

**« PETITES TÊTES
ET PETITS CERVEAUX »**

**Mécanismes de constitution
Diagnostic neuropathologique**

QUELQUES DEFINITIONS

MICROCEPHALIE: - volume de la boîte crânienne significativement inférieur au volume considéré comme normal selon le terme et le sexe

- mesurée par le BIP et le diamètre occipito-frontal

PETITE TÊTE

MICRENCEPHALIE: insuffisance de développement du cerveau

PETIT CERVEAU

QUELQUES DEFINITIONS

DÉFINITION CLINIQUE: définition statistique (< -2 DS)

CHEZ LE FOETUS: plusieurs autres paramètres nécessaires

- âge osseux
- poids des organes
- stade histologique de maturation du cerveau et

des viscères

**LE RAISONNEMENT SUR LE PC N'EST PAS ADAPTÉ
EN FOETOPATHOLOGIE**

| Age (weeks) | Fresh brain weight (175) | Fixed brain weight (298) | Infratentorial weight (114) | % Infratentorial/total brain weight (113) |
|-------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| 8-9 | — | 0.80 (1) | — | — |
| 10-11 | — | 1.20 (1) | — | — |
| 12-13 | — | 5.87 (1) | — | — |
| 14-15 | 15.45 ± 1.20 (2) | 14.40 ± 3.34 (6) | 0.76 ± 0.14 (4) | 5.91 ± 0.62 (4) |
| 16-17 | 21.17 ± 1.05 (3) | 21.49 ± 5.34 (10) | 1.21 ± 0.19 (8) | 5.37 ± 0.78 (8) |
| 18-19 | 37.33 ± 8.17 (10) | 38.75 ± 9.52 (22) | 2.19 ± 0.7 (16) | 4.88 ± 0.50 (16) |
| 20-21 | 52.19 ± 7.23 (15) | 55.38 ± 10.18 (22) | 2.81 ± 0.42 (10) | 4.98 ± 0.49 (10) |
| 22-23 | 75.01 ± 17.76 (9) | 78.15 ± 14.37 (30) | 3.71 ± 0.74 (14) | 4.54 ± 0.41 (13) |
| 24-25 | 101.53 ± 18.75 (15) | 111.97 ± 17.30 (22) | 5.23 ± 0.70 (12) | 4.61 ± 0.29 (12) |
| 26-27 | 130.62 ± 17.38 (21) | 146.21 ± 21.69 (31) | 6.95 ± 1.41 (8) | 4.52 ± 0.32 (8) |
| 28-29 | 169.22 ± 19.11 (18) | 184.62 ± 26.40 (29) | 7.63 ± 0.79 (6) | 4.76 ± 0.46 (6) |
| 30-31 | 203.02 ± 25.99 (21) | 229.54 ± 29.84 (26) | 12.25 ± 2.02 (4) | 5.24 ± 0.35 (4) |
| 32-33 | 234.98 ± 28.24 (13) | 266.00 ± 32.78 (13) | 14.00 (1) | 5.18 (1) |
| 34-35 | 280.3 ± 28.19 (14) | 309.32 ± 47.04 (19) | 15.75 ± 3.18 (2) | 5.58 ± 0.41 (2) |
| 36-37 | 325.83 ± 40.75 (6) | 366.00 ± 50.27 (11) | 21.43 ± 3.36 (6) | 6.07 ± 0.66 (6) |
| 38-39 | 391.69 ± 41.39 (10) | 433.30 ± 56.89 (20) | 26.93 ± 4.70 (10) | 6.27 ± 0.56 (10) |
| 40-41 | 409.63 ± 37.55 (17) | 455.27 ± 53.66 (33) | 29.05 ± 4.04 (13) | 6.68 ± 0.65 (13) |

(From Guihard-Costa, A.M., and Larroche, J.C.: Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum. Dev.*, 23:27, 1990.)



10



12



14



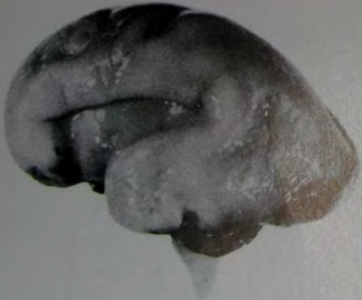
17



20



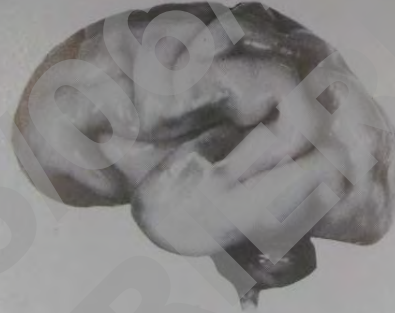
22



24



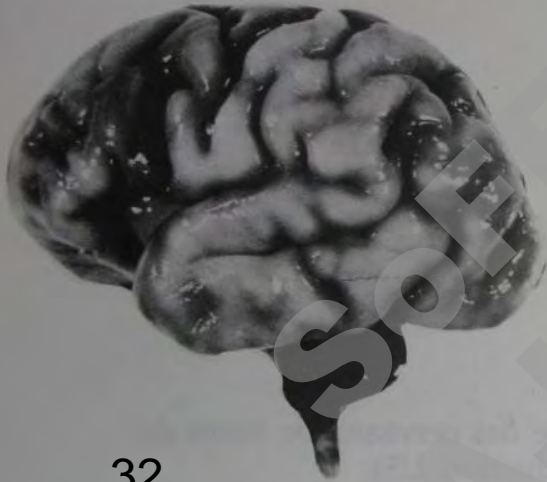
26



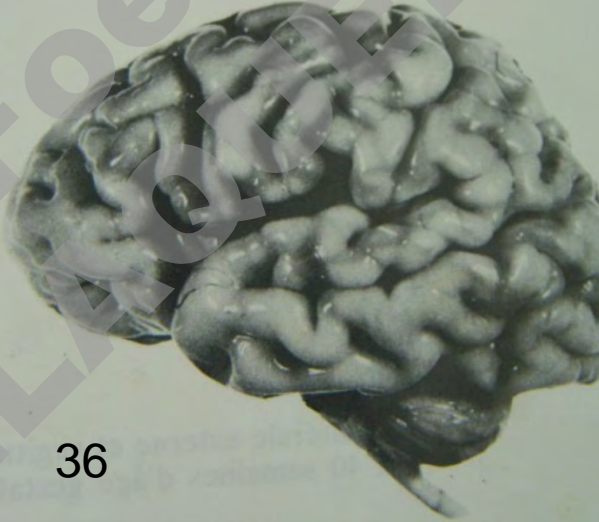
28



30



32



36



40

PC non adapté à la foetopathologie

< 20 SA (forme vallée Sylvienne): pas de diagnostic possible de lissencéphalie

26 à 34-35 SA: sillons secondaires: lissencéphalie, microlissencéphalie, microcéphalie à gyration normale ou retardée

>35 SA: sillons tertiaires: lissencéphalie (agyrie), gyration normale, gyration simplifiée.

MICROCÉPHALIE PRIMITIVE/SECONDAIRE

Littérature:

Primitive: présente à la naissance, réduction de la croissance du cerveau dès la période anté-natale (génétique ou environnemental?)

Secondaire: MC à développement post natal (Environnemental?)

En Foetopathologie:

Secondaire (ou environnementale): microcéphalie acquise: impact tératogène sur un programme développemental N

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Anamnèse familiale: (maladie héréditaire, consanguinité, maladie ou exposition maternelle à des toxiques, prises médicamenteuses ou drogues)

Grossesse: données échographiques et IRM (caractère évolutif ou stable)

bilan infectieux et coagulation

caryotype

maladie métabolique

prélèvements à visée moléculaire

PC DES PARENTS

BILAN MORPHOLOGIQUE

Autopsie complète et examen du placenta

Etude neuropathologique exhaustive: encéphale

moelle

globes oculaires

nerf et muscle

Plateau technique adéquat: techniques neuropathologiques

immunohistochimie (marqueurs de prolifération, d'apoptose, de différenciation neuronale et gliale)

microscopie électronique

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

SECONDAIRES

Environnementales

Infectieuses prénatales (CMV, TOXO)

Vasculaires (ischémie-hémorragie précoces)

Tératogènes (alcool, drogues, médicaments)

Phényl-cétonurie maternelle

PRIMITIVES

Congénitales

Chromosomiques

Syndromiques

Associées:cerveau-viscères

Associées: cerveau

Géniques connues ou supposées

Lissencéphalies et microlissencéphalies, avec ou sans atteinte FP)

MCPH (vera, MGS)

ETIOLOGIES TRÈS VARIÉES

MICROCEPHALIES SECONDAIRES

Mécanismes:

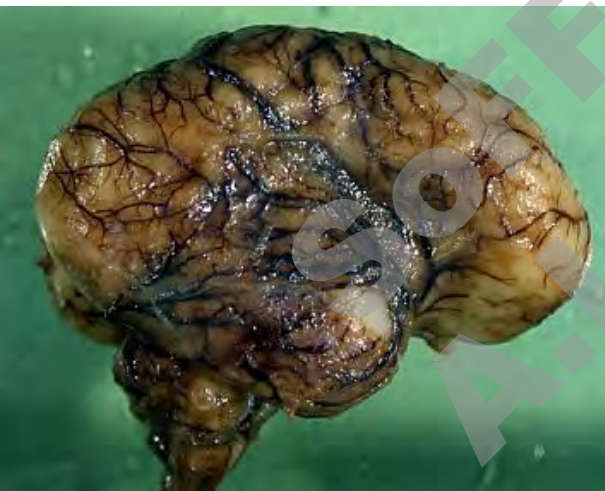
Destruction des zones germinatives

Arrêt de migration neuronale

Perturbations des structures par insuffisance de neurogénèse, et de la maturation cellulaire

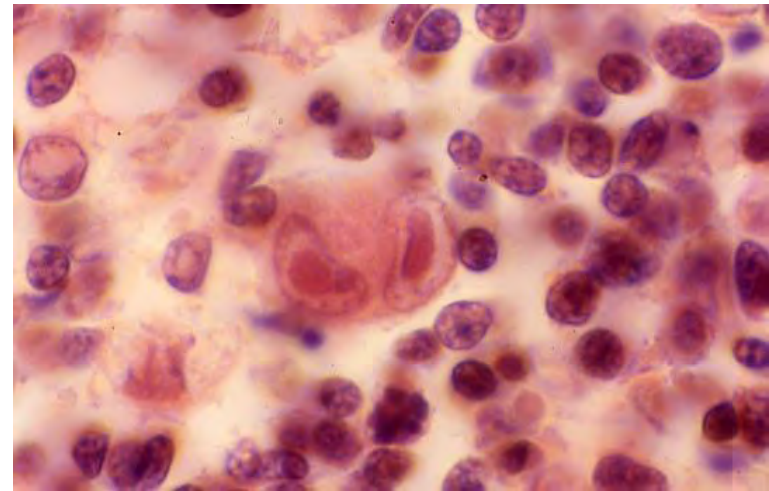
PATHOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

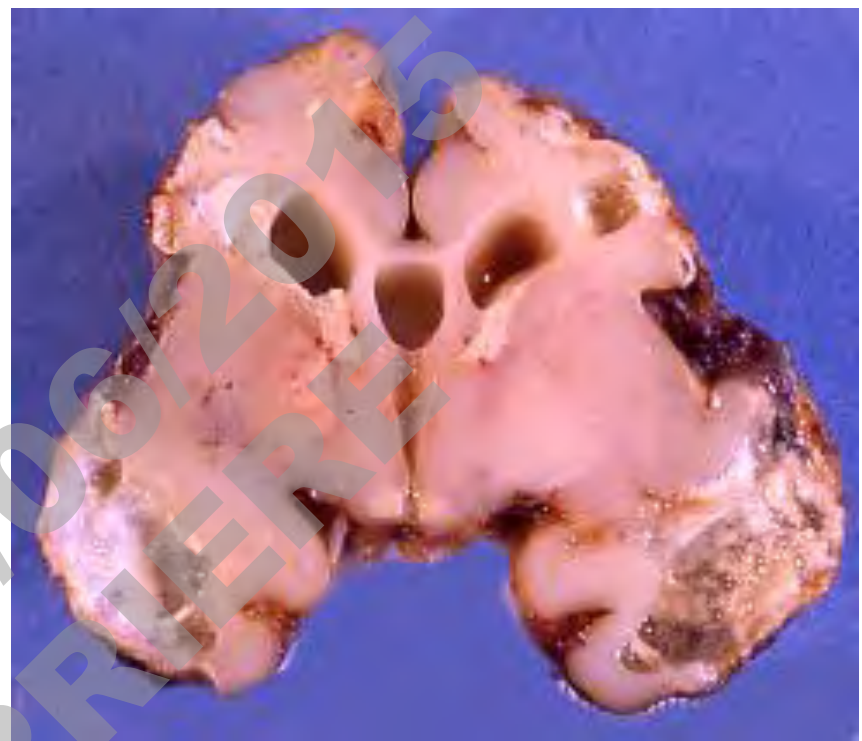
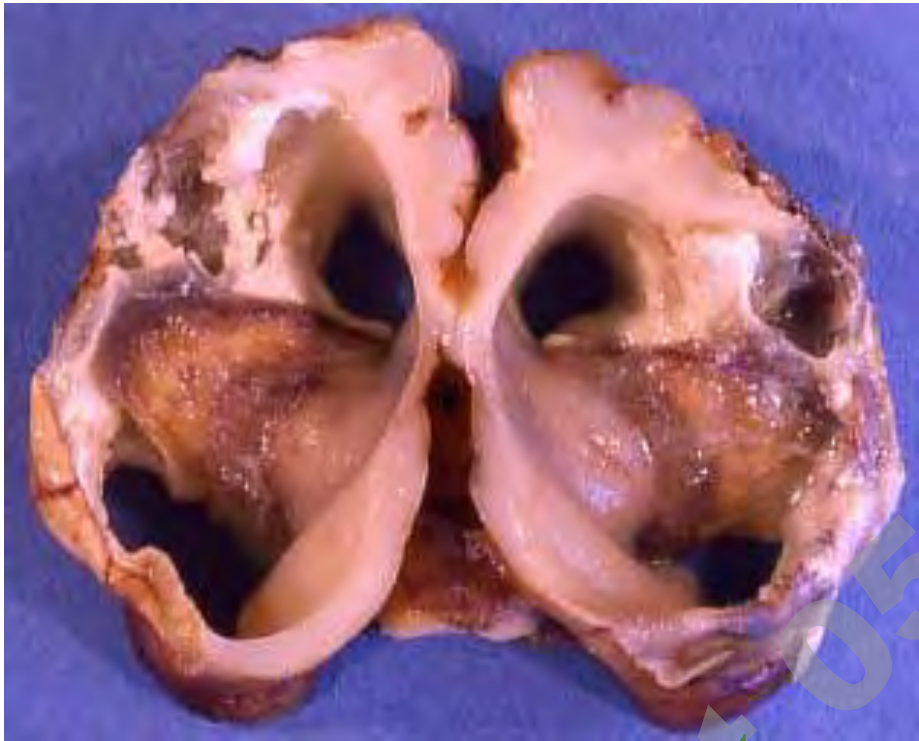
LES INFECTIONS



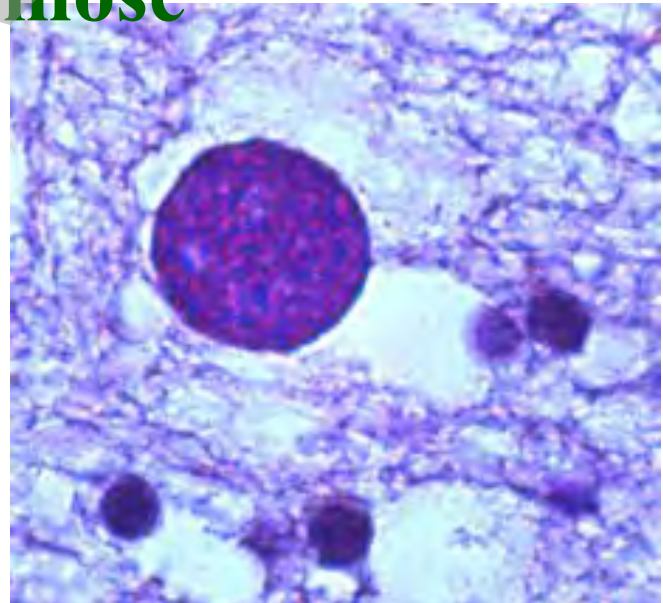
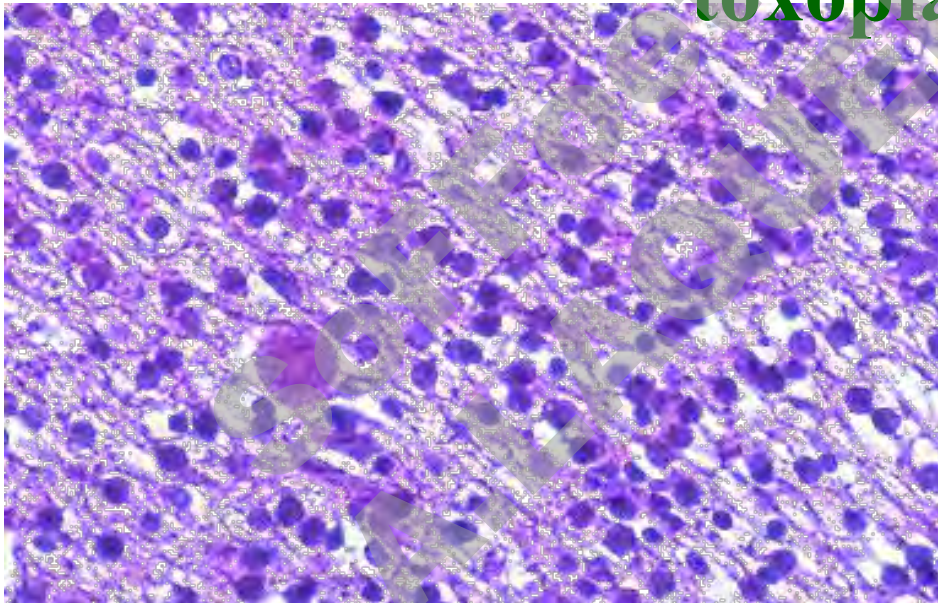
CMV

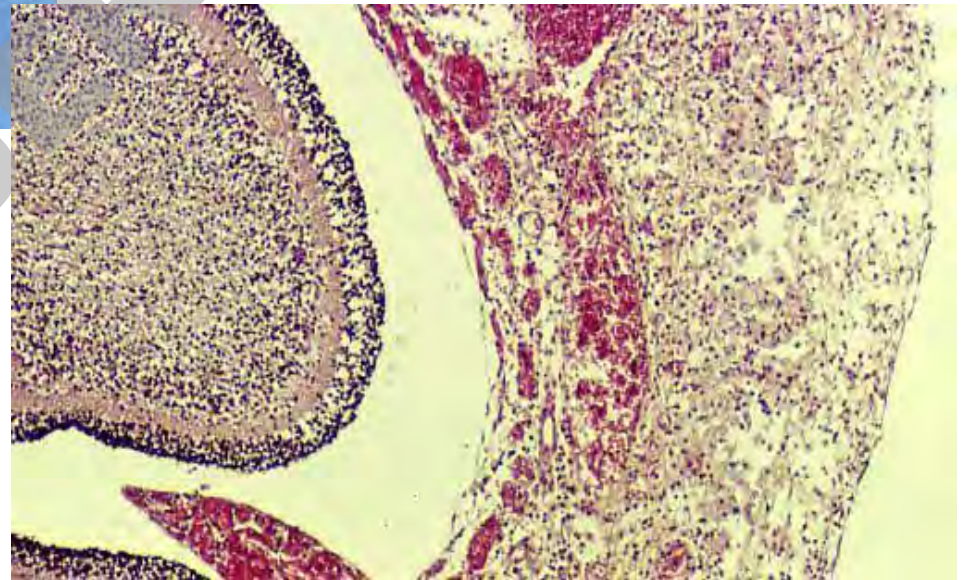
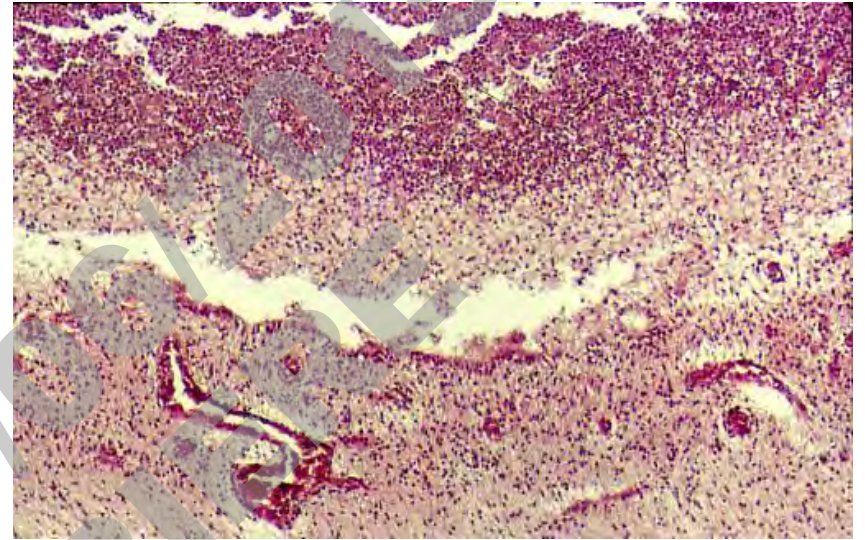
F Razavi





toxoplasmose





Pyocephalie

LES LESIONS VASCULAIRES

- Début 2ème trimestre: microcéphalie/hydranencéphalie
- Avant 25 semaines : porencéphalie
- 20-25 semaines : Troubles de la lamination, de la gyration (micropolygyrie)
- Avant 20 semaines: absence de faisceaux cortico-spinaux
- 12 à 30 semaines: hémorragies focales profondes ou sous-piales

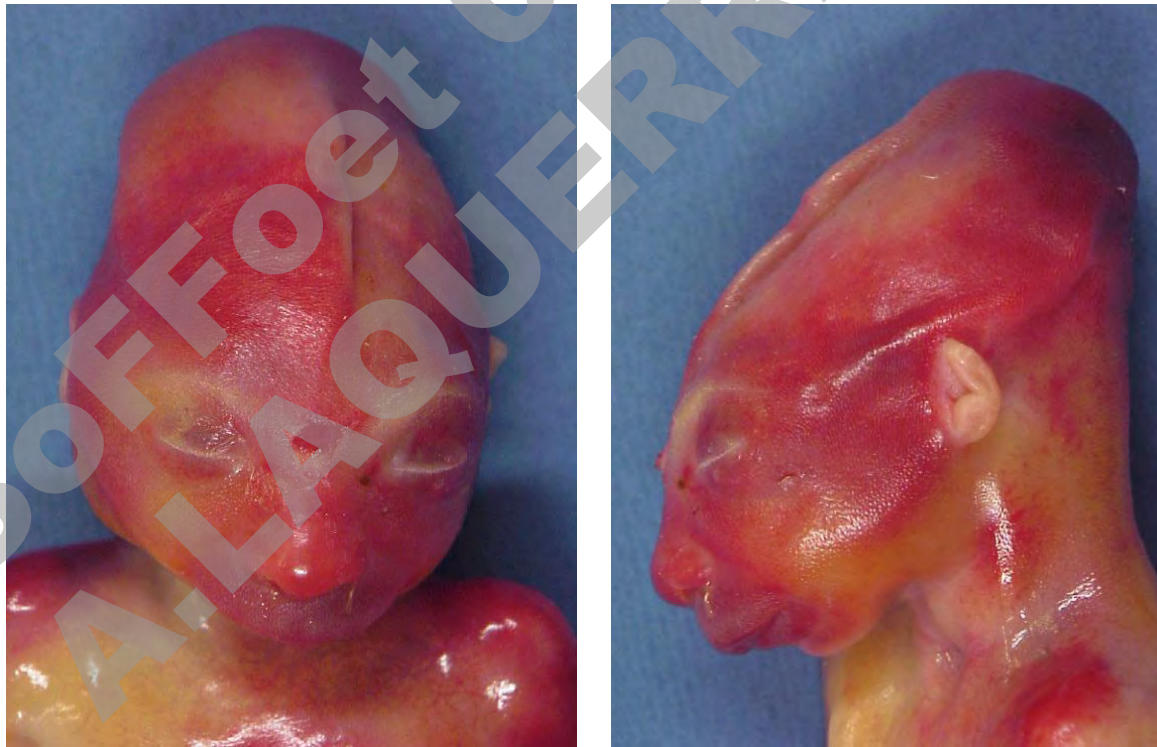
PATHOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

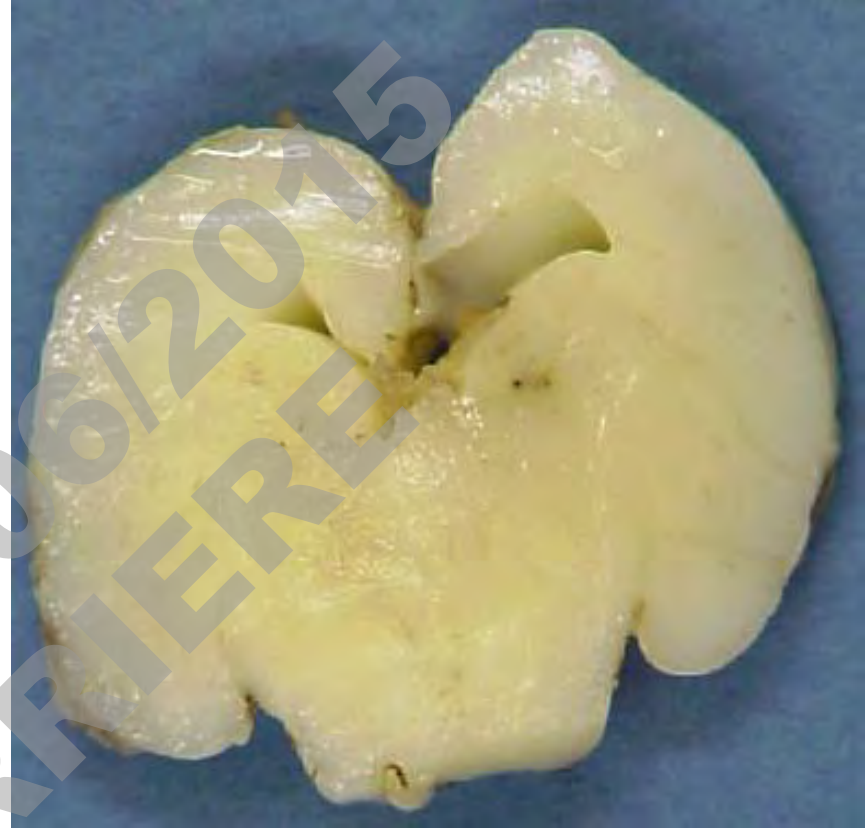
Toxiques

Microcéphalie isolée découverte à 19 SA

Opiacés puis Subutex (VasoC)

Gangrène au point d'injection





Agénésie CC



Hétérotopies

PATHOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Syndrome d'alcoolisation foetale

RCIU, MC modérée

Face étroite (front)

Micro/rétrognathie

**Philtrum long, plat, bombé
effacement arc Cupidon**

Petite fente palpébrale

**Nez court et petit, narines
antéversées**

Fente labiale, lèvres fines

Fentes palpébrales étroites

Microphthalmie épicanthus



PATHOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Syndrome d'alcoolisation foetale

Microcéphalie

**Cervelet: hypoplasie,
dysgénésie (+/- TC)**

**Anomalie de la ligne
médiane (CC), I, vermis,
Dandy Walker**

**Agénésie de structures
cérébrales: diencéphale,
mésencéphale, chiasma
optique**

AFTN

(spina bifida, méningocèle)

**Troubles de gyration,
Hétérotopies**

**Hydrocéphalie,
Holoprosencéphalie**



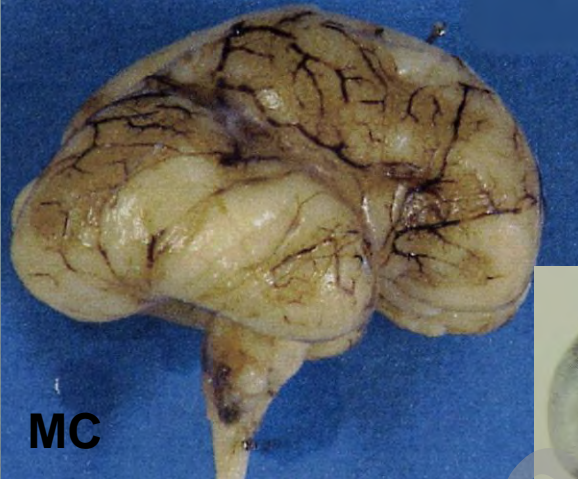
IVG à 8-9 SA

Grossesse évolutive

Brides amniotiques

Alcool + cocaïne

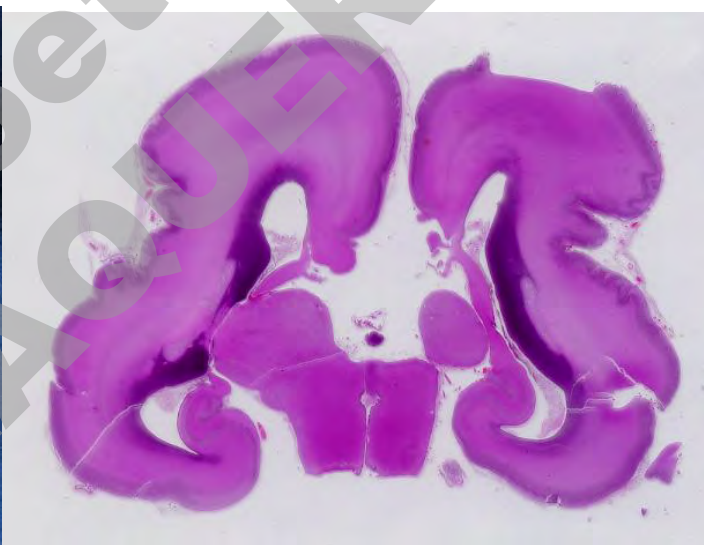
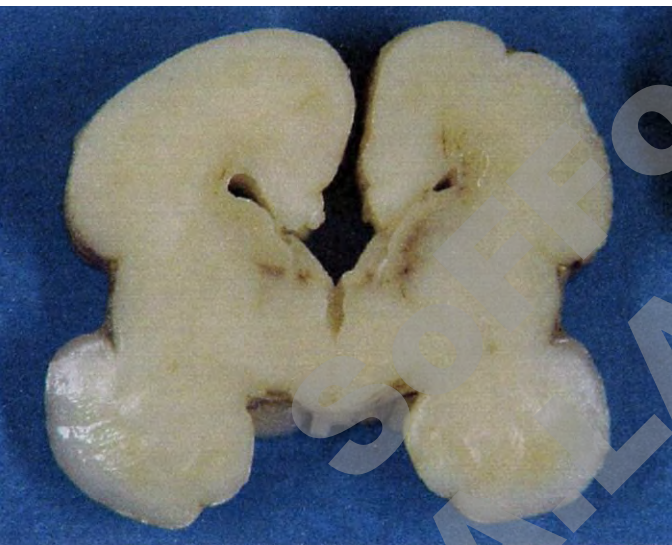
IMG 24 SA



MC



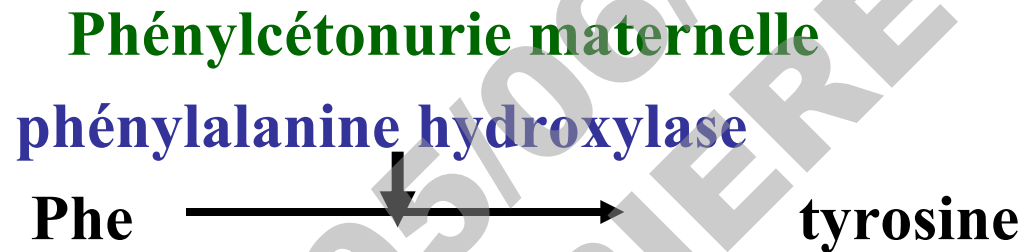
24 SA



Hypop
PC

Pathologie secondaire

Foetopathie par phénylcétonurie maternelle



Accumulation PHE et dérivés toxiques pour le fœtus

FCS (24%), RCIU (40%), Microcéphalie (73%), retard psychomoteur (92%), cardiopathie (10%)

Risque fœtal si phénylalaninémie sanguine > 250-360

LES ANOMALIES DU CARYOTYPE

trisomie: 13, 18, 21

monosomie 1p36

trisomie partielle 12q

tétrasomie 9q

Mais aussi syndromes de gènes contigus:

4p-: Wolf hirschhorn

5p-: cri du chat

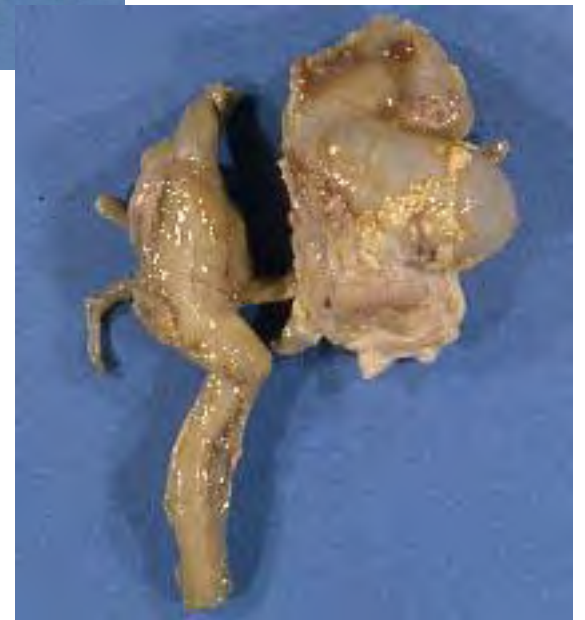
chromosome 12 et 20 en anneau

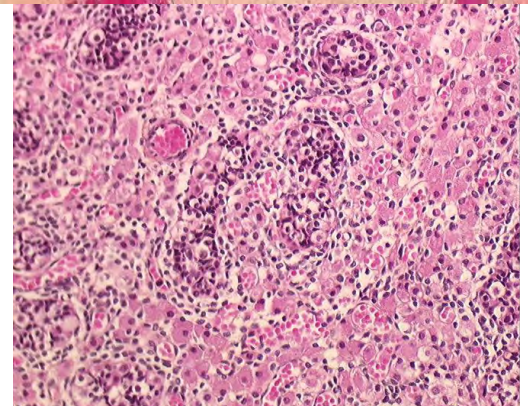
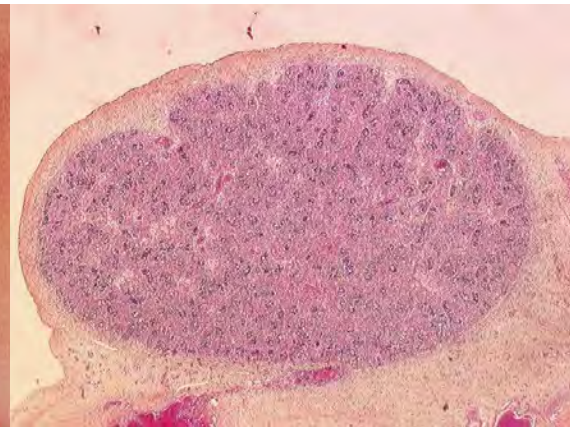
Del 17p13 (Miller Diecker)

7q11-23: syndrome de Williams

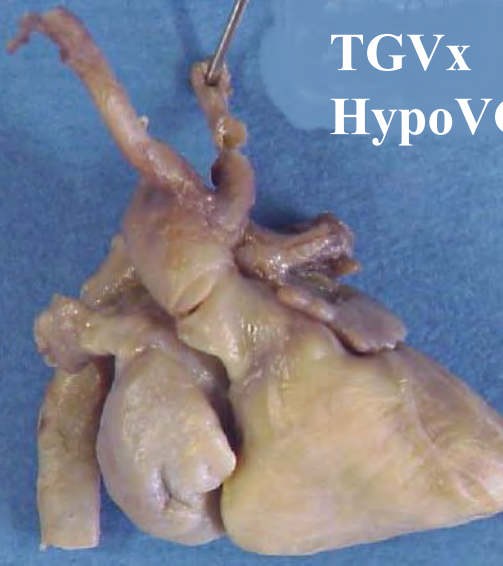


4p-





Echo:
Micro rétrognatisme
OGE, Hypo VG
Scoliose
Malposition pieds

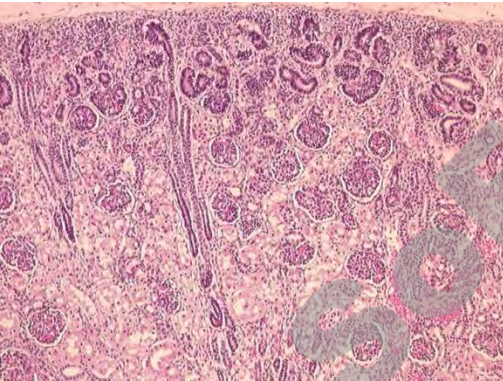


TGVx
HypoVG

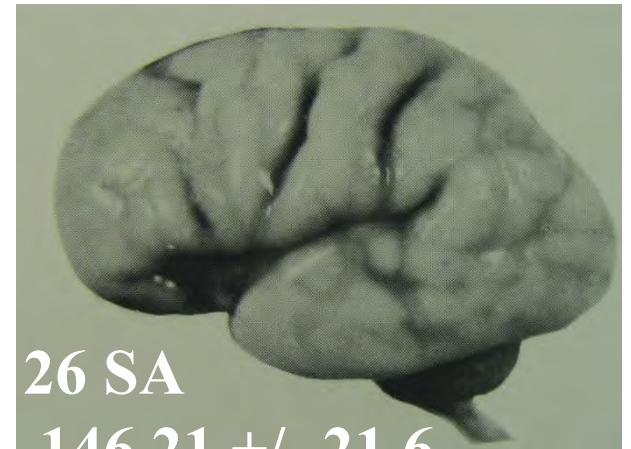


72 gr
N 22 SA

Atrésie mitrale
Atrésie pulmonaire



Rein en fer à cheval



26 SA
146 21 +/- 21 6

Délétion hétérozygote 7qter
Duplication hétérozygote 20qter

MICROCÉPHALIES PRIMITIVES ASSOCIÉES NON SYNDROMIQUES

Tableau dysmorphique (MC)

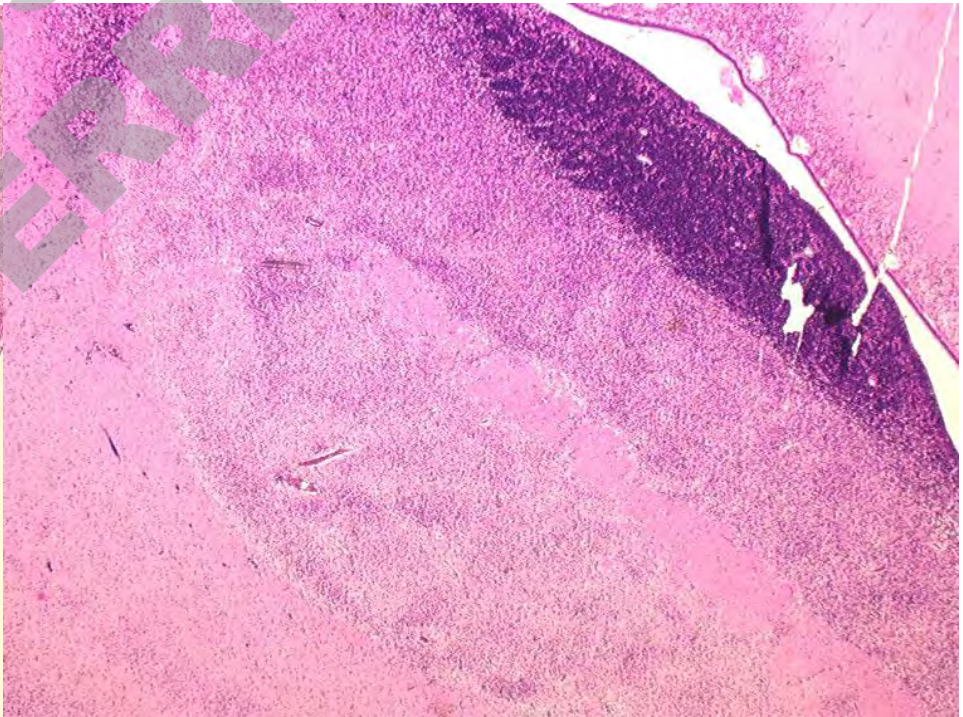
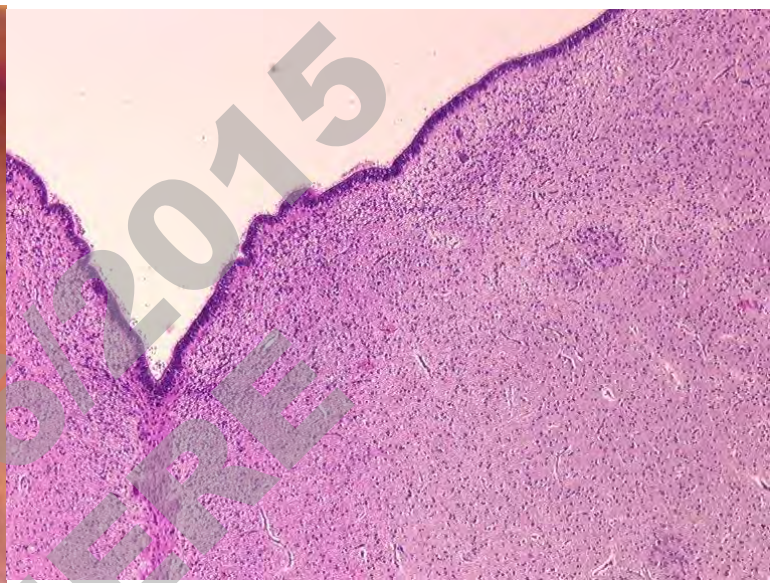
**Synd. polymalformatif à caryotype standard N
(Viscères + SNC)**

Ne correspondant pas à un cadre nosologique « classique »

RECHERCHER

μ remaniements chromosomiques

- **μ remaniements sub télomériques**
- **ou μ remaniements pangéniques (CGH array), 1p36, 15q13**
- **Les syndromes de cassure chromosomique (anémie de Fanconi, Niemejen breakeage, COFS, Cockayne)**



syndrome de COFS évoqué...

Sd cérébro-oculo-facio-squelettique

C: microcéphalie; agénésie corps calleux, hypoplasie du cervelet, arthrogrypose

O: cataracte, microphthalmie, blépharophimosis

F: front fuyant, philtrum long, micrognathie

S: scoliose, coxa valga, ostéoporose

RA , décès avant 5 ans

LES MICROCEPHALIES SYNDROMIQUES

Plus de 400 syndromes

avec possible microcéphalie

**et autres anomalies cérébrales variées
(inconstantes et peu spécifiques)**

**dont le diagnostic sera le plus souvent posé ou évoqué sur
les signes associés**

AFFECTIONS METABOLIQUES

La microcéphalie peut constituer un signe d'appel

Décrite notamment dans:

- * céroïde lipofuchsinose de type I**
- * déficit en pyruvate déshydrogénase**
- * CDG syndromes de type 1e et 1k**
- * déficit en mévalonate kinase**
- * certaines cytopathies mitochondriales
(Kearns Sayres, MELAS, Leigh)**



23 SA
46XX



Malformations:

RCIU, CAV

Agénésie rénale x2

Poumon unilobaire

MC sans vallée sylvienne

Agénésie CC

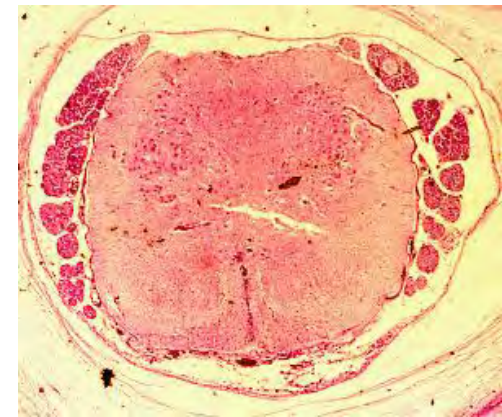
Holomyélie

Hétérotopie neuronales

SLO:

IVS8-1G>C

Trp151STOP



LES MICROCEPHALIES AVEC ANOMALIES CEREBRALES ASSOCIEES

**La microcéphalie résulte d' une anomalie du développement
cérébral:**

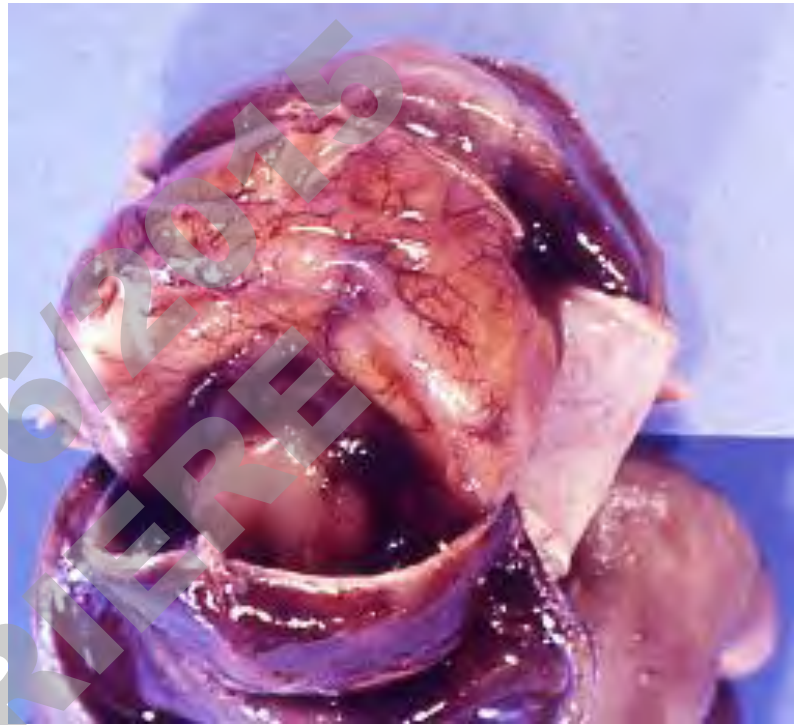
*** défaut de fermeture ou de développement du
tube neural**

*** défaut de migration neuronale**

*** défaut de maturation des neurones post-
mitotiques**

**LA MICROCÉPHALIE N' EST QUE LA CONSÉQUENCE DE
LA MALFORMATION (MAIS ELLE PEUT ÊTRE
RÉVÉLATRICE)**

Holoprosencéphalies, encéphalocèles, lissencéphalies



**AVANT D'ÉVOQUER LE
DIAGNOSTIC DE MICROCÉPHALIE
PRIMITIVE ISOLÉE (MCPH),
NÉCESSITÉ D'ÉLIMINER UN
CERTAIN NOMBRE DE
DIAGNOSTICS...**

SOFEO
A. LAQ
2015

LISSENCÉPHALIES ET MICROLISSENCÉPHALIES

Lissencéphalies avec manteau cortical épais

en rapport avec une anomalie de la migration neuronale

- Lis1 classiques: post-natal et modéré (Lis1, DCX, ARX)

Lissencéphalies avec signes cardinaux des tubulinopathies

- Lis 3: TUBA1A

TUBB2B, TUBB3, TUB5

Microlissencéphalies avec micropolygyrie

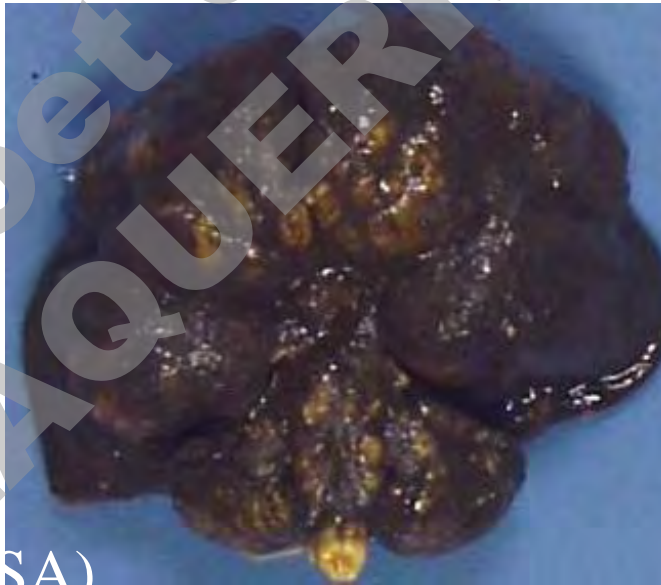
GPR56

Microlissencéphalies avec hétérotopies nodulaires

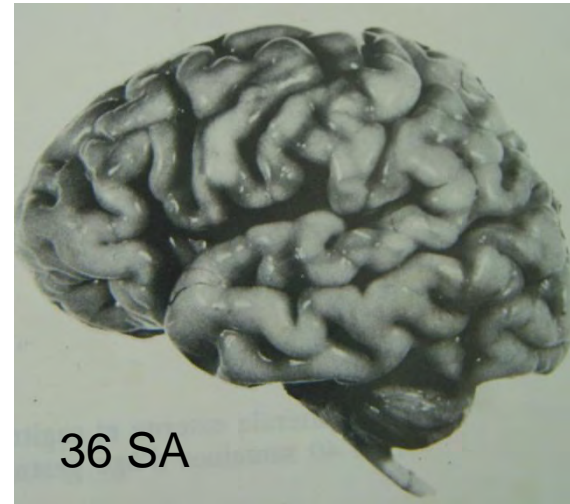
ARFGEF2

Microcéphalies avec hypoplasie ponto-cérébelleuse

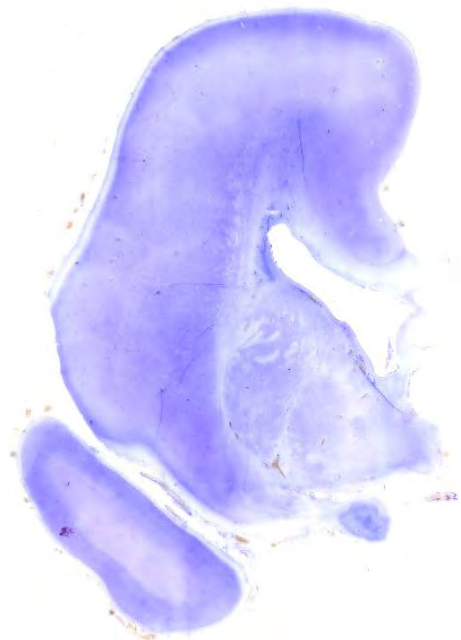
35 SA
DV x2



(SA)



36 SA

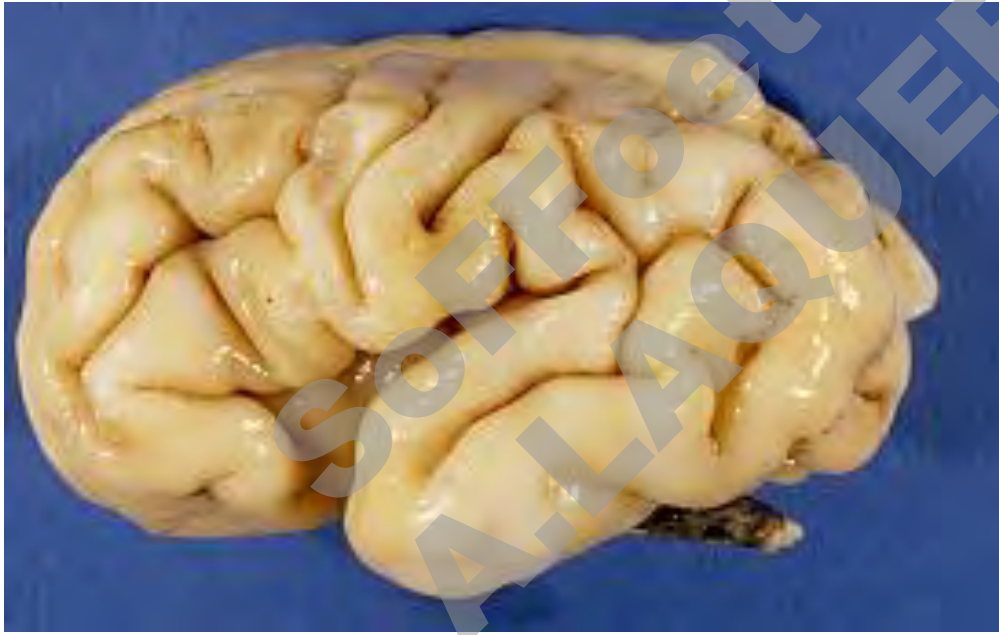


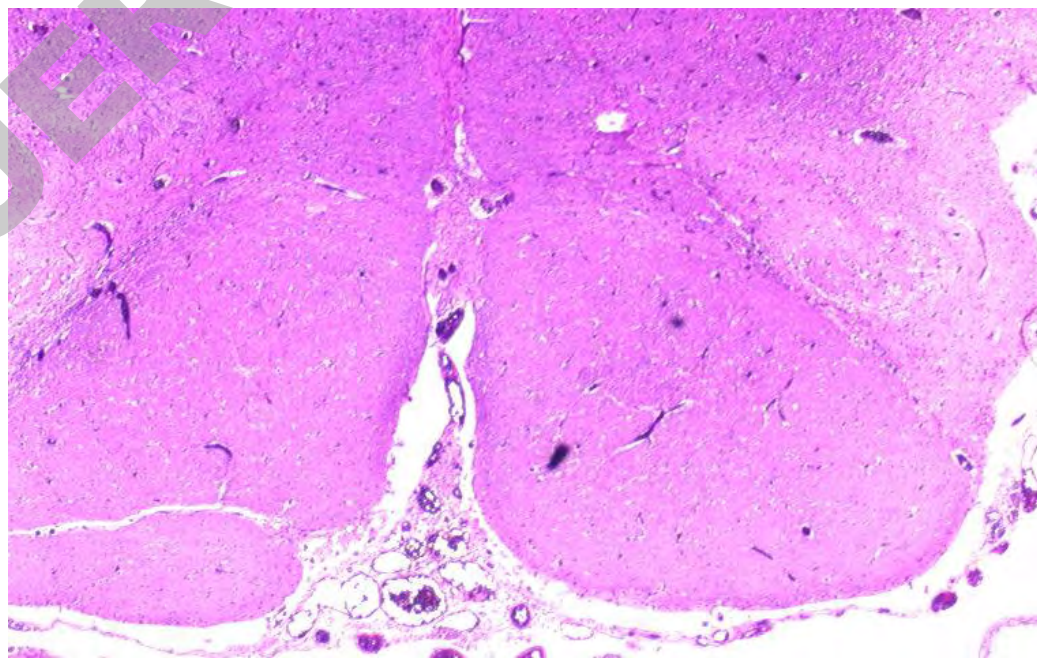
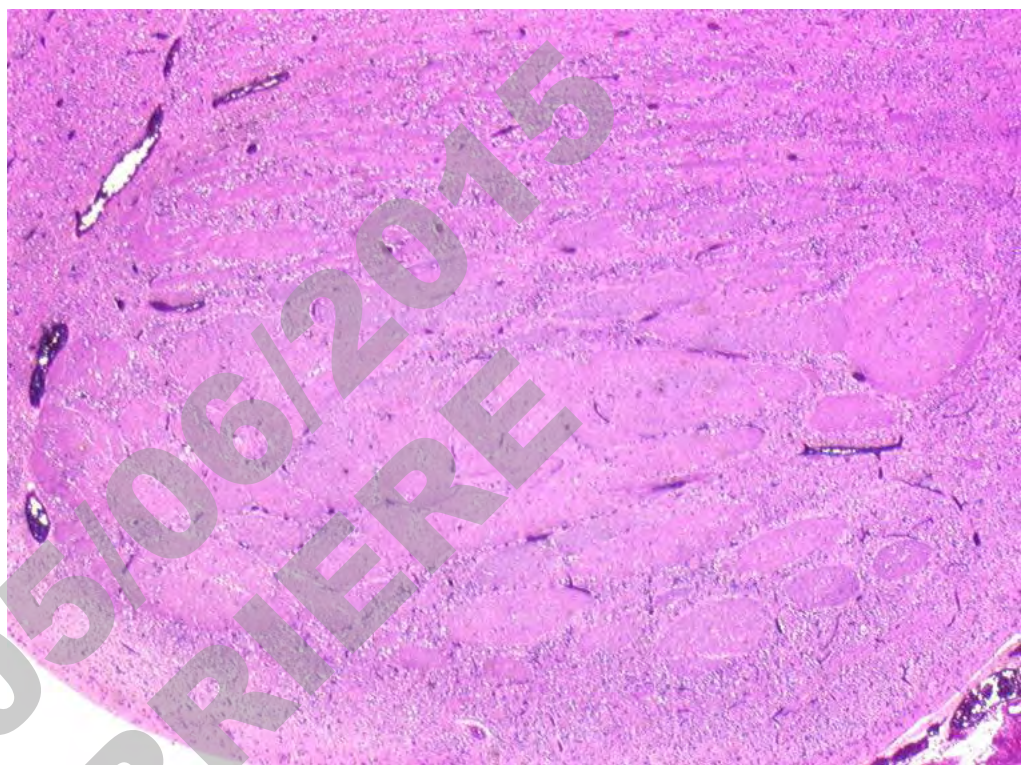
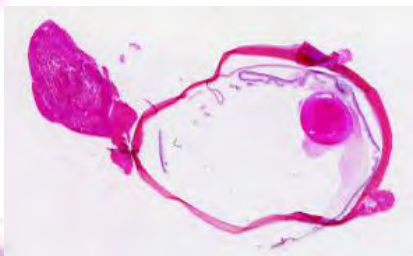
32 SA



MC isolée
46XX
Poids FP 22 SA
Poids encéphale 24.5 SA







**Hypoplasie ponto cérébelleuse
Avec MGS (OPCH5)
Mutation TSEN54**

MICROCEPHALIE AVEC GYRATION ANORMALE ET HYPOPLASIE PONTO-CEREBELLEUSE

Forme liée à l’X:

Mutations sur le gène CASK facteur de transcription se liant à des gènes comportant des motifs TBR1, en particulier RELN

Microcéphalie sévère

avec anomalies de gyration,

retard mental,

Lamination corticale à 6 couches, mais couches V et VI de disposition nodulaire

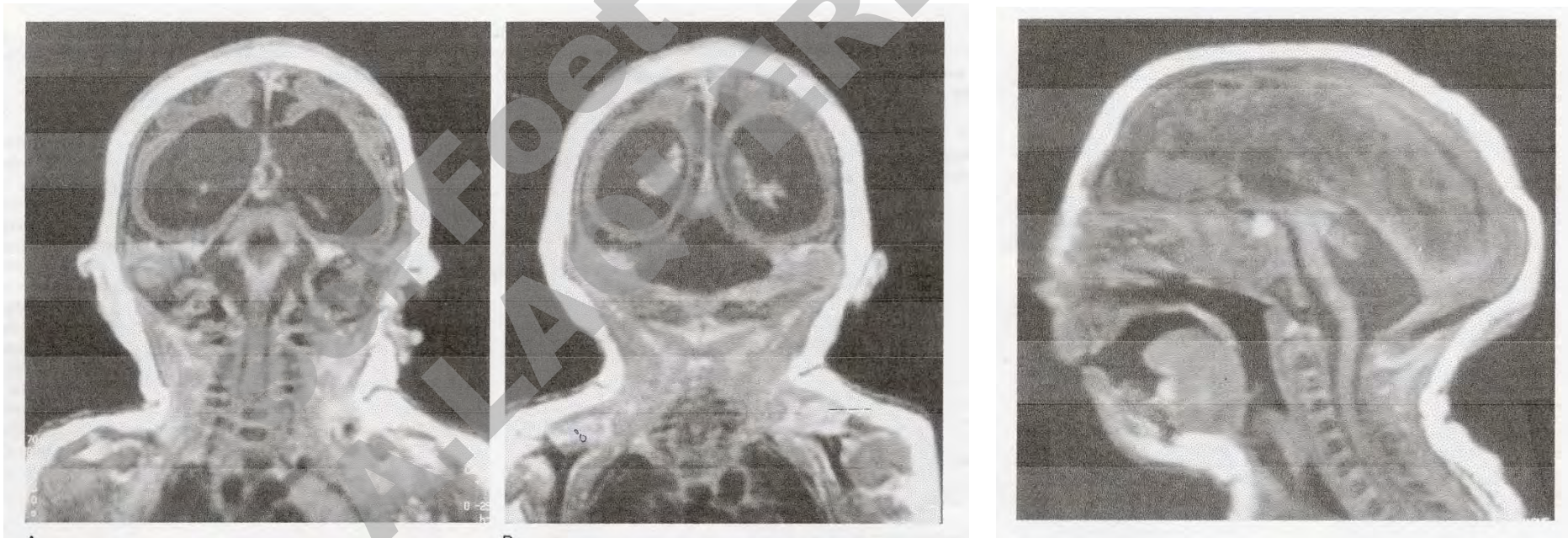
Anomalies de la lamination cérébelleuse

LES MICROLISSENCÉPHALIES

Microcéphalie extrême sans gyration identifiable (10%)

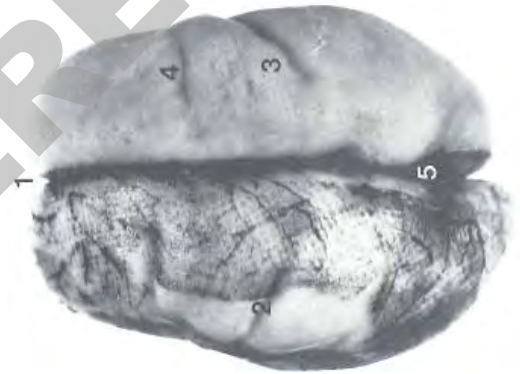
Dépistage échographique dès le 2ème trimestre

associées à des ptérygiums multiples



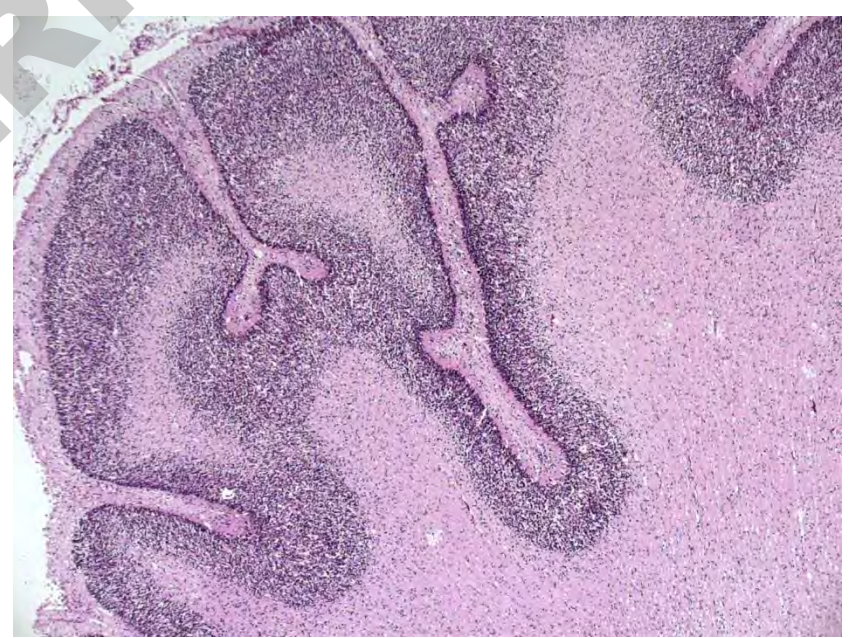
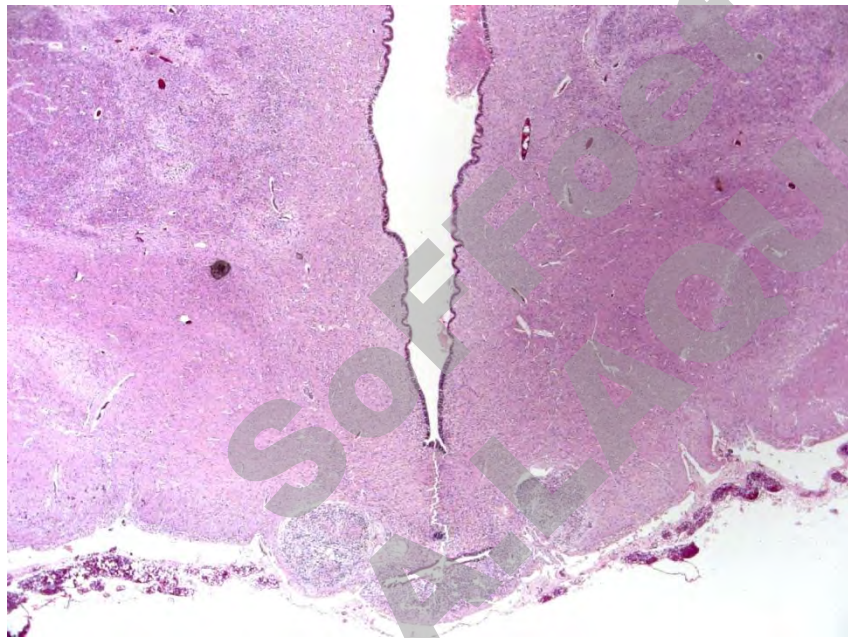
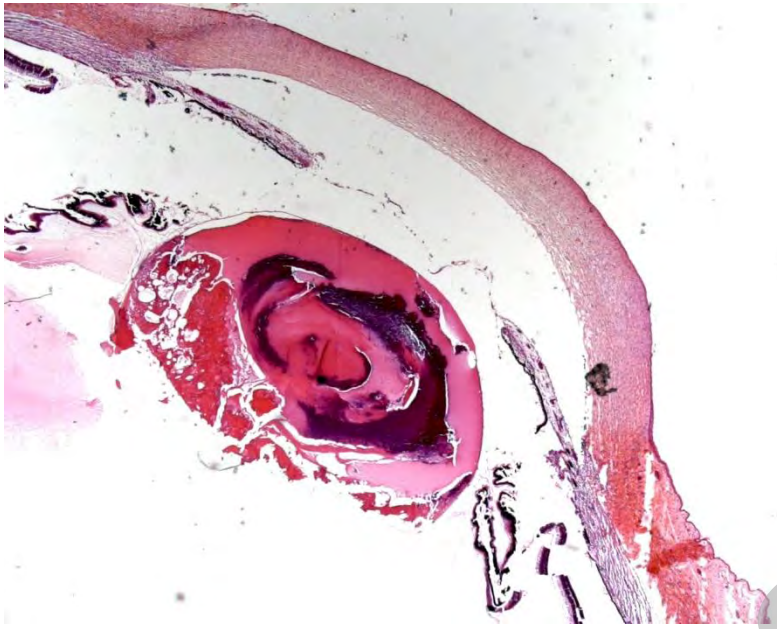
Neu Laxova





F guimiot

Témoin 26 SA



LES MICROCEPHALIES DITES PRIMITIVES

(de cause génique connue ou supposée)

DÉVELOPPEMENTALES SYMPTOMATIQUES ISOLÉES

- 2 sous-types: * liées à une perturbation de la multiplication cellulaire

* liées à une perturbation de la maturation

neuronale

- Le plus souvent autosomiques récessives

- Diagnostic: clinique et imagerie

**DONNÉES NEUROPATHOLOGIQUES:
EXCEPTIONNELLES**

CLASSIFICATION CLINICO-RADIOLOGIQUE

A cortex normal ou aminci:

- * gyration normale: vera
- * gyration anormale: MGS

A cortex épaissi:

- * microlissencéphalies
- * microcéphalies avec cortex dysplasique

(Barkovitch)

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE

- microcéphalies « vera »
- microcéphalies dites à « gyration simplifiée »
- diagnostic différentiel: microlissencéphalies



LES MICROCEPHALIES VERA

Clinique: - début tardif (3ème trimestre-naissance)

- pas de malformation viscérale

- dysmorphie modérée

- 1ères étapes du développement normales, retard mental modéré, peu ou pas d'épilepsie, pas de signes neurologiques

Mécanismes:

- perturbation de l'organisation en colonnes,

- absence d'expansion du nombre de colonnes

permettant normalement la formation de sillons et circonvolutions

Cerveau:

- 500g à l'âge adulte, avec gyration et lamination corticale normales (micro-cerveau)
- déplétion précoce en neurones dans l'assise germinative en rapport avec un arrêt précoce des mitoses
- déplétion en neurones dans le cortex mais lamination corticale normale

Génétique:

protéines impliquées dans la régulation de la condensation chromatinienne, l'organisation du fuseau mitotique ou dans la fonction centrosomale

Microcéphaline, ASPM

MICROCEPHALIES A GYRATION SIMPLIFIEE

Clinique: - naissance ou peu avant

- pas d' anomalie viscérale

- troubles neurologiques et épilepsie sévère
pharmacorésistante, retard psychomoteur précoce

Le cerveau: - cortex cérébral non épaissi (dc différentiel:
lissencéphalies dont le cortex est épaissi et désorganisé)

- gyration anormale (retardée ou simplifiée)

ETUDES NEUROPATHOLOGIQUES RARES

Macroscopie:

Poids diminué de 50%

Gyration moins avancée que ne le voudrait l'âge

Diminution du volume cérébral par diminution du cortex télencéphalique et de la substance blanche

Histologie:

Régression prématurée de l'assise germinative et des Em GGL, avec présence de kystes de germinolyse, ou persistance anormale

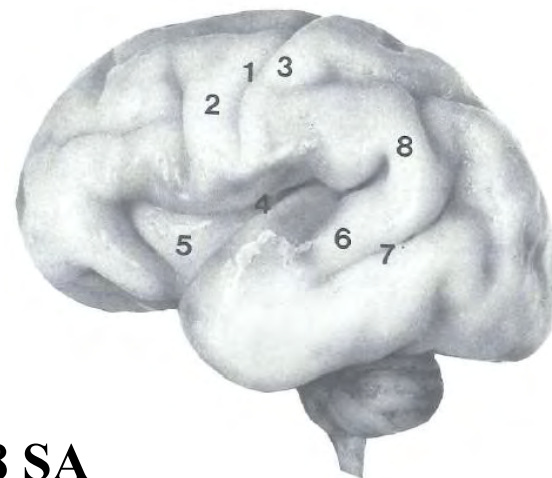
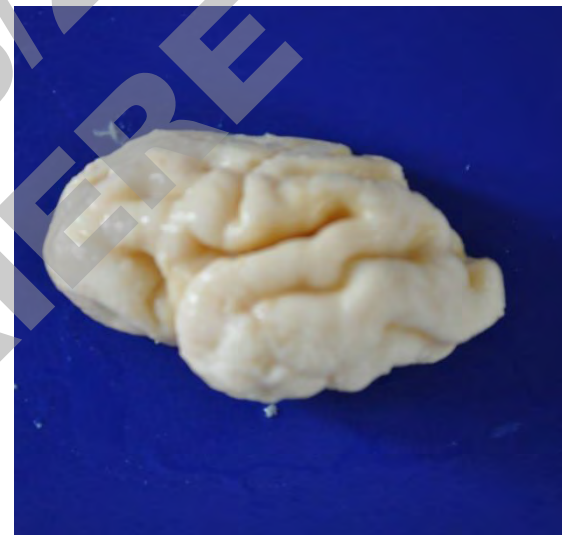
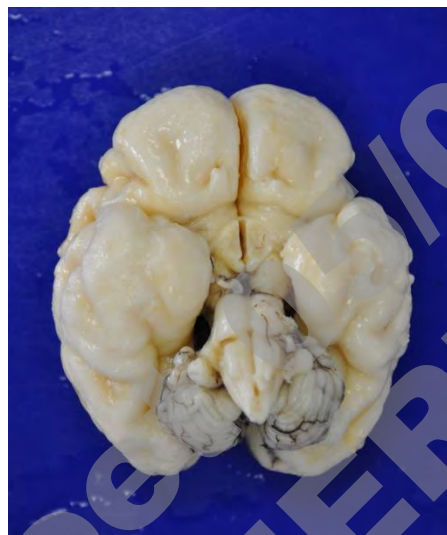
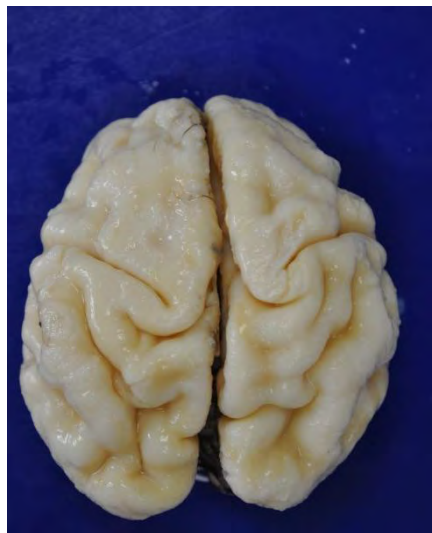
Cortex mince à lamination normale, immaturité neuronale et densité neuronale diminuée, ou dysplasie en microcolonnes

Corps calleux le plus souvent hypoplasique ou absent

Hétérotopies neuronales dans la SB (comitialité)

Gyration simplifiée dysharmonieuse

28 SA **Poids encéphale:** 112 g ($N=146.21 \pm 21$) correspond à 24 SA
Poids TC-cervelet: 8 g ($N=6.95 \pm 1.41$)



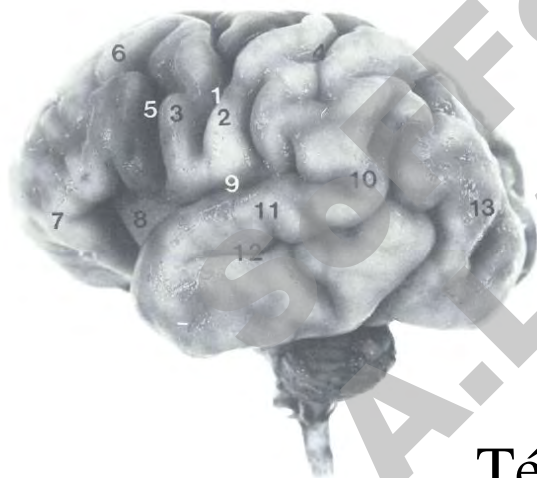
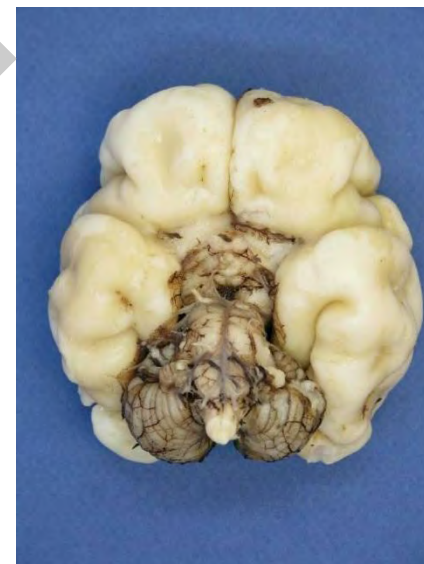
Témoïn 28 SA

Gyration simplifiée retardée

31 SA

Poids de l'encéphale: 128.7 g (N=229.54 ± 29.84)
correspond à 26 SA

Poids du TC/cervelet: 11.4 g (N=12.25 g ± 2.05)



Témoïn 32 SA

