise en charge de la surdité de l'enfant. Ainsi, la systématisation du dépistage implique l'identification de ces structures dans chaque région afin de garantir la pertinence d'une telle démarche de prévention secondaire.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les causes de surdités neurosensorielles sont soit génétiques (50-60 p. 100), soit environnementales (30-40 p. 100), soit indéterminées (10 p. 100). La fréquence des étiologies indéterminées serait de 10 p. 100 mais leur incidence exacte est en cours de réévaluation car la part des surdités génétiques augmente de même que le nombre de surdités de causes génétiques avec des facteurs pré- ou périnatals de surdité (causes combinées). En effet, la plupart des causes génétiques semblent être monogéniques mais des modifications phénotypiques par d'autres gènes ou par des facteurs environnementaux ont été montrées [25]. Les causes environnementales, malgré la chute des causes infectieuses comme la rubéole et les méningites par le biais de la vaccination, demeurent globalement stables en raison de l'amélioration de la survie des nouveau-nés pris en charge dans les USIN [24].

Causes génétiques (50-60 p. 100) [22]

Ce pourcentage résulte pour une grande part des découvertes génétiques récentes permettant d'attribuer à certaines surdités congénitales jusque-là de cause indéterminée, une forme de surdité autosomique récessive (DFNB1) [18]. En pratique, on distingue les surdités génétiques syndromiques (30-40 p. 100) et les non syndromiques ou isolées (60-70 p. 100) dont la transmission s'effectue selon des modes autosomique récessif (70-80 p. 100), autosomique dominant (10-20 p. 100), lié à l'X (1-2 p. 100) et mitochondrial (0-20 p. 100).

Surdités génétiques dites syndromiques

Les surdités syndromiques ont été identifiées dans plus de 400 syndromes [13]. Parmi ces syndromes, ceux de Pendred et d'Usher sont détaillés en raison de leur prévalence et de leurs implications cliniques.

Le *syndrome de Pendred* est une affection génétique à transmission autosomique et récessive (gène *SLC26A4*) caractérisée par une surdité neurosensorielle souvent évolutive ou surtout fluctuante, prélinguale ou post-linguale précoce, des malformations du labyrinthe osseux et un goitre hypo- ou euthyroïdien résultant de troubles d'organification de l'iode mise en évidence par le test au perchlorate. Le syndrome de Pendred est la forme la plus fréquente de surdité syndromique avec une prévalence estimée à 7-10 cas/100 000 naissances. L'exploration radiologique met en évidence des anomalies morphologiques de l'oreille interne dans 86 p. 100 des cas [23]. L'anomalie morphologique la plus fréquente est la dilatation bilatérale de l'aqueduc du vestibule [12, 20]. De fait, l'exploration radiologique prend une place incontournable dans le diagnostic de cette affection car les signes cochléaires précèdent dans le temps le développement du goitre. De plus, TDM et/ou IRM deviennent des examens de routine dans de nombreuses indications otologiques dont les bilans de pré-implantation cochléaire. La responsabilité du gène *SLC26A4* dans le syndrome de Pendred a été démontrée en 1997 lors de son identification par clonage positionnel [7]. Toute association d'une surdité et d'un aqueduc vestibulaire élargi devra faire rechercher l'existence de cette mutation dont le nom est DFNB4 [4]. En cas de dilatation de l'aqueduc vestibulaire, il convient de déconseiller les efforts physiques violents et les sports de contact car ils risquent d'aggraver la surdité par troubles pressionnels au niveau de l'endolymphe.

Les *syndromes d'Usher* sont un groupe d'affections génétiques hétérogènes à transmission autosomique et récessive [17] caractérisées par une surdité neurosensorielle congénitale et une rétinite pigmentaire qui se manifeste habituellement tard dans l'enfance ou à l'adolescence et pouvant aboutir à la cécité. Ces syndromes sont responsables de 3-6 p. 100 des surdités congénitales, d'environ 18 p. 100 des rétinites pigmentaires et de plus de 50 p. 100 des causes de surdi-cécité. Des trois formes cliniques décrites, la première (USH1) est la plus importante à connaître. Elle se caractérise par une surdité congénitale profonde associée à un retard à l'acquisition de la marche (> 18 mois) par anomalies vestibulaires. Les manifestations cliniques de la rétinite pigmentaire débutent souvent dans l'enfance par une baisse de la vision nocturne. Le fond d'œil et l'électrorétinogramme aident au diagnostic. Il s'agit d'une étiologie à repérer le plus précocement possible. Généralement, l'implant cochléaire bilatéral sera proposé et associé à un projet éducatif de type oraliste. En effet, la rééducation ne pourra utiliser les aides visuelles que durant quelques années.

Surdités génétiques dites non syndromiques

Plusieurs gènes responsables de surdités génétiques non syndromiques ont été identifiés, mais les mutations du gène *GJB2* codant la connexine 26 (et *GJB6* codant la connexine 30) sont responsables d'environ 30 à 40 p. 100 des surdités génétiques de l'enfant [5]. Le principal phénotype de la mutation GJB2 (DFNB1) comprend une surdité de perception profonde, prélinguale bien que des variations inter- et intrafamiliales en termes de degré et d'évolutivité aient été enregistrées. Ainsi, la surdité est profonde dans 50 p. 100 des cas, sévère dans 30 p. 100 des cas, moyenne dans 20 p. 100 des cas et légère dans moins de 2 p. 100 des cas [8]. Ces surdités ne présentent pas d'anomalies radiologiques du rocher ni de troubles vestibulaires.

Causes environnementales (30-40 p. 100)

Elles sont classées en causes prénatales avec les infections congénitales (rubéole, CMV, toxoplasmose, syphilis) et les substances tératogènes (thalidomide,

syndrome alcoolofœtal, radiothérapie lors du premier trimestre, aminosides durant la grossesse), en causes périnatales où trois facteurs associés à la surdité sont reconnus comme majeurs (l'hypoxie, l'hyperbilirubinémie, les drogues ototoxiques) et en causes postnatales avec en chef de file les méningites bactériennes. Parmi ces étiologies, signalons que l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) représenterait 12 p. 100 des surdités congénitales neurosensorielles [24]. La plupart des enfants ayant une infection congénitale à CMV n'ont pas de signes cliniques à la naissance (forme asymptomatique) et seulement 5 à 10 p. 100 des nouveau-nés présentent des symptômes tels que l'association d'ictère, pétéchies et hépatosplénomégalie, évocateurs d'infection congénitale (infection symptomatique) [9]. La prévalence de la surdité dans les formes asymptomatiques est de 10 p. 100 et de 30 à 65 p. 100 dans les infections symptomatiques. La surdité peut être unilatérale, bilatérale asymétrique ou bilatérale symétrique, parfois évolutive, voire d'apparition retardée après la première année de vie [31]. Elle peut être moyenne, sévère ou profonde. Le diagnostic de certitude chez l'enfant de l'infection congénitale à CMV est obtenu par la culture virale d'urine ou de salive réalisée dans les trois premières semaines de vie. Il n'y a pas de thérapeutique validée pour cette infection. Un suivi audiométrique régulier jusqu'à l'âge de 6 ans est effectué en cas de contexte d'infection à CMV. En revanche, les infections postnatales à CMV ne provoquent pas de surdité.

La surdité post-méningitique est la principale étiologie des surdités acquises après la naissance chez le nourrisson et l'enfant avec 3 à 10 p. 100 des surdités de perception bilatérales sévères ou profondes [10]. L'atteinte de l'oreille interne s'installe à la phase initiale de la méningite [26]. La surdité peut être uni- ou bilatérale et le degré de l'atteinte moyenne à profonde mais le plus souvent elle est sévère à profonde et bilatérale. Le pronostic de la surdité est aggravé par les séquelles neurologiques souvent associées. Le risque de surdité est de 31 p. 100 pour une méningite à pneumocoques, de 6 p. 100 pour une méningite à *Haemophilus influenzae* et de 10 p. 100 pour une méningite à méningocoques. Une des complications des méningites purulentes est l'ossification cochléaire progressive. De telles ossifications s'associent à une surdité profonde bilatérale et hypothèquent le pronostic d'une réhabilitation auditive par l'implant cochléaire. Le décours temporel de survenue de l'ossification varie de quelques jours à mois ce qui justifie un bilan auditif précoce (< 15 jours). Ainsi, toute surdité profonde ou progressive post-méningite doit bénéficier d'une surveillance répétée par IRM des rochers. L'IRM permet de suspecter très précocement une fibrose cochléaire (phase initiale de l'ossification cochléaire) qui débute dans le labyrinthe postérieur.

Bilan étiologique

En présence d'un dépistage néonatal de la surdité positif, une recherche urinaire de CMV au cours des trois premières semaines de vie doit être demandée (sauf autres causes évidentes). Les antécédents familiaux de surdité doivent toujours être attentivement recherchés afin de déterminer si la surdité est génétique. Toutefois, dans de nombreuses étiologies génétiques, aucun antécédent parental ou familial n'est identifié. Dans ces cas, les causes environnementales et génétiques de surdité doivent être envisagées. Dans cette optique, les causes environnementales sont ciblées par l'interrogatoire minutieux des parents sur les conditions de la grossesse, de l'accouchement et de la période néonatale. Le carnet de santé doit être étudié attentivement.

L'examen clinique a surtout pour objectif la recherche de symptômes pouvant orienter vers une surdité génétique syndromique tels qu'un goitre thyroïdien (p. ex. syndrome de Pendred), des anomalies des arcs branchiaux, des malformations du pavillon et/ou préauriculaires (p. ex. syndrome branchio-oto-rénal), une mèche de cheveux blanche, des anomalies de la pigmentation, une hétérochromie irienne (p. ex. syndrome de Waardenburg), voire un retard à la marche (p. ex. syndrome d'Usher). L'aide d'un généticien-clinicien est utile de même que celle d'un ophtalmologiste. Ce dernier peut identifier des anomalies en faveur d'une surdité génétique syndromique (p. ex. syndromes d'Usher et de Waardenburg) ou en faveur de causes infectieuses (p. ex. CMV, toxoplasmose). En cas de suspicion d'un syndrome d'Usher, l'ophtalmologiste est le plus apte à prescrire un électrorétinogramme. De plus, tout enfant sourd doit bénéficier d'un bilan visuel pour dépister un éventuel handicap sensoriel surajouté. Des examens complémentaires sont réalisés tels que la recherche d'une hématurie microscopique par bandelette urinaire orientant vers un syndrome d'Alport chez le garçon, un électrocardiogramme pour recherche d'un allongement de l'intervalle Q-T orientant vers un syndrome de Jervell et Lange-Nielsen. Si le bilan étiologique est en faveur d'une surdité congénitale isolée, il est licite de rechercher la plus fréquente des mutations du gène de la connexine 26 (*GJB2*) à savoir la 35delG. Si la mutation 35delG est présente à l'état hétérozygote, d'autres mutations du gène sont analysées. Si aucune mutation n'est identifiée, le gène de la connexine 30 (*GJB6*) est étudié. L'imagerie fait partie du bilan étiologique systématique de toute surdité.

Les examens TDM et/ou IRM permettent d'orienter le diagnostic étiologique, de prédire le mode évolutif de la surdité et d'influencer les possibilités d'implantation cochléaire. Cette imagerie peut montrer plusieurs anomalies [2] dont la plus fréquente est la dilatation de l'aqueduc du vestibule (Figure 25-11) et/ou un aspect de malformation de Mondini. L'imagerie permet de suspecter une absence de nerf auditif ou une agénésie cochléaire face à un méat acoustique interne étroit (1 à 2 mm). Ce type de diagnostic hypothèque les possibilités d'implantation cochléaire. La fibrose cochléaire et l'ossification cochléaire survenant fréquemment après une méningite bactérienne sont systématiquement évaluées par l'IRM. Le premier indice de fibrose est le gommage du canal semi-circulaire externe. L'âge de réalisation de l'imagerie est guidé par la clinique car une anesthésie générale est souvent nécessaire avant l'âge de 5 ans. En pratique, si un enfant présente une dilatation de l'aqueduc du vestibule, le



FIGURE 25-11. – Coupe axiale tomodensitométrique objectivant une dilatation de l'aqueduc du vestibule droit (flèche).

bilan de biologie moléculaire débute par la recherche des mutations dans le gène *SLC26A4*. Si l'enfant présente un tableau de neuropathie ou de désynchronisation auditive (PEA absents et OEAP présentes), des mutations dans le gène *OTOF* sont recherchées. Ainsi, l'avis du généticien-clinicien est demandé afin d'établir le caractère génétique ou extrinsèque d'un déficit auditif, d'établir un pronostic évolutif de la surdité ; d'évaluer un risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse ou d'une prochaine génération et de dépister d'éventuels autres sujets atteints au sein d'une famille.

PRISE EN CHARGE DES SURDITÉS

Principes

Malgré la diversité des profils audiologiques de chaque enfant sourd, les objectifs de l'accompagnement de l'enfant sont de favoriser le développement au sein de la famille, le développement de la communication, l'éveil et la maturation de la fonction auditive. La prise en charge est multidisciplinaire associant orthophonie et appareillage audio-prothétique complété en cas de besoin par un soutien en psychomotricité et un accompagnement psychologique voire social. Le projet éducatif doit être établi avec les parents dans le respect de leurs aspirations notamment langagières et après une information la plus objective possible.

Réhabilitation auditive

Prothèses auditives amplificatrices

La réhabilitation des surdités de perception de l'enfant s'effectue systématiquement par un appareillage prothétique en conduction aérienne et en stéréophonie. Les prothèses dont le principe est d'amplifier le son, sont indiquées pour les surdités légères à profondes. L'efficacité d'un tel appareillage en termes d'intelligibilité de la parole est globalement inversement corrélée à la perte auditive. L'enfant peut être appareillé dès l'âge du maintien de la tête. Cet appareillage de l'enfant comprend quelques règles telles que l'utilisation d'embouts souples, l'évaluation régulière des seuils et du gain prothétique en procédant de manière progressive dans les réglages de l'intensité. En cas de doute sur l'efficacité de l'appareillage, il convient de vérifier l'absence de dysfonction de la prothèse auditive, d'éliminer une pathologie inflammatoire ou infectieuse d'oreille moyenne et de vérifier la qualité de l'éducation auditive et la durée du port quotidien. Le vécu de l'appareillage est étudié surtout à travers la scolarité. En cas de besoin, des technologies d'assistance à l'écoute peuvent être proposées. L'emploi de système de modulation de fréquence (système FM) permet d'améliorer le rapport signal sur bruit qui est le facteur naturellement limitant de la perception auditive dans le bruit.

Implant cochléaire : principes, indications et résultats

Il permet de réhabiliter le canal auditif en stimulant directement les fibres du nerf auditif. Il procède de façon différente par rapport à la prothèse à conduction aérienne puisqu'il transmet une stimulation électrique directe. Pour ce faire, il se compose de deux parties : une partie interne implantée à la fois récepteur et stimulateur et une partie externe comprenant un microphone placé derrière l'oreille, un microprocesseur vocal (en contour d'oreille ou en boîtier), une antenne placée sur le cuir chevelu en regard du récepteur interne est maintenue par un aimant (Figures 25-12 et 25-13).

Les recommandations pour l'implantation pédiatrique sont, au stade prélingual, l'existence d'une surdité profonde bilatérale congénitale sous conditions d'essais prothétiques préalables (> 6 mois) et d'une évaluation orthophonique adaptée. Les seuils prothétiques sont alors inférieurs à 55 dB sur les fréquences 2 et 4 kHz pour que l'indication soit retenue. En cas de méningite bactérienne avec un début d'ossification ou de syndrome d'Usher de type 1, l'indication doit être la plus rapide possible, voire bilatérale.

Au stade post-lingual, c'est-à-dire chez un enfant ayant déjà des compétences en langage oral, l'implantation est proposée si la discrimination est inférieure à 50 p. 100 à 60 dB, en champ libre avec les deux prothèses sans aide de la lecture labiale, en utilisant des tests adaptés à l'âge de l'enfant.

Les résultats de l'implantation montrent que les capacités de perception et de compréhension de la parole se développent avec les années d'utilisation de l'implant à l'instar de l'enfant normo-entendant et malgré un décalage temporel [29]. Après quelques mois d'implantation, les caractéristiques de la parole sont reconnues. Après 1 à 2 ans, la reconnaissance des mots et des phrases simples en liste fermée est en cours [27]. Les capacités d'identification de mots et de phrases en liste ouverte se développent progressivement. Les capacités de production vocale se développent également en fonction de la durée d'expérience de l'implant avec une intelligibilité de la parole pour tous les auditeurs acquise au-delà de 5 ans.



FIGURE 25-12. – Les deux composantes de l'implant cochléaire : 1) la partie interne à implanter et 2) la partie externe avec l'antenne et le contour d'oreille comprenant le microprocesseur vocal et les batteries.

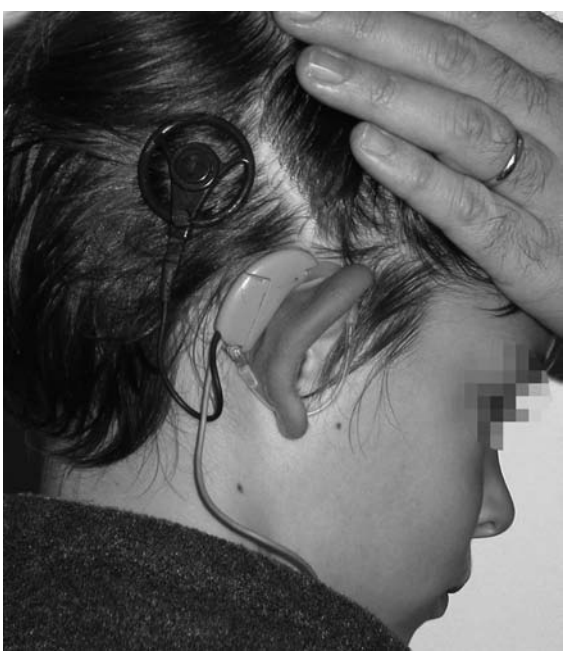


FIGURE 25-13. – Enfant porteur d'un implant cochléaire. La partie externe visible est amovible.

Les bénéfices de l'implantation cochléaire pédiatrique ne doivent pas masquer les variations individuelles qui dépendent de nombreux facteurs tels que :

– l'âge d'implantation précoce qui est un facteur prédictif positif majeur vis-à-vis des bénéfices perceptifs, expressifs et langagiers de l'enfant sourd prélingual [19] ;

– l'audition résiduelle ou la notion de surdité progressive qui est corrélée à de meilleurs résultats en rapport avec l'existence d'une stimulation auditive préalable [21] ;

– le mode de communication oraliste ou mixte associé à du langage parlé complété (LPC) qui favorise l'accès au langage oral plutôt que l'éducation gestuelle [11] ;

– la présence de handicaps qui est associée à des résultats perceptifs en moyenne inférieurs à ceux d'autres enfants [15]. Les plus fréquents sont la cécité et les déficits intellectuels. Néanmoins, ces performances même minimes peuvent changer positivement la vie familiale. Pour y parvenir, l'aide, l'attente réaliste et éclairée des parents sont ici, plus encore que chez les autres enfants, des facteurs indispensables.

CAS PARTICULIERS DES SURDITÉS UNILATÉRALES DE PERCEPTION [30]

La surdité unilatérale est habituellement diagnostiquée tardivement vers l'âge de 7 ans, en raison des difficultés de l'audiométrie binaurale chez les enfants plus jeunes et par l'absence de signes d'appels spécifiques. Les causes sont prénatales (génétique avec notamment la DFNB4 et infectieuse dont l'infection à CMV), périnatales (anoxie) ou postnatales (infection, méningite, traumatique). La surdité unilatérale est connue pour diminuer les capacités de localisation sonore et de compréhension dans le bruit mais ses répercussions se produisent également dans le silence. C'est une population d'enfant à risque de redoublement scolaire (près de 35 p. 100), ayant des troubles du comportement, des difficultés linguistiques illustrées par un plus faible niveau de performances verbales qu'une population normo-entendante. Ces conséquences sont accrues en fonction de critères tels que la précocité de l'atteinte auditive, l'existence de complications périnatales et/ou postnatales, la sévérité de l'hypoacousie unilatérale et l'atteinte unilatérale droite.

La prise en charge consiste à rassurer les parents, à mener une enquête étiologique avec réalisation dès que possible d'un scanner des rochers [1], à surveiller l'audition régulièrement et l'état des oreilles moyennes. Des conseils sont donnés pour la scolarisation. Il faut placer l'enfant dans des classes les moins bruyantes possibles et faire en sorte que la parole de l'enseignant soit dirigée vers la bonne oreille. L'enseignant doit être averti du problème et un bon éclairage de la classe est indispensable afin d'aider la lecture labiale de l'enfant. Il peut être utile d'évaluer le langage, le niveau scolaire, l'état psychologique de l'enfant pour adapter un soutien scolaire ou proposer une rééducation orthophonique. Une information est donnée concernant les mesures de précaution des traumatismes sonores, des traitements ototoxiques et des traumatismes dysbariques. L'enfant ayant une cophose ne pourra probablement pas exercer certaines professions (militaires) et doit en être informé.

Aucun appareillage n'est proposé systématiquement à l'heure actuelle en France. Il semble que certains enfants bénéficient d'un appareillage unilatéral en termes d'amélioration des performances scolaires. Mais, l'acceptation de cette prothèse unilatérale se prolongerait dans moins

de 50 p. 100 des cas. Une alternative à l'appareillage de la mauvaise oreille serait la prescription d'un système FM porté en classe sur la meilleure oreille. Il est possible que nos connaissances des surdités unilatérales évoluent par la généralisation du dépistage néonatal. Un diagnostic plus précoce permettra sans doute d'anticiper les répercussions scolaires. Parallèlement, le suivi des surdités unilatérales s'avère indispensable car chez les nourrissons près de 40 p. 100 d'entre elles se bilatéralisent.

CONCLUSION

La surdité de l'enfant nécessite un dépistage large pour un diagnostic précis et une prise en charge précoce. À cette fin, tous les acteurs de santé œuvrant auprès de l'enfant doivent participer au dépistage de ce handicap sensoriel afin que l'âge moyen du diagnostic de la surdité ne demeure pas en France à plus de 12 mois dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bamiou D, Savy L, O'Mahoney C et al. Unilateral sensorineual hearing loss and its aetiology in childhood : the contribution of computerised tomography in aetiological diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1999, *51* : 91-99.
2. Bamiou D, Phelps P, Sirimanna T. Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. Arch. Dis. Child, 2000, *82* : 257-260.
3. Beutner D, Foerst A, Lang-Roth R et al. Risk factors for auditory neuropathy/auditory synaptopathy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2007, *69 (4)* : 239-44.
4. Campbell C, Cucci RA, Prasad S et al. Pendred syndrome, DFNB4, and pds/slc26a4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. Hum Mutat, 2001, *17* : 403-411.
5. Denoyelle F, Weil D, Maw M et al. Prelingual deafness : High prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Gen, 1997, *6* : 2173-2177.
6. Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consens statement, 1993, *11 (1)* : 1-24.
7. Everett LA, Glaser B, Beck JC et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). Nat Genet, 1997, *17* : 411-22.
8. Finsterer J, Fellinger J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005, *69* : 621-647.
9. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr, 1997, *130* : 624-630.
10. François M, Hamrioui R. Dépistage des troubles de l'audition après une méningite. J Pediatr Puericulture, 1997, *10* : 454-458.
11. Geers AE, Nicholas J, Tye-Murray N. Effects of communication mode on skills of long-term cochlear implant users. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000, *185* : 89-92.
12. Gonzales BJ, Perez PD, Gonzalez BF et al. Pendred syndrome as a cause of familial deafness. Acta Otorrinolaringol Esp, 1999, *50* : 477-479.
13. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Hereditary hearing loss and its syndromes. New York, Oxford University Press, 1995, 457 pages.
14. Grandori F, Lutman ME. European consensus statement on neonatal hearing screening. finalised at the European consensus development conference on neonatal hearing screening, 15-16 May 998, Milan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1998, *44 (3)* : 309-310.
15. Hamzavi J, Baumgartner WD, Egelierler B et al. Follow up of cochlear implanted handicapped children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2000, *22 (3)* : 169-174.
16. Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995, *32 (3)* : 265-274.
17. Keats DJB, Corey DP. The Usher syndromes. Am J Med Gen, 1999, *89* : 158-166.
18. Kelley P, Cohn, E Kimberling W. Connexin 26 : required for normal auditory function. Brain Res Rev, 2000, *32* : 184-188.
19. Kirk KI, Miyamoto RT, Lento CL et al. Effects of age at implantation in young children. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002, *189* : 69-73.
20. Luxon LM, Cohen M, Coffey RA et al. Neuro-otological findings in pendred syndrome. Int J Audiol, 2003, *42* : 82-88.
21. Mondain M, Sillon M, Vieu A et al. Cochlear implantation in prelingually deafened children with residual hearing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2002, *63 (2)* : 91-97.
22. Petit C, Levilliers J, Marlin S, Hardelin JP. Hereditary hearing loss. *In* : CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle. The metabolic and molecular bases of inherited disease Vol. IV. Montreal, McGraw-Hill, 2001 : 6281-6328.
23. Reardon W, Coffey R, Phelps PD et al. Pendred syndrome – 100 years of underascertainment ? Q J Med, 1997, *90* : 443-447.
24. Rehm HL. A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. Semin Perinatol, 2005, *29* : 173-181.
25. Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM et al. Dominant modifier DFNM1 suppresses recessive deafness DFNB26. Nat Genet, 2000, *26* : 431-434.
26. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ et al. Hearing loss during bacterial meningitis. Arch Dis Child, 1997, *76* : 134-138.
27. Roman S, Silhol C, Durochas A et al. L'implantation cochléaire chez l'adulte et l'enfant. Résultats de l'expérience Marseillaise entre 1991 et 1999. Rev Laryngol Otol Rhinol, 2000, *121* : 193-198.
28. Roman S. Prise en charge de la surdité de l'enfant. *In* : B Chabrol, J Haddad. Progrès en pédiatrie. Handicap de l'enfant. Paris, Doin, 2006 : 108-118.
29. Summerfield AQ, Marshall DH. Cochlear Implantation in the UK 1990-1994 (Report by the MRC Institute of Hearing Research on the Evaluation of the National Cochlear Implant Programme). 1995, Nottingham.
30. Tharpe AM. Unilateral hearing loss in children : A mountain or a molehill ? Hearing J, 2007, *60 (7)* : 10-11.
31. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK et al. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics, 1992, *90* : 862-866.

26

PATHOLOGIE ACQUISE DES NERFS CRÂNIENS EN DEHORS DU II (NERF OPTIQUE)

C. LAROCHE

En dépit des formidables progrès de la neuro-imagerie, le diagnostic étiologique de l'atteinte des nerfs crâniens demeure d'une redoutable difficulté, d'où l'importance d'un examen clinique minutieux, de façon à préciser si l'atteinte est unique ou multiple et s'il existe des éléments d'orientation pour localiser le siège de la lésion le long du trajet du nerf, depuis son noyau dans le tronc cérébral jusqu'à sa terminaison.

Un nerf crânien est un nerf périphérique ayant un trajet essentiellement intracrânien. Seuls les nerfs optique et olfactif font exception car ils sont des éléments du système nerveux central.

Ainsi les étiologies principales de l'atteinte des nerfs crâniens sont diverses :

– d'une part les causes générales de l'atteinte des nerfs périphériques ;

– d'autre part les causes locales (tronc cérébral, structures osseuses du crâne, orbite, méninges, espaces subarachnoïdiens, tissus mous superficiels) [6].

PATHOLOGIE DU I, NERF OLFACTIF [1, 3, 9, 10]

Les troubles olfactifs sont fréquents et invalidants, souvent mal connus et négligés. L'olfaction est transmise par le I qui se termine par le rhinencéphale, le nez étant l'organe récepteur par l'intermédiaire des fentes olfactives. Fréquemment les troubles de l'odorat s'accompagnent de troubles du goût, au maximum d'une agueusie très gênante.

L'exploration d'un trouble de l'odorat nécessite un interrogatoire rigoureux : il s'attache à préciser le trouble de l'odorat ou dysosmie.

Un trouble quantitatif peut se traduire par une hyposmie (diminution de l'odorat) ou une anosmie (perte complète de l'odorat).

Un trouble qualitatif peut prendre plusieurs aspects :

– une parosmie soit une impression olfactive erronée en présence d'un stimulus ;

– une phantosmie ou hallucination olfactive ;

– une cacosmie ou perception de mauvaise odeur sans substrat ;

– des crises uncinées faites de mauvaise odeur ou odeur fantomatique qui doivent faire rechercher une lésion cérébrale temporale médiale.

Le mode d'installation peut être brutal ou progressif.

L'examen clinique comporte un examen ORL complet avec endoscopie des cavités nasales, un examen neurologique, un examen général. La recherche d'un antécédent de traumatisme crânien ou de chirurgie de la base du crâne s'avère informative (chirurgie rhinosinusienne, des étages antérieurs et moyens de la base du crâne, neurochirurgie).

Les étiologies des troubles de l'odorat peuvent se répartir en deux groupes :

– atteintes périphériques : locorégionales (polypose naso-sinusienne, rhinite aiguë virale ou bactérienne, sinusite, rhinite allergique, atteinte tumorale) ; virales (herpès, hépatite, virus influenza) ; toxiques (tabac) ; traumatiques (fracture de l'étage antérieur avec atteinte de la lame criblée de l'ethmoïde) ;

– atteintes centrales : traumatisme frontal ou occipital, processus expansif, médicaments neurotoxiques.

Certaines maladies endocriniennes peuvent s'accompagner de troubles de l'odorat : maladie de Cushing, hypothyroïdie, diabète.

Les dysosmies congénitales se rencontrent dans le cadre du syndrome de Kallman de Morsier associant un hypogonadisme hypogonadotrope, une petite taille, une puberté retardée, un trouble de la vision colorée. La transmission est le plus souvent liée au chromosome X.

Des troubles de l'odorat sont également signalés dans le cadre du syndrome de Turner ou le syndrome de CHARGE.

OCULOMOTRICITÉ : III, NERF OCULOMOTEUR ; IV, NERF TROCHLÉAIRE ; VI, NERF ABDUCENS [2, 4, 8, 11, 12]

Les paralysies oculomotrices de l'enfant peuvent être congénitales ou acquises. L'urgence thérapeutique est dans chaque cas la restauration de la vision binoculaire.

Les paralysies oculomotrices de l'enfant peuvent être révélées par une déviation évidente des axes visuels, une diplopie exprimée par un enfant en âge de le faire, un torticolis, la fermeture (souvent transitoire) d'un œil ou un ptosis. Elles peuvent aussi être découvertes par l'examen systématique lors du bilan d'un traumatisme, d'une tumeur cérébrale, d'une méningite.

L'examen oculomoteur recherche :

– un torticolis traduisant une mauvaise vision binoculaire en position primaire du regard. L'enfant tourne la tête afin d'utiliser la position du regard permettant la meilleure vision binoculaire ;

– un strabisme en position primaire ;

– une limitation de la motricité lors des excursions dans les six positions du regard ;

– un ptosis ;

– une anisocorie.

Le reste de l'examen clinique recherche une amblyopie, une amétropie forte, un déficit campimétrique, un œdème papillaire, une pâleur papillaire.

L'interrogatoire repris après avoir fait le diagnostic oculomoteur précise :

– les antécédents familiaux : myasthénie maternelle, myopathie, etc. ;

– les antécédents personnels : infection virale récente, traumatisme, etc. ;

– l'ancienneté d'un torticolis (demander à voir des photographies anciennes) ;

– les arguments en faveur d'une diplopie et/ou d'une perte récente de la vision binoculaire : fermeture d'un œil, maladresse récente ;

– l'existence de signes généraux associés : fièvre, nausées, vomissements, céphalées en faveur d'une éventuelle hypertension intracrânienne, asthénie, cassure de la courbe de poids.

Nerf oculomoteur, III

Il innerve le muscle releveur de la paupière supérieure, la plupart des muscles oculomoteurs (à l'exception du droit externe et du grand oblique) et par ses fibres parasympathiques le constricteur de l'iris et la partie annulaire du muscle ciliaire.

Sa paralysie perturbe gravement l'oculomotricité car elle affecte la motricité oculaire extrinsèque et la motricité oculaire intrinsèque. La paralysie complète du III comprend :

– un ptosis ou chute de la paupière supérieure alors que la fermeture de la fente palpébrale par contraction de l'orbiculaire des paupières innervé par le nerf facial reste normale ;

– la paralysie oculomotrice est analysée après avoir relevé la paupière supérieure du patient. La diplopie horizontale croisée qui se trouve spontanément corrigée par le ptosis devient alors manifeste. Elle se traduit par un léger décalage vertical des deux images qui s'accentue lors des tentatives de regard vers le haut ou le bas ;

– il existe un strabisme externe : le globe oculaire est dévié en dehors et parfois bloqué en abduction en raison de l'action prévalente du muscle droit externe. Tout mouvement du globe oculaire atteint est en pratique impossible, le malade ne pouvant le déplacer en haut, en bas et en dedans ;

– la pupille en mydriase régulière ne se contracte ni à la lumière, ni à l'accommodation convergence (mydriase aréactive) ;

– la paralysie de l'accommodation entraîne une gêne à la vision de près alors que la vision de loin n'est guère troublée.

Les paralysies acquises du III sont d'étiologies diverses :

– traumatismes et accidents violents (accident de la voie publique) ou iatrogènes (neurochirurgie) ;

– infections virales ou méningites ;

– compression par un processus expansif, ce qui justifie une imagerie systématique (IRM), ou beaucoup plus rarement chez l'enfant par un anévrysme (terminaison du tronc basilaire, de la cérébrale postérieure ou de la communicante postérieure surtout à sa jonction avec la carotide interne) ;

– migraine ophtalmoplégique ;

– syndrome de Miller-Fischer, forme particulière du syndrome de Guillain-Barré. Il peut se voir dès l'âge de 2 ans et associe une ophtalmoplégie, une ataxie et une aréflexie ostéotendineuse.

L'atteinte congénitale du III est beaucoup plus rare.

Nerf trochléaire ou nerf pathétique, IV

C'est un nerf moteur qui innerve le muscle grand oblique de l'œil.

La paralysie du IV se traduit par une diplopie verticale s'accentuant lorsque le sujet regarde vers le bas et vers le côté atteint et diminuant lorsqu'il se penche vers le côté sain (manœuvre de Bielchowski). S'y associe une attitude vicieuse de la tête qui tend à rétablir le parallélisme oculaire et permet au sujet de lutter contre la diplopie. Le malade se présente avec la tête fléchie, inclinée et tournée vers l'épaule saine. Cette attitude vicieuse caractéristique peut être à l'origine d'une scoliose.

L'examen clinique objective un déficit oculomoteur affectant l'abaissement du globe oculaire, une déviation du globe oculaire atteint qui se porte en haut, en dedans et

en légère extorsion du fait de l'action du droit supérieur, muscle antagoniste du grand oblique. Cet examen peut être difficile et amélioré par des épreuves complémentaires : examen au verre rouge, coordimétrie de Hen-Lancaster.

La paralysie congénitale du IV est classiquement appelée « paralysie congénitale du grand oblique ». Elle est le plus souvent liée à une anomalie anatomique du muscle oblique supérieur ou de l'orbite. Elle est très bien tolérée jusqu'à l'âge adulte, un torticolis visible sur de très anciennes photographies, toujours dans le même sens et souvent méconnu de la famille, doit faire évoquer cette hypothèse.

Les paralysies acquises du IV sont le plus souvent bilatérales, presque toujours traumatiques, provoquées par un traumatisme indirect comme une extension forcée du cou (« coup du lapin »). Une compression tumorale doit être évoquée si le contexte traumatique manque.

Nerf moteur oculaire externe, VI

Il innerve le muscle droit externe, sa paralysie a pour conséquence la perte des mouvements d'abduction du globe oculaire.

La paralysie unilatérale du nerf moteur oculaire externe a pour conséquence une perte ou une déficience de l'abduction du globe oculaire en raison de la paralysie du muscle droit externe homolatéral. Elle se traduit par une diplopie horizontale s'accentuant lorsque le sujet regarde du côté atteint, une attitude vicieuse de la tête que le sujet a tendance à tourner du côté atteint, un strabisme interne (action prévalente du muscle droit interne homolatéral innervé par le III), une impossibilité ou déficience de l'abduction oculaire homolatérale.

Les paralysies congénitales du VI se rencontrent dans le syndrome de Stilling-Duane entrant dans le cadre des syndromes de restriction (association d'une absence d'abduction, rétrécissement de la fente palpébrale lors de l'adduction avec rétraction du globe oculaire).

Une paralysie transitoire du VI peut s'observer chez le nouveau-né au décours de traumatismes obstétricaux (naissance par forceps).

Les paralysies acquises du VI ont pour causes prédominantes les traumatismes et les processus expansifs intracrâniens. En cas d'hypertension intracrânienne, l'existence d'une paralysie uni- ou bilatérale du VI n'a pas de valeur de localisation et ne traduit pas forcément la compression directe du VI par la tumeur responsable de l'hypertension intracrânienne. Par ailleurs, l'hypertension intracrânienne bénigne peut se rencontrer chez l'enfant, idiopathique ou iatrogène (vitamine A, cortisone, acide nalidixique, etc.).

Une IRM vérifiant l'absence de processus expansif, de dilatation ventriculaire, de thrombophlébite est indispensable devant toute atteinte du VI. Des étiologies inflammatoires ou infectieuses peuvent également se rencontrer.

PATHOLOGIE DU V, NERF TRIJUMEAU [1, 2]

Le V est le plus gros des nerfs crâniens, c'est un nerf mixte dont le rôle essentiel est d'assurer la sensibilité de la face et la mastication.

Il naît dans le tronc cérébral, comprend un contingent moteur constituant le nerf maxillaire inférieur (innervation des muscles masticateurs tels que l'élévateur et le diducteur du maxillaire inférieur) et un contingent sensitif à l'origine de plusieurs branches :

– le nerf ophtalmique assurant la sensibilité de la partie antérieure de la région temporale, le front, la paupière supérieure, le dos du nez ;

– le nerf maxillaire supérieur assurant la sensibilité de la partie moyenne de la région temporale, la paupière inférieure, la pommette, la lèvre supérieure, l'aile du nez et le vestibule de la fosse nasale ;

– le nerf maxillaire inférieur assurant la sensibilité de la région temporale postérieure, la partie antérieure du pavillon de l'oreille, la face antérieure et supérieure du conduit auditif externe, la joue, la lèvre inférieure et le menton.

La sémiologie de l'atteinte du V associe des signes sensitifs et moteurs.

Les signes sensitifs se divisent en névralgies fréquemment intermittentes (déclenchement sur une zone gâchette, douleur brutale en éclair en un point précis de l'hémiface, irradiant dans plusieurs territoires du V) et en hypoesthésie cutanée associée à une anesthésie cornéenne.

Les signes moteurs sont dominés par des troubles de la mastication. On en rapproche le phénomène de Marcus-Gunn s'observant chez des sujets présentant un léger ptosis congénital : la protrusion et la diduction du maxillaire inférieur du côté opposé au ptosis provoquent chez eux le relèvement de la paupière supérieure, le phénomène étant particulièrement net au cours de la mastication.

Les atteintes périphériques du V sont le plus souvent liées à des lésions vasculaires, tumorales, inflammatoires (sclérose en plaques).

PATHOLOGIE DU VIII, NERF VESTIBULO-COCHLÉAIRE [12]

La voie auditive est constituée d'un organe sensoriel, la cochlée, appartenant au labyrinthe antérieur et d'un nerf, le nerf cochléaire. C'est un nerf purement sensoriel qui transmet les influx nerveux de l'organe de Corti à l'axe cérébro-spinal.

Les signes fonctionnels d'atteinte du nerf cochléaire sont représentés par l'hypoacousie ou l'acousie et les acouphènes qui sont des sensations auditives anormales, comparées à des bourdonnements, des tintements ou des sifflements désagréables.

Les lésions du nerf cochléaire sont à l'origine d'une surdité de perception affectant la perception osseuse et la perception aérienne. Elles peuvent être secondaires à des traumatismes crâniens avec ou sans fracture du rocher, à des mécanismes iatrogènes (aminosides tels que streptomycine, kanamycine, gentamicine ou cisplatine), des labyrinthites post-infectieuses virales ou bactériennes (post-méningite).

Les lésions nerveuses affectant le nerf périphérique peuvent être en rapport avec un neurinome de l'acoustique, pathologie rare chez l'enfant.

La voie vestibulaire contient des cellules sensorielles au niveau des canaux semi-circulaires et des fibres nerveuses vestibulaires constituant le nerf vestibulaire. Il existe des connexions entre les voies vestibulaires, visuelles et cérébelleuses.

Le système vestibulaire joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre. Le signe fonctionnel majeur d'atteinte du nerf vestibulaire est représenté par le vertige. Il faut opposer le vertige vrai qui s'accompagne d'une sensation erronée de déplacement du sujet ou des objets environnants l'un par rapport à l'autre et le faux vertige qui est une impression de déséquilibre sans impression de déplacement.

L'examen vestibulaire met en évidence différents troubles :

– le nystagmus dont le sens est défini par celui de la secousse rapide ; il peut être horizontal, vertical, rotatoire ou horizonto-rotatoire ;

– les troubles de l'équilibre : en cas d'atteinte vestibulaire, l'équilibre peut être maintenu en position debout, les yeux ouverts. À la fermeture des yeux, il apparaît de façon retardée une déviation axiale ; c'est le signe de Romberg labyrinthique. Les troubles peuvent aussi se manifester à la marche (démarche en étoile de Babinski-Weill).

Des épreuves vestibulaires instrumentales peuvent aider au diagnostic (excitation des canaux semi-circulaires soit par une stimulation calorique, soit par une rotation pendulaire ; électronystagmographie).

On distingue deux formes cliniques :

– le syndrome vestibulaire périphérique lié à une atteinte du récepteur labyrinthique ou du nerf vestibulaire. Le vertige est paroxystique, intense, rotatoire et s'accompagne de signes végétatifs ainsi que souvent de signes auditifs à type d'acouphènes. Le syndrome vestibulaire est dit harmonieux, le nystagmus est généralement horizontal avec une secousse lente du côté atteint et les déviations axiales et segmentaires se font aussi vers le côté atteint. Les épreuves instrumentales indiquent une hypo- ou une inexcitabilité ;

– le syndrome vestibulaire central traduit une lésion des noyaux vestibulaires ou des voies vestibulaires centrales. Il provoque plus souvent des sensations vertigineuses à type de déséquilibre qu'un vertige vrai. Les signes auditifs manquent mais d'autres signes neurologiques témoignent de l'atteinte associée d'autres structures neurologiques. Le syndrome vestibulaire est disharmonieux et multidirectionnel. On note une hyperexcitabilité labyrinthique surtout lors de la stimulation rotatoire.

Différentes étiologies peuvent être retenues. Il convient d'éliminer d'abord certaines causes physiologiques comme le mal des transports, le mal de l'espace chez les astronautes, le vertige des hauteurs, la stimulation vestibulaire exagérée, l'abus de substances telles que l'alcool, le tabac, le café qui perturbent transitoirement le système vestibulaire.

L'atteinte est fréquemment cochléo-vestibulaire, d'origine vasculaire (hémorragie labyrinthique, thrombose de l'artère auditive interne), traumatique (traumatisme crânien avec ou sans fracture du rocher), infectieuse (infections virales, complications ostéitiques ou cholestéatomateuses des otites chroniques), médicamenteuse (aminosides), tumorale (tumeur de l'angle pontocérébelleux).

Les névrites vestibulaires se manifestent par un syndrome vestibulaire aigu habituellement isolé. Une origine virale est fréquemment évoquée : oreillons, zona.

Les syndromes vestibulaires centraux se rencontrent dans la sclérose en plaques et les tumeurs de la fosse postérieure (IV^{e} ventricule et cervelet) en particulier le médulloblastome chez l'enfant.

D'autres causes sont possibles : migraine basilaire, abcès, encéphalite, pathologie dégénérative telle que l'ataxie de Friedreich, etc.

PATHOLOGIE DES NERFS MIXTES : IX, NERF GLOSSOPHARYNGIEN ; X, NERF VAGUE OU PNEUMOGASTRIQUE ; XI, NERF SPINAL [5, 6]

Pathologie du IX

Le IX, nerf glossopharyngien, a une triple fonction :

– une fonction motrice d'innervation de muscles ayant un rôle essentiel dans le temps pharyngien de la déglutition pour les solides ;

– une fonction sensitivo-sensorielle : sensibilité générale du tiers postérieur de la langue et du pharynx, sensibilité gustative du tiers postérieur de la langue en arrière du V lingual.

L'atteinte du nerf glossopharyngien se traduit par :

– des signes moteurs : dysphagie non douloureuse électivement aux solides compliquée de fausses routes. L'examen de l'arrière-gorge retrouve au repos un voile du palais abaissé du côté de la paralysie en raison de l'atteinte des deux piliers. Il convient de rechercher le signe du rideau de Vernet traduisant une paralysie des constricteurs supérieurs du pharynx. Le réflexe nauséeux est aboli du côté de la paralysie ;

– des signes sensitivo-sensoriels : névralgie du glossopharyngien provoquée par les mouvements de déglutition, abolition de la sensibilité générale du tiers postérieur de la langue avec abolition de la sensibilité gustative de cette même région.

Les paralysies du nerf glossopharyngien peuvent être d'origine bulbaire, en rapport avec une atteinte vasculaire, tumorale ou avec une fente syringomyélique.

Pathologie du X

Le X, nerf pneumogastrique ou nerf vague, est un nerf mixte à la fois moteur et sensitif, dont les fonctions végétatives sont particulièrement importantes.

Les fonctions motrices sont celles du « vagospinal » assurant l'innervation motrice du voile du palais et du larynx, il intervient dans la réalisation du troisième temps pharyngien de la déglutition.

Les fonctions végétatives sont très importantes car il innerve : les muscles de l'appareil cardiovasculaire, par lesquels il est cardiomodérateur et hypotenseur ; l'appareil trachéo-bronchopulmonaire en stimulant la constriction

bronchiolaire et la sécrétion des glandes bronchiques ; l'appareil digestif, en particulier les plexus de Meisner et Auerbach, en augmentant le péristaltisme gastro-intestinal et inhibant les sphincters digestifs. Il agit aussi sur certaines glandes endocrines comme la thyroïde, le pancréas endocrine et les surrénales.

Les paralysies du X associent des troubles moteurs, sensitifs et végétatifs.

Les signes moteurs sont dominés par la paralysie vélopalatine avec voix nasonnée, hypomotilité du voile du palais, paralysie pharyngée avec troubles de la déglutition, paralysie laryngée avec immobilité des cordes vocales et dysphonie.

Les signes sensitifs correspondent à une hypo- ou anesthésie vélo-pharyngolaryngée.

Pathologie du XI

Le XI ou nerf spinal est un nerf purement moteur assurant l'innervation du muscle sternocléidomastoïdien et du trapèze par sa branche externe. Par sa branche interne, le nerf spinal en association avec le nerf pneumogastrique assure l'innervation motrice du voile du palais, intervient dans la réalisation du troisième temps pharyngien de la déglutition, assure l'innervation motrice du larynx.

L'atteinte du nerf spinal se traduit par une paralysie du sternocléidomastoïdien (déficit des mouvements de rotation de la tête vers le côté sain avec atrophie ou disparition du relief caractéristique de ce muscle) et du trapèze (chute de l'épaule et de l'omoplate qui paraît déviée en dehors, déficit du haussement de l'épaule contre résistance).

L'atteinte de la branche interne étant indissociable de celle du X, la sémiologie comprend une paralysie vélopalatine, pharyngée, laryngée ainsi qu'une atteinte végétative avec tachycardie.

PATHOLOGIE DU XII, NERF GRAND HYPOGLOSSE [6]

Ce nerf assure l'innervation motrice de la langue. À ce titre il participe à la mastication, la déglutition et la phonation.

La paralysie unilatérale du XII va entraîner une déviation de la langue du côté sain au repos et une déviation du côté lésé lorsque la langue est projetée en avant. Progressivement survient une atrophie avec involution graisseuse de la langue du côté du nerf lésé. Le sujet ne peut creuser la langue en gouttière, il ne peut diriger la pointe de la langue du côté sain ni la diriger vers le voile du palais. On ne constate pas de trouble de la sensibilité tactile ou du goût, la sécrétion salivaire est normale.

La paralysie bilatérale du XII est à l'origine d'une gêne fonctionnelle importante avec abolition complète de la motilité de la langue, atteinte de la mastication, de la déglutition et de la phonation.

Les principales étiologies des paralysies du XII restent tumorales, vasculaires et infectieuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aiba T, Inoue Y, Matsumoto K et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of congenital anosmia. Acta Otolaryngol, 2004, *554 (Suppl)* : 50-54.
2. Bruce B, Biousse V, Newman N. Third nerve palsies. Semin Neurol, 2007, *27* : 257-268.
3. Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C et al. Olfactory evaluation in children : application to the CHARGE syndrome. Pediatrics, 2005, *116* : e81-e88.
4. De Laage de Meux P. Ophtalmologie pédiatrique. Paris, Masson, 2003, 441 pages.
5. De Recondo J. Séméiologie du système nerveux, du symptôme au diagnostic. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1997.
6. Doyon D, Marsot-Dupuch K, Francke JP et al. Les nerfs crâniens, 2e éd. Paris, Masson, 2006, 257 pages.
7. Godeau P, Herson S, Piette JC. Traité de médecine, 4e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004.
8. Holmes J, Mutyala S, Maus T et al. Pediatric third, fourth, and sixth nerve palsies : a population-based study. Am J Ophthalmol, 1999, *127* : 388-392.
9. McNeill E, Ramakrishnan Y, Carrie S. Diagnosis and management of olfactory disorders : survey of UK-based consultants and literature review. J Laryngol Otol, 2007, *121* : 713-720.
10. Nasreddin D, Hietschold V, Vogl T et al. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. Am J Neuroriadiol, 2002, *23* : 157-163.
11. Ng Y, Lyons C. Oculomotor nerve palsy in childhood. Can J Ophtalmol, 2005, *40* : 645-653.
12. Rucker J. Oculomotor disorders. Semin Neurol, 2007, *27* : 244-256.

PARALYSIE DE LA VII^{E} PAIRE OU PARALYSIE « A FRIGORE »

Il s'agit de l'atteinte la plus communément observée dans le groupe des neuropathies isolées [2].

Le début de la symptomatologie est en règle brutal, marqué par la survenue de douleurs au niveau de l'oreille puis d'une paralysie faciale de type périphérique touchant le territoire du facial inférieur et supérieur.

Le problème principal est celui du diagnostic étiologique : le caractère a frigore ne pourra être retenu qu'après élimination de toute autre cause, en particulier une maladie de Lyme, un foyer infectieux local (otite avec ou sans mastoïdite), des vésicules herpétiques au niveau du conduit auditif externe (syndrome de Ramsay-Hunt).

Le traitement corticoïde sans agent antiviral (aciclovir) débuté précocement favorise la récupération de cette paralysie en 3 à 7 mois [4]. Ce traitement fait appel à la prednisone pour une durée brève d'une dizaine de jours [4].

Une modalité évolutive particulière est la survenue de récidives, rarement multiples, dans 5 à 10 p. 100 des cas [1]. Elles apparaissent après un intervalle libre variable d'un sujet à l'autre et chez le même patient, intervalle allant de quelques semaines à plusieurs années. Ces paralysies peuvent affecter le même côté, le côté opposé, voire se bilatéraliser à l'occasion d'un nouvel épisode. Elles posent des problèmes identiques aux paralysies faciales dites a frigore, que ce soit sur le plan physiopathologique, étiologique ou thérapeutique.

Au sein de ce groupe il existe une entité particulière, le syndrome de Melkersson-Rosenthal [3]. Ce

syndrome est caractérisé par la survenue à répétition d'épisodes de paralysie faciale de type périphérique et/ou d'œdème non douloureux de l'hémiface, chez des patients souvent d'origine méditerranéenne et ayant des modifications morphologiques de la langue (langue plicaturée de type scrotal). La physiopathologie de ce syndrome est peu claire, le traitement n'est pas codifié et l'évolution se fait vers l'apparition de séquelles permanentes au fur et à mesure de la répétition des épisodes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Driguet MN. Paralysies faciales récidivantes, alternantes et bilatérales chez l'enfant. Thèse Med, Paris, 1980.
2. Karusic SK, Beard MB, Wiederholt WC et al. Incidence, clinic features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota 1968-1982. Ann Neurol, 1986, *20* : 622-627.
3. Roseman B, Mulvihill JJ. Melkerson-Rosenthal syndrome in a 7 year-old girl. Pediatrics, 1978, *61* : 490.
4. Sullivan FM, Swan LRC, Donnan PT et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. New Engl J Med, 2007, *357* : 1598-1607.

27

PATHOLOGIE TRAUMATIQUE

TRAUMATISMES CRÂNIENS CHEZ L'ENFANT

G. LENA, A. PAZ-PAREDES et D. SCAVARDA

Dans les pays développés, la pathologie traumatique représente la première cause d'hospitalisation à l'âge pédiatrique et parmi ces traumatismes un tiers sont des traumatismes crâniens [12]. Ils constituent la plus importante cause de mortalité chez l'enfant [6]. Les accidents domestiques et de la voie publique sont les deux étiologies les plus fréquemment rencontrées.

Sur le plan anatomophysiologique, le crâne et le cerveau de l'enfant, en particulier du nourrisson, se distinguent de ces structures chez l'adulte par :

– une plus grande plasticité cérébrale liée à la faible myélinisation de l'encéphale et une consistance plus liquidienne du cerveau (90 p. 100 d'eau dans la substance blanche du nouveau-né et seulement 75 p. 100 chez l'adulte) ;

– des espaces arachnoïdiens beaucoup plus larges qui permettent une meilleure absorption de l'ébranlement cérébral lors d'un choc traumatique ;

– des hématomes intracrâniens et du cuir chevelu sans lésions osseuses beaucoup plus fréquents que chez l'adulte du fait d'une vascularisation plus importante ;

– un développement et une croissance cérébrale qui permettent une meilleure récupération et une mortalité moins importante que chez l'adulte pour les formes graves de traumatismes cranio-encéphaliques et en même temps l'exposent à des lésions irréversibles car le cerveau est plus sensible aux phénomènes anoxo-ischémiques [26].

FRÉQUENCE

On estime que de 20 à 40 p. 100 des traumatismes crâniens concernent les enfants [38], alors que la fréquence des formes graves est estimée à environ 7 à 10 p. 100 des traumatisés crâniens dans les séries pédiatriques [6].

ÂGE ET SEXE

La distribution par tranches d'âge donne 20 à 25 p. 100 de nourrissons, dans notre expérience cela correspond à un peu plus de 30 p. 100 des cas. Les garçons sont prédominants avec un ratio de 2-3:1 sur les filles. Cela est aussi vrai pour les nourrissons [16].

ÉTIOLOGIE

Les causes de traumatismes crâniens chez l'enfant varient en fonction de l'âge : chute des bras d'un adulte, d'une table à langer ou d'une chaise haute pour le tout-petit ; plus tard, chute d'une hauteur importante (balcon) ; enfin, à tous les âges, accidents de la voie publique, que l'enfant soit piéton, à bicyclette ou passager d'un véhicule. Sans défense face aux adultes, il peut être victime de violences (coups répétés, en particulier sur la tête, secouements violents, blessures diverses). Dans la plupart des séries, les chutes et les accidents de la voie publique représentent plus de 80 p. 100 des cas. Les chutes prédominent chez le petit enfant et les accidents de la voie publique chez les écoliers et les adolescents [12, 16].

La maltraitance représente une étiologie particulière des traumatismes crâniens de l'enfant, surtout du nour-

risson et du petit enfant. Classiquement, la fréquence est estimée entre 1 et 2 p. 100, mais elle est vraisemblablement sous-estimée dans les pays développés. Le contexte clinique est généralement évocateur, associant des lésions intracrâniennes (hématome sous-dural) et des hémorragies rétiniennes, sans histoire ou notion de traumatisme évident, avec généralement des signes de négligence envers l'enfant : mauvaise hygiène ou état nutritionnel, présence de lésions cutanées et de fractures d'âges différents [46].

Les traumatismes obstétricaux représentent environ de 4 à 6 p. 100 des cas [37]. Une extraction fœtale difficile lors de la délivrance peut blesser la tête de l'enfant au moment du passage dans le canal vaginal. L'appui sur le promontoire ou l'utilisation de manœuvres externes ou de forceps, spatules ou ventouses permettant l'extraction, sont les causes habituelles de ces traumatismes.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

On classe les traumatismes crâniens en légers et mineurs ou en formes graves.

Traumatismes crâniens légers et mineurs

Dans les services d'urgence pédiatrique, les traumatismes crâniens légers et mineurs représentent une des causes de consultation les plus fréquentes [38].

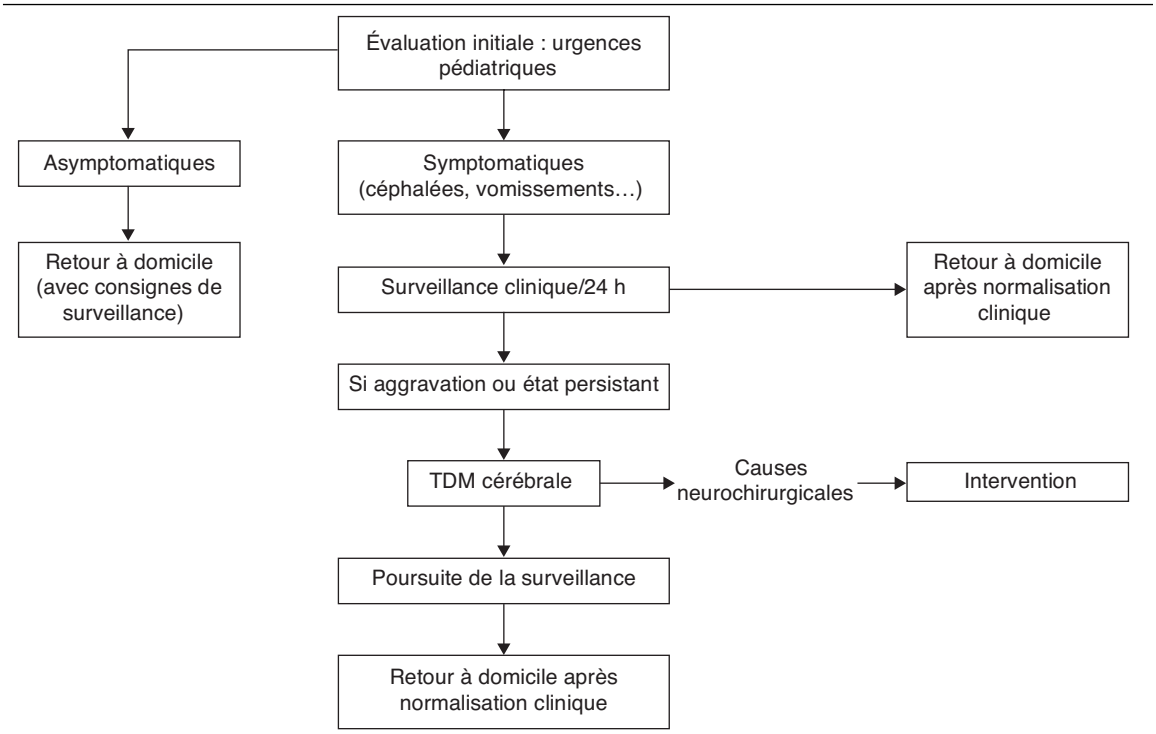
Plusieurs éléments permettent d'appréhender la gravité potentielle du traumatisme de ces enfants : notion de faible intensité cinétique dans la genèse du traumatisme (chute de sa hauteur, glissade, etc.), existence d'une perte de connaissance brève, à peu près présente dans 11 à 64 p. 100 des cas [12], mais de récupération rapide, qui peut être suivie d'un état d'obnubilation, de somnolence ou, plus rarement, d'agitation psychomotrice [25]. Les vomissements sont fréquents surtout chez le nourrisson, jusqu'à 85 p. 100 des cas dans certaines séries [12, 44], mais ce signe clinique n'a pas de signification péjorative. La présence de signes de focalisation comme un déficit moteur est très rare, retrouvé dans 3 à 5 p. 100 des cas, tout comme les convulsions, retrouvées dans moins de 5 p. 100 des cas selon les séries [12, 25]. Ces signes, de régression spontanée et rapide n'ont pas de signification pronostique.

Les examens neurologique et somatique sont le plus souvent normaux ainsi que les constantes vitales. Les critères d'hospitalisation pour surveillance et dépistage des complications (hémorragies intracrâniennes) sont définis dans le tableau 27-I.

Devant la présence de signes évocateurs d'une hypertension intracrânienne (HTIC) et/ou l'existence de signes neurologiques, il est nécessaire de réaliser une tomodensitométrie crânienne. La reconstruction osseuse en 3D permettra de voir d'éventuelles lésions osseuses sans que des radiographies du crâne soient nécessaires [3].

La quasi-totalité des enfants seront surveillés au maximum 24 heures en hospitalisation. Le retour au domicile est la règle habituelle, sans aucune conséquence ultérieure.

TABLEAU 27-I. – Prise en charge de traumatismes crâniens mineurs (G : 13-15) et légers (G : 9-12).



Traumatismes crâniens graves

Les critères qui définissent la gravité d'un traumatisé crânien tiennent compte de plusieurs facteurs : la violence du traumatisme, l'état de conscience, la présence de signes neurologiques, l'existence de lésions encéphaliques, des lésions associées et la présence de signes de détresse vitale et/ou neurologique [4, 21].

Les critères établis comme paramètres de gravité se basent fondamentalement sur l'évaluation initiale par l'échelle de Glasgow qui analyse l'ouverture des yeux, la réponse verbale et la réponse motrice. Ce score sera adapté pour le nourrisson et le petit enfant [39]. Une échelle égale ou inférieure à 8 définit le traumatisé crânien grave.

Après le conditionnement et la stabilisation des fonctions vitales, l'enfant doit être dirigé vers le centre hospitalier de référence en polytraumatologie pédiatrique le plus proche pour bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire associant neurochirurgiens, réanimateurs, radiologues, chirurgiens viscéraux et traumatologues.

La réalisation urgente d'un scanner cérébral et d'un body-scanner à la recherche de lésions associées (rachidiennes, abdominales, thoraciques, etc.) permettra d'établir le premier bilan lésionnel et de déceler une éventuelle complication neurochirurgicale urgente (hématome extradural, sous-dural, contusion parenchymateuse, embarrure). Il devra être re-contrôler dans les 24 heures ou plus tôt en cas d'aggravation pour dépister une complication chirurgicale retardée ou certaines lésions non chirurgicales d'apparition secondaire, témoin d'un traumatisme sévère (Figure 27-1) :

– « gonflement cérébral » dû à une hyperhémie précédent l'œdème chez le nourrisson et le petit enfant, d'évolution favorable dans 80 p. 100 des cas [6] ;

– hémorragie méningée et/ou ventriculaire ;

– lésions axonales diffuses qui se caractérisent par la présence de pétéchies sanguines dans la substance blanche et parfois dans le tronc cérébral, augurant d'un mauvais pronostic fonctionnel et/ou vital ;

– foyer de contusions hémorragiques et hématomes intraparenchymateux, rares chez l'enfant ;

– hydrocéphalie.

Ces différentes lésions peuvent s'associer.

L'IRM cérébrale, rarement pratiquée en phase aiguë, donne des détails plus anatomiques et avec plus de sensibilité pour les atteintes du tronc cérébral. Elle sera fondamentale lors de l'évaluation des séquelles. L'IRM médullaire sera indispensable lorsqu'il y a une suspicion de lésion médullaire et/ou rachidienne associée.

Le « timing » des traitements nécessaires et le type de prise en charge thérapeutique – intervention neurochirurgicale, monitorage de la pression intracrânienne (PIC), arrêt ou poursuite de la sédation, autres interventions chirurgicales en fonction des lésions associées – seront établis à partir du diagnostic lésionnel. L'existence de lésions parenchymateuses non chirurgicales et/ou d'un œdème cérébral justifie une sédation prolongée sous monitorage de la PIC par capteur intraparenchymateux ou, mieux, intraventriculaire, qui permet de lutter contre les poussées d'HTIC par soustraction de LCS. Des contrôles réguliers par TDM cérébrale et Doppler transcrânien seront nécessaires tout en maintenant une pression de perfusion cérébrale (PPC) supérieure ou égale à 70 mmHg.

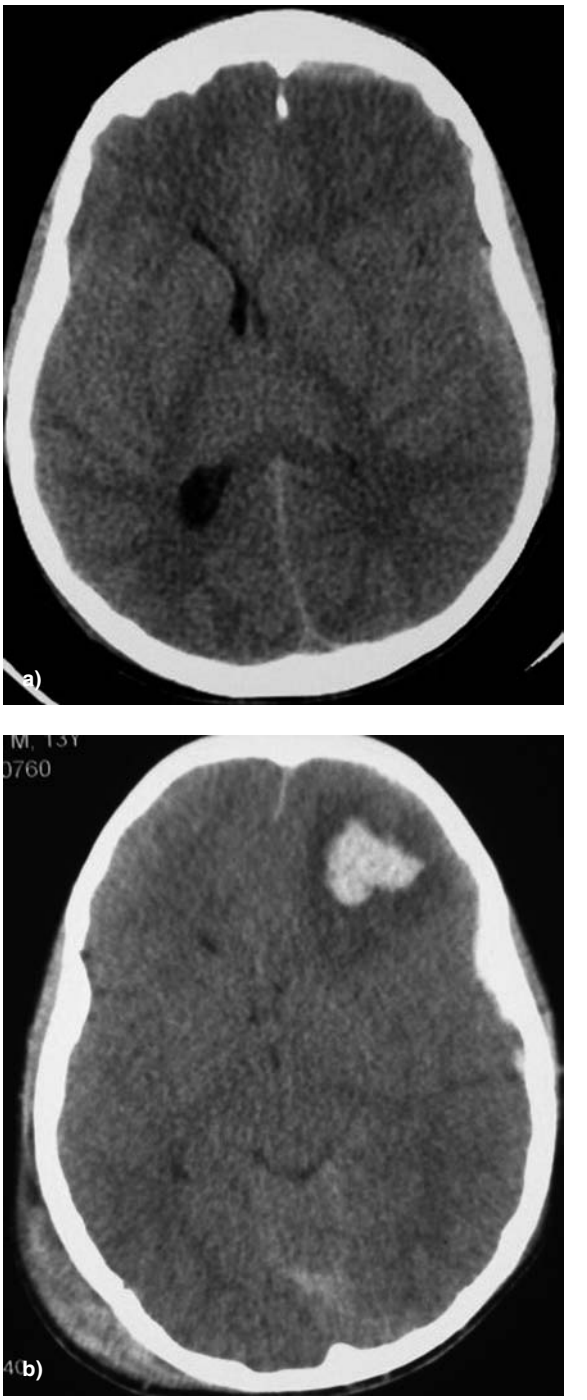
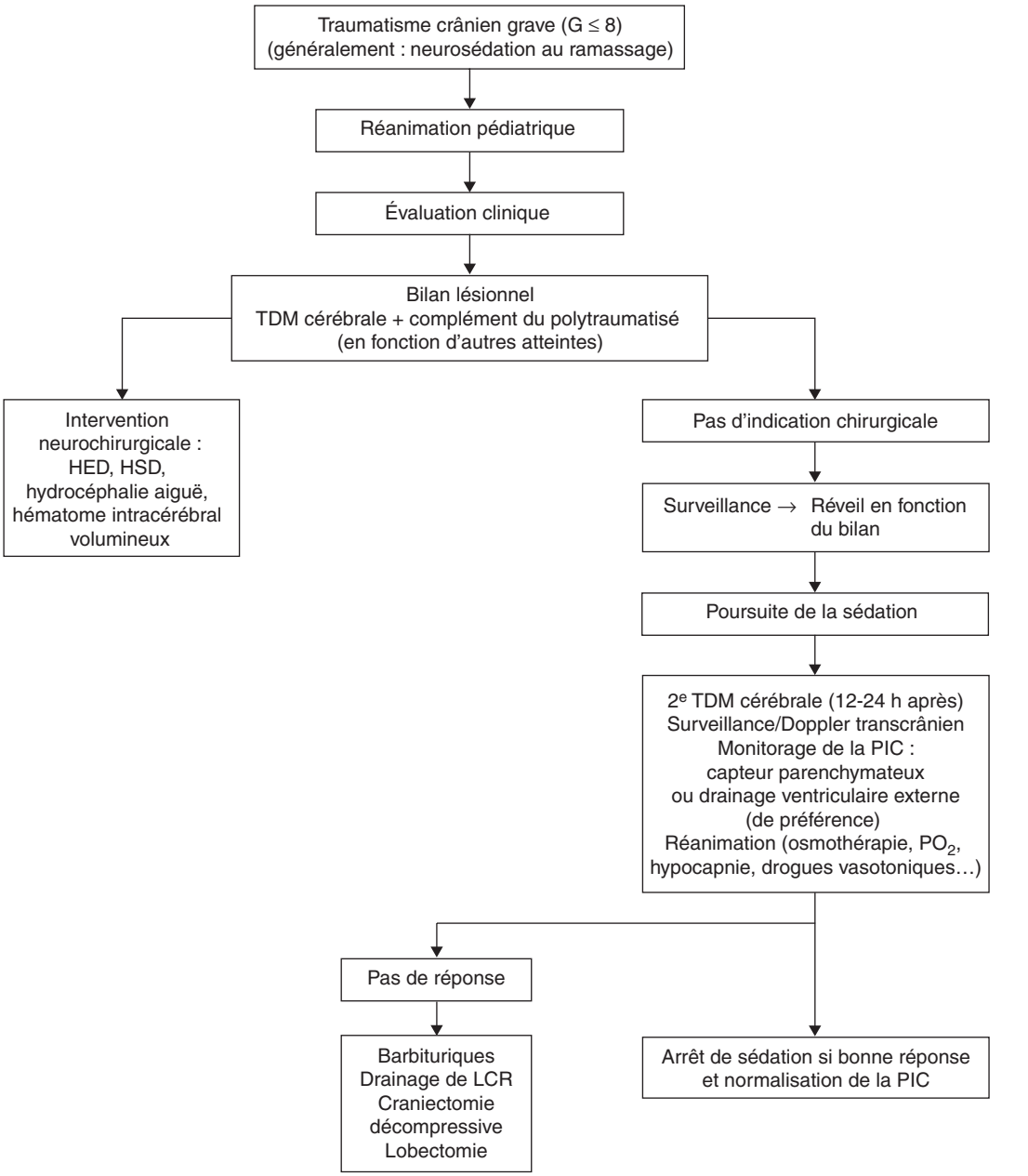


FIGURE 27-1. – Traumatisme crânien sévère. **a)** TDM initiale : contusion frontale gauche avec effet de masse. **b)** TDM 18 heures après : contusion hémorragique frontale gauche.

Les critères de la gestion médicale de la prise en charge thérapeutique des traumatismes crâniens graves sont définis dans le tableau 27-II.

TABLEAU 27-II. – Prise en charge de traumatismes crâniens graves.



LÉSIONS RENCONTRÉES

Hématomes du scalp

On peut observer trois types d'hématomes au niveau du cuir chevelu [12], se rencontrant surtout chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant en bas âge :

– les *hématomes sous-cutanés*, les plus fréquents, sont localisés entre la peau et la galéa ;

– Les *hématomes sous-galéaux* difficiles à distinguer des précédents sont situés entre la galéa et le périoste ;

– les *céphalhématomes* ou *hématomes sous-périostés* du nouveau-né, généralement localisés sur les régions pariétales, ne franchissant pas les sutures crâniennes du fait de l'attachement du périoste à celles-ci. Ils sont retrouvés chez 0,5 à 2 p. 100 des nouveau-nés, en général issus de mères primipares. Environ 10 p. 100 de ces hématomes vont se calcifier et parmi ceux-ci 10 p. 100 peuvent entraîner une déformation importante de la voûte crânienne justifiant une intervention visant à réséquer la coque pour corriger la déformation.

Chez le petit nourrisson, un hématome sous-cutané du cuir chevelu, en fonction de son étendu, peut être responsable d'une anémie.

Plaies du cuir chevelu

Très vascularisé, le cuir chevelu peut être le siège de plaies plus ou moins étendues qui nécessitent un parage et des sutures hémostatiques en urgence pour éviter des pertes sanguines pouvant mettre en jeu la vie de l'enfant. Une plaie du cuir chevelu peut aussi être associée à des lésions sous-jacentes qui peuvent passer inaperçues à la phase aiguë (plaie craniocérébrale, embarrure) et entraîner ainsi des complications septiques graves (méningite, abcès, empyème).

Fractures du crâne

Dans la littérature, leur fréquence varie de 25 à 41 p. 100 des cas suivant les séries. Nous les avons retrouvés dans 25 p. 100 des cas chez les enfants et dans 40 p. 100 des cas chez les nourrissons hospitalisés. Elles sont plus fréquemment en rapport avec des chutes (75 à 85 p. 100) qu'avec les accidents de la voie publique (5 à 15 p. 100). Elles sont retrouvées chez 3,5 p. 100 des enfants maltraités [12, 13, 16].

On peut distinguer quatre types de fractures.

Fractures linéaires

Ce sont les plus fréquentes, touchant surtout la convexité pariétale et moins fréquemment les os frontaux et occipitaux. Les fractures-disjonction des sutures sont l'équivalent des fractures linéaires. Elles peuvent être très larges chez les nourrissons et les petits enfants, elles devront être re-contrôlées par radiographie ou scanner 3 à 4 semaines après la sortie pour ne pas passer à côté d'une fracture évolutive qui nécessiterait une prise en charge chirurgicale.

Embarrures

Elles représentent, dans notre expérience, les lésions traumatiques les plus fréquemment opérées, correspondant à 40 p. 100 des enfants opérés au décours d'un traumatisme crânien dans les six dernières années. On les retrouve à tout âge avec un pic de fréquence correspondant à la tranche 4-8 ans. Elles peuvent être exceptionnellement observées in utero et diagnostiquées lors d'une échographie fœtale ; elles sont dues à un appui de la tête contre le promontoire [37]. Chez le nouveau-né, elles sont en général de siège pariétal, quelquefois bilatérales et en rapport avec l'utilisation de forceps (Figure 27-2) ou de spatules lors d'accouchements difficiles. Par ordre de fréquence décroissante, selon la littérature, elles touchent respectivement les régions pariétale, frontale et occipitale.

On distingue trois types d'embarrures :

– *l'embarrure « en balle de ping-pong »* retrouvée essentiellement chez le nouveau-né et le petit nourrisson, où il n'y a pas de solution de continuité osseuse. Le plus souvent elles sont visibles à l'œil nu. Elles peuvent parfois se réduire spontanément ;

– *l'embarrure vraie*, avec enfoncement de tous les plans osseux, pouvant entraîner des lésions sous-jacentes durales et cérébrales ;

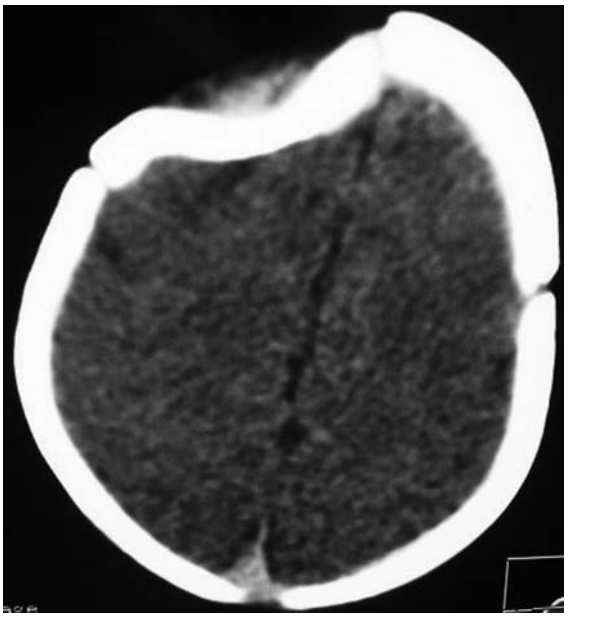


FIGURE 27-2. – Traumatisme obstétrical : embarrure frontale droite après application de forceps.

– *« l'enfoncement à plat »*, où un fragment de la voûte crânienne est détaché et déplacé, pouvant entraîner une déchirure durale et une plaie cérébrale dans 30 à 40 p. 100 des cas [12, 13].

Bien que la plupart du temps elles soient bien tolérées, elles peuvent dans certaines localisations par compression des sinus veineux ou de la région centrale entraîner des troubles neurologiques ; elles peuvent également être associées à des lésions compressives (hématome extradural) et dans tous ces cas justifier une intervention en urgence. L'indication de réduction chirurgicale des embarrures est le plus souvent justifiée car la compression cérébrale qu'elles peuvent entraîner augmente le risque d'épilepsie. Ainsi, nous n'en avons observé que 1,2 p. 100 dans notre série, alors que cette fréquence peut atteindre 20 p. 100 dans la littérature [27].

Fractures ouvertes de la convexité et de la base du crâne

Elles sont beaucoup plus rares chez l'enfant. Le risque est surtout d'ordre sceptique. Pour les fractures de la base, compliquées d'une rhinorrhée ou d'une otorrhée, l'indication chirurgicale est réservée aux gros fracas de l'étage antérieur qui compliquent moins de 1 p. 100 des traumatismes crâniens de l'enfant [8] ou aux rhinorrhées persistantes ou récidivantes. L'intervention chirurgicale consistera à réaliser une reconstruction de la base du crâne et une plastie étanche de dure-mère. Les otorrhées se tarissent dans la plupart des cas spontanément. Le drainage lombaire externe temporaire peut être un adjuvant de la chirurgie ou le seul traitement dans certains cas car il facilite la cicatrisation de la brèche méningée en diminuant la pression intracrânienne. Il est bien établi qu'une vaccination préventive contre le pneumocoque est nécessaire dans tous les cas de liquorrhée.

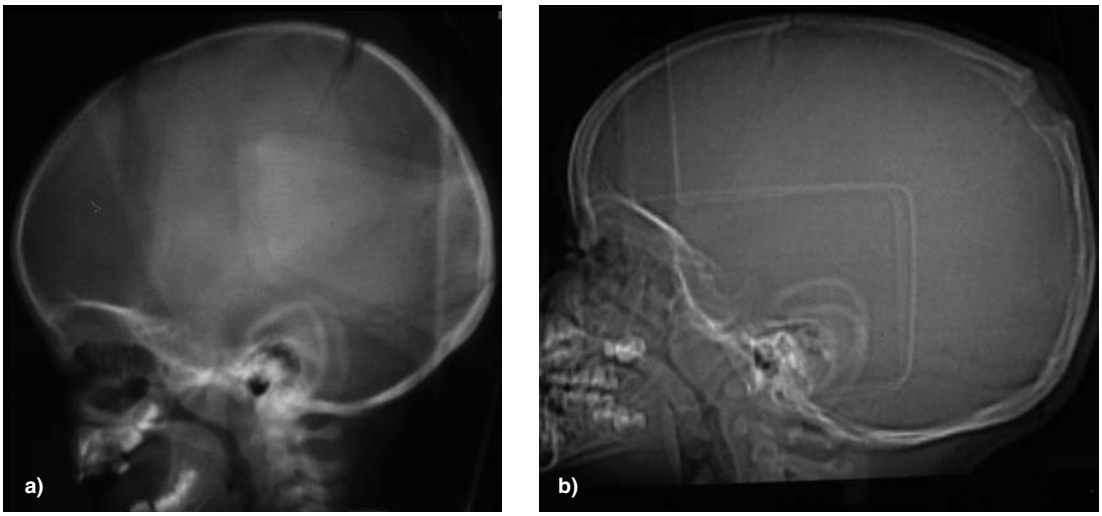


FIGURE 27-3. – Fracture évolutive. **a)** Fracture pariétale au moment du traumatisme. **b)** Écartement de la fracture un an après le traumatisme.

Fractures évolutives (Figure 27-3)

Elles s'observent essentiellement chez le nourrisson et le petit enfant. On les retrouve dans 1 à 16 p. 100 des cas chez l'enfant en bas âge dans les séries de la littérature [12, 13]. La physiopathologie de ces lésions obéit à plusieurs conditions : une fracture du crâne associée à une déchirure durale et à une plaie corticale. La fracture va progressivement s'élargir du fait d'un phénomène de gliose cicatricielle, avec la formation d'un kyste leptoméningé qui en augmentant de volume va s'insinuer entre les berges osseuses, empêchant la cicatrisation de l'os. Si la lésion n'est pas traitée, une cavité porencéphalique associée à une dilatation ventriculaire homolatérale va progressivement se former. En fonction de la localisation, le risque de séquelles neurologiques et d'épilepsie est plus ou moins important. Le traitement chirurgical consistera à réséquer la gliose, à réaliser une plastie durale et à combler le défect osseux. Dans un pourcentage non négligeable de cas l'installation d'une hydrocéphalie secondaire justifiera une dérivation du LCS.

Collections hémorragiques intracrâniennes

Hématome extra-dural (HED)

Complication rare chez l'enfant, il concerne dans notre expérience 16 p. 100 des enfants opérés à la suite d'un traumatisme crânien. Dans la littérature, sa fréquence est estimée entre 1 et 4 p. 100 des cas dans différentes séries [12, 15, 25, 33]. Si, le plus souvent, le saignement est lié à une déchirure de l'artère méningée ou d'une de ses branches, il peut également provenir d'une plaie d'un sinus veineux ou d'une fracture osseuse. La tranche d'âge la plus concernée correspond aux grands enfants et moins de 20 p. 100 sont des nourrissons.

Cliniquement, il existe en général un intervalle libre correspondant à la période où l'hémorragie est bien supportée, mais en quelques heures les signes d'HTIC vont apparaître associés dans 20 à 60 p. 100 des cas à un déficit moteur [14, 34]. En l'absence de décompression chirurgicale urgente l'évolution vers l'engagement temporal et axial est inexorable, avec apparition de troubles végétatifs et de signes de décérébration qui assombrissent le pronostic vital et fonctionnel. Chez le nourrisson et le petit enfant, l'anémie représente un signe clinique et biologique très fréquent, nous l'avons retrouvé dans 47,5 p. 100 des cas [30, 33].

Le diagnostic est affirmé par la TDM cérébrale, qui montre une image spontanément hyperdense, sur la convexité intracrânienne avec l'image évocatrice d'une « lentille biconvexe », exerçant un effet de masse sur les structures cérébrales sous-jacentes. La localisation la plus fréquente est la région temporo-pariétale (Figure 27-4) et dans 5 à 10 p. 100 des cas il se développe dans la fosse postérieure (5-10 p. 100) [14, 15].

Une évacuation chirurgicale en urgence est nécessaire dans la plupart des cas [12, 14, 15]. L'intervention consiste en une craniotomie pour évacuer l'hématome, puis la réalisation de l'hémostase du foyer hémorragique qui est le plus souvent l'artère méningée ou l'une de ses branches. Traité précocement, sans signes cliniques de détérioration raustro-caudal, le résultat est excellent. Cependant un retard de diagnostic et/ou un retard de la prise en charge neurochirurgicale sont les facteurs déterminants de la morbi-mortalité, variant de 9 à 18 p. 100 dans la littérature [14, 30].

Les hématomes de petit volume, bien tolérés et asymptomatiques, peuvent bénéficier d'une abstention chirurgicale, mais justifient une surveillance clinique et TDM pendant quelques jours [36].

Hématome sous-dural (HSD)

Il représente la cause la plus fréquente d'hémorragie intracrânienne chez l'enfant, particulièrement en bas âge. Dans notre expérience, 26 p. 100 des actes chirurgicaux en relation avec un traumatisme crânien sont liés à un



FIGURE 27-4. – Hématome extra-dural temporo-pariétal gauche.

HSD. La localisation de l'HSD est généralement supra-tentorielle, prédominant au niveau de la convexité fronto-pariétale et en inter-hémisphérique. Cette localisation supra-tentorielle est retrouvée dans 90 à 95 p. 100 des cas. Les HSD développés dans la fosse postérieure s'observent particulièrement chez le nouveau-né dans les suites d'un traumatisme obstétrical [42]. Le mécanisme physiopathologique le plus habituel est la rupture des veines ponts corticales qui se drainent dans le sinus longitudinal supérieur. Ces ruptures veineuses peuvent provoquer des zones d'infarcissement cortico-sous-corticales, responsables de séquelles neurologiques. Beaucoup plus rarement, il peut s'agir du saignement à partir de petites artères corticales au sein d'un foyer de contusion, ou du saignement d'un sinus veineux, voire de la dure-mère. La forme classique avec une évolution aiguë généralement retrouvée chez les traumatisés graves et qui, du point de vue lésionnel, associe un HSD aigu à une contusion cérébrale est rare chez l'enfant.

Chez les nouveau-nés un traumatisme obstétrical est la cause habituelle. Les signes cliniques de dégradation neurologique et générale vont apparaître en quelques heures et se caractérisent par des troubles respiratoires, des crises épileptiques, une pâleur en rapport avec anémie sévère. Le diagnostic est fait par échographie trans-fontanellaire (ETF) ou scanner et/ou IRM. L'évacuation de l'hématome se fait par ponction sous-durale, dérivation sous-duro-péritonéale et exceptionnellement par craniotomie lorsque l'hématome est caillouté.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le mécanisme habituel associe « accélération-décélération ». Dans notre expérience, cette tranche d'âge représente 88 p. 100 des HSD opérés. Cette tendance correspond aux données de la littérature [23, 24, 28]. Le tableau clinique est généralement progressif et se caractérise par des modifications du comportement, une irritabilité, des vomissements, une macrocranie progressive, une tension de la fontanelle antérieure et un élargissement des sutures. Le fond d'œil (FO) est généralement normal ou objective une pâleur papillaire. Des convulsions et une anémie sont observées dans 50 à 70 p. 100 des cas [12]. L'association de l'HSD à une hydrocéphalie externe (Figure 27-5) est fréquemment retrouvée. Le diagnostic repose sur l'ETF, le scanner et/ou l'IRM.

Sur le plan étiologique, les traumatismes non accidentels représentent une cause en constante augmentation dans les pays développés. Actuellement l'incidence des enfants maltraités est estimée à 12,8/100 000 par an dans la première année de vie, elle passe à 21 à 40,5/100 000 par an ensuite [23, 24, 43]. La première publication décrivant la sévérité des traumatismes crâniens non accidentels chez l'enfant est attribuée à Tardieu en 1860 [5], qui présente une série de 18 enfants décédés parmi 36 enfants victimes de maltraitance. En 1972, Caffey [7] cité par Duhaime [18] décrit le « *syndrome de l'enfant secoué* » qui associe un HSD et des hémorragies rétiniennes avec une histoire traumatique non avouée ou incohérente. Les hémorragies rétiniennes sont retrouvées dans 65 à 90 p. 100 des cas [19]. À ces lésions peuvent s'associer des lésions orthopédiques d'âge différent. Dans un tel contexte, une enquête sociale et un signalement auprès du procureur de la république sont une obligation médicale.

Le mécanisme physiopathologique de l'HSD et des hémorragies rétiniennes est celui de l'« accélération-décélération » due aux secousses qui peuvent provoquer de



FIGURE 27-5. – Hématome sous-dural bilatéral associé à une hydrocéphalie externe.

façon concomitante un arrachement des veines ponts, des lésions corticales et de la substance blanche ainsi que des foyers d'arrachements rétiniens [23, 46]. Sur le plan clinique, deux tableaux peuvent s'observer : dans les formes sévères, des crises convulsives rapidement suivies d'un état de mal sont habituellement révélatrices, les résultats de la TDM (Figure 27-6) et/ou de l'IRM cérébrale et l'examen du FO corroborés à une histoire traumatique incohérente permettent une suspicion étiologique et imposent de faire un signalement en justice. La mortalité dans ces formes est très importante, variant de 78 à 86 p. 100 dans des séries récentes [9, 24, 28]. Plus souvent le tableau est subaigu ou chronique, mais la présence d'hémorragies au FO sans histoire clinique claire justifie également un signalement [18, 45].

Chez le grand enfant, les manifestations cliniques sont comparables à celles de l'adulte. Les formes aiguës sont le plus souvent secondaires à un traumatisme violent, en général patients comateux en détresse vitale et neurologique avec sur l'imagerie des hématomes fréquemment associés à des lésions cérébrales (contusion hémorragique). Pour les formes subaiguës ou chroniques, le tableau clinique est généralement celui d'une HTIC d'installation rapidement progressive. Nous avons noté dans notre expérience une association fréquente de ces HSD avec des kystes arachnoïdiens temporo-sylviens [31].

Le traitement de l'HSD est dans la plupart des cas chirurgical. La ponction trans-fontanellaire peut être nécessaire en urgence pour décomprimer le cerveau en cas de menace vitale, elle n'a pas sa place seule comme méthode de traitement des HSD. Le drainage de l'HSD par la pose d'une dérivation sous-duro-péritonéale sans valve est le traitement le plus habituel chez l'enfant. La vidange de l'hématome par craniotomie est exceptionnellement nécessaire, elle n'est justifiée qu'en cas d'hématome cailloté. Le drainage interne va, d'une part, décomprimer progressivement le cerveau et rompre le cercle vicieux qui, par des phénomènes osmotiques et biochimiques, entraîne l'augmentation de l'HSD. Ce drainage interne est retiré quand le contrôle à la TDM cérébrale montre la disparition de l'HSD, le plus souvent 2 à 3 mois après l'implantation. La dérivation externe temporaire garde sa place pour les hématomes volumineux en partie caillotés.

Le pronostic concernant la morbidité et la mortalité dépendra essentiellement de la présence ou non de lésions cérébrales associées.

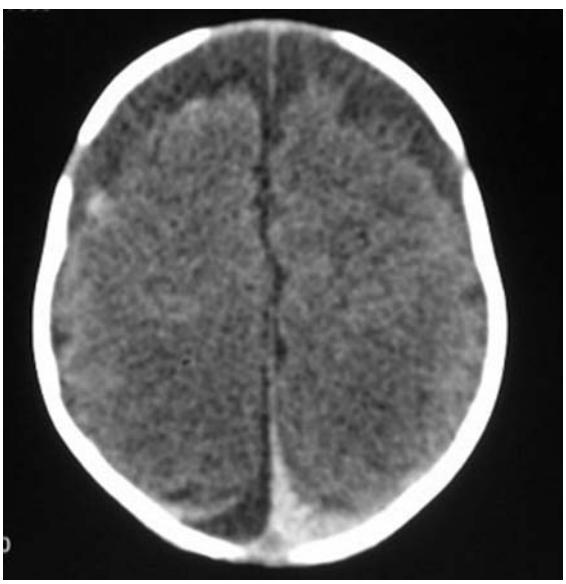


FIGURE 27-6. – Hématome sous-dural aigu (enfant secoué).

MORTALITÉ

Les décès secondaires aux traumatismes crâniens sont beaucoup moins fréquents que chez l'adulte [20, 22, 29] mais les traumatismes crâniens graves demeurent la principale cause de mortalité infantile. Cependant, la mortalité des traumatisés crâniens sévères est en rapport direct avec le score de Glasgow initial, variant de 20 à 40 p. 100 chez les enfants ayant un Glasgow inférieur à 5 [17, 20, 21, 22]. La mortalité est également d'autant plus élevée que l'enfant est plus jeune [26] et que se développe un œdème cérébral incontrôlable [11, 20].

SÉQUELLES

La morbidité des traumatismes crâniens graves dépend de plusieurs facteurs : l'âge de l'enfant (d'autant plus sévère que l'enfant est plus jeune), le score de Glasgow initial, la durée du coma et surtout la sévérité des lésions initiales et plus particulièrement celles touchant le tronc cérébral, la substance blanche et les noyaux gris, la présence des lésions associées [6, 11, 17, 21, 40]. Les états végétatifs persistants sont exceptionnels chez l'enfant [11] cependant le retard psychomoteur, l'infirmité motrice cérébrale et le déficit des fonctions cognitives sont retrouvés chez l'enfant ayant subi des traumatismes crâniens graves, avec un coma prolongé, un Glasgow initial inférieur à 7 et un œdème cérébral prolongé ou la présence de lésions axonales diffuses [11, 21, 29, 47].

Séquelles neurologiques

Du fait de la rareté des lésions hémisphériques chez l'enfant par rapport à l'adulte, il y a très peu de séquelles motrices et phasiques. En revanche la fréquence de lésions profondes touchant le tronc cérébral et les noyaux gris explique la prédominance de troubles cérébelleux, de troubles de la motricité oculaire et de mouvements anormaux, dystoniques et athétosiques très invalidants [6].

Séquelles neuropsychologiques

Elles sont présentes de façon constante après un coma prolongé et sont associées aux séquelles neurologiques, mais peuvent-être isolées. Elles se caractérisent par des troubles de l'orientation, une agitation psychomotrice, des troubles mnésiques et confusionnels. Ultérieurement elles vont perturber les fonctions cognitives, se caractérisant

par des troubles de la mémoire, une régression psychointellectuelle, des troubles de l'attention et de la concentration qui vont fortement perturber le rendement scolaire de l'enfant. Fréquemment se surajoutent des troubles du comportement caractérisés par une agressivité, une irritabilité et une labilité de l'humeur qui affectent surtout les grands enfants, entraînant des perturbations dans la vie familiale et sociale. Une prise en charge pluridisciplinaire au long cours sera nécessaire, elle associera kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, psychologue et psychiatre [32].

Épilepsie post-traumatique

Moins fréquente que chez l'adulte, on estime que de 1 à 5 p. 100 des enfants victimes d'un traumatisme crânien vont devenir épileptiques alors que cela va concerner 8 à 15 p. 100 des adultes [40, 41]. Cela s'explique par la rareté de l'atteinte corticale observée chez l'enfant par rapport à l'adulte. L'apparition de l'épilepsie est retrouvée dans les 2 ans qui suivent le traumatisme dans 23 p. 100 des cas, dans les 3-5 ans ultérieurs dans 19 p. 100 et dans plus de 50 p. 100 après les 5 ans d'évolution [35]. Le pronostic est meilleur que chez l'adulte, aboutissant dans 50 à 80 p. 100 des cas à la disparition des crises sans traitement [1, 40]. Le risque de développer une épilepsie post-traumatique est d'autant plus important que l'enfant est plus jeune [2], et les enfants victimes de secousses développeront une épilepsie dans 32 à 73 p. 100 des cas [5, 43, 46]. Il est actuellement admis par de nombreux auteurs qu'un traitement antiépileptique à titre préventif n'est plus justifié quelle que soit la gravité de l'atteinte cérébrale [2], cependant, certains auteurs préconisent l'utilisation des antiépileptiques à titre préventif dans le cadre des traumatismes graves, afin d'éviter la survenue de crises précoces, lesquelles compromettraient la récupération de ces enfants [10]. Le traitement antiépileptique au long cours ne se justifie que devant l'apparition d'une épilepsie : au moins deux crises consécutives suivant le traumatisme ou les crises tardives [2].

BIBLIOGRAPHIE

1. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med, 1998, *338 (1)* : 20-24.
2. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. The role of anti-seizure prophylaxis following severe paediatric traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med, 2003, *4 (3 Suppl)* : 72-75.
3. Aubry JC, Sirinelli D, Lacombe A et al. Radiographie du crâne en urgence. Évaluation du coût dans un hôpital pédiatrique. Rec Im Med, 1993, *5* : 399-404.
4. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. Neurocrit Care, 2006, *4 (1)* : 8-13.
5. Bourgeois M, Di Rocco F, Garnett M et al. Epilepsy associated with shaken baby syndrome. Childs Nerv Syst, 2008, *24 (2)* : 169-172.
6. Bruce DA, Trumbler ER, Steers J. Pathophysiology and traitement of severe head injury in children. *In* : Pediatric Neurosurgery. London, Churchill Livingstone, 1999 : 355-372.
7. Caffey J. On the theory and practice of shaking infants. Its potential residual effects of permanent brain damage and mental retardation. Am J Dis Child, 1972, *124 (2)* : 161-169.
8. Caldicott WJH, North JB, Simpson DA. Traumatic cerebrospinal fluid fistulas in children. J Neurosurg, 1973, *38* : 1-9.
9. Carty H, Pierce A. Non accidental injury : a retrospective analysis of a large cohort. Eur Radiol, 2002, *12* : 2919-2925.
10. Chiaretti A, De Benedictis R, Polidori G et al. Early post-traumatic seizures in children with head injury. Chlid's Nerv Syst, 2000, *16* : 862-866.
11. Chiaretti A, Piastra M, Pulitanò S et al. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury : an 8-year experience. Childs Nerv Syst, 2002, *18 (3-4)* : 129-136.
12. Choux M, Lena G, Genitori L et al. Pediatric head injuries. *In* : R Braakman. Handbook of clinical neurology, Vol. 13 (57) : Head Injury. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1990 : 327-344.
13. Choux M. Incidence, diagnosis and management of skull fractures. *In* : AJ Raimondi, M Choux, C Di Rocco. Principles I Pediatric Neurosurgery. New York, Springer-Verlag, 1986 : 163-182.
14. Ciurea AV, Kapsalaki EZ, Coman TC et al. Supratentorial epidural hematoma of traumatic etiology in infants. Childs Nerv Syst, 2007, *23 (3)* : 335-341.
15. Dhellemmes P, Lejeune JP, Christiaens JL, Combelles G. Traumatic extradural hematoma in infancy and childhood. Experience with 144 cases. J Neurosurg, 1985, *62* : 861-864.
16. Di Rocco C, Velardi F. Epidemiolgy and etiology in the craniocerebral trauma in the first two years of life. *In* : AJ Raimondi, M Choux, C Di Rocco. Principles I Pediatric Neurosurgery : head injury in the newborn and infants. New York, Springer-Verlag, 1986 : 927-934.
17. Ducrocq SC, Meyer PG, Orliaguet GA et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury : experience of a French trauma center. Pediatr Crit Care Med, 2006, *7 (5)* : 496-497.
18. Duhaime AC, Gennarelli TA, Thibaut LE et al. The shaken baby syndrome. J Neurosurg. 1977, *66* : 409-415.
19. Duncan CC, Ment LR, Ogle E. Traumatic injury to the developing brain. Concepts Pediatric Neurosurg, 1989, *9* : 211-229.
20. Engberg A, Teasdale TW. Traumatic brain injury in children in Denmark : A national 15-year study. Epidemiology, 2004, *14 (2)* : 165-173.
21. Feickert HJ, Drommer S, Heyer R. Severe head injury in children : impact of risk factors on outcome. J Trauma, 1999, *47 (1)* : 33-38.
22. Gaillard M, Hervé C, Renaud MH et al. Épidémiologie des traumatismes graves chez l'enfant et pronostic des blessés hospitalisés en neurochirurgie. Ann Pédiatr, 1989, *36* : 194-198.
23. Ghareman A, Bahsin V, Chaseling R et al. Nonaccidental head injuries in children : a Sydney experience. J Neurosurg (Pediatrics 3), 2005, *103* : 213-218.
24. Graupman P, Winston KR. Nonaccidental head trauma as a cause of childhood death. J Neurosurg, 2006, *104 (4 Suppl)* : 245-250.
25. Hendrick EB, Harwood-Nash DC, Hudson AR. Head injuries in children : a survey of 4 465 consecutive cases at the hospital for sick children Toronto. Clin Neurosurg, 1964, *11* : 46-65.
26. Hinojosa J. Traumatismo cranoencéfalico severo en la edad pediátrica. *In* : Neurocirugía Pediátrica. Madrid, Ediciones Ergon S A., 2001 : 194-208.
27. Jennett B. Epilepsy after non missile depressed fracture. J Neurosurg, 1974, *41* : 208-215.
28. King WJ, Mackay M, Sirnick A et al. Shaken Baby syndrome in Canada : clinical characteristics and outcomes of hospital cases. CAMJ, 2003, *168 (2)* : 155-159.
29. Lee TT, Galarza M, Villanueva PA. Diffuse axonal injury (DAI) is not associated with elevated intracranial pressure (ICP). Acta Neurochir (Wien) 1998, *140 (1)* : 41-46.
30. Legatte JRS, López-Ramos N, Genitori L et al. Extradural Hematoma in infant. Br J Neurosurg, 1989, *3* : 533-540.

31. Lena G, Erdincler P, Van Calemberg F et al. Les kystes arachnoïdiens temporo-sylviens de l'enfant : Revue de 75 cas dont 47 ont été opérés et étude comparative entre la membranectomie avec ouverture des citernes et la dérivation kysto-péritonéale. Neurochirurgie, 1996, *42 (1)* : 29-34.
32. Levin H, Ewing-Cobbs L. Outcome for brain-injured children. *In* : Paediatric neurosurgery surgery of the developing nervous system 4th edition. Philadelphia, ASPN, 2001 : 654-659.
33. Mazza C, Pasqualin A, Ferotto G, Da Pian R. Traumatic extradural hematomas in children : experience of 62 cases. Acta Neurochir, 1982, *65* : 67-80.
34. Milza PG, Nardi PV, Giglia R, La Motta A. Epidural hematomas in infancy and childhood : report of 176 cases. J Pediatr Neurosci, 1989, *5* : 117-122.
35. Paillas JE, Bureau M. Aspects cliniques de l'épilepsie post-traumatique : étude d'une série de 333 observations. Boll Legal Ital Epilepsia, 1982, *39* : 11-17.
36. Pang D, Horton JA, Herron JM et al. Non chirurgical management of extradural hematomas in children. J Neurosurg, 1983, *59* : 958-971.
37. Patet JD, Lapras C. Les traumatismes crâniens et les lésions nerveuses en rapport avec les applications des forceps. Rev Fr Gynécol Obstet, 1981, *76* : 125-128.
38. Pomata H, Cáceres E, Picco P. Mild head injuries. *In* : Pediatric neurosurgery. London, Churchill Livingstone, 1999 : 349-354.
39. Raimondi AJ, Hirschauer J. Head injury in infant and toddler –coma scoring and outcome scale. Child's Brain, 1984, *11* : 12-35.
40. Roger J. Les séquelles neurologiques et l'épilepsie post-traumatique chez l'enfant. Rev Fr Dommage Corporel, 1984, *10* : 303-318.
41. Statler KD. Pediatric posttraumatic seizures : epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. Dev Neurosci, 2006, *28 (4-5)* : 354-363.
42. Takagi T, Fuluoaka H, Wakabayashi H et al. Posterior fossa subdural hemorrhage in the new born as a result of birth trauma. Child's Brain, 1982, *9* : 102-113.
43. Talvic I, Männamaa M, Jüri P et al. Outcome of infants with inflicted traumatic brain injury (shaken baby syndrome) in Estonia. Acta Pediatrica, 2007, *96* : 1164-1168.
44. Thiruppathy SP, Muthukumar. Mild head injury revisited. Acta Neurochir (Wien), 2004, *146 (10)* : 1075-1082 ; discussion 1082-1083.
45. Trenchs V, Curcoy AI, Navarro R et al. Subdural haematomas and physical abuse in the first two years of life. Pediatr Neurosurg, 2007, *43 (5)* : 352-357.
46. Tzioumi D, Oates RK. Subdural Hematomas in children under two years. Accidental or inflicted ? A 10-year experience. Child Abuse & Neglect, 1998, *22 (11)* : 1105-1012.
47. White JR, Farukhi Z, Christensen J et al. Predictors of outcome in severely head-injury children. Crit Care Med, 2001, *29 (3)* : 534-540.

SYNDROME DU BÉBÉ SECOUÉ

T. BILLETTE DE VILLEMEUR

L'incidence du syndrome de l'enfant secoué a été évaluée à 33,8/100 000 nourrissons de moins de 1 an par an par une étude prospective menée pendant 8 ans et demi en Écosse, entre 1998 et 2006 [16]. Cependant, certains enfants secoués peuvent ne pas être repérés par les études épidémiologiques [3] et cependant avoir des conséquences cérébrales à long terme [20].

DIAGNOSTIC

Aspects cliniques et imagerie

Le syndrome du bébé secoué doit être évoqué devant la survenue inexpliquée d'une détresse neurologique aiguë, d'un malaise chez un très jeune nourrisson (moins de 6 mois le plus souvent) [2]. Les parents décrivent souvent la survenue inopinée du malaise lors de la prise du biberon, du bain ou pendant le sommeil. L'enfant est décrit comme brusquement « mal », sans connaissance, geignard, ou anormalement « mou ». À l'arrivée aux urgences, l'examen neurologique de l'enfant n'est pas normal et parfois inquiétant ou dramatique.

La neuro-imagerie (échographie trans-fontanellaire, scanner cérébral sans injection de contraste, IRM cérébrale) et la ponction lombaire recherchent une hémorragie méningée d'aspect récent. L'examen du fond d'œil recherche une hémorragie rétinienne ou prérétinienne. L'étude de l'hémostase permet d'éliminer un trouble de la coagulation [7]. L'imagerie met parfois en évidence un hématome sous-dural et une atteinte parenchymateuse (œdème cérébral focal, contusion cérébrale) (Figure 27-7).

Diagnostic étiologique

De telles lésions intracrâniennes et/ou intra-oculaires sont rapportées à un traumatisme. Celui-ci est rarement décrit ou reconnu par l'entourage. Le diagnostic d'enfant secoué doit alors être considéré comme le plus vraisemblable [9, 13, 18]. Ce diagnostic impose la recherche d'autres lésions traumatiques (radio de squelette complet), et doit faire rechercher la nature du traumatisme par l'interrogatoire de l'entourage.

Autres aspects cliniques

Le diagnostic de syndrome de l'enfant secoué est plus difficile à porter lorsque l'épisode aigu initial de malaise grave inexpliqué est passé inaperçu. Ce diagnostic doit être évoqué devant une mort subite du nourrisson [17] et certains auteurs ont proposé de pratiquer une injection trans-fontanellaire de contraste pour visualiser les ruptures de veines arachnoïdiennes au scanner cérébral [21]. Une hémorragie rétinienne est retrouvée à l'autopsie dans 89 p. 100 des cas d'enfants secoués alors qu'elle n'est présente que dans 17 p. 100 des cas d'enfants décédés d'un traumatisme crânien accidentel [23].

Le syndrome du bébé secoué est considéré comme la première cause de l'hématome sous-dural chronique du nourrisson quand il n'y a pas de notion d'une pathologie causale. L'hématome sous-dural est souvent révélé par une macrocéphalie progressive et l'imagerie cérébrale, scanner ou IRM, met en évidence l'hématome sous-dural chronique [12] associé ou non à d'autres lésions parenchymateuses séquellaires.

Le diagnostic est beaucoup plus difficile rétrospectivement devant des séquelles neurologiques tardives. Le diagnostic repose alors sur des séquelles neurologiques avec, à l'imagerie, des signes d'atrophie focale et de

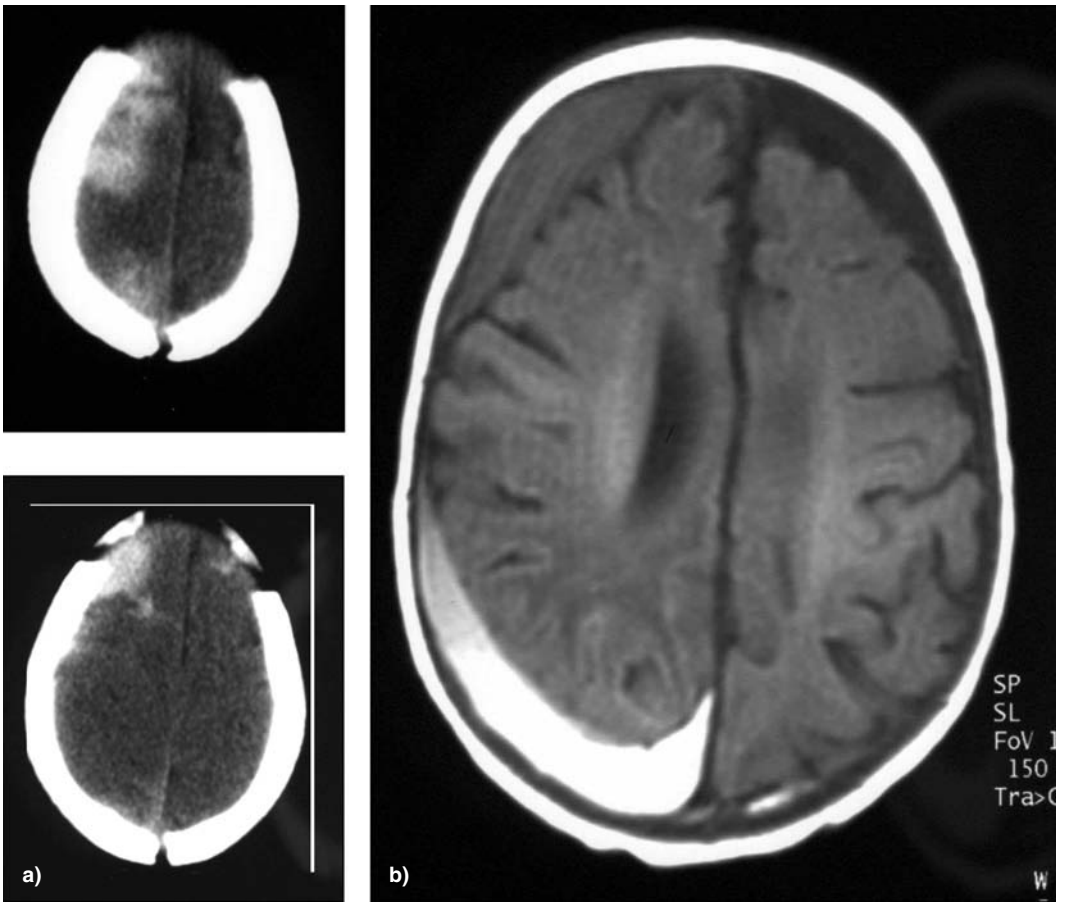


FIGURE 27-7. – **a)** Scanner, 28 novembre : hypersignal (contusion) de la région fronto-pariétale droite avec un hématome sous-arachnoïdien frontal. **b)** IRM cérébrale, 13 décembre : atrophie cérébrale bilatérale avec hématomes sous-duraux d'âge différent.

gliose associée et, à l'interrogatoire, la mise en évidence d'une histoire clinique évocatrice (notion de malaise dans la petite enfance dans un contexte particulier avec parfois l'aveu spontané de secousses).

Évolution

Le pronostic évolutif immédiat est bien entendu fonction de la gravité des lésions intracrâniennes, en particulier cérébrales et oculaires, pouvant ne laisser que peu ou pas de séquelles, ou aboutir à l'inverse à des séquelles graves ou au décès de l'enfant en quelques heures à quelques jours [4]. Une prise en charge spécifique, médicale, éducative et sociale, est indispensable pour tenter d'éviter la récidive, sur le même enfant si le premier malaise n'a pas de conséquence immédiate majeure sur son état neurologique, ou sur un autre enfant, en particulier quand le premier est décédé.

D'une façon générale, le pronostic du syndrome du bébé secoué est sévère avec une fréquence importante des décès à la phase aiguë [21] ou parfois retardé de plusieurs années [11].

Le devenir à long terme des enfants secoués est peu connu et les études prospectives sont rares. L'évolution est en partie prévisible selon la nature et l'importance des lésions parenchymateuses mises en évidence à l'imagerie [5]. On reconnaît cependant une grande fréquence de séquelles neurologiques [6] associant une déficience intellectuelle [1, 22], des troubles moteurs pyramidaux et extrapyramidaux à type de dystonie, une épilepsie souvent réfractaire, un hématome sous-dural chronique [15].

MÉCANISME ET ASPECTS JUDICIAIRES

Du fait de la portée médicale, familiale et judiciaire d'un tel diagnostic, de nombreuses questions sont posées sur le mécanisme exact des lésions observées, leur valeur diagnostique et la recherche de diagnostic différentiel est indispensable. D'un point de vue judiciaire, une certitude diagnostique est exigée [19] et le caractère extrêmement violent, actif et volontaire des secousses est une question cruciale [14]. La question de lésions dues à des pratiques jugées par leur auteur comme ludiques ayant des conséquences traumatiques imprévisibles est souvent posée par la justice. Il en est de même de l'existence d'un hydrome externe qui pourrait être un facteur favorisant potentiel de

lésions intracrâniennes, notamment pour les hémorragies arachnoïdiennes. L'âge de survenu du syndrome du bébé secoué n'est pas en faveur d'une activité de secousses ludiques responsables de lésions hémorragiques arachnoïdiennes ou sous-durales. À cet âge, il est plus habituel de soutenir la tête du bébé plutôt que de le secouer par jeu. En pratique, le diagnostic repose sur l'association d'un tableau clinique évocateur, d'éléments objectifs (hémorragie intracrânienne, œdème cérébral, hémorragie au fond d'œil, absence de troubles de la coagulation) et l'absence d'explication plausible à ces lésions traumatiques ne peut laisser de doute sur le diagnostic. Les études sur modèles animaux [8] et les études physiques de l'inertie des tissus intracrâniens prouvent que de telles lésions ne peuvent être dues qu'à des secousses extrêmement violentes et souvent associées à un choc. En cas de décès, l'examen neuropathologique devrait être systématique, incluant une analyse histologique du cerveau et des yeux [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. Barlow KM, Thomson E, Johnson D et al. Late neurologic and cognitive sequelae of inflicted traumatic brain injury in infancy. Pediatrics, 2005, *116* : 174-185.
2. Barnes PD, Robson CD. An unresponsive infant in the emergency room. Semin Pediatr Neurol, 1999, *6* : 225-228.
3. Barr RG, Runyan DK. Inflicted childhood neurotrauma. The problem set and challenges to measuring incidence. Am J Prev Med, 2008, *34 (4S)* : S106-S111.
4. Billette de Villemeur T. Les malaises du nourrisson d'origine neurologique. Arch Pédiatr, 2000, *7* : 1344-1346.
5. Bonnier C, Nassogne MC, Saint-Martin C et al. Neuroimaging of intraparenchymal lesions predicts outcome in shaken baby syndrome. Pediatrics, 2003, *112* : 808-814.
6. Bonnier C. Devenir des enfants victimes de traumatisme crânien non accidentel. Arch Pédiatr, 2006, *13* : 528-533.
7. Brousseau TJ, Kissoon N, McIntosh B. Vitamin K deficiency mimicking child abuse. J Emerg Med, 2005, *29* : 283-288.
8. Case ME. Abusive head injuries in infants and young children. Legal Med, 2007, *9* : 83-87.
9. Duhaime AC, Christian CW, Rorke LB et al. Non accidental head injury in infants – the « shaken-baby syndrome ». N Engl J Med, 1998, *338* : 1822-1830.
10. Geddes JF, Vowles GH, Hackshaw AK et al. Neuropathology of inflicted head injury in children. II Microscopic brain injury in infants. Brain, 2001, *124* : 1299-1306.
11. Gill JR, Morotti RA, Tranchida V et al. Delayed homicides due to infant head injury initially reported as natural (cerebral palsy) deaths. Pediatr Dev Pathol, 2008, *11* : 39-45.
12. Lee Y, Lee KS, Hwang DH et al. MR imaging of shaken baby syndrome manifested as chronic subdural hematoma. Korean J Radiol, 2001, *2* : 171-174.
13. Livingston JH, Childs AM. The epidemiology of non-accidental head injury. *In* : RA Minns, JK Brown. Shaking and other non-accidental head injuries in children. London, UK, Mac Keith Press, 2005.
14. Mackey M. After the court of appeal : R v Harris and others [2005] EWCA crim 1980. Arch Dis Child, 2006, *91* : 873-875.
15. Mins RA, Jones PA, Barlow KM. Outcome and prognosis of non-accidental head injury in infants. *In* : R Minns, K Brown. Shaking and other non-accidental head injuries in children. London, UK, McKeith Press, 2005 : 364-414.
16. Minns RA, Jones PA, Mok JYQ. Incidence and demography of non-accidental head injury in Southeast Scotland from a national database. Am J Prev Med, 2008, *34 (4S)* : S126-S133.
17. Newton AW, Vandeven AM. Unexplained infant and child death : a review of sudden infant death syndrome, sudden unexplained infant death, and child maltreatment fatalities including shaken baby syndrome. Curr Opin Pediatr, 2006, *18* : 196-200.
18. Reece Robert M. What are we trying to measure ? The problems of case ascertainment. Am J Prev Med, 2008, *34 (4S)* : S116-S119.
19. Richards PG, Bertocci GE, Bonshek RE. Shaken baby syndrome. Arch Dis Child, 2006, *91* : 205-206.
20. Runyan DK. The challenges of assessing the incidence of inflicted traumatic brain injury. A world perspective. Am J Prev Med, 2008, *34 (4S)* : S112-S115.
21. Stein KM, Ruf K, Katharina M. Representation of cerebral bridging veins in infants by postmortem computed tomography. Forensic Sci Inter, 2006, *163* : 93-101.
22. Stipanicic A, Nolin P, Fortin G et al. Comparative study of the cognitive sequelae of school-aged victims of shaken baby syndrome. Child Abuse & Neglect, 2008, *32* : 415-428.
23. Wygnanski-Jaffe T, Levin AV, Shafiq A et al. Postmortem orbital findings in shaken baby syndrome. Am J Ophthalm, 2006 : 233-240.

PLANCHE COULEURS

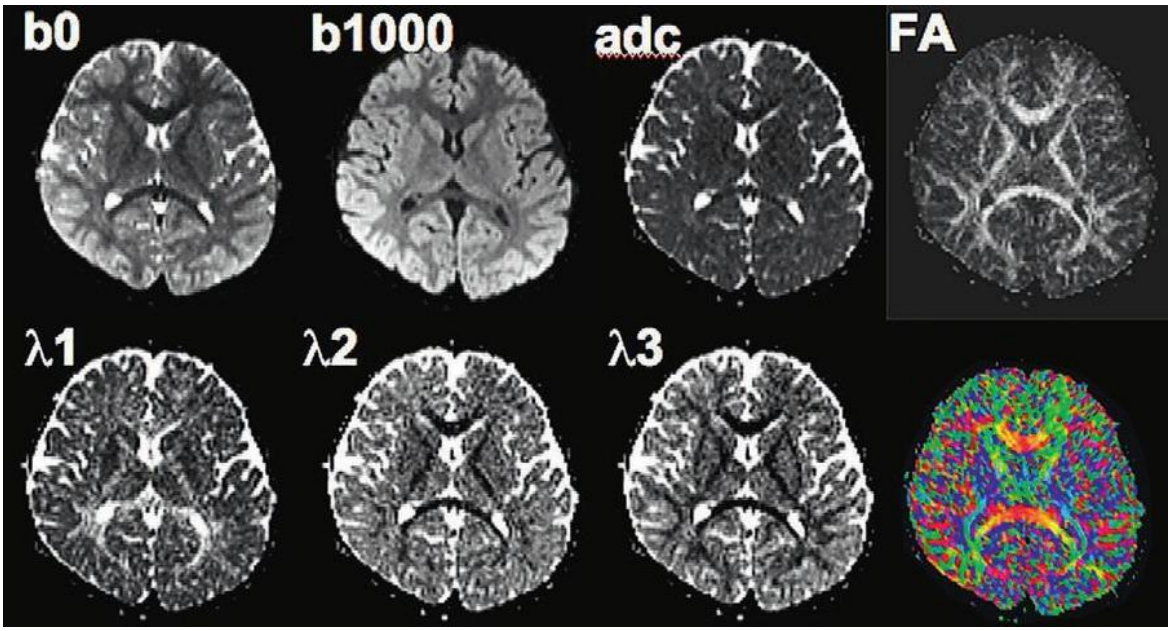


FIGURE 3-26. – Images générées par la technique de tenseur de diffusion. Images b0, b1000, adc, FA, images λ1, λ2, λ3 pour chaque diffusivité, cartographie couleur pour l'orientation des fibres. Rouge : orientation droite-gauche ; bleu : orientation haut-bas ; vert : orientation antéropostérieure.

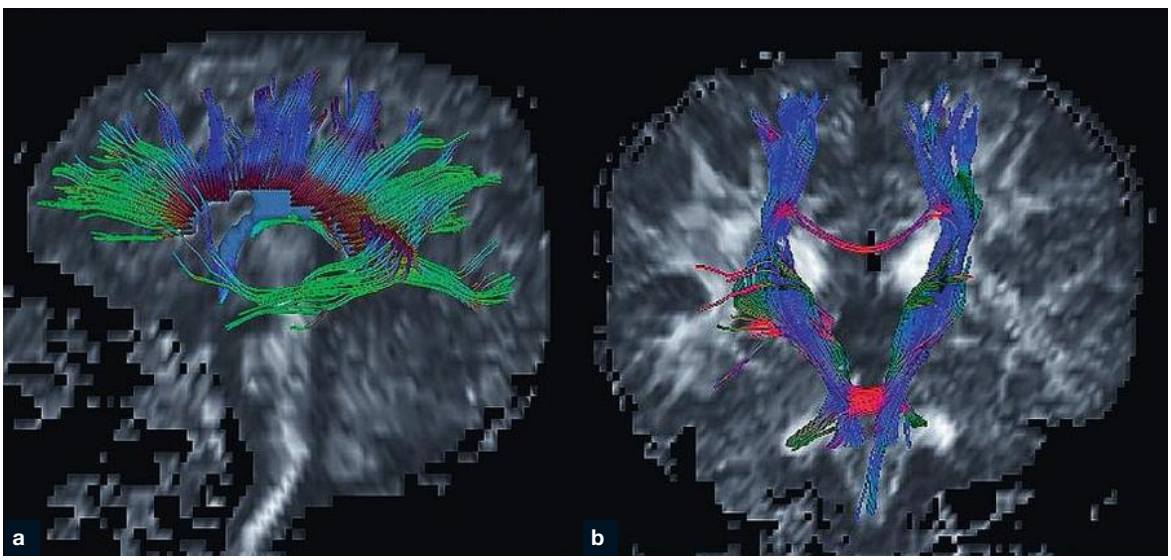


FIGURE 3-27. – Traçage des fibres à partir de l'algorithme de reconstruction du tenseur. Représentation du corps calleux (**a**) et du faisceau pyramidal (**b**).

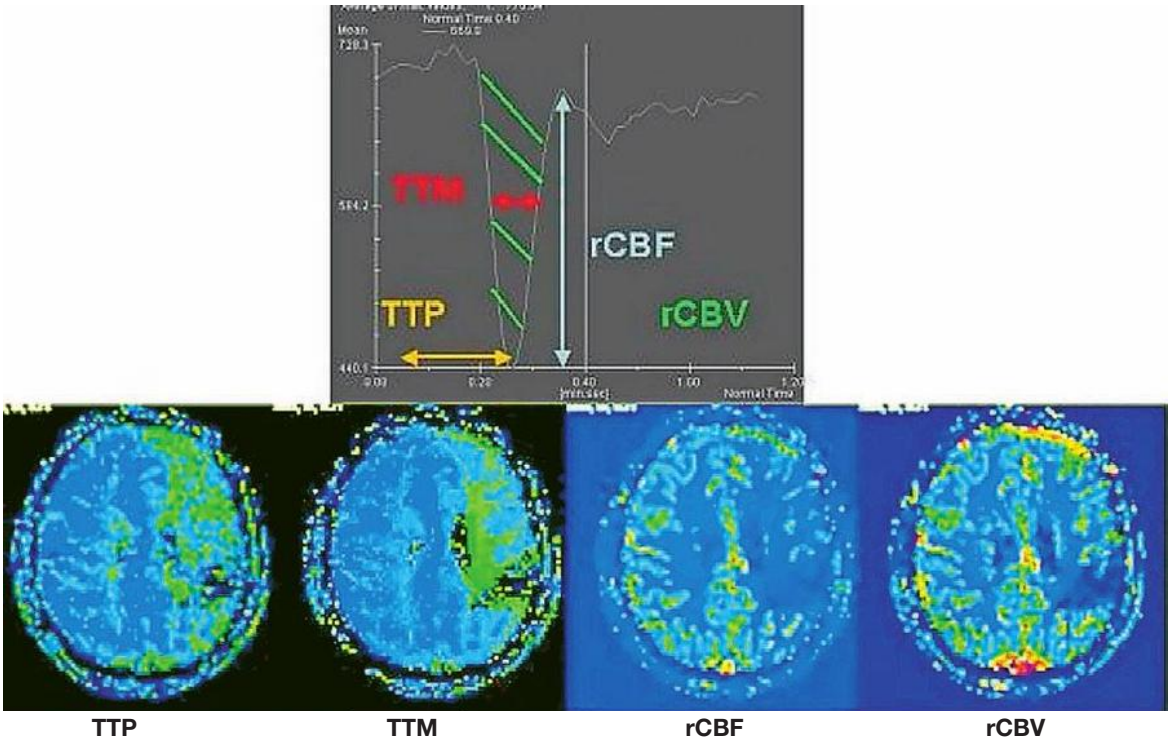


FIGURE 3-28. – Perfusion, séquence T2* dynamique avec gadolinium, AVC sylvien gauche. Quatre cartographies sont générées.

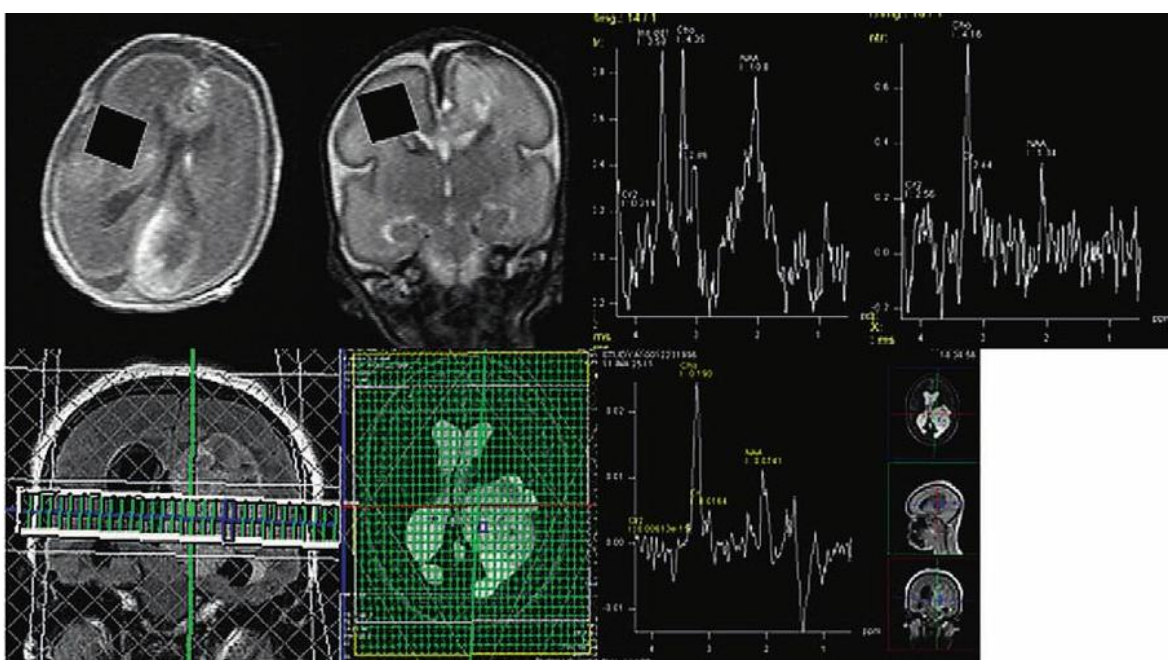


FIGURE 3-29. – SRM, monovoxel (en haut), CSI 2D (en bas). En haut le voxel est localisé en miroir par rapport à l'hémorragie pour éviter les artéfacts dus au sang.

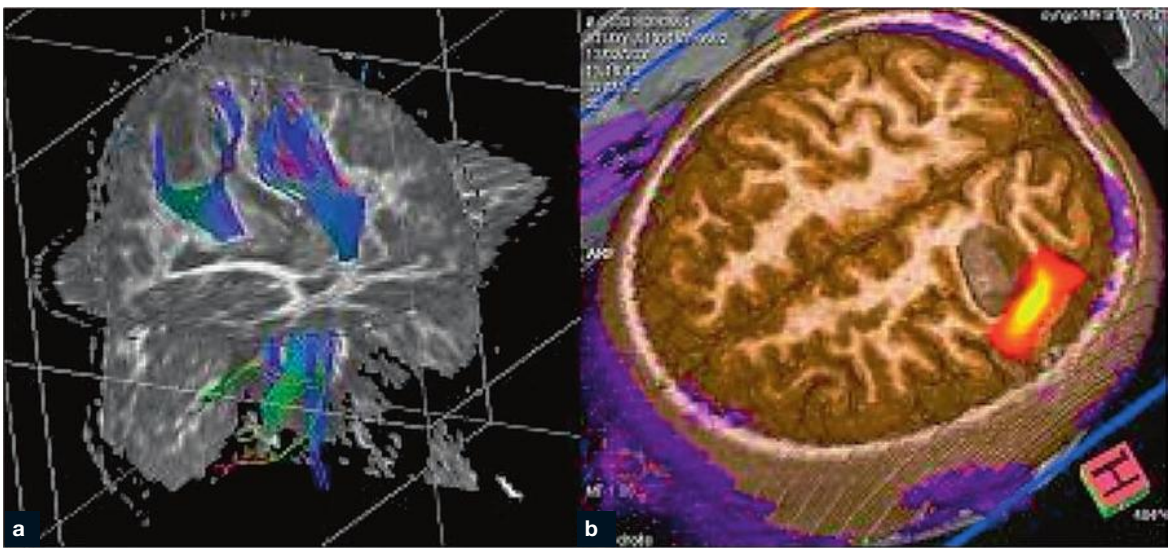


FIGURE 3-36. – Traçage de fibres à partir du DTI (**a**) et IRM d'activation (**b**). Enfant de 7 ans, épileptique, avec une lésion de l'aire centrale. Lors du traçage du faisceau pyramidal, les fibres motrices sont accolées en avant de la lésion, et les fibres sensitives accolées à la partie postérieure de la lésion. Lors de l'IRM d'activation, la zone fonctionnelle est plaquée latéralement à la lésion.

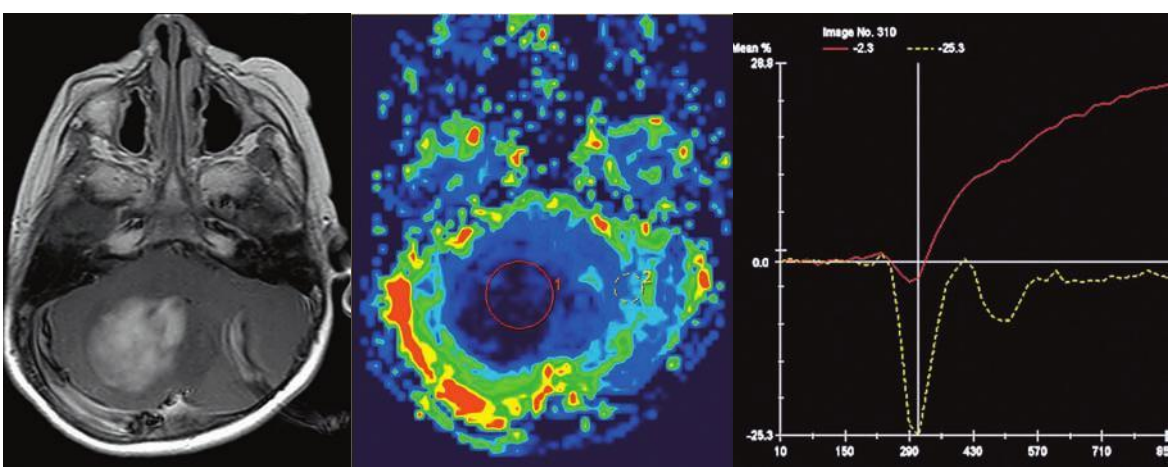


FIGURE 3-37. – Astrocytome pilocytaire de la fosse postérieure. IRM, coupe axiale T1 gadolinium (**a**), rCBV (**b**), courbe de perfusion (**c**). La tumeur est rehaussée par le produit de contraste, hypoperfusée avec une rupture de la barrière hématoencéphalique par anomalie de la peréabilité capillaire.

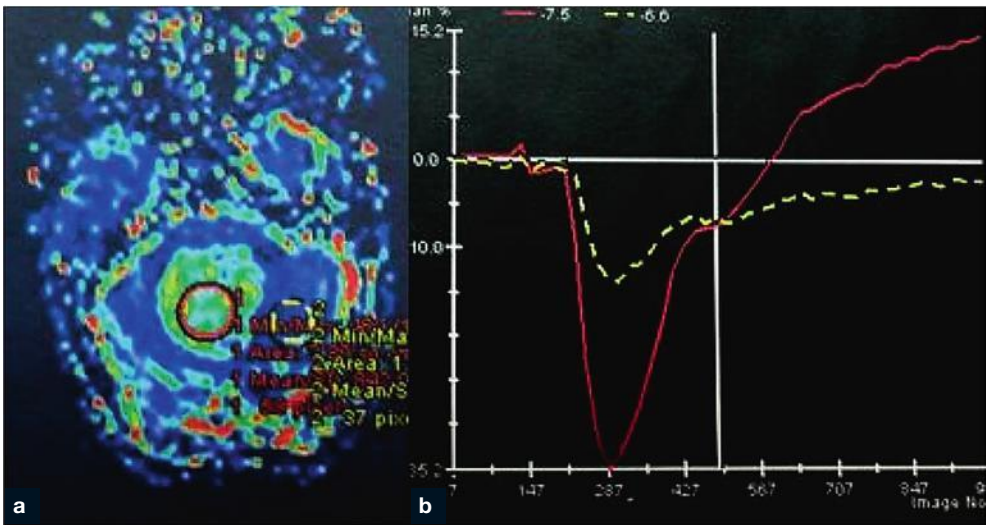


FIGURE 3-38. – Médulloblastome de la fosse postérieure, rCBV (**a**) et courbe de perfusion (**b**). Importante néoangiogenèse attestée par l'augmentation du rCBV.

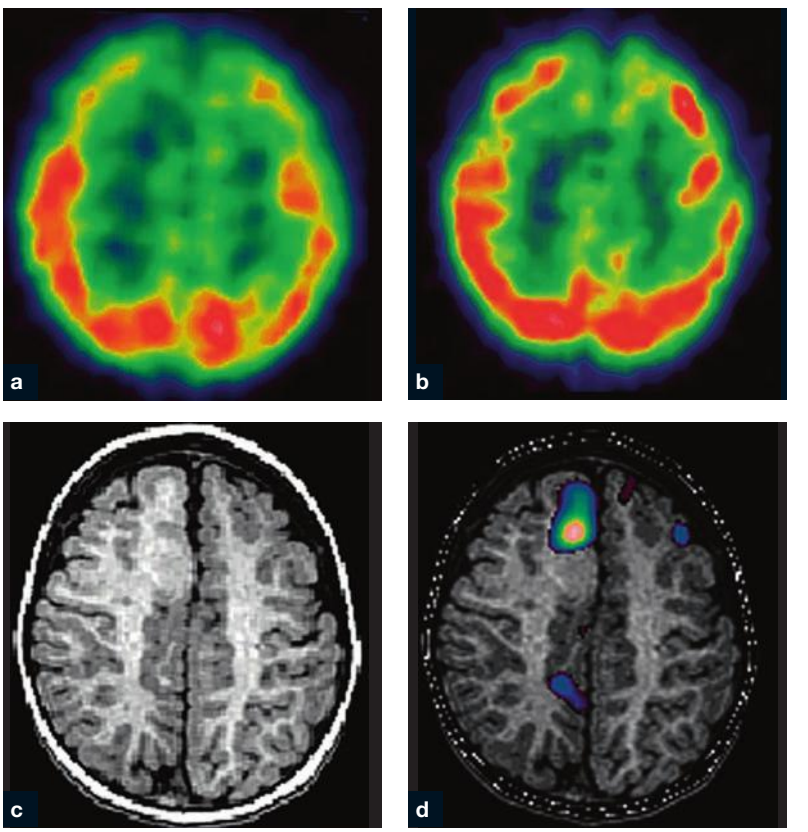


FIGURE 3-44. – Maladie de Bourneville. **a**) SPECT interictal ; **b**) SPECT ictal ; **c**) IRM ; **d**) image de soustraction ictal-interictal superposée sur l'IRM. Nourrisson de 3 ans avec une sclérose tubéreuse de Bourneville montrant un hyperdébit frontal interne lors d'une crise, difficile à affirmer sans l'image de soustraction SISCOM.

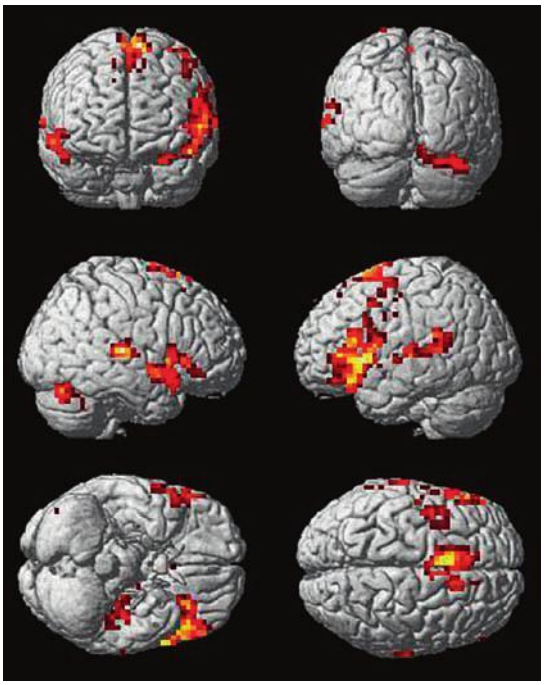
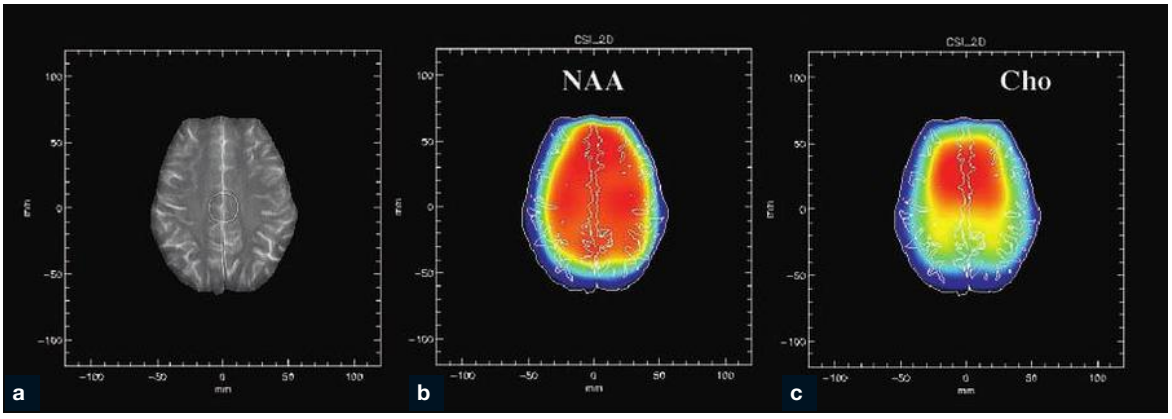


FIGURE 3-45. – Spécialisation hémisphérique gauche chez une jeune fille de 14 ans droitière. Lors d'une tâche de génération de phrases à partir de mots comparée à du repos, activation du réseau gauche habituel : aire de Broca, cortex dorsolatéral préfrontal, cortex prémoteur, cortex temporal postérieur (aire de Wernicke), aire motrice supplémentaire et insula.



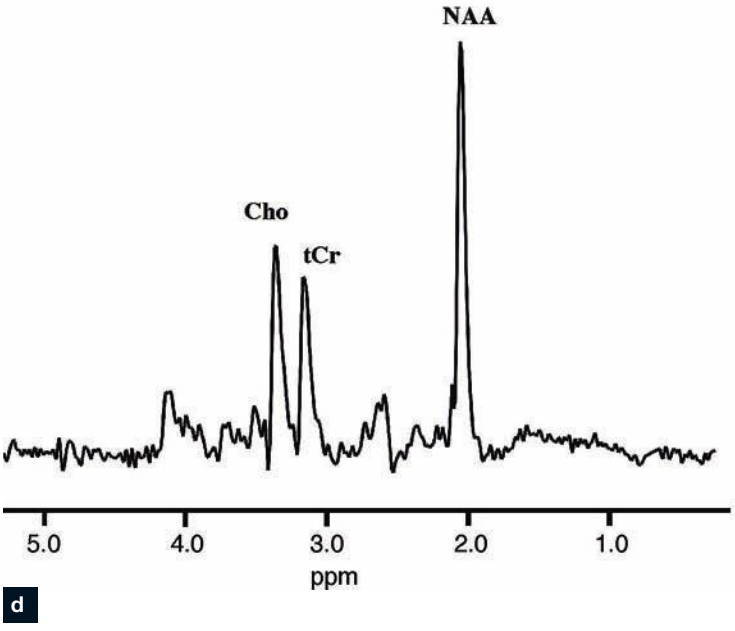


FIGURE 3-48. – Exemple d'imagerie métabolique obtenue par la séquence CSI-2D. **a**) Image de repérage anatomique (Turbo spin écho) définissant la coupe d'acquisition pour une séquence CSI-2D à écho long (TE = 135 ms). Un voxel dessiné lors du traitement des données est également représenté sur l'image. Il est possible lors du traitement des données de se placer en tout point de l'image et de recueillir le spectre correspondant. **b**) et **c**) Images de la répartition spatiale du NAA et de la Cho obtenues après le traitement de la CSI-2D. **d**) Spectre correspondant au voxel sur l'image (**a**).
Cho : choline ; tCr : créatine totale ; NAA : N-acétylaspartate.



FIGURE 7-1. – Taches achromiques de la maladie de Bourneville.



FIGURE 7-12. – Angiome plan unilatéral droit touchant toute la paupière supérieure et débordant sur le front (territoire V1 du nerf trijumeau), typique de la Maladie de Sturge-Weber. (Cliché Dr D. Doummar.)



FIGURE 7-15. – Angiome plan facial couvrant les deux aires V1 : haut risque de syndrome de Sturge-Weber.



FIGURE 7-16. – Hémangiome facial segmentaire et syndrome PHACES.



FIGURE 7-17. – Aplasia cutis congenita membraneuse et malformation vasculaire cérébrale.



FIGURE 7-18. – Naevus géant congénital et satellites.



FIGURE 7-19. – Phacomatose pigmentovasculaire.



FIGURE 7-20. – Incontinentia pigmenti stade 1.



FIGURE 7-21. – Hypomélanose de Ito.



FIGURE 7-22. – Hamartome verruqueux épidermique.

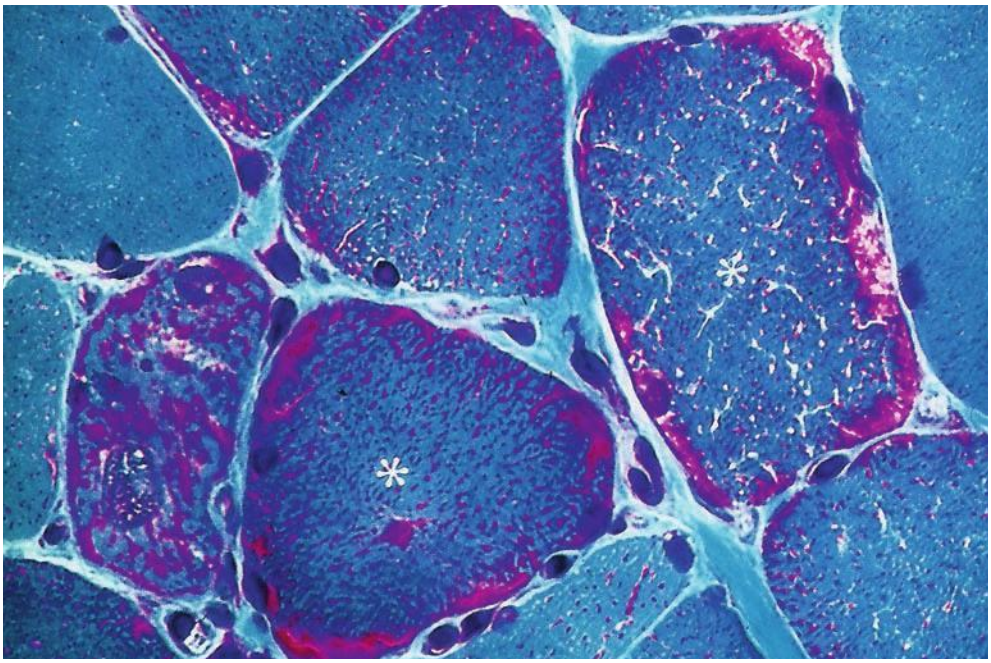


FIGURE 18-16. – Syndrome de Kearns-Sayre. Biopsie musculaire. Coloration trichrome Gomori modifié. Au centre on voit une fibre musculaire rouge avec des amas fuschinophiles lui conférant un aspect déchiqueté (Dr O. Robain, Laboratoire de Neuropathologie. Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.)



FIGURE 18-49. – Ataxie-télangiectasie : télangiectasies conjonctivales.

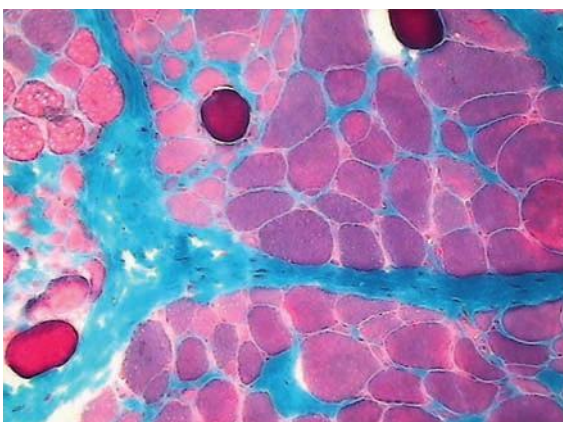


FIGURE 19-3. – Muscle deltoïde, coloration trichrome de Gomori. Dystrophie musculaire : fibrose endomysiale et périmysiale en bleu. Fibre musculaire hypercontractée fuchsinophile. Irrégularité de calibre des fibres musculaires et nécrose. (I. Desguerre, laboratoire d'histologie du Pr Gherardi, Hôpital Henri-Mondor.)

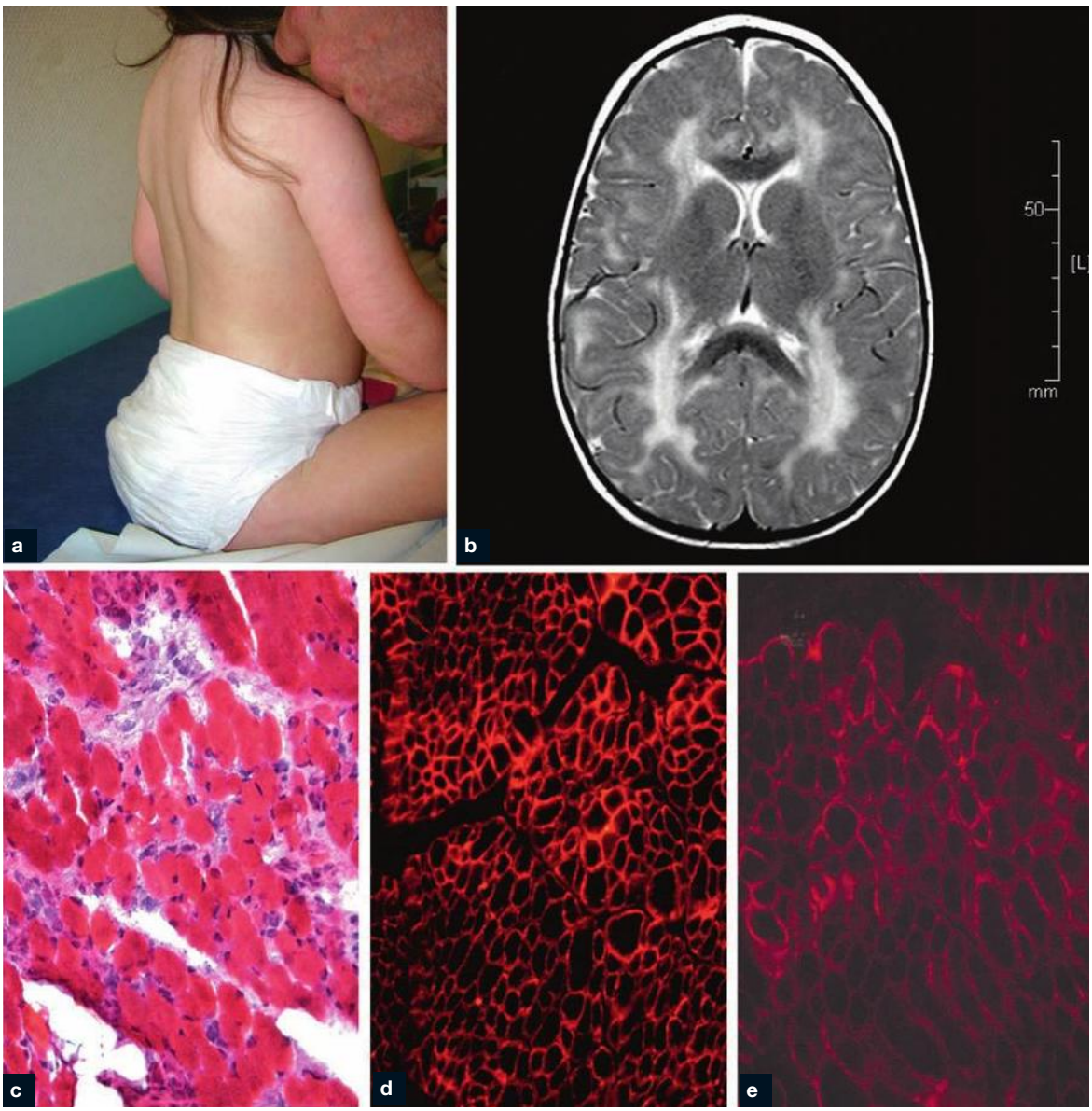


FIGURE 19-6. – DMC mérosine-négative par mutation du gène *LAMA2* (MDC1A). **a**) Aspects cliniques chez un nourrisson de 2 ans et demi : station assise possible avec hyperlordose secondaire à la faiblesse des fléchisseurs du tronc. **b**) IRM cérébrale, coupe axiale T2 : hypersignal anormal de la substance blanche bi-hémisphérique étendu jusqu'aux régions sous-corticales. **c**) Coloration à l'hématéine-éosine d'une coupe de muscle squelettique : aspect nettement dystrophique avec irrégularité du calibre des fibres, fibrose et adipose endo- et périmysiale. **d**) Marquage normal de la spectrine en immunocytochimie contrastant avec **e**) absence de marquage de la mérosine.

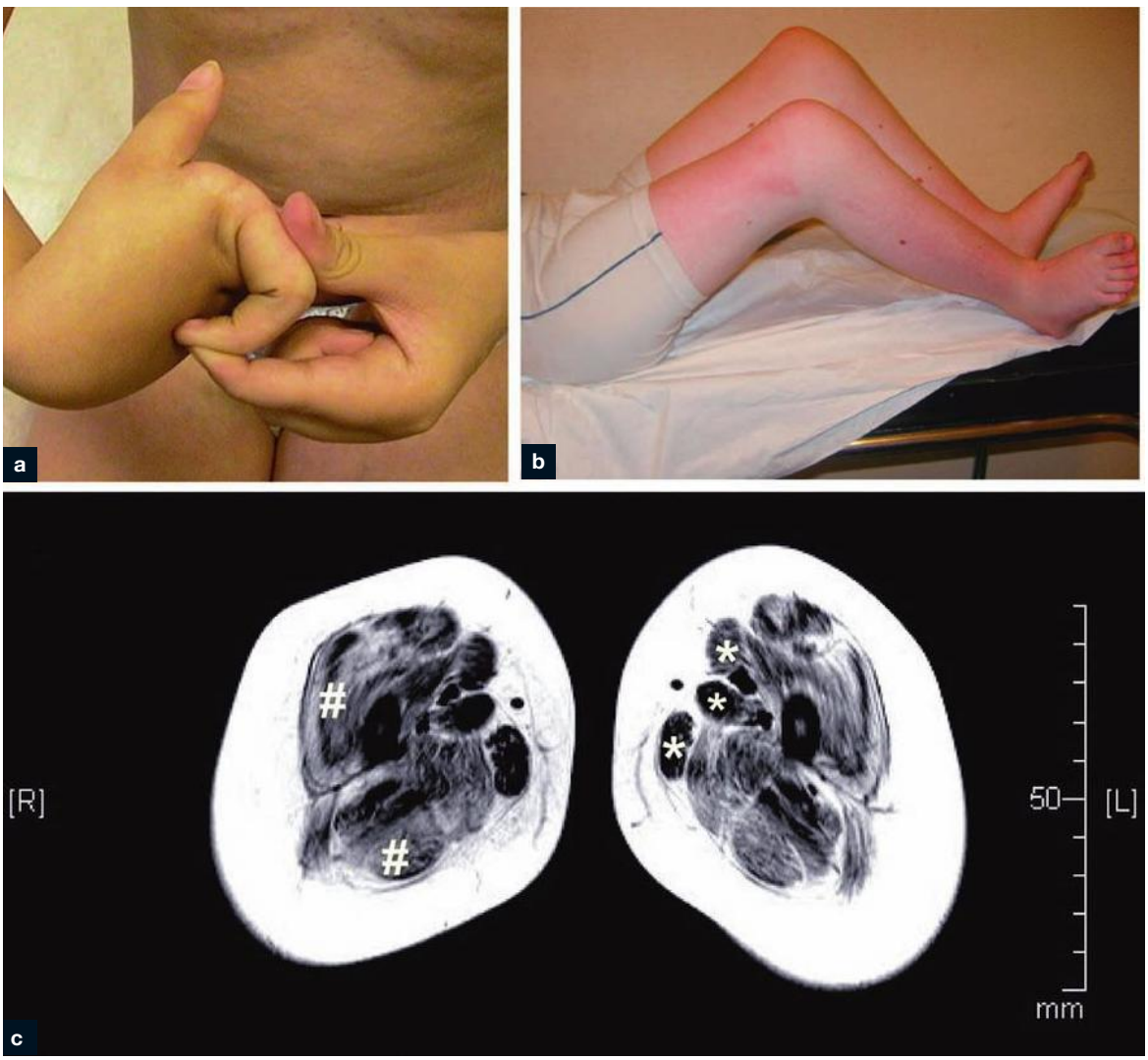


FIGURE 19-7. – DMC d'Ullrich (UCMD), secondaire à un trouble de la sécrétion du collagène VI. **a**) Hyperlaxité distale, en particulier des articulations interphalangiennes, contrastant avec **b**) installation progressive de rétractions musculaires centrifuges au niveau du tronc (responsable d'un enraidissement du rachis) puis des membres (responsable de flexums de hanches, de genoux, de coudes). **c**) IRM musculaire, coupe transverse T1 au niveau des cuisses ; infiltration graisseuse de l'ensemble des muscles prédominant au niveau des loges postérieures et latérales (#) avec respect relatif des loges antéro-médiales (sartorius, droits internes et antérieurs) (*). L'atteinte prédomine à la périphérie des muscles.

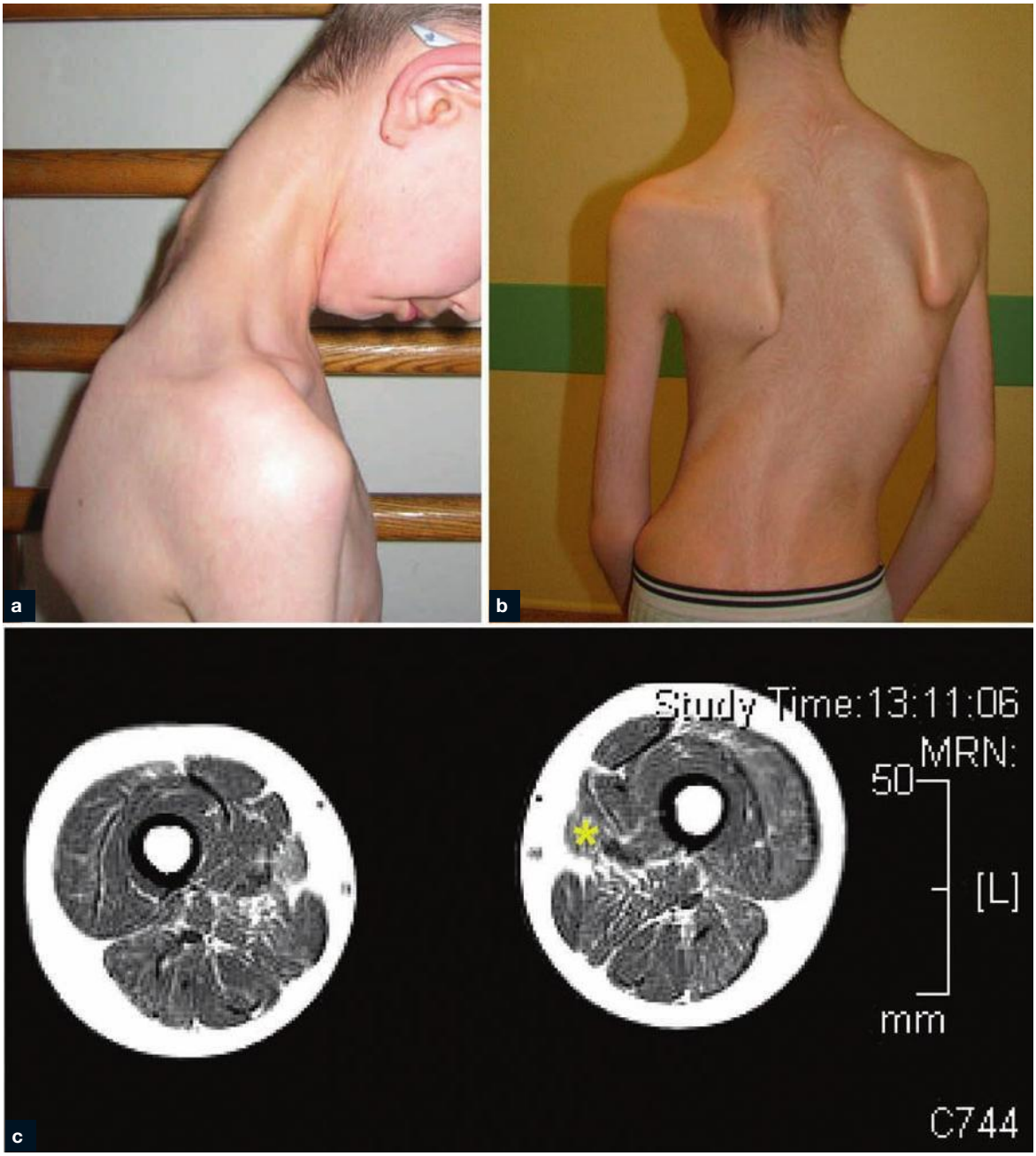


FIGURE 19-8. – DMC par mutation du gène *SEPN1* (RSMD1). **a**) Atteinte prédominant au niveau des muscles du tronc responsable d'un enraidissement du rachis cervico-thoracique et de la cage thoracique avec **b**) scoliose latérale et insuffisance respiratoire restrictive ; notez l'aspect très gracile contrastant avec une autonomie motrice relativement préservée. **c**) IRM musculaire, coupe transverse T1 : atteinte sélective des sartorius (*).

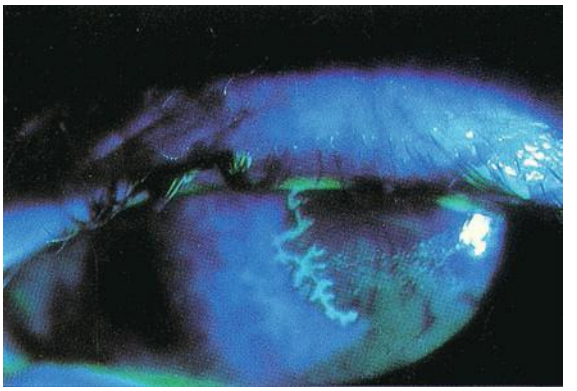


FIGURE 25-1. – Dendrite herpétique cornéenne.

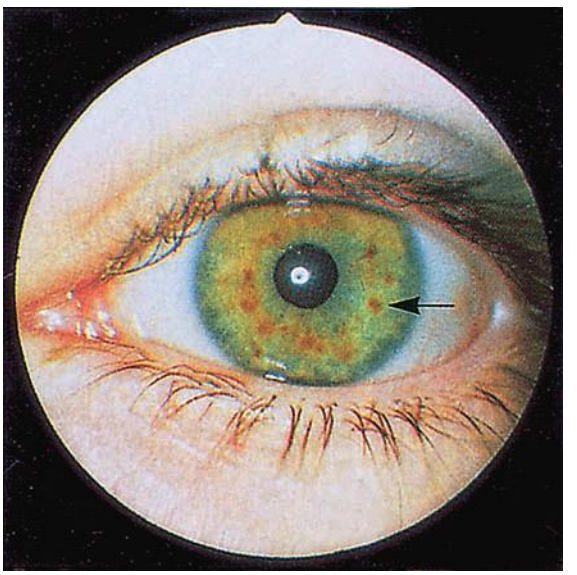


FIGURE 25-2. – Nodule de Lisch (flèche) sur iris clair. Neurofibromatose de type I.

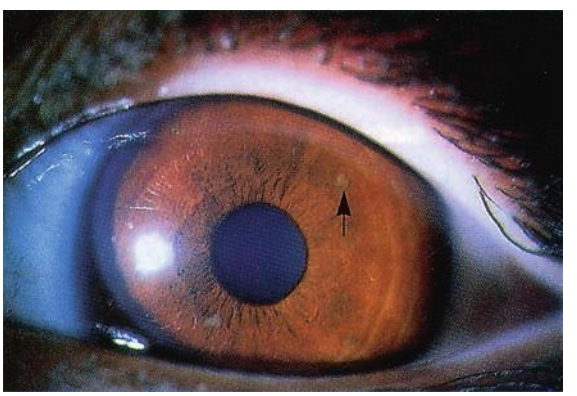


FIGURE 25-3. – Nodule de Lisch (flèche) sur iris foncé. Neurofibromatose de type I.

ANNEXES

MALADIES RARES : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Association Française contre les Myopathies

Parce qu'elles touchent près de 3 millions de personnes en France, les maladies rares sont aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. Malgré leur grande diversité, elles répondent à des problématiques communes dont la prise en compte par les pouvoirs publics au sein d'une politique globale de recherche et de soins est indispensable pour faire sortir de l'oubli près de 5 p. 100 de la population.

Voilà près de 23 ans que l'AFM, grâce aux dons du Téléthon, a pu engager une politique innovante de recherche et d'aide aux malades. 23 ans de combat et d'actions qui ont bénéficié à l'ensemble des maladies génétiques rares. Un long chemin a été parcouru : aujourd'hui, les maladies rares sont reconnues comme un véritable enjeu de santé publique à travers la mise en place d'un premier plan national (2005-2008) ; des outils d'information pour le grand public comme pour les professionnels ont été créés ; les réseaux de recherche et de soins se sont structurés autour, notamment, de 132 centres de référence ; des espoirs thérapeutiques nouveaux (thérapie génique, pharmacogénétique, cellules souches) ont émergé et des essais cliniques ont démarré pour certaines maladies rares, jusqu'ici sans solution thérapeutique.

S'il est indéniable que de grandes avancées ont été faites ces dernières années, il n'en reste pas moins que certains malades sont encore confrontés à un parcours d'obstacles : errance diagnostique, recherche insuffisante, difficultés de prise en charge, cumul des facteurs d'exclusion… Il reste beaucoup à faire et les associations de malades qui jouent un rôle moteur dans ce domaine ne peuvent qu'agir en partenariat étroit avec le corps médical et le monde de la recherche.

Depuis 2001, la Plateforme Maladies Rares, créée et financée par l'AFM, rassemble, en un même lieu, les principaux acteurs de ce domaine :

1) les associations de malades : Alliance Maladies Rares pour la France et Eurordis pour l'Europe ;

2) la recherche avec le Gis-Institut des Maladies Rares qui coordonne et impulse la recherche en France sur ces maladies ;

3) les services d'information pour les professionnels comme pour le grand public :

– Orphanet, le portail européen des maladies rares et médicaments orphelins : une base de données en six langues répertoriant plus de 4 300 maladies rares et 342 médicaments ;

– Maladies Rares Infos Service, service d'information par téléphone, mail et courrier.

Avec plus de 60 professionnels spécialistes du soutien aux malades, de l'information ou de la recherche, la Plateforme Maladies Rares est un centre de ressources sur les maladies rares unique en Europe.

POUR EN SAVOIR PLUS

www.afm-telethon.fr
N° Azur Maladies Rares Infos Service : 0 810 63 19 20
www.orpha.net

ASSOCIATIONS DE MALADES

Épilepsie et mouvements anormaux paroxystiques

Épilepsie-France
133, rue Falguière, Bâtiment D, 75015 Paris. Tél : 01 53 80 66 64
www.epilepsie-france.com

Association France Lafora (AFL)
16, rue du Dr Jules Amaudrut, 53000 Laval. Tél : 02 43 56 42 99
www.lofora.org

Association Contre la Maladie Rare Myoclonique d'Unverricht-Lundborg (AMARMYUL)
« Maison-Neuve » 24260 Saint-Chamassy. Tél : 05 53 22 03 62
http://amarmyul.sosi.fr

Association Française du Syndrome de Gilles de la Tourette (AFSGT)
22, rue Théophile Vacher, 95160 Montmorency. Tél : 04 72 76 94 98
www.france-tourette.org

Association des Personnes concernées par le Tremblement Essentiel (APTES)
CCA, 85, rue Vendôme, 69006 Lyon. Tél : 09 70 40 75 36
www.aptes.org

Association Française de l'Hémiplégie Alternante (AFHA)
4, chemin de la Sablière, 91180 Saint-Germain Les Arpajon. Tél : 01 60 84 80 94
www.afha.org

Association Française des Personnes Atteintes du Syndrome des Jambes sans Repos (AFSJR)
5, rue du Tournant, 67200 Strasbourg. Tél : 03 88 30 37 24
www.afsjr.fr

Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face (AFCAVF)
13, rue de la Ferme, 27910 Vascoeuil. Tél : 01 34 42 36 96 ; 02 35 07 13 76
www.afcavf.fr

Association Française de Narcolepsie-Cataplexie (ANC)
2, rue de l'Orgerie, 44390 Nort sur Erdre. Tél : 02 51 82 45 13
www.anc-narcolepsie.com

Handicaps neurologiques

Association Connaître les Syndromes Cérébelleux (CSC)
55, rue de Martini, 31500 Toulouse. Tél : 05 62 16 05 51
www.csc.asso.fr

Association Handas
17, boulevard Blanqui 75013 Paris. Tél : 01 40 78 69 00
www.apf.asso.fr

Association Handy, Rare et Poly
9 bis, rue Saint-Germain, 14000 Caen. Tél : 02 31 74 07 08
http://asso.orpha.net

Association des Paralysés de France (APF)
17, boulevard Auguste Blanqui, 75013 Paris. Tél : 01 40 78 69 00
www.apf.asso.fr

Association Pour Aider et Informer les Syringomyéliques Européens Réunis (APAISER)
Le Bas Chemin Bigot, 35133 Javene
www.apaiser.saao.fr

Association Spina Bifida et Handicaps Associés (ASBH)
BP 92, 94420 Le Plessis Trevise. Tél : 08 00 21 21 05
www.spina.bifida.fr

Comité d'Études, d'Éducation et de Soins auprès des Personnes Polyhandicapées (CESAP)
62, rue de la Glacière, 75013 Paris. Tél : 01 42 85 08 04
www.cesap.asso.fr

Comité de Liaison et d'Action des Parents d'Enfants et d'Adultes atteints de Handicaps Associés (CLAPEAHA)
18, rue Etex, 75018 Paris. Tél : 01 : 42 63 12 02
http://asso.orpha.net/CLAPEAHA

Groupe Polyhandicap France (GPF)
30, rue de Prony, 75017 Paris. Tél : 01 43 80 95 25
www.gpf.asso.fr

Union Nationale des Associations de Parents et Amis de Personnes Handicapées (UNAPEI)
15, rue Coysevox, 75876 Paris Cedex 18. Tél : 01 44 85 50 50
www.unapei.org

Maladies génétiques et chromosomiques

Association Tremplin – Syndromesde Pierre Robin
11, rue Pierre Narcisse Romagnesi, 45100 Orléans. Tél : 06 64 42 28 12
http://asso.orpha.net/TREMPLIN/cgi-bin

Association Smith Magenis (ASM17 France)
7, rue de la Garenne, 77420 Champs-sur-Marne. Tél : 01 60 06 14 28
www.smithmagenis.com

Trisomie 21 – France
10, rue du Monteil, 42000 Saint-Etienne. Tél : 04 77 33 99 02
www.trisomie21-france.org

L'Eveil – Association du syndrome de Sotos et troubles apparentés
44, chemin des Cerisiers, 81600 Gaillac. Tél : 02 98 49 41 78
www.sotoseveil.fr

Association Nationale du syndrome X fragile (AN Xfra) – Association Le Goéland
Capucines N° 2, 61100 Flers. Tél : 02 33 64 95 17
www.xfra.org

Association Xtraordinaire
15, rue Masaryk, 69009 Lyon. Tél : 09 70 40 61 40
www.xtraordinaire.org

Association des Groupes Amitié Turner (AGAT)
AGAT c/o AAFA, 2, rue André Messager, BP 5, 75860 Paris cedex 18. Tél : 01 53 28 14 86
www.agat-turner.org

Autour des Williams
10, rue de la Jonquière, 75017 Paris. Tél : 06 88 39 49 07
www.autourdeswilliams.org

Association Française du Syndrome de Noonan (AFSN)
Mairie de Gervans, Place de la Mairie, 26600 Gervans. Tél : 04 75 03 34 45

Association Française des Syndrome de Costello et CardioFacioCutané
48, rue du Chouiney, 33170 Gradignan. Tél : 05 56 89 17 49
http://costello.free.fr

Association Syndrome Moebius France
BP 30058, 92105 Boulogne-Billancourt cedex. Tél : 01 14 31 22 38
www.moebius-france.org

Génération 22 – Association de personnes atteintes de microdélétion 22q11 et leur famille
17, avenue Montgolfier, 93190 Livry Gargan. Tél : 01 43 02 32 80
www.generation22.asso.fr

Prader-Willi France (PWF)
5, chemin du Costil Morin, 50740 Carolles. Tél : 02 33 51 37 73
www.prader-willi.fr

Association Francophone du Syndrome d'Angelman (AFSA)
81, rue Réaumur, 75002 Paris. Tél : 01 77 62 33 39
www.angelman-afsa.org

Association Prune-Belly Amitié
Dostaly, 97240 Le Francois. Tél : 06 96 22 85 60
www.prunebelly.fr

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques (Valentin APAC)
52, la Butte Eglantine, 95610 Eragny. Tél : 01 30 37 90 97
www.valentin-apac.org

Incontinentia Pigmenti France
1, chemin Vide Pot, 69370 Saint-Didier-au-Mont-d'Or. Tél : 04 78 35 96 32
www.incontinentiapigmenti.fr

Association Syndrome de Kabuki (ASK)
14, rue Emile Zola, 59135 Bellaing. Tél : 03 27 45 24 62
http://asso.orpha.net/ASK/cgi-bin

Association Française du Syndrome d'Aicardi (AFSAI)
4, rue Galvani, 75017 Paris. Tél : 01 43 80 17 05
http://asso.orpha.net/AFSAI

Association Française du Syndrome de Cornelia de Lange (AFSCDL)
6, rue Pierre Bonnard, 78370 Plaisir. Tél : 01 34 60 10 39
http://asso.orpha.net/AFSCDL

Fédération Française du Syndrome de Williams et Beuren (Williams-France FFASWB)
8, rue du Faubourg Poissonnière, 75010 Paris. Tél : 08 20 82 55 12
www.williams-france.org

Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG)
Boîte Postale 78, 75261 Paris cedex 06. Tél : 01 53 10 89 98
www.airg-france.org

Association Française du Syndrome de Rett (AFSR)
3 bis, avenue Gambetta, 91210 Draveil. Tél : 08 10 12 26 53
www.afsr.net

Association du Syndrome de Wolfram
Résidence Gauguin, 56390 Grand Champ. Tél : 02 97 61 42 37
http://asso.orpha.net/ASW

GENESPOIR – Association française des albinismes
3, rue de la Paix, 35000 Rennes. Tél : 02 99 30 96 79
www.genespoir.org

Maladies infectieuses et inflammatoires (vascularites et connectivites)

AIDES
Tour Essor, 14, rue Scandicci, 93508 Pantin. Tél : 08 05 16 00 11
www.aides.org

Union Nationale des Associations de Lutte contrer le SIDA (UNALS)
94-102, rue de Buzenval, 75020 Paris. Tél : 01 44 93 29 37
www.unals.org

Act Up Paris
45, rue Sedaine, 75011 Paris. Tél : 01 48 06 13 89
www.actup.paris.org

L'Oiseau Bleu – Association de lutte contre la panencéphalite subaiguë sclérante ou maladie de Van Bogaert
5, rue du Citoyen Vergne, 91250 Tigery. Tél : 01 60 75 37 90
www.loiseaubleu.org

Association Française de la maladie de Behçet
Lieu dit «Favières», 42123 Saint Cyr-de-Favières. Tél : 06 20 51 53 49 ; 06 23 01 17 67
www.association-behcet.org

Association Française du Gougerot-Sjögren (AFGS)
Antenne administrative, Les Peyrières, 81660 Pont de l'Arn. Tél : 05 63 61 04 70
www.afgs-syndromes-secs.org

Sarcoïdose Infos
10, rue Charles Liozu, 81000 Albi. Tél : 05 63 46 04 76
www.sarcoidose-infos.com

Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP)
14, rue Jules Vanzuppe, 94200 Ivry-sur-Seine. Tél : 01 43 90 39 39
www.arsep.org

Ligue Française contre la Sclérose en Plaques (LFSEP)
40, rue Duranton, 75015 Paris. Tél : 01 53 98 98 80
www.lfsep.asso.fr

Association Française des Sclérosés en Plaques (AFSEP)
7, avenue Albert Durand, 31700 Blagnac. Tél : 05 34 55 77 00
www.nafsep.org

Association des Sclérodermiques de France (ASF)
41, rue du Pont de Fer, 28260 Sorel Moussel. Tél : 08 20 62 06 15
www.association-sclérodermie.fr

Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR)
7, rue des Calquières, 34800 Clermont l'Hérault.
www.polyarthrite-andar.com

Wegener Infos et autres Vascularites
Route de Vichy, 03120 Isserpent. Tél : 04 70 41 35 58 ; 09 62 10 13 13
http://asso.orpha.net/WIV

Association KOURIR
7, rue des Chaufourniers, 75019 Paris. Tél : 01 42 00 40 43 ; 02 51 13 47 00
www.kourir.org

Association « Le sourire de Lucie » contre le Sjögren-Larsson
Villa la Fourmi 84, rue Denis Papin, 83100 Toulon. Tél : 04 94 61 29 58
www.souriredelucie.com

Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL+)
2, rue du Fonds de Grève, 57420 Cuvry. Tél : 03 87 64 31 87
www.lupusplus.com

Lupus France
7, rue de Rocroy, 75010 Paris. Tél : 01 45 26 33 27
http://lupus.france.chez-alice.fr

Maladies neurodégénératives

AIDYSTON Fondation
16, rue Renais, 53000 Laval. Tél : 02 43 68 23 24
www.aidyston.com

Association Strümpell Lorrain (ASL-HSP France)
285, Sentier de Bouchain 59111 Hordain
http://pagesperso-orange.fr/asl.spastic

Association Charcot-Marie-Tooth France (CMT-France)
31, rue Jean Segurel, 63370 Lempdes. Tél : 08 20 07 75 40 ; 02 47 27 96 41
www.cmt-france.net

Les Enfants de la Lune – Association pour le xeroderma pigmentosum
108, rue de Laure 40180 Tercis Les Bains
http://asso.orpha.net/AXP

Association des Malades Atteints de Dystonie (AMADYS-LFCD)
28, rue Jean Moulin, 77310 Saint Fargeau-Ponthierry. Tél : 09 71 59 14 70
http://amadys.dystonie.free.fr

Association Française de l'Ataxie de Friedreich (AFAF)
12, place Brisset, 02500 Hirson. Tél : 03 23 58 61 65
www.afaf.asso.fr

Association Huntington France (AHF)
44, rue du Château des Rentiers, 75013 Paris. Tél : 01 53 60 08 79
www.huntington.fr

Huntington Espoir – Fédération Nationale des Associations Huntington Espoir (FNAHE)
2, rue Le Fond de Grève, 57420 Cuvry. Tél : 08 75 40 99 63 ; 03 80 55 57 48
www.huntington.asso.fr

Association pour la Recherche sur l'Atrophie Multisystématisée – Information – Soutien en Europe (ARAMISE)
Résidence des Tilleuls - Bâtiment B, 49, avenue Léon Blum, 60000 Beauvais. Tél : 03 44 15 76 69
http://ams.aramise.free.fr

Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARS)
75, av de la République, 75011 Paris. Tél : 01 43 38 99 89
www.ars.asso.com

Association Lutte et Soutien-Maladies du Motoneurone (ALS-France)
Service de Neurologie et Maladies Neuromusculaires, CHU de la Timone, 1 bd Jean Moulin, 13005 Marseille. Tél : 04 91 38 65 80
http://membres.lycos.fr/als

Paralysie Supranucléaire Progressive France (PSP-France)
39, passage du Désir, 75010 Paris. Tél : 01 42 96 41 56 ; 09 50 35 83 43
www.pspfrance.org

Maladies neurométaboliques

Association des Déficitaires en Alpha-1-Antitrypsine (ADAAT Alpha 1-France)
10, rue Notre Dame, 80260 Mirvaux
www.alpha1-france.org

Association Alliance Sanfilippo (ASF)
BP 88, 92203 Neuilly-sur-Seine. Tél : 06 14 03 84 87
www.alliancesanfilippo.com

Association Bernard-Pépin pour la Maladie de Wilson (ABPMW)
Service de Neurologie Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10. Tél : 01 49 95 65 65
www.abpmaladiewilson.fr

Association des Familles Galactosémiques de France (AFGF)
20, rue Georges Guynemer, 44240 La Chapelle-sur-Erdre. Tél : 09 54 52 19 75
www.galactosemie.free.fr

Association Française des Syndromes de Marfan et Apparentés (AFSMA)
6, rue de la République,78600 Maison-Lafitte. Tél : 01 39 12 14 49
www.vivremarfan.rog

Association Française des Malades Atteints de Porphyries (AFMAP)
14, rue Faraday, 75017 Paris
www.porphyries-patients.org

Association Francophone des Glycogénoses (AFG)
Impasse de la Grande Palu, 33450 Izon. Tél : 05 57 74 86 86
www.glycogenoses.org

Association pour la Lutte Contre l'Alcaptonurie (ALCAP)
18, chemin du Clos Saint Martin, 78620 Plaisir. Tél : 01 39 58 39 74
www.alcap.fr

Association contre les Maladies Mitochondriales (AMMi)
96 bis rue Edmond Faulat, 33440 Ambarès et Lagrave. Tél : 05 56 74 97 33
www.association-ammi.org

Association des Pseudo-Obstructions Intestinales Chroniques (POIC)
144, allée René Cassin, 71000 Macon. Tél : 03 85 22 06 65
www.membres.lycos.fr/assopoic

Association du Syndrome de Lowe (ASL)
56, rue Marc Vieville, 93250 Villemonble. Tél : 06 62 60 31 61
www.syndrome-lowe.org

Association Vaincre l'Adénylo-Succinase par l'Information (VASI)
21, rue Dautancourt, 75017 Paris.
http://asso.opha.net/VASI

Association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)
2 ter, avenue de France, 91300 Massy. Tél : 01 69 75 40 30
www.vml.asso.org

Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF)
9, rue de la Gare, 08160 Vendresse. Tél : 06 32 26 25 69
www.apmf-fabry.org

Association internationale Dystrophie Neuro-Axonale Infantile (DNAI)
143, rue du Château des Rentiers, 75013 Paris. Tél : 01 45 85 20 18
http://asso.orpha.net/DNAI

Association Nationale des Ichtyoses et Peaux Sèches pathologiques (ANIPS)
Résidence Grand Jardin, 72A, avenue Jean Jaurès, 59100 Roubaix
www.anips.net

Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA France)
2, rue Mi-les-Vignes, BP 61024, 54521 Laxou cedex. Tél : 03 83 30 93 34
www.ela-asso.com

Hypophosphatasie Europe
16, rue Barbanègre, 68330 Huningue
www.hypophosphatasie.com

Les Feux Follets
15, rue Marcel Paul, 42230 Roche La Molière. Tél : 09 75 24 25 75
www.phenylcetonurie.org

Syndrome de Cohen Internationale (SCI)
Rooy-Sud BP 152, 24101 Bergerac cedex. Tél : 05 53 58 21 39
http://asso.orpha.net/SCI/cgi-bin

Les Enfants du Jardin
Chemin de Rizolle, 63450 Chanonat. Tél : 04 73 87 56 44
http://asso.orpha.net/JARDIN

Lesch-Nyhan Action (LNA)
8, lotissement André Malraux, 40500 Saint-Sever. Tél : 05 58 76 40 10
http://asso.orpha.net/LNA

Menkès France
22, rue Gaston Rebuffat, 75019 Paris

Maladies neuromusculaires

Association Alliance Arthrogrypose
4, rue Leval, 02170 Leschelle. Tél : 08 10 63 19 20
www.arthrogrypose.com

Association Charcot-Marie-Tooth France (CMT-France)
31, rue Jean Segurel, 63370 Lempdes. Tél : 08 20 07 75 40 ; 02 47 27 96 41
www.cmt-france.net

Association Cutis Laxa Internationale (CLI)
35, route des Chaîgnes, 17740 Sainte-Marie de Ré. Tél : 05 46 55 00 59
http://asso.orpha.net/cutislax

Association Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages (Asso E3M)
5, rue Breuillac Laydet, 79000 Niort. Tél : 05 49 77 56 87
www.myofasciite.fr

Association Française des Fibromyalgiques (AFF)
370, rue de l'École, 76450 Ourville en Caux. Tél : 02 35 27 64 30 ; 02 35 28 48 45

Association Française contre les Myopathies (AFM)
1, rue de l'Internationale, BP 59, 91002 Évry Cedex. Tél : 01 69 47 28 28
www.afm-france.org

Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos (AFSED)
34, rue Léon Joulin 37000 Tours. Tél : 08 25 00 11 33
www.afsed.com

Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique et de Fibromyalgie (AFSFCF – CFS/SPID)
51 rue Maurice Molhant, 59830 Bourghelles
http://asso.nordnet.fr/cfs-spid

Association de soutien à la Recherche et aux personnes concernées par la Maladie de Kennedy (ARMK)
7, allée du Roi, 78150 Le Chesnay. Tél : 01 39 55 02
www.asso.orpha.net/ARMK

Centre National des Associations de Fibromyalgiques (CENAF)
21, Résidence du Grand Cerf, Bât E4, 95870 Bezons. Tél : 02 48 65 81 40
www.cenaf.org

Groupe de Liaison et d'Information Post-Polio (GLIP)
31 bis, rue de la Barre, 59147 Gondecourt. Tél : 03 20 32 55 95
www.post-polio.asso.fr

Ligue contre la cardiomyopathie
6, rue du Houssay, 28800 Montboissier. Tél : 02 37 47 41 18
www.ligue-cardiomyopathie.com

Maladies neurosensorielles

INFLAM'ŒIL
13, rue Dubrunfaut, 75012 Paris. Tél : 01 74 05 74 23
www.inflamoeil.org

Retina France
2, chemin du Cabirol, BP 62, 31771 Colomiers cedex. Tél : 08 10 30 20 50 ; 05 34 55 27 30
www.retina-france.asso.fr

Association Nationale des Parents d'Enfants Aveugles (ANPEA)
1 2bis, rue de Picpus, 75012 Paris. Tél : 01 43 42 40 40
http://pagesperso-orange.fr/anpea

Association Nationale Pour les Sourds Aveugles (ANPSA)
18, rue Etex, 75018 Paris. Tél : 01 46 27 48 10
http://asso.orpha.net/ANPSA

Gêniris – Association de soutien des personnes atteintes d'aniridie et de pathologies rares de l'iris
226, avenue de la Résistance, 38920 Crolles. Tél : 04 76 45 62 88
http://associationgeniris.free.fr

Ouvrir les Yeux – Association sur les neuropathies optiques héréditaires
Maison des associations, Place Quentovic, 62520 Le Touquet. Tél : 03 21 94 88 46
http://ouvrirlesyeux.free.fr

Maladies oncologiques cérébrales

Glioblastome Association Michèle Esnault
Bât A 22, bd Camille Flammarion, 13001 Marseille. Tél : 04 91 64 55 86
http://gfme.free.fr

Association Histiocytose France
Boite postale 60740, 77017 Melun cedex. Tél : 01 60 66 93 77
www.histiocytose.org

Association Internationale des Malades souffrant de Kystes méningés de Tarlov (AIMK Tarlov)
14 bis, rue Pierre Nicole, 75005 Paris
http://asso.orpha.net/AIMK

NEM France – Association de malades de la néoplasie endocrinienne multiple
Hameau de Solanes, 12100 Millau. Tél : 01 64 77 55 92
http://nemfrance.fr

Maladies vasculaires cérébrales

Association CADASIL France
Le Bois de la Moinerie, 16480 Brossac. Tél : 05 45 98 74 54
www.cadasil.com

Association sur les Cavernomes Cérébraux (ACC)
14, rue de Provence, 41100 Vendôme. Tél : 02 54 80 03 42
http://asso.orpha.net/ACC

Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD)
7 ter, rue Edouard Vaillant, 93400 Saint-Ouen. Tél : 01 40 10 02 49
http://asso.orpha.net/APIPD

Association du Locked-in Syndrome (ALIS)
9, rue des Longs Prés, 92100 Boulogne-Billancourt. Tél : 01 45 26 98 44
www.alis-asso.fr

Association française Maladie de Rendu-Osler (AMRO FRANCE)
Les Placeaux, 41700 Chemery.
www.amro-france.org

Association Tanguy Moya-Moya
46, rue Pergolèse, 75116 Paris. Tél : 06 86 77 76 87
www.tanguy-moya-moya.org

Neuroectodermoses

Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville (ASTB)
28, rue Barrault, 75013 Paris. Tél : 01 43 67 49 19
www.astb.asso.fr

Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (ANR)
34, vieux chemin de Grenade, 31700 Blagnac. Tél : 05 61 30 03 37
www.anrfrance.org

Association Française des Neurinomes Acoustiques (AFNA)
20, allée de l'Alberta, 14123 Ifs. Tél : 02 31 72 24 49
http://asso.orpha.net/AFNA

VHL France – Alliances des familles atteintes de la maladie von Hippel-Lindau
Les Ancolies, Angon, 74290 Talloires. Tél : 04 50 64 15 65
www.vhlfrance.org

Troubles envahissants du développement

Association MAIA
15, rue Gleyses, 31200 Toulouse. Tél : 06 63 85 17 03
www.maia-asso.org

INDEX

Les chiffres en gras renvoient aux pages où l'entrée est principalement traitée

A

Aarskog, syndrome de, 519
Abcès
  cérébraux, **420**
  – ponction-aspiration, 423
  du cervelet, 422
  épiduraux médullaires, 420, 422
  du tronc cérébral, 422
Abêtalipoprotéinémie, 532, 654
Absence congénitale de muscles, 686
Absences
  avec clonies des paupières, 334
  et épilepsie, 323
  infantiles, 275
Abus sexuels et conversion, 917
Acanthomaeba, 490
Accès
  cataleptiques, 396
  de frissonnement du nourrisson, 394
  pernicieux palustre, 346
Accident(s)
  ischémiques artériels, 262
  ischémo-hémorragiques, 236
  vasculaire
  – artériel, 217
  – cérébral, 262
  – – néonatal, 293
Accommodation, paralysie de, 941
Acéruléoplasminémie, 639
Acétate, 95
Acétazolamide
  et canalopathies musculaires, 758
  myotonie répondant à, 754
Acétylcholine
  anticorps antirécepteur, 691
  récepteur, 720
Acétylcholinestérase, déficit, 722
Acétyl-CoA α-glucosaminide-N-acétyltransférase, 573
Aciclovir et encéphalite herpétique, 440, 447
Acide(s)
  acétylsalicylique, 388
  aromatique L-aminodécarboxylase, déficit, 632
  ascorbique, 734
  biliaires, 587
  δ-aminolévulinique, 640, 642
  folique, déficit, 111
  gamma-aminobutyrique, maladies héréditaires du métabolisme de, 632
  gras à très longues chaînes, 587
  guanidino-acétique, déficit, 825
  nucléiques
  – troubles du métabolisme des, 651
  – viraux, 424
  phytanique, 587
  pipécolique, 587
  pristanique, 587
  rétinoïque, 3, 26, 116
  valproïque, 236
Acidémie(s)
  3-hydroxybutyrique, 525
  méthylmalonique, 527
  organiques, 527
  propionique, 527
Acidose lactique congénitale, 225
Acidurie(s)
  D-2-hydroxyglutarique, 539
  éthylmalonique, 539
  glutarique, 664
  – type I, 527, 530, 538
  – type II, 525, 526
  4-hydroxybutyrique, 539
  isovalérique, 523, 526
  L-2-hydroxyglutarique, 531
  3-méthylglutaconique, 533
  méthylmalonique, 523, 526, 527, 531, 664
  mévalonique, 533
  propionique, 523, 526, 527
  organiques, 523, 526-528, 664
Aconitase, déficit, 653
Acouphènes, 942
Acousie, 942
Acquisition
  de la coordination, trouble de, 869
  de la marche, 797

Acrocéphalosyndactylie, 149
Acromégalie, 832
Acromicrie, 501
Acroparesthésies, 561
Acropathie ulcéro-mutilante de Thévenard, 737
ACTH et épilepsie, 312
Actine, 26
Activateurs, déficit, 542
Activités et autisme, 895
Acuité visuelle, 921
Acute disseminated cortical encephalitis (ADCE), 434
Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), 431, 433, 457
Acycloguanosine et encéphalite herpétique, 447
Acyl-CoA déshydrogénase, 528, 603
  déficit en courte chaîne, 602
  déficit en moyenne chaîne, 602
  déficit en très longue chaîne, 602
Acyl-CoA oxydase de type I, déficit en, 589
Adeno-associated virus et céroïde-lipofuscinose, 582
Adénomes
  hypophysaires, 258
  sébacés de Pringle, 174
Adénosylcobalamine, 624
Adénylosuccinate, déficit en, 533, 909
ADN
  maladies de la réparation, **672**
  mécanismes de la réparation, 673
  mitochondrial (ADNmt), 595
  – anomalies et cytopathies, 599
  – déplétion, 597
  réparation
  – par excision de bases, 673
  – par excision de nucléotides, 673
  – par recombinaison homologue, 673
  – troubles de la réparation et ataxie, 655
Adolescence et conversion, 917
Adrénaline, synthèse, 629
Adrénoleucodystrophie(s)
  et greffe de cellules souches hématopoïétiques, 810
  liée à l'X, 533, 590
  néonatales, 587
Adrénomyéloneuropathie, 591
  liée à l'X, 532
Agalsidase, 812
Âge osseux, 786
Agénésie(s)
  cérébelleuses, 131
  du corps calleux, **114**, 224, 237
  – et alcool, 225
  – et cocaïne, 225
  partielle du vermis, 228
  septale, **115**, 227
Agent transmissible non conventionnel, 483
Agnosie verbale auditive, 850
Agyrie, 706, 707
Agyrie-pachygyrie, 324
AICAR, 651
Aicardi, syndrome de, 225, 311, 314, 324, 925
Aicardi-Goutières, syndrome de, 606, **611**
Aides
  à domicile et handicap, 829
  techniques et déformation des membres, 799
Alastine, déficit en, 667
Albendazole
  et kystes hydatiques cérébraux, 493
  et neurocysticercose, 487
Albinisme, 926
Albright
  ostéodystrophie héréditaire de, 507
  syndrome de, 191
Alcool, 36, 116, 196, 224
Alcoolisation fœtale, syndrome de, 236
Aldolase B, déficit, 537
Alexander, maladie de, 530, 607, **613**
Algasidase
  alpha, 561
  bêta, 561
Algies vasculaires de la face, 385
Alglucérase, 812
Algucosidase alpha, 813
Allan-Herndon-Dudley, syndrome de, 517, 606
Allocation
  enfant handicapé (AEH), 827, 829
  de présence parentale (APP), 829
Allogreffe
  de moelle osseuse, 572
  de sang de cordon, 572
Allo-immunisation plaquettaire, 235
Alpers, syndrome de, 346, 456, 531, 596
Alpha-adrénergiques et TDAH, 886
Alpha-D-N-acétyl-neuraminidase, déficit, 576
Alpha-dystroglycane, 704
  anomalies de la glycosylation, 647
Alpha-dystroglycanopathies, 647
Alpha-galactosidase A, déficit, 560
Alpha-L-fucosidase, déficit, 575
Alpha-L-iduronidase, 570
Alpha-mannosidase, déficit, 575
Alpha-mannosidose, 575
Alpha-N-acétylgalactosaminidase, déficit, **561**
Alpha-N-acétylglucosaminidase, 573
Alpha-oxydation de l'acide phytanique, déficit, 590
Alport, syndrome de, 923
Alstrom, syndrome de, 925
Alzheimer, maladie de, 497, 598
Amaurose congénitale de Leber, 925
Amblyopie, 941
Amétropie, 941
Amibiase encéphalique primitive, 490
Amines biogènes
  métabolisme, 630
  pathologie, 630
  synthèse, 629
Aminoacidopathies, 534
Amitriptyline et céphalée, 388
Amnésie développementale, 874
Amoxicilline et borréliose de Lyme, 418
Amyoplasia, 691
Amyoplasie, traitement neuro-orthopédique, 796
Amyotrophie(s), 684
  bulbaires, 740
  proximale progressive
  – distale, 748
  – précoce, 747
  – tardive, 748
  spinale(s), 685, **740**
  – antérieures héréditaires, 740
  – – distales, 746

– – proximales, 740
– – scapulopéronières, 747
– fixée, 748
– infantile, 781
– traitement, 793
– – orthopédique, 800
– de Werdnig-Hoffmann, 686
Analyse des gaz du sang, 780
Anasarque fœtoplacentaire, 235, 237, 550
Ancanthosis nigricans, 153
Andermann, syndrome de, 225, 747
Andersen, maladie de, 718
Andersen-Tawil, syndrome de, 751, 755, 759
Anémie
de Fanconi, 457, 680
hémolytique, 526
macrocytaire arégénérative, 622
pernicieuse congénitale, 624
Anencéphalie, 111, 222
Anévrismes, 270
Angelman, syndrome de, 291, 346, **354**, **501**, 503, 909
Angiokératomes, 561
et fucosidose, 575
et galactosialidose, 576
et sialidose, 576
Angiome plan, 190
Angiomyolipomes, 178, 232
Angiostrongyloïdose, 491
Angiostrongylus cantonensis, 427, 491
Anguillulose, 491
Aniridie, 922
Anisocorie, 923, 941
Anisotropie, 859
Anomalie(s)
de la bêta-oxydation, 526, 527
des bioptérines, 530
de la chaîne respiratoire, 527, 530, 531
chromosomiques, 495, 496
du cycle de Krebs, 526, 527
du cycle de l'urée, 527, 528
de la glycosylation, 532
de Ito, 230
du métabolisme des folates et de la cobalamine, 529
Anophtalmie, 116
Anoxo-ischémie du nouveau-né, 293
Antamoeba histolytica, 422
Anticholinergiques et mouvements anormaux, 665
Anticholinestérasiques et myasthénie auto-immune, 721
Anticorps
anticytoplasmiques neutrophiles, 481
antigangliosides, 463
anti-NMO, 468, 481
Antidépresseurs
et autisme, 902
et TDAH, 885
Antiépileptiques et embryofœtopathies, 194
Anti-hem, 112
Antioxydants et céroïde-lipofuscinose, 582
Antirétroviraux, traitement durant la grossesse, 456
Antispastiques, 800
Anti-vitamine K et vascularites cérébrales isolées, 482
Antley-Bixler, syndrome de, 151, 153
Apert, syndrome de, **149**, 153
Aphasie-épilepsie de Landau-Kleffner, 844
Aphasie épileptique acquise, 279
Aplasie du triangulaire des lèvres, 686
Aplasia cutis congenita, 191
Apnées
épisodiques, 723
et malaises du nourrisson, 400
du sommeil, syndrome de, 396
Appareillage et déformation des membres, 799
Apprentissage
dépistage des troubles, 841
du langage écrit, 851
Aprataxine, 681
Apraxie oculomotrice, 681
de Cogan, 927
Arbovirus, encéphalite à, 444
Aréflexie, 684
Arginase, déficit, 531, 532
Arginine glycine amidinotransférase, déficit, 650, 651
Argyll-Robertson, syndrome de, 922
Arnold-Chiari, malformation de ou syndrome de, *voir* Malformation d'Arnold-Chiari
Arrêt cardiaque, 835
ARSA, déficit de l'activité de, 546
Arsobal®, 490
Artériopathie cérébrale transitoire, 265
Artérite à cellules géantes, 479
Arthrite chronique juvénile, 479, 480
Arthrodèse
pelvi-rachidienne, 791
rachidienne, 791
Arthrogrypose, 229, 238
idiopathique, 691
multiple congénitale, **689**
traitement neuro-orthopédique, 796
Arylsulfatase A
déficit, 544
recombinante, 813
Aspartate, 95
Aspartoacylase, déficit, 613
Aspartylglucosaminurie, 530, 575
Asperger, syndrome de, 894, 910
Aspergillus et immunodépression, 452
Aspirine
et infarctus cérébral artériel, 268
et vascularites cérébrales isolées, 482
Astrocytome, 168, 243
à cellules géantes sous-épendymaire, 174
pilocytique
– du cervelet, **245**
– et neurofibromatose de type 1, 182
Astrostatine, 28
Asymétrie
cérébrale, 853
hémisphérique, 875
Ataxie(s)
autosomique dominante, 656
avec apraxie
– oculaire, 655
– oculocéphalique, 655, 656
– oculomotrice, 655, 656, 681
cérébelleuse, 654
– de Pierre-Marie, 926
– progressive, **652**
– statique, 678

Ataxie(s) (suite)
cinétique, 678
et déficit
– énergétique, 654
– en GLUT-1, 649
– en vitamine E, 532, 654
épisodiques, **392**
de Friedreich, *voir* Friedreich, ataxie ou maladie de
héréditaires, 664
métaboliques, 653
proprioceptive, 654
spinocérébelleuse, 532, 681, 795
et trouble de réparation de l'ADN, 655
Ataxie-télangiectasie, 242, 457, 531, 532, 655, 673, 678
like disorders, 655
Athabascan, syndrome de dysgénésie du tronc cérébral de, 772
Athétose, 658
Atomoxétine et TDAH, 885
Atrophie(s)
dento-rubro-pallido-luysienne, 341
hippocampique, 345
olivo-pontocérébelleuses, 775, 776
optique, 924
– de Leber, 663
Attitude scoliotique, 787
Audiogramme, 930
Audiométrie, 932
Audition, troubles de, 931
et bêta-mannosidose, 576
Austin, maladie de, 525, 530, **549**
Autisme, **892**
antécédents familiaux, 906
atteinte cérébelleuse, 879
classifications, 893
examen clinique, 906
infantile atypique, 894
primaire, imagerie fonctionnelle, 87
prise en charge, 899
rôle des neuropédiatres, 905
troubles du langage, 845
Autoanticorps antigangliosides, 461
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 549
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), 351
Auxilliaire de vie scolaire (AVS), 828
Axe
A/P, 5
D/V, 5
Axone(s)
calleux, 32
cortico-pontiques, 18
cortico-spinaux, 18
géant et neuropathie, 732
thalamo-corticaux, 32
Azathioprine
et CIDP, 465
et neuromyélite optique, 471
et vascularites cérébrales isolées, 482
Azithromicine et borréliose de Lyme, 418

B

Babillage, 49
Bacille de Koch (BK), 429
coloration de Ziehl, 430
milieu de Löwenstein, 430
PCR, 430
Baclofène
et mouvements anormaux, 665
et paraplégies spastiques héréditaires, 672
et spasticité, 800
Bacteroides, 421
Bads, syndrome de, 926
Balamutia, 490
Baller-Gerold, syndrome de, 152, 153
Ballisme, 658
Balloon cells, 119
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, syndrome de, 909
Bardet-Biedl, syndrome de, 925
Barrière hémato-encéphalique, 432
Bassen-Kornweig, maladie de, 925
Bassin, chirurgie orthopédique, 791
Batterie
de Brunet-Lezine, 822
d'examen du langage oral, 842
de Kaufman (K-ABC), 841
neuropsychologique de l'enfant (NEPSY), 841
rapide d'évaluation des fonctions cognitives (BREV), 841
Beare-Stevenson, syndrome de, 152
Bébés secoués, 296, 955
Becker, dystrophie musculaire de, *voir* Dystrophie musculaire de Becker
Behçet, maladie de, 479
Belle indifférence et conversion, 916
Benedikt, syndrome de, 927
Béradinelli-Seip, lipodystrophie congénitale de, 747
Bêta-dystroglycane, 704
Bêta-galactosidase
et maladie de Morquio B, 574
déficit, 550, 576
Bêta-glucuronidase et maladie de Sly, 574
Bêta-mannosidase, déficit, 576
Bêta-mannosidose, 531, 533, 576
Bêta-oxydation
des acides gras, 593
– anomalies, 716
– déficits, 589
anomalies, 526, 527
déficits, 524
mitochondriale des acides gras, déficit, 601
peroxysomale, déficit, 583
Bethlem, myopathie de, 703, 704
Bickerstaff, encéphalite de, 435
Bilan respiratoire, 780
Bilharziose, 427
Bilinguisme et troubles du langage, 846
Biopsie
cérébrale, 481
musculaire, 711
Bioptérines (BH4)
anomalies, 530
déficit, 632
synthèse, 629
Biotine, métabolisme, 593
Biotinidase, déficit, 529
Biphosphonates et ostéoporose, 804
Bisexualité psychique, 891
Blake, poche de, 228
Blaschko, lignes de, 191

Bloc(s)
musculaires congénitaux, 685, 686
neuromusculaire (BNM), 61
présynaptique, 419
Bloom, syndrome de, 458, 680
BMP, 2, 10, 16, 35, 112
BMP/Wnt, 112
BNM, 61
Bobbing, 929
Bobble head doll syndrom, 158
Boclofène et spasticité, 800
Borrelia
afzelii, 417
burgdorferi, 417, 426
garinii, 417
Borréliose de Lyme, **417**
Bottes plâtrées et déformation des membres, 799
Botulisme, **419**
Bourneville, maladie ou sclérose de, *voir* Sclérose tubéreuse de Bourneville
Brachycéphalie, 148
Bradycardies, 401
BREV, 841
Brown, syndrome de, 928
Brudzinski, signe de, 409
Bruton, maladie de, 453
Bulbe, 18
olfactif, 29

C

Cacosmie, 940
CACT1, déficit, 602
Caféine et embryofœtopathies, 196
Cajal-Retzius, neurones de, 30
Calcémie, 500
Calcifications, **210**
cérébrales, 235
intracérébrales, 235
Calcul
difficultés de, 863, 865
évolution des capacités de, 864
Callosotomie, 366
Calpaïne, déficit, 699
Calpaïnopathies, traitement neuro-orthopédique, 794
Campylobacter jejuni, 461, 462, 463, 464
Canal
calcium CACNA1S, 751, 756
chlore CLCN1, 751, 756
potassium KCNJ2, 751, 756
sodium SCN4A, 751, 756
– myotonies du, 753
Canalopathies du muscle squelettique, **751**
Canavan, maladie de, 530, 539, 607, **612**
Candida, 770
Capacité vitale, 780
Carbamazépine
et canalopathies musculaires, 758
et embryofœtopathies, 194
Cardiomyopathie, 526
Cardiopathies congénitales, 763, 834
Carences nutritionnelles, 804
Carnitine-palmitoyl transférase, déficit, 602
Carnityl-palmityl-transférase II, déficit, 526
Carpenter, syndrome de, 152, 153
Carrefour aérodigestif, anomalies, 776
Carte d'invalidité, 829
Cataplexie, **393**, 396, 664
Cataracte, 923
et maladie de Steinert, 763
et *muscle-eye-brain disease*, 706
Cathepsine A, 576
Cavéoline, déficit, 699
Cavernomes, 270
Cbl mutations, 626
Cdk5, 30
Cécité
corticale, 920
d'origine oculaire, 920
Ceftriaxone et borréliose de Lyme, 418
Ceintures, déficit, 723
Cellules
post-mitotiques, 25
de Purkinje, 21, 24, 25
souches, 25
– génétiquement modifiées et maladies lysosomales, 816
– hématopoïétiques
– – greffe de, **808**
– – et maladies lysosomales, 816
Centre(s)
d'action médico-sociale précoce (CAMSP), 828
médico-psychologique (CMP), 829
médico-psychopédagogique (CMPP), 829
organisateur(s), 2
– rostral (COR), 16
de signalisation, 9
Centrosome, 26, 29
Céphalée(s), **382**
chroniques quotidiennes, 385
de durée brève, 385
primaire, 382
secondaire, 382, 386
de tension ou de type tension, 382, 385
Céphalhématomes, 949
Céramidase acide, déficit, 565
Cérébellite, 431, 436
Cerebral palsy, 820
Cernunnos/XLF, déficit, 458
Céroïde-lipofuscinose(s), 275, 341, 354, 582, 664
neuronales, **578**
variant turc et locus CLN8, 581
Céruléoplasmine, 639
plasmatique, 621
Cerveau en développement, 373
Cervelet, 18, 19
abcès, 422
malformations, **126**
morphogenèse, 20, 24
Cestodoses lavaires, **486**
CF+, 350
CGH-array, 352
Chagas, maladie de, 490
Chaîne respiratoire, 594
mitochondriale, 593
Champ visuel, 921
Chanarin-Dorfman
maladie de, 719
syndrome de, 193

Charcot, maladie de, rachis, 795
Charcot-Marie-Tooth
maladie(s) de, **724**, 736, 746, 800
– axonale, 728
– à début infantile, 725
– dominantes, 730
– – intermédiaires, 730
– liées à l'X, 731
– myélinique, 727
– sensitivomotrices pures, 724
neuropathie, 746
– démyélinisante, 714
– spinale, 746
CHARGE, syndrome, *voir* Syndrome CHARGE
Chaussures orthopédiques, 799
Chediack-Higashi
maladie de, 457
syndrome de, 434, 926
Chemical shift imaging (CSI), 90
Cherry-red spot myoclonus syndrome, 343
Chiari, malformation de, 140, 386
CHILD, syndrome, *voir* Syndrome CHILD
Children Hospital Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS), 802
Children memory scale, 843
Chirurgie
cardiaque, 834
multisites, 800
orthopédique, 790
– de l'obliquité pelvienne, 790
– rachidienne, 791
des parties molles, 800
Chlamydia et myélopathies aiguës, 468
Cholestase, 835
Choline, 93
acétyltransférase, déficit, 722
Chondrodysplasie rhizomélique, 586
ponctuée, 588
Chordin, 2
Chordomes, 258
Chorée, 658
héréditaire bénigne, 661
de Huntington, *voir* Huntington
de Prechtl, 883
de Sydenham, *voir* Sydenham
Choréoathétose, 351
Chorio-amniotites, 824
Choriorétinite, 235
Chromosome
14 en anneau, 324
20 en anneau, 355
X
– fragile, syndrome de, **511**
– retards mentaux liés au, **510**
Churg et Strauss, syndrome de, 479, 481
Ciclosporine A et polyradiculonévrite inflammatoire chronique, 465
Ciliopathie, 128
Circulation du LCR, 162
Citerne
opto-chiasmatique, 234
quadrigéminale, 234
Citrobacter, 421
Classe d'intégration scolaire (CLIS), 828
Classification de Chapel-Hill, 479
Clostridium botulinum, 419
et acétylcholine, 419
et bloc présynaptique, 419
CNP, 35
COACH, syndrome, *voir* Syndrome COACH
Cobalamine, 622
anomalie du métabolisme, 624
déficit, 533, 642
Cocaïne
et embryofœtopathies, 197
et fœtus, 236
Cockayne, syndrome de, 458, 606, 610, 673, **674**, 837, 923, 925
Cocktail party syndrome, 164, 851
Coffin-Lowry, syndrome de, 519
Coffin-Siris, syndrome de, 837
Cogan
apraxie oculomotrice de, 927
syndrome de, 127, 479
Cognition et cervelet, 878
Cohen, syndrome de, 832
Cohorte Kidsep, 477
COL4A1, mutations dominantes, 619
Collagène VI, 701, 703, 704
Collections suppurées, **420**
Colobome, 925
Colpocéphalie, 226
Coma et diabète, 833
Commande motrice, trouble de la, 683
Commission
départementale d'éducation spécialisée (CDES), 825
des droits et de l'autonomie (CDA), 828
Commissure(s)
blanche antérieure, 14
hippocampique, 14
prosencéphaliques, 14
Communication et autisme, 893, 895, 900
Compartimentalisation, 6, 8
cérébrale, 9
du prosencéphale, 16
signaux, 9
du tronc cérébral, 20
trouble de la, **112**
Complexe sarcolemnique, 693, 694
Comportement et autisme, 893, 895
Compression médullaire, 470, 570
Concerta®, 885
Congenital disorders of glycosylation, 643
Conjonctives, anomalies, 922
Connexine 32, 731
Conscience phonologique, 851
et dyslexie, 860
Constipation, 806
Contraversion, 927
Contrôle postural, 43
Convergence, paralysie de la, 927
Conversion, **914**
hypothèse dissociative, 916
hypothèse neurophysiologique, 917
théorie de la séduction, 914
Convulsions, 292, 295, 906
fébriles, 293, 295
– compliquées, 294

– du nourrisson, 293
– plus, 286
– simples, 294
infantiles
– bénignes, 279, 284
– familiales bénignes, 351
néonatales, **297**
– bénignes, 279
– – idiopathiques, 303
– familiales bénignes, 284, 351
pyridoxino-dépendantes, 526, 632
Coordination
bimanuelle, 46
de la motricité palpébrale, troubles de, 922
trouble d'acquisition et dyspraxie, 869
Coproporphyrie, 528
héréditaire, 640, 641
COR, 112
Cordes vocales, paralysie des, 774
Cori, maladie de, 718
Corne antérieure, atteinte de, 690
Cornée, anomalies, 922
Corps
calleux, 14, 46, 47, 113
– agénésie du, 114, 224
granuleux osmiophiles, 578
Corset
Garchois, 789, 793-795
et scoliose, 787
Corset-siège moulé, 789
Cortical hem, 112
Corticogenèse, 25, 27
Corticoïdes, 36
borréliose de Lyme, 418
CIDP, 465
dystrophie miusculaire de Duchenne, 698
méningite, 412
– tuberculeuse, 430
myasthénie auto-immune, 721
myélopathies, 471
sclérose en plaques, 476
vascularites cérébrales isolées, 482
Corticostéroïdes et syndrome de Guillain-Barré, 464
Couche(s)
des grains externes, 21
intracorticales, croissance différentielle, 33
Coude, déformation, 798
Coup de vent
cubital, 690
latéral des cuisses, 790
Courbure
cervicale, 6, 7
mésencéphalique, 6, 7
pontique, 6
Cowden, syndrome de, 242, 909
Crampe de l'écrivain, 659
Crâne, fractures du, 950
Craniopharyngiome, 234, 255, 832
Craniosténoses, **146**, 153
CRASH syndrome, *voir* Syndrome CRASH
Créatine, 94, 324
déficit, 531, 650, 910
– en transporteur membranaire, 650, 651
transporteur de la, 518, 825
Créatine kinases plasmatiques, 711
Creutzfeldt-Jakob, maladie de, 453, **483**
familiale, 484
et hormone de croissance extractive, 485
iatrogène, 485
Crise(s)
convulsive, 292
épileptique(s), 906
– atonique, 309
– clonique, 309
– myoclonique, 309
– du nouveau-né, 292
– occasionnelles, **292**
– – non fébriles, 296
– partielles, 309
– première, 289
– et spasmes, 309
– tonique, 309
fébriles
– génétique, 349
– plus, 350
focales, 298
infantiles bénignes
– familiales, 320
– non familiales, 320
myocloniques généralisées, 649
myoclono-astatiques, 275
néonatales, 298
– familiales bénignes, 302
– infantiles bénignes, 351
oculogyres, 929
de paralysie, 757
partielles
– bénignes
– – de l'adolescent, 343
– – du nourrisson avec pointes sur le vertex dans le sommeil, 321
partielles migrantes, 279, 284
– du nourrisson, 306
uncinées, 940
Cristallin, anomalies, 923
Critères de Barkhof, 435
Crohn, maladie de, 835
Croissance, troubles de la, 788
Cross, syndrome de, 926
Crouzon, maladie ou syndrome de, **149**, 153, 155, 923
Cryptococcus neoformans, 422
Cuir chevelu, plaies du, 950
Cuivre et maladie de Menkes, 621
Curcumine et maladie de Charcot-Marie-Tooth, 734
Cushing, syndrome de, 833
Cyanocobalamine, 624
Cyanose, 834
Cycle
de Krebs, 593
– anomalies, 526, 527
de l'urée
– anomalies, 527, 528
– déficits, 523, 534
– maladies du, 526
Cyclophosphamide
et CIDP, 465
et vascularites cérébrales isolées, 482
Cyclopie, 116

Cyp26a1, 10
Cyp26b1, 10
Cyp26c1, 10
Cyphoscoliose, 792
Cyphose
  congénitale, 704
  du rachis, 784
Cystathionine bêta-synthétase, déficit, 623
Cysticercose, 422, 427
Cystinose, 836
Cytomégalovirus (CMV), **200**, 234
  anasarque fœtoplacentaire, 235
  calcifications cérébrales, 235
  embryofœtopathies à, 200
  hydramnios, 235
  hyperéchogénicité intestinale, 235
  hypoplasie cérébelleuse, 235
  microcéphalie, 235
  polymicrogyrie, 235
  signe du candélabre, 235
  surdité, 235, 936
  syndrome de Guillain-Barré, 461, 463
Cytopathie mitochondriale, 434, 456, 457, 524, 533, **593**, 663
  génétique, 599
Cytosquelette, 26

D

Dandy-Walker, complexe, malformation ou syndrome de, *voir* Malformation de Dandy-Walker
  variant, 127
Danon, maladie de, 718
Dantrolène et paraplégies spastiques héréditaires, 672
De Morsier, syndrome de, 227, 831
De Sanctis-Cacchione, syndrome de, 458
De Vivo, maladie de, 324
Déficit(s)
  de l'activité de ARSA, 546
  de l'attention, 858, 881
  auditif, 830, 895
  d'automatisation, 879
  de la bêta-oxydation, 524
  – des acides gras, 589
  des ceintures, 723
  cérébral en folates, 628
  cognitif, 866
  congénital
  – d'absorption des folates, 627
  – de la glycosylation, 524
  – en magnésium, 526, 530
  de Cernunnos/XLF, 458
  de cohérence centrale, 898
  énergétiques, **593**, 654
  des fonctions exécutives, 898
  de la force musculaire, 683, 720
  de la glycosylation des protéines, 525
  immunitaires, 454
  – d'origine génétique, 456
  en lecture, 851
  multiples en carboxylase, 526
  du traitement temporel, 860
  ventilatoire, 779
  visuel, 895, 920
Déformations
  orthopédiques, 784
  ostéoarticulaires, 684
Dégénérescence
  spongieuse du névraxe, 612
  wallérienne, 228
Déglutition, 943, 944
  et paralysies laryngées, 776
  troubles de la, 784, 806
Dejerine-Sottas, syndrome de, 724, 730, 731
Dekaban-ARIMA, syndrome, 127
Délétion
  1p36, 508
  4p-, 346
  8p23.1, **506**
  11p13, 505
  16p13.3, **506**
  17p13.3, 507
  2q22-q23, **506**
  2q37-3, 507
  22q13.3, 508
Denny-Brown, neuropathie sensitive radiculaire de, 737
Dent molaire, 127
Dénutrition, 806
Dérivation
  externe, 169
  ventriculo-atriale (DVA), 169
  ventriculo-péritonéale (DVP), 169
Dermatomyosite, 479, 453, **767**
  amyopathique, 768
  juvénile, 767, 768
Dermolexie, 883
Dermopathie restrictive, 691
DESC, 276, 346
Désencombrement avec aspiration naso-pharygée, 784
Détresse neurologique aiguë, 955
Développement
  cérébral normal, 76
  cognitif, 372
  de la mémoire, 875
  psychomoteur de l'enfant, 797, 906
  troubles du, 208
Déviation tonique du regard vers le haut (*tonic upgaze*), 394, 929
Devic, syndrome de, 468, **481** ; *voir aussi* Neuromyélite optique
Dexaméthasone et méningite, 413
DHAP-AT, déficit, 590
D-2-hydroxyglutarique déshydrogénase, déficit, 539
Diabète
  insipide, 832
  maternel et fœtus, 236
  de type 1, 833
Diadococinésie, 883
Diagnostic prénatal (DPN), **221**
Diastématomyélie, **139**
  vraie, 139
Diazépam, 672
Diazépines, 582
Dichlorphénamide, 759
Diclofénac, 388
Diencéphale, 6
Difficultés psychosociales, 378
Diffusion
  restriction, 76
  techniques, **73**

Diffusion tensor imaging (DTI), 77
DiGeorge, syndrome de, 499
DIGG, 251
Digitognosie, 883
Dihydroergotamine, 388
Dilantin®, 446
Dilatation
  gastrique, 744
  pyélocalicielle, 237
Diplomyélie, 139
Diplopie, 941
Dislocation atloïdo-axoïdienne, 574
Dissection des artères cervico-encéphaliques, 266
Dissociation(s)
  cognitives, 841
  hypothèse de la dissociation et conversion, 916
  mémoire épisodique/mémoire sémantique, 875
  rappel/reconnaissance, 875
Dlx1/2, 30, 31
DM20, 35
DNET, *voir* Dysembryoplasie neuroépithéliale
Donneur(s)
  HLA identique intrafamilial, 809
  non apparentés, 809
Doose, syndrome de, 279
Dopamine, 30
  bêta-hydroxylase, déficit, 632
  synthèse, 629
Double cortine, 28, 123
Douleur(s)
  et déformations neuro-orthopédiques rachidiennes, 788
  de désafférentation, 803
  par excès de contraction musculaire, 803
  pas excès de nociception, 803
  échelles, 802
  indifférence congénitale à la, 739
  médicaments, 803
  neuropathiques, 803
  nociceptives, 802
  traitement de la, **802**
Doxycycline, 418
Drainage bronchique, 782
Dravet, syndrome de, 279, 283, 284, 291, 295, **318**, 345, 350, 371
Drépanocytose, 266, 346
Droit à compensation, 827
Duane, syndrome type I de, 774
Duchenne, dystrophie musculaire ou myopathie de, **693**, 694, 781, 783, 792, 800, 909
Duncan, maladie de, 457
Duplication(s)
  15q11q13, 896, 908
  récurrentes du gène *MECP2*, 516
Dynéine, *voir* Moteur protéique
Dysarthrie
  cérébelleuse, 678
  et déficit en GLUT-1, 649
Dysautonomie familiale, 738
  de Riley-Day, 922
Dyscalculie(s), 697, 858, 861, **863**
  analogiques, 865
  classification, 864
  spatiale, 866
  verbales, 865
  visuelles, 865
Dysembryoplasie neuroépithéliale (DNET), 251, 291, 329
Dysequilibrium syndrome, 130
Dysferline, déficit, 699
Dysfonctionnement cérébral, examen neuropsychologique, 839
Dysgraphie, 698, 870
Dyskinésies paroxystiques, **391**
  hypnogéniques, 391
  induites par l'exercice, 391
  kinésigéniques, 391
  non kinésigéniques, 391
  d'origine médicamenteuse, 391, 394
  d'origine toxique, 391
  secondaires, 391
Dyslexie, 697, 853, **855**, 866, 879
  développementale, 876
  génétique, étude de jumeaux, 859
  imagerie fonctionnelle, 87
  phonologique, 857
  visuelle, 857
Dysmétrie, 883
Dysmorphie, 907
Dysmorphologie, 495
Dysorthographie, 855
Dysosmie, 940
Dysostose craniofaciale, 149
Dysphagie, 943
Dysphasie, **848**
  de développement, 847
  imagerie fonctionnelle, 87
Dysplasie
  cérébelleuse, 129
  corticale, 329, 364
  – focale, 120, 314, 324
  – – aspect IRM, 290
  cranio-fronto-nasale, 151, 153
  ectodermique, 922
  olfacto-génitale, 831
  des os longs, 180, 182
  pilaire, 678
  rétinienne, 706, 926
  septo-optique (DSO), 115, 227
  du sphénoïde, 182
  tegmentopontique, 132
  rachidienne, 182
Dyspraxie, 857, **869**, 883
  de développement, 869
  de l'habillage, 872
  idéatoire, 872
  idéomotrice, 872
  non visuo-spatiale, 872
  visuo-spatiale, 869, 872
Dystonic storm, 661
Dystonie(s), 658
  biotine sensible, 532
  Dopa-sensibles, 631
  DYT1, 661
  fixée, syndrome de, 662
  musculaire déformante, 532
  myoclonique, 661
  primitives, 660
  avec signes parkinsoniens, 661
Dystroglycanopathies, 701, 704
Dystrophie(s)
  cornéenne, 577

Dystrophie(s) (suite)
facio-scapulo-humérale, 766
maculaires, 925
musculaire(s)
– de Becker, 794, 800
– congénitales, 647, 685, 691, **700**, 772
– – de Fukuyama, 230, 232, 647, 701, 705
– – de type 1, 707, 708
– – de type *muscle-eye-brain*, 706
– – de type Ullrich, 703
– – de type Walker-Warbur, 707
– de Duchenne, 694, 781, 783, 792, 800
– progressives, **693**
myotonique de type 1, **761**
neuro-axonale, 531, 747
– infantile, 636
rétinienne, 707
Dystrophine, 694, 698, 705
Dystrophinopathie, 694, 800

E

Early infantile epileptic encephalopathy, 299
Échanges plasmatiques et CIDP, 465
Échelle(s)
de Brunet-Lézine, 840
de développement et d'intelligence, **840**
de douleur, 802
Douleur Enfant Gustave-Roussy (DEGR), 802
Kidscreen, 826
Life H, 826
de Vineland, 822
visuelle analogique (EVA), 802
de Wechsler, 822, 840, 884
Echinococcus granulosus, 491
Échographie
cérébrale, 71
fœtale, 222
transfontanellaire, 955
Ectoderme, 2
Ectopies, 859
Édrophonium, 721
Éducation enfants handicapés, 827
Eflornithine®, 490
Ehlers-Danlos
maladie de, 132
syndrome de, 622, 691, 711
Élastine, 503
Électroencéphalogramme (EEG), 910
normal, 53, 54, 58, 59
Électromyogramme (EMG), 61, 62, 65, 711, 757
Embarrure, 950
Embryofœtopathies
environnementales, **194**
infectieuses, **200**
Emery-Dreifuss, myopathie de, 794
Éminence ganglionnaire, 26, 35
latérale, 16, 30
médiane, 14, 16, 30
Empreinte génomique parentale, 502
Empyème sous-dural, 420
En1, 25
EN1, 9
EN1/2, 23
Encéphalite, 444, 707
aiguë
– démyélinisante, **431**
– à HHV-6, 442, 445
– post-infectieuse, 434
– primitives, 437
– retardée de la rougeole, 443
à arbovirus, 444
de Bickerstaff, 435
chez l'enfant immunodéprimé, 444
à entérovirus, 443
herpétique, 345, **437**
– de l'enfant, **439**
– néonatale, 439
– du nourrisson, 439
– rechutes, 441
– vaccination, 447
périveineuse, 431
post-infectieuse, 431
subaiguë de Rasmussen, 275, 291, 329, 453
de von Economo, 884
Encéphalocèle, 222
Encéphalomalacie multikystique, **209**, 235
Encéphalomyélite, 453
aiguë disséminée, 431, 474
Encéphalopathie(s)
aiguë(s)
– avec choc hémorragique, 434, 445
– d'origine obscure, 445
– para-infectieuses non inflammatoires, 445
– de Rasmussen, *voir* Encéphalite subaiguë de Rasmussen
anoxique, 214
anoxo-ischémique, 299
avec atteinte suprabulbaire des dernières paires crâniennes, 776
convulsivante, 649
épileptiques, 279, 280, 352
– avec pointes-ondes continues du sommeil (EPOCS), 338, 373, 375
– précoce, 284, 304
hypertensive, 346, 836
à inclusions éosinophiles, 747
myoclonique précoce, 304
néonatale précoce, 214
à prion, 485
précoce, 622
prolongée avec mouvements anormaux, 434
spongiforme, 453
– bovine, 483
– transmissible, 484
troubles respiratoires dans les, **783**
urémique, 836
Encoches frontales, 53
Endocardites, 834
Enfants
handicapés
– activités, 826
– participation, 826
– qualité de vie, 826
– scolarisation, 826, 827, 828
maltraités, 952
Enjambement, 43

Enquête d'anamnèse, 839
Enregistrement EEG-vidéo intracrânien, 365
Entérobactéries, 421
Entérovirus, 453
Enzyme
  ARSA, 546
  lysosomale, 541
Enzymothérapie, 808
  substitutive, 548, 555, 557, 569, 572, **812**
  – agalsidase, 812
  – alglucérase, 812
  – algucosidase alpha, 813
  – arylsulfatase A recombinante, 813
  – galsulfase, 813
  – idursulfase, 813
  – laronidase, 812
  – miglucérase, 812
  – sphingomyélinase acide recombiante, 813
Épaules, déformation, 798
Épendymome, **248**
Épilepsies, 188, **273**, 276, 372, 514, 706, 875, 882, 895
  avec absences myocloniques, 279, 285
  bénigne avec pointes pariétales évoquées, 332
  catastrophiques, 434
  causes chromosomiques, 314
  classification, 279
  à crises myoclono-astatiques, 335, 346
  à crises tonicocloniques, 335
  avec crises grand mal du réveil, 279
  avec crises à sémiologie affective, 332
  cryptogéniques, 280
  définition, 278
  de l'enfant, **325**
  frontale, 374
  généralisées, 287, **333**
  – idiopathiques, 351, 345
  – secondaires, 171
  génétique, **349**
  idiopathiques, 280, **320**, 349
  infantiles, 912
  information et communication, 379
  monogéniques, gènes, 351
  myoclonique, 371
  – bénignes du nourrisson, 279
  – du nourrisson, 284, 321
  – juvénile, 279, 286, 334
  – précoce, 284
  – progressives, 352
  myoclono-astatique, 285, 371
  néonatales, 273
  non syndromiques, **322**
  du nourrisson, **308**
  occipitale
  – bénigne, 332, 346
  – – précoce forme Paniatopoulos, 285
  – tardive forme Gastaut, 285
  à paroxysmes rolandiques, 275, 350
  partielle(s), 171, **327**, 287
  – bénigne(s)
  – – frontale, 332
  – – rolandique, 331
  – continue, 279, 344
  – idiopathiques, 350, 374
  – de la lecture, 279
  – migrante, 320
  – non idiopathiques, 279, 322
  – occipitales, 279
  avec pointes centro-temporales, 279, 285
  avec pontes-ondes continues du sommeil, 279
  post-traumatique, 329, 954
  progressive avec retard mental, 581
  rebelle de l'enfant, 362
  réflexe, 355
  retentissement psychosocial, 377
  et *suppression-bursts*, 273
  symptomatiques, 280
  temporale, 374
  traitements, 357
Épilepsie-absence
  de l'adolescent, 279, 286
  de l'enfant, 279, 285, 333, 367
  juvénile, 334
Épilepsie-sursaut, 329
Epipage, enquête, 822
Épreuve(s)
  d'hyperpnée, 52
  de langage, 842
Epstein-Barr virus et syndrome de Guillain-Barré, 463
Équilibre
  maintient de, 943
  troubles de, 943
Erb, myopathie de, 794
Erreurs innées du métabolisme, 643
Érythème migrant, 417, 418
Escherichia coli, 403, 404, 407
Escobar, syndrome de, 690
Espaces de Virchow-Robin, 290, 553
  dilatation des, 571
État d'absence, 346
État de mal
  épileptique, 329, **344**
  – traitement, 360
  myoclonique, 346, 502
  non convulsif, 346
  tonique généralisé, 344
Éthambutol et méningite tuberculeuse, 430
Éthanol et embryofœtopathies, 196
Études électrophysiologiques et troubles du langage, 853
Eulenburg, paramyotonie congénitale de, 751, 754
Évagination latérale des vésicules cérébrales, 11
Évaluation de la mémoire, **842**
  épisodoque, 842
  sémantique, 843
  de travail, 842
Éveil(s)
  confusionnels, 395
  troubles de, 395
Examen neuropsychologique, **839**
  dysfonctionnement cérébral, 839
  échelles du développement et d'intelligence, 840
  évaluation de la latéralité, 840
  troubles du développement, 839
Excision de nucléotides et réparation de l'ADN, 673
Explorations fonctionnelles respiratoires, 780
Expression, troubles de, 849, 850
Extension de l'instrumentation du bassin, 791
Extrêmes *spindles*, 59

F

Fabry, maladie de, 527, **560**, 715, 812, 834, 923
Facteur(s)
  de croissance, 29
  intrinsèque FI, déficit en, 624
Faiblesse musculaire, 700, 702, 710, 762
  généralisée, 705
Faisceau(s)
  d'axones, mise en place, 32
  cérébelleux, 32
  cortico-spinaux, 32
  de Probst, 114
Fanconi
  anémie de, 457, 680
  syndrome de, 242
Farber, maladie de, 237, 525, 530, **565**, 811
Fasciculations, 684
Fast1, 116
FastForword®, 860
Fauteuil roulant, 799
Fazio-Londe, maladie de, 747
Fédériprox, 653, 654
Fente
  labio-palatine, 116
  schizencéphalique, 227, 232
Fer, accumulation intracérébrale, 638, 662
Ferritine, mutations de la chaîne légère, 639
FGF, 2
FGF3, 113
FGF8, 15, 22, 112, 113
Fibres
  commissurales, 13
  grimpantes, 18
  musculaires atrophiques, 700
  – nécrotiques, 700, 703
  en U, 34
  de Wohlfahrt, 743
Fibrose
  endomysiale, 703
  périmysiale, 703
Figure de Rey, 871
Filamine-1, 28
Filariose à loa-loa, 490
FIRES, 276, 346
Fissure(s)
  interhémisphérique, 14
  primitives, 32
Flunarizine et céphalée, 388
Flutter oculaire, 929
Fœtus, 208
Folates, 622
  anomalie du métabolisme, 627
  déficit
  – cérébral, 628
  – congénital d'absorption, 627
  – du transport intracérébral, 634
Foliation cérébelleuse, 20, 22, 23
Follistatine, 2
Fonction(s)
  motrice grossière, classification, 822
  respiratoire, 778
  exécutives, déficit des, 898
Foramen ovale, 364
Force musculaire, déficit de, 683, 720
Fosse
  postérieure
  – anomalies, 227
  – tumeurs, 244
  rhomboïde, 8, 20
Foville, syndrome de, 927
Foxg1, 16
Fractures du crâne, 950
François, syndrome de, 923
Frataxine
  déficit, 653
  gène, 653
  mutations, 715, 716
Fratrie et pédopsychiatrie, 912, 913
Friedreich, ataxie ou maladie de, 532, 598, 653, 795, 834
Fructose, intolérance au, 523, 526, 527, 537
Fructose-1,6-biphosphatase, déficit, 526, 527, 537
Fryns, syndrome de, 225
Fucosidose, 530, 575
Fukutine, 701, 705
Fukuyama, dystrophie musculaire congénitale, maladie ou syndrome de, *voir* Dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama
Fusion latérale, 13
Fusobacterium, 421

G

GABA, 632
  anomalie du récepteur, 634
Gabapentine et paraplégies spastiques héréditaires, 672
GABA-transaminase, déficit, 633
Gaines de myéline, 35
Galactokinase, déficit, 537
Galactosémie, 523
  classique, 537
  congénitale, 5266, 527
Galactosialidose, 237, 341, 576
  type II, 525
Galactosylcéramidase, déficit, 543
GalC, 35
Galloway-Mowat, syndrome de, 232
Galsulfase, 813
Ganciclovir, 202
Gangliogliome, 251, 329
  desmoplasique infantile (DIGG), 251
Ganglions de la base, 12
Gangliosidose, 664, 811
  à GM1, 237, 525, 529, 531, 532, **550**
  à GM2, 342, 530-532, **551**, 715, 747
  – juvénile, 533, 734
Gardénal et encéphalite aiguë, 446
Gastrulation, 1
Gastrulation/induction, 3
Gaucher, maladie de, 237, 341, 525, 530-533, **553**, 808, 811, 812
  formes fœtales, 554
  juvénile, 342
Gbx2, 9, 10, 22
Gdf7, 20
Gélineau, maladie de, 396
Gène
  ADCK3, 654

ALD, 591
APTX, 681
ARSA, 549
ARIX, 774
ARX, 306, 315, 352, 516
ATM, 678
ATP6V0A2, 647
ATR, 681
BLM, 680
BSCL2, 746, 747
CDH, 773
CDKL5, 291, 307, 315, 352, 514
CHAT, 722
CHD7, 909
CLN1, 579
CLN2, 580
CLN3, 580
CLN5, 581
CLN6, 581
CLN8, 581
COL4A1, 236
COL6, 704
COLQ, 722
COQ8, 654
CSA, 677
CSB, 677
CUBM, 625
DAT1, 885
DCDC2, 860
DCTN1, 746
DDP/TIMM8A, 663
DMPK, 761
DOK7, 723
DRD4, 885
DRD5, 885
DYX1C1, 860
FCMD, 705
FGFR1, 153
FGFR2, 153
FGFR3, 153
FKRP, 647, 703, 705, 707, 708
FMR1, 511
FOXG1, 514
Fukutin/FCMD, 647
GABGR2, 350
GARS, 746
GC1, 274, 352
GCH1, 631
GFAP, 614
GJB2, 935
GLRA1, 634
HEXA, 551
HEXB, 551
HOXA1, 773
HSPB1/HSP22, 746
HSPB8/HSP22, 746
HSPG2, 759
IGHMBP2, 746
KIAA0319, 860
KIF21A, 774
L1 CAM, 237
LAMA2, 701-703
LARGE, 647, 705, 707
LIPA, 564
Lis1, 122
LMNA, 709
MCT8, 517
MECP2, 356, 513, 516
MLC1, 614
MNK, 621
MTP, 654
MUNC18-1, 352
NAIP, 742
NBS1, 680
NF1, 180
NLGN3, 910
NLGN4, 910
NPC1, 557
NPC2, 557
OPA1, 925
OTOF, 937
P44, 742
PANK2, 639
parkine, 663
PCDH19, 350
PDHA1, 654
PDHE1, 716
PEX, 588
PLA2G6, 638, 662
PMP22, 714
POLG1, 716
POMGnT1, 647, 705, 707
POMT, 705, 707
POMT1, 647
POMT2, 647
PQBP1, 519
PRKRA, 661
PSAP, 546
PTEN, 909
RAB7, 730
RAPSN, 723
ROBO1, 860
SCL2A1, 634
SCN1A, 319, 350
SCN1B, 350
SCN2A, 350
SCN4A, 723
SEPN1, 708, 709, 710
SETX, 681
SLC26A4, 935
SMN1, 741
SMN2, 741
SOD1, 747
SPRED1, 180
SRPX2, 340
SUMF1, 546
SURF1, 716
TDP1, 681
TITF-1, 661
TK2, 719
TOR1A, 661
TTDA, 678
Tubuline, 230
TWIST, 153
XPA, 678
XPD, 678

Gènes nucléaires, mutations, 600
Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), 349, 350
Genoux, déformation, 798
Gerstmann, syndrome de, 858, 867
Gerstmann-Strüssler-Scheinker, maladie de, 484
Gibbosité intrathoracique, 788
Gillepsie, syndrome de, 130
Gilles de la Tourette, syndrome de, 87, **390**
Giration, 32
  simplifiée, 118
Girogenèse, 33
Glass-Lajeunie, syndrome de, 152
Glatiramer acétate et sclérose en plaques, 476
Glaucome, 188, 706
  congénital, 923
Gli, 10
Gli2, 116
Gli3, 24
Gliomatosis cerebri, 251
Gliome(s), 182, 234
  de bas grade, 251
  de haut grade, 252
  hypothalamo-chiasmatiques, 254
  du tronc cérébral, **249**
Glucocérébrosidase, 553
Glucocorticoïdes, 26
Glucose, déficit en transporteur du, 649, 664
Glucose-1, déficit du transport intracérébral, 634
GLUT-1, déficit, 533, 649, 664
Glutamate, 95
  défaut du transport intra-mitochondrial, 633
  formimino-transférase, déficit, 628
Glutamine, 95
  synthase, déficit, 232, 633
Glycérophosphocholine, 93
Glycine, 95
  trouble du métabolisme, 634
Glycogénose(s), 524, 538, 811, 813
  I, 526, 527
  II, 526, 527
  IV, 525
  musculaires, 717, 718
Glycoprotéines glycosylées, déficit, 527
Glycoprotéinoses, **575**, 796
Glycosylation, 825
  anomalies, 532
  – congénitales, 643
  troubles, 529, 531
Gnathostoma spinigerum, 491
Gnathostomiase, 491
Goldenhar, syndrome de, 773, 837, 922
Goltz, syndrome de, 192
Gomez-Lopez-Hernandez, syndrome de, 229
Gorlin, syndrome de, 192, 242
Gradenigo, syndrome de, 927
Gradient
  A/P, 10
  dorso-ventral, 10
Granulomatose de Wegener, 479, 481
Graphèmes et dyslexie, 856
Grasping
  des mains, 42
  des orteils, 42
Greffe
  de cellules souches
  – embryonnaires, 549
  – génétiquement modifiées, 816
  – hématopoïétiques, **808**, 816
  HLA géno-identique, 809
  de moelle osseuse, 548, 559, 565, 575, 576, 582
  – allogénique, 592
Greig, syndrome de, 151
Griscelli, syndrome de, 434, 457
Grossesse, traitement antirétroviral durant la, 456
Gsh2, 16, 112
Guanidino-acétate méthyltransférase, déficit, 650
Guillain-Barré, syndrome de, 435, **460**, 471, 642, 924
  Campylobacter jejuni, 461-464
  corticostéroïdes, 464
  forme(s)
  – ataxiques, 461
  – axonale aiguë motrice, 462
  – sensitives pures, 462
  immunoglobulines, 464
  plasmaphérèses, 464
Gyrus de Heschl, 856

H

Habilité manuelle, classification, 822
Haemophilus influenzae b, 403, 406, 409, 412
Hallervorden-Spatz, maladie de, 532, 533, 926, **638**
Hallucinations hypnagogiques, 396
Hamartine, 173
Hamartome(s), 174, 234
  anémique, 191
  choroïdens, 926
  hypothalamique, 322, 364, 366
  rétiniens, 926
Hanche(s), déformation, 791, 798
Handicap (s)
  auditif, 830
  classifications internationales, 827
  neurologiques, **819**
  – accompagnement éducatif, 825
  prévalence, 827
Haptocorine, déficit, 625
Harlequin, ichtyose de, 691
Hart, syndrome de, 925
Hartnup, maladie de, 527, 533
Hashimoto, thyroïdite de, 434
Helicobacter pylori, 805
Hémangioblastome(s), 250
  rétiniens, 926
Hématome
  extra-dural, 951
  du scalp, 949
  sous-cutané, 949
  sous-dural, 296, 951, 955
  sous-galéal, 949
  sous-périosté, 949
Hémimégalencéphalie, 119, 230, 314, 324
Hémine, 643
Hémiplégie alternante de l'enfant, **392**
Hémisphères cérébelleux, asymétrie des, 228
Hémisphérotomie, 366
Hémophagocytose, 434

Hémorragie (s)
intracrâniennes, 211, 213, 218
sous-arachnoïdienne, 386
Hensen, nœud de, 1
Héparane sulfamidase, 573
Héparinothérapie et vascularites cérébrales isolées, 482
Hépatite B, vaccination, et sclérose en plaques, 473
Hermansky-Pudlak de type 2, syndrome de, 457
HESX1, 116
Hétérochromie irienne, 922
Hétérotopies
en bandes sous-corticales, 121
laminaires, 231
nodulaires
– périventriculaires, 121
– sous-épendymaires, 231
de substance grise, 290
Hexadactylie, 127
Hippocampe primordial, 15
Histamine, test à, 737
Histiocytose X, 832
Holocarboxylase synthétase, déficit, 232
Holoprosencéphalie, 112, **116**, 224, 227, 236
alobaire, 116
et anticonvulsivants, 116
lobaire, 116
médiane, 116
semi-lobaire, 116
Homocarnosinose, 633
Homocystéine et maladies métaboliques, 623
Homocystinurie, 523, 527, 531, 533, 796
classique, 532, 623, 642
Horizontal gaze palsy with progressive scoliosis (HGPPS), 132
Hormone(s)
de croissance extractive, 485
thyroïdiennes, 26
HOX, 10, 19, 20
Hoyeraal-Hreidarsson, syndrome de, 130
HSAS syndrome, 237, 225
Huile de Lorenzo, 592, 796, 813
Hunter, maladie de, 530, 572/
Huntington, chorée ou maladie de, 342, 532, 533, 598, 662, 658, 660
Hurler, maladie de, 530, 567, **570**, 809, 811, 812, 923
Hurler-Scheie, maladie de, 530, **571**, 812
Husher, syndrome de, 925
Hutchinson-Gilford, progeria de, 746
Hyaluronidase 1 et, 575
Hydramnios, 235, 690, 691
Hydranencéphalie, **210**, 235
Hydrocéphalie(s), **162**, 386, 570, 707
communicante, 163
congénitale, 775
de l'enfant, 167
externes, 165
fœtales, 163
non communicante, 163
du nourrisson, 164
à pression normale, 168
Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (HAD), 602
déficit en longue chaîne, 603
3-Hydroxy-acyl CoA déshydrogénase, déficit, 531
3-Hydroxybutyril-CoA déacylase, déficit, 525
Hydroxycobalamine, 624
Hyperactivité, 881
Hypercalcémie néonatale, 503
Hypercanie, 779
Hyperéchogénicité intestinale, 235
Hyperekplexia, 299, 393, 634
Hyperexcitabilité
cérébrale, 294
lié à l'âge, 274
Hyperglycémie sans cétose, 525, 526, 530, 533, 634
Hyperhomocystéinémie, 622, 623
Hyperinsulinisme, 345
Hyperkinésie, 882, 884
Hyperlaxité, 684
articulaire, 703
Hyperméthioninémie, 623
Hyperparathyroïdie, 832
Hyperphagie, 501
Hyperphénylalaninémie, 36, 535
Hyperpnée, 59
épreuve, 52
Hypersensibilité à la pression, 731
Hypersomnies, **396**
Hypertension intracrânienne, 947
aiguë idiopathique bénigne, 167
et céphalée, 386
Hyperthyroïdie, 36, 832
Hypertrophie des mollets, 745, 746
Hypnotiques et autisme, 902
Hypnovel®, 360
Hypoacousie, 942
Hypocalcémie, 296
Hypodermose neuroméningée, 427
Hypogammaglobulinémies primaires, 453
Hypogénitalisme, 501
Hypoglycémie, 296, 345
Hypokinésie fœtale, 238, 689
Hypomélanose de Ito, 192
Hypomobilités non neuromusculaires, 684
Hypoparathyroïdie, 500, 832
Hypoplasie
cérébelleuse, 116, 129, 235, 228, 644
du nerf optique, 115, 774, 924
pontocérébelleuse, 130, **131**, 229, 747
pulmonaire, 690, 743
rétinienne, 706
du triangulaire des lèvres, 774
vermienne, 228, 878
Hypotélorisme, 116
Hypotension du LCR, 387
Hypothalamus, 16
Hypothyroïdie, 832
Hypotonie, 684, 700, 705, 710
généralisée massive, 706
musculaire généralisée, 702
néonatale, 703
– massive, 686
Hypoventilation, 779
alvéolaire, 762
Hypsarythmie, 274, 311

I

Ibuprofène et céphalée, 388
I-cell disease, 525, 529, 551, 576

Ichtyose
d'Harlequin, 691
liée à l'X, 193
de Siemens, 923
Iduronate-2-sulfatase, déficit, 572
Idursulfase, 813
Iduviran® et encéphalite herpétique, 447
IFAP, syndrome, 193
Imagerie
fonctionnelle, **84**, 189, 853, 859, 866, 898
métabolique, 89
par résonance magnétique nucléaire, 71, 72
structurelle, **71**
Imerslund-Gräsbeck, syndrome de, 625
Imiglucérase, 812
et maladie de Gaucher, 555
Immobilité fœtale, 238, 689, 691
Immunodéprimé et infections parasitaires du SNC, 493
Immunoglobulines
et CIDP, 465
et encéphalite aiguë, 437
et encéphalomyélites, 453
polyvalentes et myasthénie auto-immune, 721
et syndrome de Guillain-Barré, 464
et vascularites cérébrales isolées, 482
Immunosuppresseurs
et encéphalite aiguë, 437
et myélopathie, 471
Impédancemétrie, 934
Implant cochléaire, 937, 938
Impulsivité, 882
Inattention, 883
Incisure tentorielle, 234
Incontinentia pigmenti, 191, 923
achromians, 192
Indifférence congénitale à la douleur, 739, 922
Induction, 2
Infarctus cérébral
artériel, **265**
embolique, 265
Infections cérébro-méningées, 301
Infirmité motrice
cérébrale (IMC), 820, 883
d'origine cérébrale (IMOC), 820
Inhibiteurs
de la biosynthèse des substrats, 815
de la pompe à protons, 805
de la recapture de la sérotonine (IRS), 195
Insomnie, 902
Instabilité atlanto-axoïdienne, 570
Institut
médico-éducatif (IME), 829
médico-professionnel (IMPRO), 829
national de veille sanitaire (InVS), 403
de rééducation (IR), 829
Insuffisance
de fermeture palpébrale, 921
hépatique, 835
rénale chronique, 836
respiratoire, 781
– chronique, 779
– et scoliose, 788
surrénale, 833
Intégrines, 28
alpha-7, déficit, 701, 704
Interactions sociales et autisme, 893
Intérêts et autisme, 895
Interféron
bêta et sclérose en plaques, 476
et CIDP, 465
Interneurone(s)
GABAergiques, 24-26, 29
glutamatergiques, 24
origine des, 28
phénotype, 26
Interruption médicale de grossesse (IMG), 221
Intersubjectivité, 890
Intolérance
à l'effort, 717
au fructose, 523, 526, 527, 537
Intoxication au plomb, 642
Invalidité, carte de, 829
Iris, anomalies, 922
IRM, **72**, 189, 599, 853, 859
cérébrale, 948, 910
fœtale, 222
fonctionnelle (IRMf), **84**, 85, 86, 87, 365
IRM-spectroscopie et leucodystrophie métachromatique, 546
IRX, 10
IRX3, 17
Ischémie médullaire, 748
Isoniazide et méningite tuberculeuse, 430
Isthme, construction de, 22
Ito, anomalie ou hypomélanose de, 192, 230
Ixodes, 417

J

Jackson-Weiss, syndrome de, 151, 153
Jansky-Bielschowsky, maladie de, 341, 354, 531, 579
JBTS, 127, 128
Jonction
neuromusculaire
– atteinte de la, 691
– maladies de la, 720
pallium/subpallium, 16
Joubert, syndrome de, 127, 224, 226, 228, 232, 878, 925

K

K-ABC, 822, 841
K-complexes, 53
Kallmann, syndrome de, 831
Kanzaki, maladie de, 561, 562
Kawasaki
maladie de, 479, 482
syndrome de, 482
Kearns-Sayre, syndrome de, 593, 598, 925
Kernig, signe de, 409
KID syndrome, 193
Kinésine, *voir* Moteur protéique
Kinésithérapie et déformation des membres, 798
Kinsbourne, syndrome de, 929
Kit PBG, 643
Kjellin, syndrome de, 669, 670
Kleine-Levine, syndrome de, 396

Klinefelter, syndrome de, 233, 498
Klippel-Feil, syndrome de, 132
Klippel-Trénaunay, syndrome de, 187, 230
Koënen, tumeurs de, 174
Krabbe, maladie de, 530-532, **543**, 664, 715, 810, 811, 813
Kugelberg-Welander, maladie de, 793
Kuru, 484
Kyste(s)
de l'angle pontocérébelleux, 159
arachnoïdiens, 228, 234
– intracrâniens, **156**
cérébelleux hémisphériques, 159
de cloisonnement ventriculaire, 232
colloïde du III^e^ ventricule, 386
de la fosse postérieure, 159
de germinolyse, 232
hydatiques cérébraux, 491
interhémisphériques, 234
neurentérique, 137
paraventriculaires, 232
périventriculaires, 232
des plexus choroïdes, 233
rétrocérébelleux, 159
du septum, 227
sous-épendymaires, 232
supra-sellaires, 157, 158
temporo-sylviens, 156, 158

L

Lactate, 94
Lactico-déshydrogénase, déficit, 528
Lafora, maladie de, 275, 341, 354, 533
Lambert-Eaton, syndrome de, **723**
Lamina
reuniens, 14
terminalis, 14
Lamines A/C, gène des, 701
Laminine, 28, 701, 702
Lamotrigine, 360
LAMP-2, déficit, 718
Landau-Kleffner, aphasie-épilepsie ou syndrome de, 275, 279, 285, 339, 371, **375**, 844, 854
Landig, maladie de, 550
Landouzy-dejerine, myopathie facio-scapulo-humérale, 699
Langage
et autisme, 900
développement du, 842
épreuves spécifiques de, 842
écrit, apprentissage du, 851
oral, acquisition de la syntaxe, 50
– babillage, 49
– compréhension, 49
– développement, **48**
– – organisation cérébrale initiale, 48
– explosion lexicale, 50
– expression, 49
– premiers mots, 49
– prosodie, 49
– troubles du, 844
Laronidase, 812
Laryngomalacie, 775
Larva migrans viscérale, syndrome de, 491
Larynx, anomalies congénitales, 775
Latéralité
évaluation, 840
manuelle, 46
Laurence-Moon-Bardet-Biedl, syndrome de, 832, 837, 925
L-Dopa et mouvements anormaux, 665
Leber, amaurose congénitale, atrophie optique, maladie ou neuropathie optique de, 593, 597, 663, 924, 925
Lecture
acquisition, 842
déficit, 851
stade alphabétique, 851
stratégies déficitaires, 851
trouble de la, 855
Législation enfants handicapés, 827
Leigh, maladie ou syndrome de, 434, 530, 596, 663, 716, 748, 796
Leishmaniose, 490, 493
Lennox-Gastaut, syndrome de, 274, 279, 283, 285, 337, 344, 355, 360, 364, 367, 373
Lentigines, 180
Lesch-Nyhan, maladie ou syndrome de, 530, 651, 660, 663
Lésions médullaires, 795
Leucinose, 523, 526, 527, 535
à début tardif, 527
Leucocorie, 923
Leucodystrophie, 531, 532, **604**
avec chondrodysplasie métaphysaire liée à l'X, 606
hypomyélinique, 605
avec kystes sans mégalencéphalie, 606
avec mégalencéphalie, 612
– et kystes sous-corticaux, 607, 614
liée à GJA12, 606, 609
liée à Hsp60, 606, 609
liée à l'hyccine, 606, 609
liée à MCT8, 606, 609
liée à SOX10, 606
métachromatique, 531-533, **544**, 548, 664, 715, 810
Leucoencéphalite multifocale progressive, 452
Leucoencéphalopathie
avec calcifications, 610
liée à COL4A1, 607
d'origine vasculaire, 619
Leucomalacie périventriculaire, **212**
Lévétiracétam, 361
Lèvre rhombique, 17, 19, 26, 29
cérébelleuse, 21
Lhermitte-Duclos, maladie de, 250
Lhx2, 16
L-3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, déficit, 528
L-2-hydroxyglutarique déshydrogénase, déficit, 539
Liens, mise en place des, 890
Li-Fraumeni, syndrome de, 242
Ligase IV, déficit, 458
Ligne(s)
de Blaschko, 191
médiane
– dorsale, 5, 112
– ventrale, 5, 112
primitive, 1
Limxb1, 23
Lipase acide, déficit, 564
Lipodystrophie
congénitale de Béradinelli-Seip, 747
familiale partielle, 746

Lipome(s), 141, 234
du cône médullaire, 142
curvilinéaires, 234
du filum terminale, 143
intraduraux, 141
tubulonodulaires, 234
Liquide céphalorachidien (LCR), **69**
analyse, 69
cellularité, 70
circulation, 162
glucose, 70
protéines, 70
réabsorption, 162
sécrétion, 162
LIS1, 28
Lisch, nodules de, 182
Lison, syndrome de, 669, 670
Lissencéphalie, 122, 229, 314, 647
pavimenteuse, 123
type II, 123, 706, 707
de Walker-Walburg, 926
Listeria monocytogenes, 403, 404
Listeria, 422
Lmx1a, 20
Loase, 490
Locomotion, 43
Locus
CLCN6, 582
CLN, 578-582
CTSD, 581
MFSD8, 581
Loi du 11 février 2005, 826, 827
Longue chaîne hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, déficit, 603
Lowe, maladie ou syndrome de, 517, 923
Lupus
érythémateux disséminé, 479, 480, 482
systémique et myélopathie, 469
Luxation
du cristallin, 623, 924
de hanche, 703
Lyme, borréliose ou maladie de, **417**, 434, 480
Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, 457
Lysosome, maladies du, *voir* Maladies lysosomales

M

Mac Ardle, maladie de, 528, 718
Machado-Joseph, syndrome de, 657
MacLeod, syndrome de, 698
Macrocéphalie, 167
MACS, 822
Macula, atteintes de la, 925
MAG, 35
Magnésium, déficit congénital, 526, 530
Main, déformation, 798
Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), 828
Mal perforant plantaire, 737
Maladie(s)
cœliaque, 835
de la chaîne respiratoire, 526, 528, 529, 532
– mitochondriale, 525
du cycle de l'urée, 523, 526, 534
dominantes liées à l'X, 510
des ganglions de la base sensible à la biotine, 663
des inclusions neuronales intranucléaires, 734
lysosomales, 524, **540**-542, 715
– thérapies, **814**
– – cellulaire, 816, 817
– – génique, 816, 817
– – greffe de cellules souches génétiquement modifiées, 816
– – greffe de cellules souches hématopïétiques, 816
– – inhibiteurs de la biosynthèse des substrats, 815
– – molécules chaperonnes, 815
– – substitutives, 815
– – translecture de codons stop, 815
– – vecteurs viraux, 816
métaboliques, 434
neurologiques, orientation diagnostique, **97**
neurométaboliques, 523
neuromusculaires, **683**
– troubles respiratoires dans les, **778**
des neurotransmetteurs, 524, 533, 629
peroxysomales, 524, **583**, 715
à prion, 483
de la réparation de l'ADN, 672
de la substance blanche, 214
de surcharge, 540, **566**, 796, 808
– en acide sialique libre, 525
des sursauts, 634
du tissu conjonctif, 132
transmissible, 483
des urines au sirop d'érable, 526, 535
des vaches folles, 483
Maladresse graphique, 853
Malaise(s)
du nourrisson, **398**
et syndrome du bébé secoué, 955
Malformation(s)
anévrismales de la veine de Galien, 270
d'Arnold-Chiari, **132**, 140, 165, 386, 775, 776, 929
– type I, 132
– type II, 133, 222
– type III, 134
artérioveineuses, 270
– fœtales, 234
cérébrales, **111**
corticales, **118**
de Dandy-Walker (DWM), ou syndrome de, **126**, 127, 165, 166, 228, 775, 776, 878
médullaires, **137**
du tronc cérébral, 132
vasculaire, 470
– cérébrales, **270**
Maltase acide, déficit, 718
Maltraitance, 946, 952
Malvision, 920
Mannosidose, 530, 811
Marche
automatique, 42
bipodale, 883
monopodale, 883
Marcus Gunn, phénomène de, 395, 922, 942
Marfan, syndrome de, 691
Marinesco-Sjögren, syndrome de, 923
Marotaux-Lamy, maladie de, 796, 811, 813

MASA syndrome, 225, 237
Mash1, 30
Massage et déformations pelvi-rachidiennes, 788
Mast, syndrome de, 669, 670
Mastication, 944
  troubles de la, 942
Masturbation du nourrisson, 394
Math1, 20, 25
Maturation cérébrale, 273, 276
  normale, 76
  – imagerie fonctionnelle, 87
Meckel, syndrome de, 127
Meckel-Gruber, syndrome de, 224, 226
Médicaments
  antalgiques, 803
  antiépileptiques, 358
Médulloblastome(s), 243, **246**
  familiaux, 242
Mega cisterna magna, 129, 227
Mélanose
  leptoméningée, 191
  neurocutanée, 191
MELAS, syndrome, 343, 527, 533, 597
Melkersson-Rosenthal, syndrome de, 944
Mémoire
  à court terme, 874
  développement de la, 875
  épisodique, 874
  évaluation de la, 842
  à long terme, 874
  phonologique à court terme, 851
  sémantique, 875
  de travail, 851, 866, 876
  – et fonctions attentionnelles, 877
  – et fonctions exécutives, 877
  troubles de la, **874**
Méningiomes, 257
Méningite(s), 293
  aseptiques, **424**
  bactériennes, **403**
  à *Borrelia burgdorferi*, 426
  et corticothérapie, 412
  et dexaméthasone, 413
  à *Haemophilus influenzae*, 406
  lymphocytaire, 418
  à méningocoques, 293, 405, 414, 453
  de Mollaret, 426
  néonatales, 403, 413
  du Pacifique à *Angiostrongylus cantonensis*, 427
  à pneumocoques, 404, 413
  prophylaxie
  – pour *Haemophilus influenzae*, 416
  – pour le méningocoque, 414
  – pour le pneumocoque, 414
  – vaccination, 414, 415
  purulente, 345
  – néonatale, **407**
  à *Streptococcus pyogenes*, 406
  à *Toxocara canis*, 427
  tuberculeuse, 426, **428**
Méningitest®, 411
Méningocèle, 223
  rachidienne, 144
Méningocoque, 411
Méningoradiculites, 418
Menkes, maladie de, 316, 345, 529, **621**
Mérosine, déficit, 701
MERRF, syndrome, 343, 346, 531, 533, 597, 654
Mésencéphale, 6
Mésoblaste, 4
Mésoderme, 2
Métabolisme
  des acides nucléiques, troubles du, 651
  affections héréditaires du, 540
  de la biotine, 593
  erreurs innées, 643
  de la glycine, trouble du, 634
  des glucides, trouble du, 536
  intermédiaire, maladies du, **534**
  des purines
  – anomalies, 825
  – trouble, 663
  de la vitamine E, troubles, 653
Métencéphale, 6
2-Méthylacyl-CoA racémase, déficit, 590
Méthylcobalamine, 624
Méthylène tétra-hydrofolate réductase, déficit en, 533, 628, 642
Méthylène, déficit, 533
Méthylphénidate
  et autisme, 902
  et maintien de l'attention, 858
  et TDAH, 877, 885
Méthylprednisolone
  et encéphalite aiguë, 436
  et sclérose en plaques, 476
Mexilétine et canalopathies musculaires, 758
Microangiopathie cérébrorétinienne, 607, 619
Microcephalia vera, 118, 237
Microcéphalie, 118, 229, 235, 237
  acquise, 649
  à giration simplifiée, 118
  et SLO, 237
Microdélétion
  12q11.2, **499**, 500
  22q13, 908
Microgyrie, **210**
Microphtalmie, 116
Micropolygyrie, 500
  bilatérale, 125
Microtubules, 26
Miglustat et maladie de Niemann-Pick C, 559
Migraine, 382, **383**
  abdominale, 384
  avec aura, 384
  basilaire, 384
  confusionnelle, 384
  hémiplégique familiale, 384
  ophtalmoplégique, 384
  sans aura, 383
  théorie neuronale primitive, 383
  théorie vasculaire, 383
Migration
  axonophilique, 29
  cellulaire, trouble de la, 121
  et corticogenèse, 27
  neuronophilique, 29
  radiaire, 26, 28

Migration (suite)
rostrale, flot de, 29
tangentielle, 26, 29, 30
– facteurs de contrôle, 29
Millard-Gubler, syndrome de, 927
Miller Dieker, syndrome de, 122, 230, 507
Miller-Fischer, syndrome de, 435, 461, 462, 463, 941
Mitochondrial encephalopathy with ragged red fibers (MERRF), 343
Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like events (MELAS), 343
Mitochondries, 594
Mitochondriopathies, 275, 341, 343, 346, 524
Mitofusine, 730
MNGIE, syndrome, 598
Mobilisations articulaires et déformations pelvi-rachidiennes, 789
Moebius, syndrome de, **771**
Moelle, abcès épiduraux de la, 422
MOG, 35
Molécules
chaperonnes et maladies lysosomales, 815
de signalisation, 9
Mollaret, méningite de, 426
Monoamine oxydase, déficit, 632
Monosomie 1p36, 354
Morh-Tranejberg, syndrome de, 663
Morphogenèse
du cervelet, 20, 24
du prosencéphale, 11
du rhombencéphale, 17
trouble de la, **112**
Morquio A, maladie de, 574
Morquio B, maladie de, 574
Morquio, maladie de, 796
Mort subite du nourrisson, 743, 763, 955
évitée, 398
rattrapée, 398
Moteur protéique
dynéine, 672
kinésine, 671
Motoneurones, 683
Motricité, 41
fine, 44
– troubles de la, 853
intestinale, troubles de la, 806
libérée, 43
troubles de la, 869, 893
Mouvements
anormaux
– de l'enfant, **658**
– du nourrisson, 393
– du nouveau-né, 393
– paroxystiques non épileptiques, **389**
– psychogènes, 393
brusques latéraux de la tête chez le nourrisson, 393
oculaires, **926**
– anormaux, 929, **393**
Mowat-Wilson, syndrome de, 225, **506**
Moyenne chaîne acyl-CoA déshydrogénase, déficit, 602
Mucines O-glycosylation, 647
Muckle-Wells, syndrome de, 459
Mucolipidose
type I, 576
type II, 237, 525, 576, 811
type III, 530, 551, 576
type IV, 530, 577
Mucolipine-1, 577
Mucopolysaccharidose(s), 237, **569**, 572, 784, 796, 812, 813
type I, 570
type IH, 809
type II, 572
type III, 573, 909
type IV, 574
type VI, 574
type IX, 575
Muenke, syndrome de, 152, 153
Münchhausen, syndrome de, 101
Muscle eye brain disease, 230, 647, 701, 705, 706
Muscles
absence congénitale de, 686
oculomoteurs, 720
respiratoires, 778
squelettiques
– canalopathies, **751**
– déficits moteurs congénitaux, 686
MusK, déficit, 723
Mutation(s)
ARX, 123
CASK, 131
de DCX, 123
des gènes nucléaires, 600
GTPCH1, 631
de MCT8, 517
PANK2, 638
PLA2G, 638
POL gamma, 597, 600
SURF1, 600
de la tubuline, 123
Mutisme, 878
Myasthenia gravis, 720
Myasthénie, **720**, 766, 772
auto-immune, 720
immunitaire, 691
néonatale, 686
– transitoire, 722
Mycobacterium tuberculosis, 428, 430
ovin, 428
Mycophénolate mofétil et CIDP, 465
Mycoplasma pneumoniae, 461, 463
Mydriase, 923, 941
Myélencéphale, 6
Myéline
gaines de, 35
gradients de maturation, 34
maladies destructrices de la, 715
turnover, 36
Myélinisation, 18, 33
Myélite(s), 431, 436, 466
atopique, 469
transverse, 474
– isolée, 477
Myélocystocèle
non terminale, 144
terminale, 143
Myéloméningocèle, **140**, 141, 222, 795
Myélopathie(s), 418, 469
aiguë, **466**
– et anticorps anti-NMO, 468
– transverse idiopathique, 469

et corticoïdes, 471
ischémique, 469
d'origine infectieuse, 468
d'origine inflammatoire, 468
progressive, 453
après traitement anticancéreux, 469
et traitement immunosuppresseur, 471
Myoclonies, 298, 658
bénignes du sommeil, 395
d'endormissement, 299, 395
non épileptiques, **392**
segmentaires, 392
du sommeil, 292
Myoclonus
bénin
– du nourrisson, 392
– du sommeil calme, 299
dystonia, 392
Myofasciites à macrophages, 770
Myo-inositol, 94
Myokimies, **393**
Myopathie(s), 526
à bâtonnets, 691
de Becker, 695, 698
de Bethlem, 703, 704
des ceintures, 698, 699, 794
centronucléaire, 772
congénitale, 685, 782, 772
à cores centraux, 691, 704
de Duchenne, **693**, 909
facio-scapulo-humérale, 772, 794
– de Landouzy-Dejerine, 699
inflammatoires idiopathiques, 767
lipidique, 685
lysosomales, 718
métaboliques, 685, **717**
mitochondriales, 593, 685
progressive, 597
de Steinert, 690
vacuolaire, 755
Myopie, 706
Myorythmies oculaires, 929
Myosine, 26, 691
Myosis, 922
Myosites, **767**
bactériennes, 770
fongiques, 770
à inclusions, 768
parasitaires, 770
virales, 769
Myotonia
fluctuans, 754
permanens, 754
Myotonie(s), 757, 762
aggravées par le potassium, 751, 754
du canal sodium, 753
congénitales
– de Becker, 751, 753
– de Thomsen, 751, 753
non dystrophiques, **751**
répondant à l'acétazolamide, 754
de Steinert, 691
Myotonine, 761

N

N-acétylaspartate (NAA), 91
N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase, déficit en, 576
N-acétylglucosamine-6-sulfatase, 573, 574
Naegleria fowleri, 490
Naevomatose basocellulaire, 192
Naevus, 230
achromique, 191
pigmentaire, 191
Nail patella syndrome, 23
Narcolepsie, 52, 396
NARP, syndrome, 598
Nasonnement et microdélétion 12q11.2, 500
N-aspartylglucosaminidase, déficit, 575
Natalizumab et sclérose en plaques, 476
Natrémie, 296
N-CAM, 35
Near miss, 398
Nécrose des fibres musculaires, 703
Neisseria meningitidis, 403, 408, 410, 412
Nématodoses, **490**
Néocortex, 30
NEPSY, 841
Nerf(s)
crâniens, 20, 771
facial (VII), **944**
glossopharyngien (IX), **943**
grand hypoglosse (XII), **944**
maxillaire
– inférieur, 942
– supérieur, 942
moteur
– lésions dégénérative, 690
– oculaire externe (VI), **942**
oculomoteur (III)
– pathologie, **941**
– externes, paralysies néonatales non inflammatoires des, **774**
olfactif (I), **940**
ophtalmique, 942
optique, anomalies, 924
pathétique (IV), **941**
pneumogastrique (X), **943**
sensitif, 683
spinal (XI), **944**
trijumeuau (V), **942**
trochléaire (IV), **941**
vague (X), **943**
vestibulo-cochléaire (VIII), **942**
Nétrine, 20
Neu-Laxova, syndrome de, 193
Neurifibromes cutanés, 181
Neurinome de l'acoustique, 942
Neuroborrélioses, 418
Neurobrucellose, 426
Neurocysticercose, 486
Neurodégénérescence
avec accumulation intracérébral de fer, 662
liée aux mutations PANK2, 638
Neuroferritinopathie, 639
Neurofibromatose, 191, 314, 926
type 1 (NF1), 132, **180**, 242, 896, 922
type 2, 242

Neurofibromes plexiformes, 181
Neurofibrosarcomes, 181
Neurogenèse, 25
  trouble de la, **118**
Neuro-ichtyoses, 193
Neuroleptiques et autisme, 902
Neurométabolisme, 70, 88
Neuromyélite optique
  de Devic, 481
  et azathiprine, 471
  et rituximab, 471
Neuron-specific enolase (NSE), 468
Neurone(s)
  de Cajal-Retzius, 30
  cérébelleux, phénotypage, 24
  GABAergiques, 24
  des grains du cervelet, 29
  glutamatergiques, 24
  LHRH, 26
  moteur périphérique, atteinte du, 690
  de projection, 26
  sensitifs, 683
Neuronomes, 257
Neuro-ophtalmologie, **920**
Neuro-orthopédie, **785**
Neuropaludisme, 487
Neuropathie(s)
  à axones géants, 732
  congénitales, 691
  – hypomyélinisantes, 729
  démyélinisante type Charcot-Marie-Tooth, 714
  héréditaires
  – motrices, **740**
  – – distales, 731
  – récurrente du plexus brachial, 731
  – sensitives et autonomes, 735, 739
  – sensitivomotrices, 724
  motrice(s)
  – associée à une atteinte centrale, 747
  – distales, 732
  – – héréditaires, 746
  – segmentaires, 747
  optique, 468
  – héréditaire de Leber, 597, 924
  et paires crâniennes, 732
  périphérique(s), **714**
  – et déficit en longue chaîne hydroxyacyl-CoA
  déshydrogénase, 603
  – axonale et déficit en protéine trifonctionnelle
  mitochondriale, 603
  avec poussées, 732
  sensitive(s), **732**
  – radiculaire de Denny-Brown, 737
  sensitivomotrice(s), 640, 738
  – axonales, 732
  – congénitale, 685
  – démyélinisantes, 732
  – héréditaire avec hypersensibilité à la pression, 731, 732
  – plus, **732**
  du système nerveux végétatif, 732
  de type Jerash, 746
Neuropore antérieur, 4
Neurotransmetteurs, *voir* Maladie des neurotransmetteurs
Neurotrophine et maladie de Charcot-Marie-Tooth, 734
Neurulation, 1, 4
  secondaire, anomalies de la, 142
  troubles de la, **111**
Névralgie du trijumeau, 385
Névrite optique rétrobulbaire, 435, 474
Névromes, 181
N-glycosylation, 643, 715, 716
  défauts de la, 644
Ngn1, 20
Niemann-Pick, maladie de, 525, **556**, 557
  A, 237, 556, 811
  – classique, 556
  B, 556, 813
  C, 237, 530, 531, 532, 533, 556, 557, 559, 664
  – formes classiques, 558
  – formes neurologiques, 558
  – formes viscérales, 558
  formes intermédiaires, 556
Nijmegen breakage syndrome, 680
Nimègue, syndrome de, 458
Nkx2.1, 17, 30, 31
Nkx2.2, 17
Nocardia asteroide, 422
  et immunodépression, 452
Nodules
  linguaux, 127
  de Lisch, 182, 922
  sous-épendymaires, 174, 177
Nœud(s)
  de Hensen, 1
  de Ranvier, 462
Noggin, 2
Noradrénaline, synthèse, 629
Norman, syndrome de, 747
Northern epilepsy et locus CLN8, 581
Notch1, 28
Notochorde, 1
Nouveau-né à terme
  accident vasculaire artériel, 217
  encéphalopathie
  – anoxique, 214
  – néonatale précoce, 214
  hémorragies intracrâniennes, 218
  lésions périnatales, 211
  thrombose des sinus veineux, 218
Noyau(x)
  de la base, 13
  caudé, 14
  gris centraux, 14
  hypothalamiques, 26
  moteurs, 17
  profonds du cervelet, 24
  sensoriels, 17
Nuque épaisse, 237
Nursing, 749
Nutrition, troubles de la, traitement, 805
Nystagmus, **928**, 929, 943

O

O4, 35
Obésité, 501
Objective pain scale (OPS), 802
Objets brillants non identifiés (OBNI), 183, 184

Obliquité pelvienne, 788
OCT, déficit, 533
Ocular bobbing, 167
Oculomotricité, **926**
Odeur fantomatique, 940
Odorat
  diminution, 940
  perte, 940
  trouble, **940**
Œdème
  cérébral, 948
  papillaire, 924, 941
  vasogénique, 76
Œil
  anomalies, 921
  de tigre, aspect IRM, 639
Œsophagite, 805
O-glycosylation, 643
  anomalies, 647, 718
Ohtahara, syndrome de, 283, 284, 304
Okihiro, syndrome de, 774
Olig2, 17
Oligodendrocytes, 34
  maturation, 35
Oligodendrogliome, 434
Oligophrénine, 129
Oligophrénine-1 (OPHN-1), 517, 518
Olive, 18
Onapristone et maladie de Charcot-Marie-Tooth, 734
Ondes
  lambda, 59
  lentes postérieures, 59
Opacités cornéennes, 574, 575
Ophtalmoplégie, 926
  internucléaire, 927
Opiacés et embryofœtopathies, 197
Opitz, syndrome C de, 151
Opsoclonies, 393, 929
Oreillons, virus des, 443
Orthographe, acquisition de, 855
Ostéodystrophie héréditaire d'Albright, 507
Ostéoporose, 515, 804
  d'immobilisation, 690
Otites, 845, 932
Otoémissions acoustiques provoquées (OEAP), 933
Otoscopie, 931
OTX2, 9, 10, 22
Oxcarbazépine, 361
Oxétorone et céphalée, 388
Oxycéphalie, 148

P

Pachygyrie, 125, 706, 707
Paires crâniennes, paralysie des, 771
Pallidum, 14
Pallister-Hall, syndrome de, 224
Pallister-Killian, syndrome de, 498
Pallium, 16
Palmitoyl protéine thioestérase, 579
Palmures articulaires, 690
Paludisme, 493
Panencéphalite
  sclérosante subaiguë (PESS), 341, 449
  subaiguë, 452
  – de la rubéole, 452
Papille, anomalies, 924
Papillome des plexus choroïdes, 166
Papovavirus, 452
  JC et immunodépression, 452
Paracétamol et céphalée, 388
Paragonimus
  maxicanus, 491
  westermani, 491
Paralexie, 857
Paralysie(s)
  du III, 927, 941
  de l'accommodation, 941
  bulbaires héréditaires, 747
  cérébrale (PC), 82, 8230, 824
  – acquisition de la marche, 797
  – chorio-amniotites, 824
  – dyspraxie, 872
  – IRM cérébrale, 823
  – prématurité, 824
  – prévalence, 821, 827
  – retard de croissance intra-utérin, 824
  – traitement neuro-orthopédique, 795
  – troubles du langage, 845
  congénitale du grand oblique, 942
  de la convergence, 927
  crises de, et canalopathies musculaires, 757
  faciales, **771**
  – a frigore, **944**
  – bilatérales, **771**
  – unilatérales
  – – prolongées, 773
  – – transitoires, 773
  de l'horizontalité, 927
  laryngées congénitales et néonatales non inflammatoires, **774**
  de la motilité oculaire, 927
  néonatales non inflammatoires des nerfs oculomoteurs externes, **774**
  non inflammatoires congénitales et néonatales, **771**
  oculomotrices, 772, 774, 927, 941
  des organes de la voie, 845
  d'ouverture palpébrale, 921
  des paires crâniennes, 686, **771**
  – de la VII^{e} paire, 944
  périodique, **751**
  – hyperkaliémique, 751, 754, 759
  – hypokaliémique, 751, 755, 759
  – normokaliémique, 751, 755
  pharyngée, 944
  du sommeil, 396
  du sternocléidomastoïdien, 944
  du trapèze, 944
  vélo-palatine, 944
  du VI, 927
Paramyotonie congénitale d'Eulenburg, 751, 754
Paraplégie(s) spastique(s), 671, 672, 736, 739
  familiale, 532, 598
  héréditaires, **666**
  – compliquées, 666, 667
  – avec déficit en alastine, 667
  – avec déficit en spastine, 667
  – isolées, 669

Paraplégie(s) spastique(s) (suite)
– liées au sexe, 669
– mitochondries, 671
– mutations protéiques, 671
– pures, 666, 667
– trafic membranaire, 671
– transport axonal, 671
Paraplégine et paraplégies spastiques héréditaires, 672
Parasitoses du système nerveux central, **486**
Parasomnies, 395
de transition veille/sommeil, 395
Parinaud, syndrome prétectal de, 927
Parkinson, maladie de, 598
juvénile, 663
Parosmie, 940
Paroxysmal extreme pain disorder, 299
Partington, syndrome de, 516
Pathologies fœtales acquises, 208
Paupière
anomalies, 921
chute de la, 941
PAX2, 22
PAX2(+), 25
PAX6, 9, 16, 17, 20, 22, 26, 28, 30, 112
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS), 434
Pédopsychiatrie, **911**
Pelizaeus-Merzbacher, maladie de, 530, **605**, 606, 929
Pelvis, chirurgie orthopédique, 790
PELVIS, syndrome, 191
Pena-Shokeir, syndrome de, 690
Pendred, syndrome de, 935
Pénicilline G et borréliose de Lyme, 418
Pensée, **888**
contenants de la, 889
contenus de la, 889
Perception, troubles de la, 849
Perforations tympaniques, 932
Perfusion
avec injection de contraste, 80
techniques de, **75**
Périartérite noueuse, 479
Perlecan, 759
Peroxysomopathies, 524, 530, 532
de type Zellweger, 525
PESS, 341
PET et maladie de Sturge-Weber, 189
Pfeiffer, syndrome de, 149, **151**, 153
PHACE, syndrome, 127, 129, 228
PHACES, syndrome, 191
Phacomatose(s), 926
pigmentovasculaire, 191
Phacome, rétinien, 178, 926
Phantosmie, 940
Pharmacogénétique, 358
Phénomène
d'anticipation, 761
de Marcus Gunn, 395, 922
du vilebrequin, 792
Phénotype
comportemental, 502
Ullrich, 704
Phénylalanine hydroxylase, déficit, 535
Phénylcétonurie, 237, 523, 909
maternelle et fœtus, 236
Phénytoïne et canalopathies musculaires, 758
Phéochromocytome, 386
Phonation, 944
Phonèmes
et dyslexie, 856
perception des, 49
Phonologie, troubles de, 849, 850
Phosphocholine, 93
Phosphocréatine, 94
Phosphofructokinase, déficit, 528, 718
Phosphoglycérate
kinase, déficit, 528, 718
mutase, déficit, 528
Phosphomannomutase, déficit, 644
Phosphomannose isomérase, déficit, 646
Phosphorylase, déficit, 528
Photophobie, 920
Photosensibilité aux UV et xeroderma pigmentosum, 677
Physiothérapie, 703
Pieds
bots, 690
déformation, 798
talus-valgus, 690
varus équin, 237, 690
Pierre-Marie, ataxie cérébelleuse de, 926
Pierre-Robin, syndrome de, 132, 400, 776, 923
Pili torti, 621
Piliers du trigone, 116
Pinéaloblastomes, 253
Pirydoxamine-5Ph-oxydase, déficit, 526
Pizotifène et céphalée, 388
PKnopathie, 638
Plagiocéphalie, 147
Planum temporale et dyslexie, 859
Plaque
commissurale, 14, 113
neurale, 4
– sillon médian, 4
pré-chordale, 1
Plasmalogènes, 587
Plasmaphérèse, 437, 464, 482
Plasmodium falciparum, 487
Plâtre correcteur, 789
Pléconaril®, 427
Plectine, déficit, 723
Plexus choroïdes, kystes, 233
Plomb, intoxication, 642
PLP, 35
PNET, 243, 251
Pneumocoque, prophylaxie, 414
Poche de Blake, 228
Poignet, déformation, 798
Pointes-ondes continues du sommeil (POCS), 285, 340
Pointes vertex, 53, 55, 59
Points redox, 599
Poland, syndrome de, 686, 772, 837
Poland-Moebius, syndrome de, 772
Polarisation planaire cellulaire, 1
Poliomyélite, 794
Polyangéite microscopique, 481
Polydystrophie pseudo-hurlérienne, 576
Polyhandicap, 820
prévalence, 821
et scolarisation, 826
– loi du 11 février 2005, 826-828

Polykystose rénale, 836
Polymerase chain reaction (PCR), 410
  et encéphalite herpétique néonatale, 439
  et méningites aseptiques, 424, 426
  et virus herpès de type 6, 443
Polymicrogyrie, 123, 125, **210**, 231, 235, 364, 706, 707
  et CMV, 235
Polymyosite, 768
Polyneuropathie
  chronique, 418
  inflammatoire
  – chronique, 729
  – subaiguë, 729
Polyradiculonévrite(s), **460**
  inflammatoire
  – chronique, 464
  – – et azathioprine, 465
  – – et ciclosporine A, 465
  – – et corticoïdes, 465
  – – et cyclophosphamide, 465
  – – et échanges plasmatiques, 465
  – – et immunoglobulines, 465
  – – et interféron, 465
  – – et mycophénolate mofétil, 465
  – – et rituximab, 465
  – – et tacrolimus, 465
  – subaiguës ou chroniques (CIDP), 464
Polysomnographie, 781
Pompe, maladie de, 685, 718, 813
Porencéphalie, **208**
  soufflante, 237
Porphobilinogène, 640, 642
Porphyrie, 715
  aiguë, **640**
  – intermittente, 528, 533, 640, 641
  – ALA, 641
  δ-aminolévulinique déshydratase déficiente, 640
  variegate, 640, 641
Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), 836
Potassium, myotonies aggravées par le, 751, 754
Potentiels évoqués, **63**
  auditifs
  – automatisés (PEAA), 933
  – précoces (PEAP), 933
  – du tronc cérébral, 63
  somesthésiques, 62, 67
  visuels, 65
Poursuite
  digitale, 883
  oculaire, troubles de la, 928
Prader-Willi, maladie ou syndrome de, **500**, 503, 766, 867
Praxies, 869
Praziquantel et neurocysticercose, 487
Préadolescence et conversion, 917
Précocité intellectuelle, 858
Précurseurs
  oligodendrogliaux, 35
  porphyriniques, 642
Préférence manuelle, évaluation, 840
Préhension, 45
Prématuré
  crises épileptiques, 302
  hémorragies intracrâniennes, 213
  lésions périnatales, 211
  leucomalacie périventriculaire, 212
  maladie de la substance blanche, 214
  troubles autistiques, 908
  volume cérébelleux, 879
Prématurité et paralysie cérébrale, 823
Pré-plaque, 30
PRES, 346
Pression
  expiratoire maximale, 780
  inspiratoire maximale, 780
  intracrânienne, 948
Prevenar®, 404
Pringle, adénomes sébacés de, 174
Prion
  maladies à, 483
  protéine (PrP), 483
  théorie du, 484
Probocis, 116
Procalcitonine, 410
Profil neurocognitif, 839
Progeria d'Hutchinson-Gilford, 746
Progestérone et maladie de Charcot-Marie-Tooth, 734
Programmation phonologique, trouble de la, 850
Projet personnalisé de scolarisation (PPS), 828
Proneurones, 25
Propranolol et céphalée, 388
Prosencéphale, 6, 29
Prosodie, 49
Protée, syndrome, 192
Protéine(s)
  14.3.3, 485
  C réative, 410
  CLN3P, 580
  D bifonctionnelle, déficit, 589
  FKRP, 701
  FMRP, 511
  heat shock 60, 672
  Large, 701
  du LCR, 70
  musculaires, 693
  OPA1, 594
  prion (PrP), 483
  – intracérébrale, 485
  protectrice cathepsine A, 576
  REEP1, 672
  SMNΔ7, 741, 749
  trifonctionnelle mitochondriale, déficit, 603
Proteus mirabilis, 421
Prothèses auditives, 937
Protozooses, **487**
Proud, syndrome de, 516
PrP
  gène, 484
  protéine, 483
Prune-Belly, syndrome de, 837
PSA-NCAM, 29, 35
Pseudohypoparathyroïdie, 833
Pseudo-kystes sous-épendymaires, 232
Pseudomonas, 422
  aeruginosa, 422
Pseudo-trisomie 13, 224
PSP, 112
Psychanalyse et autisme, 900
Psychothérapies et autisme, 900

PTC124, 815
Ptch, 116
Ptérines
  métabolisme, 630
  pathologie, 630
  synthèse, 629
Ptosis, 941
  acquis, 922
  congénital, 921
Puberté
  précoce, 788
  retardée, 788
Pupille, anomalies, 922
Purines, anomalies du métabolisme des, 663, 651, 825
Purkinje, cellules de, 21, 24, 25
Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch, 479, 482
Purtillo, syndrome de, 457
Putamen, 14
Pyrazinamide et méningite tuberculeuse, 430
Pyridoxamine-5'-phosphate oxydase, déficit, 526, 633
Pyridoxine, 317
Pyridoxino-dépendance, 274
Pyriméthamine et toxoplasmose, 489
Pyrimidines, troubles du métabolisme des, 651
Pyruvate
  carboxylase, déficits, 524, 526, 527
  déshydrogénase, 593
  – déficit en, 524-527, 531, 600, 716

Q

QI et TDAH, 884
Qualité de vie, 185
  enfants handicapés, 826
  et épilepsie, 377
Quinine et neuropaludisme, 488
Quinones, déficit, 598

R

Rachis
  chirurgie orthopédique du, 791
  prise en charge neuro-orthopédique, 785
Rage et encéphalite aiguë, 444
Ragged-red fibers, 341, 593
Raideurs articulaires, 689
Raldh1, 10
Raldh2, 10
Raldh3, 10
Ramsay-Hunt, syndrome de, 944
Rapsyne
  déficit en, 723
  gène, 691
Rasmusssen, *voir* Encéphalite subaiguë de Rasmussen
Réabsorbtion du LCR, 162
Réaction
  d'extension croisée, 42
  d'incurvation latérale du tronc, 42
Récepteur(s)
  de l'acétylcholine, 720
  AMPA, 30
  du GABA, anomalie, 634
  NMDA, 30
Recombinaison homologue et réparation de l'ADN, 673
Réducteur de substrat, 555
Rééducation
  proprioceptive, 789
  respiratoire, 789
Reeline, ou réline, 28, 123
Réflexe(s)
  abolition des, 684
  archaïques, 42
  – enjambement, 43
  – grasping des mains, 42
  – grasping des orteils, 42
  – marche automatique, 42
  – parachute, 42
  – des points cardinaux, 42
  – réaction d'extension croisée, 42
  – réaction d'incurvation latérale du tronc, 42
  – redressement, 43
  – signe de Moro, 42
  – signe du plongeon, 43
  – succion, 42
  – tonique asymétrique, 42
  d'Hoffmann, 61
Reflux gastro-œsophagien, 784, 805
Refsum
  maladie de, 532, 715, 922, 925
  – adulte, 590
  – infantile, 587
  syndrome de, 193
Régime
  cétogène, **370**, 371
  sans gluten et autisme, 903
Régression caudale, anomalie de la, 142
Réhabilitation auditive, 937
Réline, 123
Reméthylation, troubles de, 622
Renpenning, syndrome de, 519
Réparation de l'ADN
  par excision de bases, 673
  par excision de nucléotides, 673
  maladies, 672
  mécanismes, 673
  trouble de, 655
Réponse
  immunitaire intracérébrale, 432
  inflammatoire innée, 432
Réseau EPIBAC, 403
Retard
  de croissance intra-utérin, 622, 824
  de langage, 847
  de maturation visuelle, 920
  mental, **495**, 895
  – lié à l'X, **510**
  – – non spécifiques, 510
  – – syndromiques, 510
  – semi-dominants liés à l'X, 510
  – syndromique, **495**
  – et troubles du langage, 845
  psychomoteur, 674, 675
Rétine, 572
  anomalies, 925
Rétinite pigmentaire, 623
Rétinoblastome héréditaire, 242
Rétinopathie, 570, 576
  pigmentaire, 573, 925

Rétractions
articulaires, 684
tendineuse, 696
Rett, syndrome de, **356**, 367, 371, 510, **513**, 531, 795, 894, 896, 909
Réveil, 54, 55, 58
Rey, figure de, 871
Reye, syndrome de, 445, 528
Rhabdomyolyse à l'effort, 717
Rhabdomyome(s)
cardiaque, 174, 178
ventriculaires, 232
Rhizotomies dorsales postérieures, 800
Rhombencéphale, 6, 19
isthme du, 6
morphogenèse, 17
Rhombencéphalite, 431, 435, 474
Rhombencéphalosynapsis, 129, 229
Rhombomères, 8, 19, 20
Rifampicine et méningite tuberculeuse, 430
Rigid spine syndrome, 701, 704, 710
Riley-Day, syndrome de, 736, 738
Ritaline® et TDAH, 885
Rituximab
et CIDP, 465
et neuromyélite optique, 471
Robo2, 25
Rougeole
encéphalite aiguë retardée de la, 443
virus de la, 449
Rubéole, 235, 936
congénitale, 908, 923
– syndrome de, 203
panencéphalite subaiguë de la, 452
rétinopathie de la, 925
virus, 203
Rubinstein-Taybi, syndrome de, 224, 242, **506**, 837, 923
Russel, syndrome de, 929
diencéphalique de, 832
Rythme(s)
d'endormissement, 395
mu, 59
rapides, 60
thêta, 59

S

Saccades oculaires, troubles des, 928
SACRAL, syndrome, 191
Saethre-Chotzen, syndrome de, 149, **150**, 153
SAICAR, 651
Salla, maladie de, **566**, 568
Sandhoff, maladie de, 551, 552
Sandifer, syndrome de, 394
SANDO, syndrome, 598, 716
Sanfilippo, maladie de, 530, 531, 533, 573, 909
Santavuori, maladie de, 354
Saposine
B, déficit, 546
C, déficit, 555
Sarcoglycane, 705
Sarcoglycanopathies, 699, 794
Sarcomes, 257
Scanner
cérébral, 948
et syndrome du bébé secoué, 956
Scaphocéphalie, 146
Scheie, maladie de, **571**, 812
Schimmelpenning, syndrome du naevus sébacé de, 192
Schindler, maladie de, 531, **561**, 562
Schistosoma japonicum, 422
Schizencéphalie, 116, 126, **209**
Schönlein-Henoch, purpura de, *voir* Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch
Schwannomes, 257
Schwartz-Jampel, syndrome de, 753, **759**
Scissures primitives, 32
Sclérodermie, 479
Sclérose
latérale amyotrophique, 747
mésio-temporale, 295
en plaques (SEP), 432, 435, **472**
– corticoïdes, 476
– glatiramer acétate, 476
– interféron bêta, 476
– méthylprednisolone, 476
– natalizumab, 476
– tabagisme passif, 474
– vaccination contre l'hépatite B, 473
tubéreuse de Bourneville, 168, **173**, 191, 230, 232, 242, 290, 312, 313, 324, 364, 371, 833, 896, 908
– stimulation du nerf vague, 367
– TSC1, 173
– TSC2, 173
Scolarisation
auxilliaire de vie scolaire, 828
centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP), 828
classe d'intégration scolaire (CLIS), 828
des enfants polyhandicapés, 826, 827, 828
– loi du 11 février 2005, 826, 827, 828
et épilepsie, 378
projet personnalisé de scolarisation (PPS), 828
unités pédagogiques d'intégration, 828
Scoliose, 515, 786
corset, 787
insuffisance respiratoire, 788
neuro-orthopédique, 787
prévention de la, 784
traitement dans la dystrophie musculaire de Duchenne, 792
Score d'EDSS, 477
Scyllo-inositol, 94
SDA et infarctus cérébral artériel, 266
Seckel, syndrome de, 458, 680
Sécrétion du LCR, 162
Segawa, maladie de, 532
Sélénoprotéine N1, gène, 701
Sémantiques, troubles de la, 851
Semialdéhyde succinate déshydrogénase, déficit, 633
Sémiophonie, 861
Sénataxine, 681
Senior-Loken, syndrome de, 127
Sensibilité gustative, 943
Sépiaptérine réductase, déficit, 631
Septum, 113
agénésie du, 115
kyste du, 227
pellucidum, 15

Séquençage à haut débit, 352
Séquence
  FLAIR, 89
  STEAM, 89
Sérine, déficit, 237, 536
Sérotonine, synthèse, 629
Serratia, 422
Service
  d'accompagnement familial et d'éducation précoce (SAFEP), 828
  d'aide à l'acquisition de l'autonomie et à l'intégration scolaire (SAAIS), 829
  d'aides et de soins à domicile (SSAD), 828
  d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD), 828
  de soutien à l'éducation familiale et à l'intégration scolaire (SSFIS), 828
Shh, 5, 10, 16, 17, 36, 112
  ventral, 25
SHH, 116
Short-lasting unilateral neuralgiform pain with conjunctival injection and tearing (SCUNT), 385
Shuddering attacks, 394
Sialidase, déficit en, 576
Sialidose, 237, 529, 576
  dysmorphique infantile, 576
  type 1, 342, 533, 576
  type 2, 525, 530, 533, 576
Sialurie, 533, **566**, 568
SIDA, 925
Signalisation
  centres de, 9
  molécules de, 9
Signe
  de Brudzinski, 409
  du candélabre et CMV, 235
  de Gowers, 696
  de Kernig, 409
  de Moro, 42
  du plongeon, 42
Sillon(s)
  bilatéral parasagittal, 4
  médian de la plaque neurale, 4
  neural antérieur, 2, 4, 15
  secondaires, 32
  tertiaires, 32
Silver, syndrome de, 670
Single photon emission computed tomography (SPECT), 84, **85**, 87, 189, 365
  ictal, 85, 853
  interictal, 85
  post-ictal, 85
Sinusites
  aiguës et céphalée, 386
  chroniques et céphalée, 387
SISCOM, 86
Situation de handicap, 819
SIX3, 10
Six3, 116
Sjögren, syndrome de, 479
Sjögren-Larsson, syndrome de, 193, 529, 607, **616**
Slit2, 25
Sly, maladie de, 525, 574, 811
Smad1, 3
Smith-Lemli-Opitz, syndrome de, 224, 525, 923, 910
Smith-Magenis, syndrome de, **504**
Sniff-test, 780
Socialisation et autisme, 895
Solomon, syndrome de, 192
Somite, 4
Sommeil, 53, 55, 57, 58
  agité, 53
  calme à ondes lentes, 51, 53
  paradoxal, 51
  troubles du, 902, 906
Somnambulisme, 395
Somnolence diurne, 396
Somnolence, 53, 54, 57
Sotos, syndrome de, 226, 831, 837, 909
Souffrances périnatales, 908
Sous-plaque, 30
SOX2, 116
SOX3, 116
Sparganose, 487
Spasmes, 274, 309
  épileptiques, 299
  infantiles, 310, 371
  – réfractaires et stimulation du nerf vague, 367
  du sanglot, 393
  – du nourrisson, 292
Spasmus nutans, 394, 929
Spasticité, 649, 800
Spastine, déficit en, et paraplégies spastiques héréditaires, 667
Specific language impairement (SLI), 861, 846
Spectrométrie
  de proton, **75**
  de résonance magnétique (SRM), **80**
Spectroscopie par résonance magnétique (SRM), **88**
  séquence FLAIR, 89
  séquence STEAM, 89
Sphéroïdes axonaux, 636
Spinal muscular atrophy with repiratory distress (SMARD), 746, 750
Sphingolipidoses, traitement neuro-orthopédique, 796
Sphingomyélinase
  acide recombinante, 813
  activité, 557
  déficit, 556
Sphingomyélinose primitive, 556
Spielmeyer-Vogt-Sjögren, maladie de, 354, 533
Spindles, 53, 60, 578
  extrêmes, 59
Spino cerebellar ataxia, 656
Spirometra, 487
Split notochord syndrome, 137
Spongiose, 484
SRM-^{13}C, 90
SRM-^{1}H, 90
SRM-^{31}P, 90
Stabisme divergent, 927
Staphylococcus aureus, 407, 421
  et myosite, 770
Stargardt, maladie de, 925
Steinert
  maladie de, **761**, 775
  – congénitale, 686
  – formes congénitales, 764
  myotonie de, 691, 772

Sténose
aortique supravalvulaire, 503
de l'aqueduc, 236
Stéréo-électroencéphalographie (SEEG), 365
Stéréognosie, 883
Stéréotypies, **393**
et antidépresseurs, 902
manuelles et syndrome de Rett, 514
Sterol carrier protein X, déficit, 589
Sticker, syndrome de, 773
Stilling-Duane, syndrome de, 942
Stilling-Turk-Duane, syndrome de, 928
Stimulation
lumineuse intermittente (SLI), 59
du nerf vague, 367, 369
du pallidum et mouvements anormaux, 665
Stiripentol, 361
Strabisme, 920, 941
Strabismus fixus, 928
Strallera® et TDAH, 885
Streptococcus
agalactiae, 403
et myosite, 770
pneumoniae, 403, 408, 410, 411
pyogenes, 406
Streptocoque
aérobie, 421
anaérobie, 421
du groupe B, 404
Stress famililal et conversion, 917
Striatum, 32
Stridor, 774
Strongyloïdes stercoralis, 491
Strongyloïdose, 491
Strumpell-Lorain, maladie de, 666
Sturge-Weber
maladie de, **187**, 290, 314, 324, 345
syndrome de (SSW), 190, 923, 926
Subpallium, 16
Substance blanche, atteinte focale de la, 435
Succinique semi-aldéhyde déshydrogénase, déficit, 539
Succion
réflexe de, 42
et paralysies laryngées, 776
Sulfadiazine et toxoplasmose, 489
Sulfatidurie, 546
Sulfite oxydase
et épilepsie, 324
déficit en, 525, 526, 530
Sumatriptan et céphalée, 388
Suppression-burst, 273, 291 304, 311, 314, 349, 526
Surcharge en esthers de cholestérol, 564
Sur-compétences et autisme, 893
Surdité(s), 235, 575, 576, 747, **930**
congénitales et néonatales non inflammatoires, 774
dépistage, 934
génétiques, 935
de perception, 570, 573, 930, 942
– unilatérale, 938
périlinguale, 830
postlinguale, 830
prélinguale, 830
de transmission, 932
et troubles du langage, 845
Susac, maladie de, 479
SV40, 453
Sydenham, chorée de, 884
Symptômes
auditifs et dyslexie, 856
séquentiels et dyslexie, 857
visuels et dyslexie, 857
Syncinésie, 883
Syndrome(s)
18q-, 606, 610
4H, 606, 609
d'activation du macrophage, 434, 457, 480, 481
akinéto-rigide, 663
d'alcoolisation fœtale, 196, 236, 936, 908
des antiphospholipides, 480
d'apnées du sommeil, 396
arthrogryposique, 689, 796
AT-like, 680
ATR-X, 517
AT-variant, 680
du bébé
– raide, 634
– secoué, **955**
– – aspects judiciaires, 956
– – décès, 956
CADASIL, 619
CACH/VWM, 607, **615**
du canal
– carpien et maladie de Hurler, 570
– lent, 722
– rapide, 723
cérébelleux cinétique, 652
– cognitif-affectif, 878, 880
– statique, 652
cérébello-oculo-rénaux, 127
cérébro-hépatorénal de Zellweger, 586
CHARGE, 224, 773, 775, 776, 831, 909
CHILD, 192
CINCA, **459**
COACH, 127
COATS, 619
de la colonne raide, 710
CRASH, 237
de CADASIL
de dysgénésie du tronc cérébral d'Athabascan, 772
dysmorphiques, 495
de dystonie fixée, 662
dystoniques plus, 661
de l'enfant
– battu, 457
– secoué, 952
des exostoses occipitales, 622
frontal, 884
des gènes contigus, 698
génétiques et épilepsie, 349
H-ABC, 606, 610
hémolytique et urémique (SHU), 623, 836
hémophagocytaire, 457
HH et état de mal, 345
HHE, 295
HSAS, 225, 237
hypokinéto-rigides, 658
ichtyosiformes
– BIDS, 193

Syndrome(s) (suite)
– IBIDS, 193
– PIBIDS, 193
IFAP, 193
des jambes sans repos, 395
de larva migrans viscérale, 491
LBSL, 607, 616
liés au gène
– ARX, 516
– MECP2, 516
lymphoprolifératif lié à l'X, 457
MASA, 225, 237
MELAS, 597
MERRF, 597, 654
microdélétionnels, 499
MNGIE, 598
de moya-moya, 266
myasthéniques congénitaux, **722**
myopathique, 700
du naevus
– de Becker, 192
– comédonien, 192
– épidermique, 192
– sébacé de Schimmelpenning, 192
NARP, 598
oculo-auriculo-vertébral, 773
oculo-cérébro-rénal, 517
oro-facial-digital (OFD1), 1, 127, 225
PHACE, 228
de la pince mésentérique, 744
post-Lyme, 418
de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes, 242
restrictif, 779
– sévère, 702
de retard mental
– avec α-thalassémie, 507
– lié à l'X, 516
de rétraction, 928
de rubéole congénitale, 203
SANDO, 598
de varicelle congénitale, 202
vélo-cardio-facial, 499, 867
des ventricules fentes, 170
vestibulaire, 943
WAGR, **505**, 837
de l'X fragile, **356**, 510, **511**, 878, 896, 909
XLAG, 225, 230, 516
Syntaxe, troubles de, 849, 850
Syntélencéphalie, 116, 224
Syphilis, 936
congénitale, 206
Syringomyélie, 132, 133, 795
Système nerveux
central, 691
– parasitoses, 486
– tumeurs, **241**
développement, **1**
– et motricité, **41**

T

Tabac et embryofœtopathies, 197
Tabagisme passif, 474
Tache(s)
acromiques, 174
de Brushfield, 922
café-au-lait, 180, 191
mongoliques, 191
rouge cerise, 576
Tachycardies et malaises du nourrisson, 401
Tacrolimus et CIDP, 465
Taenia solium, 486
Takayasu, maladie de, 479
Tangier, maladie de, 715
Tarui, maladie de, 718
Taurine, 95
Tay-Sachs, maladie de, 551, 552, 925
Tdgf1, 116
Tectum, 7
Tegmentum, 7
Télangiectasies oculo-cutanées, 679
Télencéphale, 6
Tensilon®, test au, 721
Tension oculaire, 923
Terreurs nocturnes, 395
Tétrabénazine et mouvements anormaux, 665
Tétrahydrobioptérine, déficit, 536
Tétralogie de Fallot, 834
Tétrasomie 12p, 498
Tgif, 112, 116
Thalamus, 12, 14
Thalidomide et surdité, 936
Théorie
de la séduction, 914
du prion, 484
Thérapie(s)
cellulaire et maladies lysosomales, 816, 817
cognitivo-comportementale et conversion, 918
corporelles et autisme, 901
d'échange et de développement et autisme, 901
génique
– et dystrophie miusculaire de Duchenne, 698
– et maladies lysosomales, 816, 817
– et mucopolysaccharidose de type III, 574
substitutives et maladies lysosomales, 815
Thêta psychomoteur variant, 60
Thévenard, *voir* Acropathie ulcéro-nécrosante de Thévenard
Thomsen, myotonies congénitales de, 751, 753
Thrombose(s)
des sinus veineux, 218
veineuses, **268**
Thyroïdite de Hashimoto, 434
Tics, **389**, 658
de Gilles de la Tourette, *voir* Gilles de la Tourette, syndrome de
moteurs banals, 389
secondaires, 390
Tissu
conjonctif, maladie du, 691
cutané, maladie du, 691
Tizanidine et paraplégies spastiques héréditaires, 672
Tmem1, 116
Toll like receptors (TLR), 438
Tomodensitométrie, 71
Tomographie d'émission
monophotonique, **84**, 85
de positons (TEP), **84**- 87, 365
Tonic upgaze, 394, 929

Topiramate, 360
et céphalée, 388
TORCH, infection du groupe, 232
Toriello-Carey, syndrome de, 225
Torticolis, 941
congénital, 703, 704
paroxystique bénin du nourrisson, 394
Toxine boltulique
et neuro-orthopédie, 789
et spasticité, 800
Toxiques, 296
Toxocara canis, 427, 491
Toxocarose, 491
Toxoplasmose, 235, **488**, 489, 493, 936
congénitale, **204**, 488
Tractus ponto-bulbaire, 17, 18
Transcobalamine II, déficit, 625
Transfert d'électrons des acyl-CoA déshydrogénases, déficit, 603
Translecture de codons stop, 815
Transplantation hépatique, 835
Transport
axonal, perturbation du, 716
intracérébral
– du glucose 1, déficit, 634
– en folates, déficit, 634
intra-mitochondrial du glutamate, défaut, 633
Transporteur
de la créatine, 518, 825
du glucose, déficit, 649, 664
du glutamate, déficit, 530
membranaire
– de la carnitine, déficit, 602
– de la créatine, déficit, 650, 651
Transposition des gros vaisseaux, 834
Transsection sous-piale, 367
Traumatisme(s)
crâniens, **946**
– graves, 948
– légers, 947
– mineurs, 947
obstétrical, 302, 952
Trématodoses, 491
Tremblante du mouton, 484
Tremblement, 658
spontanés, 883
Trémulations, 41, 299
Trichinella spiralis, 490
Trichinoses, 490
Trichothiodystrophie, 193, 529, 606, 673, 678
dysplasie pilaire, 678
Trigone primordial, 14
Trigonocéphalie, 147
Triose phosphate isomérase, déficit, 732
Tripeptidyl peptidase I, 580
Triploïdie, 224, 233
Trisomie
8 en mosaïque, 498
13, 224, 497
18, 224, 233, 497
21, **355**, 496, 833, 908, 922
Tronc cérébral, 18, 19
abcès du, 422
gliome du, 249
malformation du, 132
Tropomyosine, 691
Troponine, 691
Trou
de Monro, 12
sémiologique, 47
Trouble(s)
d'acquisition de la coordination (TAC), 857, **869**
de l'alimentation et autisme, 906
anxieux et conversion, 916
des apprentissages, 855
– dépistage, 841
– imagerie fonctionnelle, 87
– et TDAH, 882
– – isolés, 907
– – secondaires, 907
de l'attention, **881**
autistiques, 905
cognitifs, 183
de la commande motrice, 683
du comportement
– et lecture, 852
– et TDAH, 882
de la coordination, dyspraxie, 869
déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), 87, 858, 877, **881**, 885
de la déglution, 806
– prévention, 784
désintégratif de l'enfance, 894
du développement, 208
– examen neuropsychologique, 839
– imagerie fonctionnelle, 87
émotionnels et comportementaux, 846
envahissants du développement, 845, **892**
de l'équilibre, 943
de l'éveil, 395
de la glycosylation, 531, 825
graphomoteurs, 871
de l'humeur
– et conversion, 916
– et TDAH, 882
du langage, 853
– écrit, 855
– génétique, 854
– oral, **844**
– – acquis, 844
– – classification, 844
– – développementaux, 844
– – secondaires, 845
de la lecture, 855
lexical syntaxique, 850
de la marche, 714
de la mastication, 942
de la mémoire de travail, 876
mnésiques, **874**
moteurs et conversion, 916
de la motricité, 893
– dyspraxie, 869
– intestinale, 806
de la nutrition, 805
de l'odorat, 940
perceptifs, 849
phonologiques, 849, 850
de la poursuite oculaire, 928
pragmatiques, 851
praxiques, 869
de la programmation phonologique, 850

Trouble(s) (suite)
de réparation de l'ADN, 457
respiratoires
– dans les encéphalopathies, **783**
– dans les maladies neuromusculaires, **778**
des saccades oculaires, 928
du sommeil, **395**
sémantiques, 851
sensoriels et conversion, 502, 505, 902, 906, 916
spécifique
– d'apprentissage, 876
– du langage oral (TSDLO), 846
– – classification, 849
syntaxiques, 849, 850
de la vision binoculaire, 941
Troyer, syndrome de, 669, 670
Trypanosoma cruzi, 449089
Trypanosomiase, 493
humaine africaine, 489
TSC1, 173
TSC2, 173
Tube neural, anomalies de fermeture, 222
Tubercule cérébelleux, 20
Tubérine, 173
Tubers, 177, 232
du cortex cérébral, 174
Tubuline, 230
Tumeur(s)
atypique tératoïde et rabdoïde, 256
cérébelleuses, 878
cérébrale, 296
extramédullaires, 258
de la fosse postérieure, **244**
germinales malignes, 253, 255
hémisphériques, **251**
intracrâniennes fœtales, 234
intramédullaires, 258
de Koënen, 174
malignes des gaines nerveuses, 181
neuroectodermique primitive (PNET), 243, 251, 426
neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET), 251
du parenchyme pinéal, 253
pinéales, **253**
des plexus choroïdes, 256
de la queue de cheval, 259
royales, 181
sous-épendymaires à cellules géantes, 176
suprasellaires, **254**
du système nerveux central, **241**
thalamiques, **250**
Turcot, syndrome de, 242
Turner, syndrome de, 498, 837, 867
Tympanométrie, 934
Tympans
accolés, 932
rétractés, 932
Tyrosine hydroxylase, déficit, 530, 631
Tyrosinémie, 523, 536
héréditaire de type I, 642

U

Ullrich
phénotype, 704
syndrome de, 701, 703
Unités
motrices, 62
pédagogiques d'intégration (UPI), 828
Unverricht-Lundborg, maladie de, 275, 341, 353, 533
Uridine diphosphate galactose-4-épimérase, déficit, 537
Usher, syndrome de, 935
Usure des soignants et pédopsychiatrie, 913

V

V3, 12
V4, 8
Vaccination
anti-*Haemophilus influenzae*, 416
antiméningococcique, 415
antipneumococcique, 414
contre l'hépatite B, 473
et encéphalite herpétique, 447
Vallée sylvienne, 13
Valproate et embryofœtopathies, 194
Vanishing EEG, 578
Varicelle
congénitale, syndrome de, 202
vascularites de la, 479, 482
Varicelle/zona, vascularites, 480
Vascularite(s), 432, 434, **479**
cérébrales isolées, 479, 480, 482
– et anti-vitamine K, 482
– et aspirine, 482
– et azathioprine, 482
– et corticothérapie, 482
– et cyclophosphamide, 482
– et héparinothérapie, 482
– et immunoglobulines, 482
– et plasmaphérèses, 482
Vax1, 114
VCNM, 61
VCNS, 61
Veille, 53, 54, 57, 58
Ventilation non invasive, 697, 702, 782
Ventriculo-cisternostomie, 169
Ventriculomégalie, **210**, 236
Ventriculus terminalis, 144
Vermis, agénésie partielle du, 228
Vertige, 943
paroxystique bénin du nourrisson, 384, 394
Vésicules télencéphaliques, 6
Vialetto-Van Laere, maladie de, 747
Vidarabine et encéphalite herpétique, 440, 447
Vigabatrin, 317, 360
VIH, 452
et syndrome de Guillain-Barré, 463
VIH-1, infections par le, **455**
Vilebrequin, phénomène du, 792
Virchow-Robin, espaces de, 553, 571
Virus
herpès, **200**, 468
– de type 6 (HHV-6), 442, 445
HSV, **203**, 444
de l'immunodépression humaine, 452
des oreillons, 443
para-influenza, 452
de la rougeole, 449

de la rubéole, 203
varicelle/zona, **202**, 463
Vision, 920
binoculaire, troubles de la, 941
des contrastes, 921
des couleurs, 921
Visual word-form area (VWFA), 859
Vitamine
B9, 627
B12, 622
– anomalie du métabolisme, 624
E, 653
– déficit, ataxie, 654
Vitesse de conduction
motrice, 546
nerveuse
– motrice (VCNM), 61
– sensitive (VCNS), 61
sensitive, 546
vMJC, 484, 485
Vogt-Koyanagi-Arada, maladie de, 426
Voie de signalisation
FGF, 2
Wnt, 1, 111
Voile du palais
hypomotilité, 944
innervation, 943
Voix nasonnée, 944
Vomissements cycliques, 384
Von Economo, encéphalite de, 884
Von Hippel-Lindau
syndrome de, 242
maladie de, 926

W

Waardenburg et hétérochromie irienne, 922
Waardenburg-Hirshsprung, syndrome de, 610
WAGR, syndrome, 837
Walker-Warbur
lissencéphalie de, 926
syndrome de, 127, 224, 230, 647, 701, 705, 707, 710
Weber, syndrome de, 927
Wegener, granulomatose de, 479, 481
Werdnig-Hoffmann
amyotrophie spinale de, 686, 691
maladie de, 742, 743, 749, 793
Wermer, syndrome de, 242, 373
West, syndrome de, 175, 274, 277, 283, 284, 287, 310, 364
génétique, 349
idiopathique, 313
Whipple, maladie de, 426
Williams, syndrome de, **503**, 834, 867, 878, 909
Willi-Prader
maladie de, 686
syndrome de, 832
Wilson, maladie de, 526, 532, 533, 660, 662, 922
Wiskott-Aldrich, syndrome de, **459**
Wnt, 1, 10, 16, 112
voie de signalisation, 111
Wnt/Ca^{++}, 1
Wnt/PCP, 1
Wnt1, 20, 22, 25
Wohlfahrt-Kugelberg-Welander, maladie de, 744
Wolf-Hirschhorn, syndrome de, 506
Wolfram, syndrome de, 833
Wolman, maladie de, 237, 525, **564**

X

Xanthogranulomes juvéniles, 180
Xanthomatose cérébrotendineuse, 607, 618, 715
Xeroderma pigmentosum, 458, 673, 677
photosensibilité aux UV, 677
XLAG, syndrome, 225, 230

Y

Yersinia et myélopathies aiguës, 468

Z

Zavesca® et maladie de Niemann-Pick C, 559
Zellweger, 923
maladie de, 525, 529
peroxysomopathies, 525
syndrome de, 124, 232, 526, 583
cérébro-hépatorénal, 586
Zic2, 112, 116
ZIC2, 5
ZLI, 22
Zone(s)
de compétence, 9
frontières, 10
limitante intrathalamique, 8, 10
subventriculaire, 35
Zurich, syndrome de, 193

BRIGITTE CHABROL JOSETTE MANCINI OLIVIER DULAC
GÉRARD PONSOT MICHEL ARTHUIS

Neurologie pédiatrique

La pathologie neurologique infantile occupe une place majeure dans la pathologie pédiatrique, en raison de sa fréquence et de la gravité de ses conséquences sur le développement psychomoteur des enfants.

La 3e édition de *Neurologie pédiatrique* a été entièrement refondue afin d'intégrer les progrès extrêmement rapides effectués dans divers domaines tels que la génétique moléculaire, les connaissances des mécanismes physiopathologiques, les méthodes d'investigation, la thérapeutique.
Ainsi les chapitres consacrés à l'imagerie structurale et fonctionnelle, le développement du système nerveux, les malformations, les maladies neurométaboliques, neurodégénératives, neuromusculaires, les pathologies circulatoires, tumorales, infectieuses, etc., sont entièrement mis à jour. Un nouveau chapitre très complet porte sur le diagnostic anténatal des pathologies neurologiques. Le chapitre consacré à l'épilepsie a bénéficié d'une refonte complète prenant en compte les nouveaux moyens d'investigation diagnostique et les nouveaux traitements médicaux et chirurgicaux.
Les déficiences et handicaps neurologiques sont analysés du point de vue de leurs conséquences médicales, mais également éducatives à la lumière de la loi du 11 février 2005 sur le droit des personnes handicapées. Les fonctions cérébrales supérieures de l'enfant et leurs dérèglements sont étudiés et enrichis des apports sur la connaissance du rôle du cervelet dans la cognition. La place de la pédopsychiatrie dans les maladies neurologiques a été considérablement développée, notamment à travers le problème complexe des pathologies de conversion chez l'enfant.

Cette 3e édition de Neurologie pédiatrique constitue actuellement le traité le plus complet et le plus à jour dans le domaine de la neurologie infantile, aussi bien dans la littérature française qu'étrangère.

Les pédiatres, neurologues, médecins de médecine physique et de réadaptation, neurochirurgiens, pédopsychiatres et tous les soignants qui travaillent dans le domaine du handicap de l'enfant trouveront dans ce livre toutes les informations utiles à la pratique de leur discipline.

Les professeurs **Brigitte Chabrol** (hôpital La Timone, Marseille), **Olivier Dulac** (hôpital Necker, Paris), **Josette Mancini** (hôpital La Timone, Marseille) et **Gérard Ponsot** (hôpital Trousseau, Paris) se sont entourés de 70 experts et de leurs équipes reconnus pour leur compétence dans les divers domaines de la neurologie infantile.

ISBN : 978-2-257-00030-9
9 782257 000309
www.medecine.lavoisier.fr