

Malformations du développement cortical

Introduction :

Le développement du cortex cérébral résulte d'un ensemble de processus moléculaires et cellulaires remarquablement complexes intervenant tout au long de l'embryogenèse.

Toute altération de ces processus, d'ordre génétique ou environnemental, peut être à l'origine d'un large spectre de malformations du développement cortical (MDC), variables selon le mécanisme en cause et le stade de survenue des troubles.

Le mode d'expression clinique des MDC est d'autant plus sévère et l'âge de révélation d'autant plus précoce que l'anomalie du développement est survenue tôt pendant l'embryogenèse et que la malformation qui en résulte a une présentation diffuse ou étendue.

Les formes les plus sévères sont découvertes lors de pathologies neurologiques révélées dès la naissance, voire dépistées in utero.

Les MDC sont actuellement reconnues comme une cause majeure d'épilepsie réfractaire de l'enfant et sont également responsables de déficits neurologiques et/ou de retard mental.

D'autres types de MDC sont révélés dans l'enfance ou à l'âge adulte, le plus souvent lors du bilan d'une épilepsie dont elles représentent une cause fréquente.

Les études récentes ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes déterminant le développement du cortex cérébral et à la découverte de gènes impliqués dans certaines MDC.

L'imagerie cérébrale contemporaine et en particulier l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) a considérablement fait évoluer leur connaissance et constitue la base des classifications actuellement utilisées en clinique.

Certaines entités anatomocliniques sont maintenant bien individualisées et reconnues en IRM.

Leur détection nécessite cependant une technique radiologique spécifique.

Bien que les mécanismes et l'histoire naturelle des MDC restent incomplètement connus, les avancées réalisées au cours des 10 dernières années ont permis une amélioration de la prise en charge et de l'information des patients, du conseil génétique et des indications thérapeutiques en particulier chirurgicales.

Développement cortical normal :

Un rappel des principales étapes du développement normal du cortex cérébral au cours de l'embryogenèse est un préalable nécessaire pour aborder la classification des MDC.

On distingue plusieurs étapes qui se succèdent en se chevauchant.

La première étape de cytotogenèse et histogenèse, qui correspond à la multiplication des précurseurs neuronaux (neuroblastes) issus de la plaque germinative ventriculaire, débute dès la 4^e semaine de la grossesse et se poursuit jusqu'à la 16^e semaine.

La phase de migration neuronale (phase migratoire) débute vers la 6^e semaine et se poursuit jusqu'à la 20^e semaine.

Elle se produit par vagues successives de façon radiale grâce à des cellules gliales spécialisées, selon un schéma de dedans en dehors.

Les premières cellules qui migrent se divisent en deux contingents neuronaux : les uns vont gagner la partie la plus superficielle de la plaque corticale (ce sont les neurones de Cajal-Retzius) qui constituera la future couche moléculaire, les autres s'arrêtent pour constituer la couche la plus interne (sous-plaque), destinée à disparaître.

Les cellules migrant secondairement iront se placer entre ces deux couches à un endroit préprogrammé, les cellules migrant en premier devant constituer la couche la plus interne (couche VI) alors que les cellules migrant par la suite vont les dépasser pour aller peupler successivement les couches les plus superficielles, la couche II étant formée en dernier.

Chaque cellule migrante doit s'arrêter à l'endroit approprié, ce facteur étant essentiel au développement normal du cortex.

Ce processus extrêmement complexe nécessite l'intervention de nombreux récepteurs et ligands pour guider les cellules jusqu'à une position correcte (molécules d'adhésion cellulaire, protéines de matrice extracellulaire...).

Toute altération de ces composants peut donc ralentir ou stopper la migration cellulaire.

Un second type de processus de migration non radiale (ou tangentielle) correspond au développement d'interneurones, en particulier c-aminobutyric acid (GABA)-ergiques.

En deuxième partie de la grossesse vont s'effectuer les principaux processus conduisant à l'organisation corticale du cerveau du nouveau-né : c'est la phase postmigratoire qui correspond aux processus d'axogenèse et de synaptogenèse.

Il s'agit de la différenciation neuronale avec apparition de dendrites et d'axones, de l'établissement de connexions synaptiques et de l'organisation corticale horizontale (organisation cytoarchitectonique spécifique et propre à une fonction donnée) et verticale (stratification en six couches).

Cette étape se prolonge en période postnatale avec la poursuite de la synaptogenèse, le remodelage du réseau initial, la mort neuronale programmée et la stabilisation synaptique.

Mécanismes et classifications des malformations du développement cortical :

A - MÉCANISMES :

Les mécanismes altérant le développement du cortex cérébral sont multiples et incomplètement connus.

Certaines MDC telles que les lissencéphalies et la sclérose tubéreuse de Bourneville ont une origine génétique bien établie.

Une cause génétique est également rapportée dans les hétérotopies laminaires sous-corticales (hétérotopies en bandes) et les hétérotopies nodulaires périventriculaires.

L'intervention de facteurs génétiques a été décrite dans certaines formes familiales de schizencéphalie et de polymicrogyrie.

Le rôle de facteurs génétiques dans la genèse de certaines dysplasies corticales focales a été récemment établi.

Parmi les causes environnementales ont été rapportées l'exposition aux toxiques (éthanol, mercure, monoxyde de carbone, thalidomide, acide rétinoïde) et aux radiations ionisantes, les affections virales (en particulier infections à cytomégalovirus mais aussi toxoplasmose, rubéole, syphilis) et les causes hypoxo-ischémiques.

Par ailleurs, les MDC ont été décrites en association avec de nombreux syndromes métaboliques, neuromusculaires, neurocutanés et chromosomiques.

B - CLASSIFICATIONS :

Les classifications des MDC sont nombreuses, complexes et évoluent avec l'amélioration des connaissances.

Certaines classifications sont basées sur des éléments chronologiques (se référant aux stades supposés de survenue du trouble de développement) et/ou morphologiques, considérant le type d'anomalies histologiques observées, soit isolément, soit en incluant des critères d'ordre étiologique ou encore de sévérité.

Ces classifications ont l'intérêt de permettre une approche des mécanismes pathogéniques entravant le développement normal du cortex cérébral.

Cependant, différentes causes peuvent être à l'origine d'une même malformation, alors qu'un même agent causal peut être responsable de lésions différentes selon le stade d'exposition.

Par ailleurs, plusieurs types de MDC peuvent parfois coexister chez le même patient.

Enfin, différents sous-types de malformations pourraient représenter le même substratum pathologique, à un degré variable d'expression.

L'intégration de l'imagerie cérébrale dans les classifications a été d'un apport considérable, puisqu'elle a permis de réaliser des études in vivo sur des groupes homogènes de patients.

Cependant, l'utilisation de termes histologiques pour désigner des images anormales sans confirmation histologique a été source d'une certaine confusion.

La combinaison d'éléments morphologiques fournis par l'imagerie avec des données d'ordre étiopathogénique et chronologique offre un fil conducteur retrouvé dans les classifications les plus récentes.

Outre les mécanismes fondamentaux connus ou supposés et la période de survenue des troubles, elles prennent en compte des éléments topographiques (lésions diffuses ou focales, uni- ou bilatérales) et morphologiques macroscopiques (absence ou insuffisance de sillons, épaisseur anormale du cortex, fente, agrégats neuronaux en position ectopique, absence de démarcation entre substance grise et substance blanche...).

L'examen neuropathologique, en permettant d'identifier la présence de cellules anormales ou d'objectiver les anomalies de l'organisation corticale, reste cependant indispensable pour établir le diagnostic dans un certain nombre de cas.

1- Troubles de la prolifération neuronale et gliale :

Ces désordres survenus précocement dans la gestation correspondent à divers troubles de la prolifération cellulaire auxquels viennent s'ajouter de possibles anomalies de l'apoptose.

Ils sont responsables de lésions comportant de profondes anomalies cellulaires à la fois neuronales et gliales, associées à un trouble majeur de l'organisation corticale.

De nombreux arguments d'ordre morphologique, histologique et génétique font supposer un continuum entre des lésions comme l'hémimégalencéphalie, les dysplasies corticales hémisphériques, la sclérose tubéreuse de Bourneville et les dysplasies corticales focales type Taylor (DCFT ou DCF type 2).

Les tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales (DNT) et les gangliogliomes sont actuellement décrits avec les MDC en raison de leur origine embryologique et de leur association avec d'autres types de malformations corticales.

2- Troubles de la migration neuronale :

Il s'agit de malformations résultant d'une altération du processus migratoire.

L'origine des troubles est située pendant la période intermédiaire de la gestation.

Les formes majeures, diffuses, correspondent aux lissencéphalies, encore dénommées agyriepachygyrie ; les hétérotopies laminaires sous-corticales (ou hétérotopies en bandes ou encore double-cortex) sont considérées comme faisant partie du même spectre que les lissencéphalies.

Les hétérotopies nodulaires sont de localisation périventriculaire ou sous-corticale.

Leur expression clinique est variable en termes de sévérité ; elle semble liée à l'étendue des lésions.

Les hétérotopies glioneuronales et les ectopies neuronales isolées dans la substance blanche sont de diagnostic histologique seulement.

3- Troubles de l'organisation corticale :

Ces malformations correspondent à des anomalies survenues a priori pendant la deuxième partie de la gestation.

Une cause vasculaire hypoxo-ischémique est supposée être à l'origine de certaines lésions.

On distingue les polymicrogyries, les schizencéphalies isolées ou associées aux précédentes qui sont aisément reconnues en imagerie.

Des lésions plus subtiles comportant une désorganisation corticale isolée ou associée à des anomalies cellulaires sont en cours d'identification (DCF de type 1).

Troubles de la prolifération neuronale et gliale :

A - MICROLISSENCÉPHALIE :

La microlissencéphalie (ou microcephalia vera) correspond à un cortex mince avec des sillons peu profonds et une nette diminution des fibres calleuses.

Histologiquement, on observe une déplétion neuronale sévère dans les couches II et III. Le mécanisme serait lié à un déficit de production neuronale par épuisement précoce de la zone germinative.

Cette malformation correspond à plusieurs types de pathologies génétiques ou sporadiques.

Cliniquement, il existe un retard mental de sévérité variable (modéré à profond), une hypotonie massive dans les formes les plus graves et une spasticité progressive.

L'épilepsie est observée dans la moitié des cas avec des crises généralisées de type myoclonique. Les signes radiologiques associent une diminution de la taille du cerveau, un aspect lissencéphalique et un cortex mince.

B - HÉMIMÉGALENCÉPHALIE :

L'hémimégalencéphalie correspond à l'hypertrophie de la totalité d'un hémisphère cérébral avec dilatation ventriculaire homolatérale et épaississement cortical avec indifférenciation gris-blanc.

Histologiquement, il existe une perte de la lamination corticale avec absence de démarcation entre substance blanche et substance grise, présence de neurones géants et de cellules gliales multinucléées et parfois de cellules ballonnées.

Les mécanismes sont inconnus, on suppose un excès de production neuronale et astrocytaire associé à un trouble de migration et de différenciation neuronale.

Cette malformation peut être isolée ou associée à divers syndromes neurocutanés tels que le nævus sébacé ou épidermique, le syndrome de Klippel-Trenaunay, l'hypomélanose d'Ito et les neurofibromatoses.

Le développement du cerveau est asymétrique, une macrocrânie et une hypertrophie d'un hémicorps sont possibles.

Le tableau clinique est de sévérité variable, il associe un retard mental, une hémiparésie et une hémianopsie controlatérales et une épilepsie qui débute le plus souvent au cours de la première année de vie.

La présentation est celle d'une encéphalopathie épileptique avec suppression-burst en période néonatale et d'un syndrome de West chez le nourrisson.

Ultérieurement, une épilepsie partielle sera principalement observée, une épilepsie partielle continue est possible.

La réalisation de l'électroencéphalogramme (EEG) nécessite la modification de la position des électrodes en fonction des données de l'imagerie.

En effet, la position classique risque de faire rattacher à l'hémisphère sain des anomalies provenant de l'hémisphère atteint.

Le rythme de fond est asymétrique, plus ample du côté atteint.

Des activités rapides de haute amplitude sont également recueillies de façon unilatérale.

L'IRM est caractéristique ; elle montre l'hypertrophie hémisphérique diffuse avec déplacement de la ligne médiane, l'épaississement cortical avec sillons peu profonds, l'absence de limite nette entre la substance blanche et la substance grise et un hypersignal de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 et fluidattenuated inversion recovery (FLAIR).

Les ventricules sont élargis du même côté.

Des formes incomplètes (quadramégalencéphalie) peuvent également être observées.

La sévérité clinique semble être en rapport avec celle des anomalies radiologiques.

En cas d'épilepsie sévère et réfractaire associée à un déficit moteur majeur, une hémisphérotomie peut être réalisée précocement afin de préserver le développement psychomoteur de l'enfant.

C - SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE :

Décrite par Bourneville en 1880 puis par Vogt en 1908, la sclérose tubéreuse est une affection multisystémique touchant principalement le système nerveux, la peau, le cœur et les reins. Sa transmission est autosomique dominante à pénétrance variable ; le génotype et le phénotype sont hétérogènes.

Les antécédents familiaux sont inconstants ; 75 % des cas se présentent comme des formes sporadiques. Les gènes en cause ont été récemment identifiés : TSC1 porté par le chromosome 9q34 codant pour l'hamartine et TSC2, situé sur le chromosome 16p13 codant pour la tubérine.

Ces gènes caractérisés comme étant des suppresseurs tumoraux sont également impliqués dans les mécanismes régulant l'adhésion et la migration cellulaires.

Les lésions cérébrales résultent d'une anomalie de la prolifération, de la migration et de la différenciation cellulaires, responsables du développement d'hamartomes et parfois de tumeurs.

Les lésions caractéristiques associent des tubers corticaux en nombre variable (jusqu'à plusieurs dizaines) disséminés à la surface des hémisphères et des nodules sous-épendymaires qui se calcifient progressivement.

Histologiquement, les tubers sont constitués par une prolifération gliale périphérique associée à une perte de la lamination corticale avec présence de neurones géants anormaux et de volumineuses cellules ballonnées d'origine gliale (balloons cells) ; des malformations angiomateuses ont aussi été décrites.

Des tumeurs à cellules géantes sous-épendymaires sont présentes dans 10 à 15 % des cas rapportés ; fréquemment localisées près des trous de Monro, elles peuvent augmenter progressivement de volume et être alors responsables d'hydrocéphalie.

Enfin, des foyers de DCF peuvent également être observés. L'épilepsie est présente dans plus de 90 % des cas et débute avant l'âge de 1 an dans la moitié des cas.

Des spasmes infantiles sont observés chez le nourrisson. Des crises généralisées, tonico-cloniques ou myocloniques mais aussi des crises partielles sont rapportées chez l'enfant.

Un retard mental est observé dans 50 à 80 % des cas et des troubles du comportement de type autistique sont classiques.

Les lésions cutanées comprennent les adénomes sébacés faciaux de Pringle, caractéristiques de l'affection mais se développant en cours d'évolution (entre l'âge de 2 et 4 ans) et les taches achromiques visibles à la naissance.

Des taches rétinienne (phacomes) peuvent également être observées.

Les lésions viscérales intéressent principalement les reins (hamartomes) et le cœur (rhabdomyomes).

Des formes frustes de sclérose tubéreuse de Bourneville, révélées par une épilepsie sans retard mental ni lésions cutanées ont également été décrites.

L'imagerie cérébrale permet d'identifier les tubers sous la forme d'hypersignaux triangulaires cortico-sous-corticaux sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR.

Les nodules sous-épendymaires se présentent comme des formations arrondies irrégulières saillant dans les ventricules, plus ou moins hypo-intenses en fonction du degré de calcification et pouvant être rehaussées après injection de produit de contraste . Les tumeurs à cellules géantes présentent les mêmes aspects que les nodules sous-épendymaires mais en diffèrent par leur plus grande taille et par une prise de contraste intense.

En cas d'épilepsie partielle réfractaire, le traitement chirurgical peut s'envisager lorsqu'un seul tuber ou une DCF peuvent être identifiés à l'origine des crises.

D - DYSPLASIES CORTICALES FOCALES TYPE TAYLOR (OU TYPE 2) :

Ces lésions décrites par Taylor et al en 1971 sont caractérisées par des anomalies cytoarchitecturales majeures associant une perte de la lamination corticale avec présence de neurones géants dysmorphiques et de cellules ballonnées (balloons cells) présentes dans le cortex et la substance blanche adjacente.

Elles présentent des similitudes histopathologiques avec les lésions observées dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et l'hémimégalencéphalie.

Des études génétiques récentes ont mis en évidence dans les DCFT des anomalies au niveau d'un des gènes impliqués dans la sclérose tubéreuse (TSC1), constituant un argument supplémentaire pour établir une relation pathogénique entre ces deux affections.

Les DCFT représentent actuellement 3 à 8 % des diagnostics histologiques dans les séries générales de chirurgie de l'épilepsie et plus de 25 % dans les séries pédiatriques.

Leur localisation est principalement extratemporale, en particulier au niveau du cortex frontocentral.

Leur étendue est variable, allant de formes de très petite taille à des formes très étendues, englobant toute l'épaisseur du manteau cortical jusqu'à la paroi ventriculaire.

Les DCFT possèdent une épileptogénicité intrinsèque qui a été démontrée grâce aux enregistrements intracérébraux réalisés lors d'investigations préchirurgicales.

Ces caractéristiques intrinsèques ont également été observées in vitro sur des tranches de cortex dysplasique d'origine humaine.

Les mécanismes excitateurs médiés par les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) joueraient un rôle majeur dans l'expression de l'activité épileptique générée par les DCFT.

Cependant, une altération de l'inhibition GABAergique a également été démontrée.

Par ailleurs, des anomalies de l'innervation cathécholaminergique ainsi qu'une hyperinnervation sérotoninergique ont été observées dans les spécimens de tissu dysplasique.

L'hyperexpression d'une protéine de résistance aux médicaments (MRP1 : multidrug resistance protein1) a été mise en évidence au sein des neurones dysplasiques, pouvant expliquer la pharmacorésistance des épilepsies associées aux DCFT.

Cliniquement, les patients présentent une épilepsie partielle sévère débutant dans la première enfance.

L'âge moyen situé entre 3 et 5 ans correspond à l'âge de début le plus précoce observé dans le groupe des épilepsies partielles associées à des lésions focales.

Des spasmes infantiles précédant les crises partielles peuvent s'observer chez le nourrisson.

La fréquence des crises partielles est d'emblée très élevée, pluriquotidienne, avec des salves allant de dix à 100 crises par jour.

La sémiologie des crises est stéréotypée et en rapport avec le siège de la lésion.

Les états de mal sont fréquents ; une épilepsie partielle continue peut s'observer en cas de DCFT localisée dans la région centrale.

Un déficit neurologique en rapport avec le siège de la lésion est fréquemment observé.

Ce déficit est acquis, progressif et susceptible de s'aggraver avec l'épilepsie, en particulier au décours d'états de mal. Un retard psychomoteur et des troubles cognitifs parfois très sévères sont rapportés, en particulier chez les jeunes enfants.

L'EEG intercritique peut contribuer au diagnostic en montrant dans la moitié des cas une activité de pointes rythmiques continues ou subcontinues concordantes avec le siège de la lésion.

Les anomalies intercritiques peuvent cependant être plus étendues, bilatérales ou multifocales, rendant difficile la localisation du foyer épileptogène.

En stéréo-EEG, l'activité intralésionnelle caractéristique est constituée par une activité de pointes rythmiques continues persistant après injection de diazépam et correspondant au site d'origine des décharges critiques. Bien que les troubles aient débuté dans l'enfance, les difficultés de mise en évidence avant l'ère de l'imagerie contemporaine peuvent être responsables d'un diagnostic tardif chez le sujet jeune, voire l'adulte.

Les DCFT sont détectées en IRM dans plus de 80 % des cas, mais les formes de petites tailles sont parfois difficiles à visualiser.

L'image caractéristique consiste en un épaississement cortical localisé associé à une mauvaise différenciation entre la substance blanche et la substance grise et parfois à un hypersignal de la substance blanche sur les séquences FLAIR.

La présence d'un hypersignal a été corrélée à la présence de cellules ballonnées au sein du tissu dysplasique.

Certaines DCFT non détectées en IRM ont pu être objectivées par la tomographie par émission de positons (TEP).

De nouvelles techniques basées sur l'analyse automatique de la texture et de la morphologie corticale permettent une plus grande sensibilité de détection en IRM.

La gravité du pronostic de l'épilepsie et des troubles associés justifie l'indication d'un traitement chirurgical. Le résultat est favorable à condition de procéder à une exérèse complète du cortex dysplasique.

Les limites lésionnelles étant difficiles à évaluer à partir de l'imagerie et de l'aspect macroscopique peropératoire, le geste chirurgical peut être efficacement guidé par les explorations neurophysiologiques préopératoires.

E - TUMEURS DYSEMBRYOPLASIQUES NEUROÉPITHÉLIALES :

Les DNT sont des tumeurs de nature gliale localisées dans le cortex.

Elles se comportent comme des lésions stables, sans potentiel évolutif carcinologique. Isolées en 1988 par Daumas-Duport, les DNT représentent 20 % des MDC observées chez l'adulte jeune et sont habituellement révélées par une épilepsie partielle.

Histologiquement, les DNT sont caractérisées par une composante glioneuronale spécifique qui est isolée dans les formes simples ou associée à une prolifération tumorale gliale multinodulaire ainsi qu'à une désorganisation corticale dans les formes complexes.

Les formes non spécifiques sont constituées par une prolifération gliale de type variable oligodendrocytaire, astrocytaire ou mixte.

Elles sont difficiles à distinguer histologiquement des gliomes ordinaires, mais présentent les mêmes caractéristiques cliniques et d'imagerie que les formes spécifiques.

La présence de neurones inclus dans le tissu tumoral et l'association à des troubles de l'organisation corticale peuvent expliquer le caractère épileptogène de ces lésions.

Les DNT peuvent s'observer dans n'importe quelles régions sus-tentorielles mais la localisation temporale est de loin la plus fréquente.

L'association d'une DNT temporale à une sclérose hippocampique homolatérale est possible (double-pathologie). Cliniquement, les DNT sont révélées par une épilepsie partielle fréquemment réfractaire débutant le plus souvent avant l'âge de 20 ans.

Cette épilepsie est isolée ; il n'y a pas de signes d'hypertension intracrânienne ni de déficit neurologique.

Les fonctions cognitives sont préservées sauf en cas de début précoce (avant l'âge de 2 ans).

L'EEG intercritique montre des anomalies focales ou régionales à type de pointes et d'ondes lentes de localisation concordante avec le siège de la lésion.

Les activités intralésionnelles enregistrées en stéréo-EEG consistent en des pointes ou des polypointes isolées ou en bouffées associées à des ondes lentes. Des paroxysmes infracliniques intralésionnels peuvent également être recueillis.

Ces activités paroxystiques peuvent également être observées au niveau du cortex périlésionnel ou à distance de celui-ci, en particulier dans les structures hippocampiques en cas de DNT de localisation temporale néocorticale antérieure.

L'étendue de la zone épileptogène est variable en fonction du siège et de la structure histologique des DNT.

Elle coïncide avec la lésion dans les formes simples et s'étend au cortex périlésionnel dans les formes spécifiques complexes et non spécifiques.

L'implication des formations amygdalohippocampiques est fréquente dans les DNT temporales.

La présentation radiologique est polymorphe ; la caractéristique commune est représentée par la topographie corticale de la tumeur.

Lorsque celle-ci est volumineuse, le cortex peut prendre un aspect mégalyrique et la lésion paraît s'étendre dans la région souscorticale mais il n'y a pas d'effet de masse ni d'oedème périlésionnel.

Les DNT présentent un hyposignal ou un isosignal sur les séquences pondérées en T1 et un hypersignal superposable en séquences T2 et FLAIR.

Un aspect exophytique avec empreinte osseuse est inconstant mais caractéristique. Des kystes intratumoraux, des calcifications et une prise de contraste sont possibles.

Des anomalies de signal hétérogènes et mal limitées, mieux visibles en FLAIR, de topographie cortico-sous-corticale peuvent être également observées.

Ces anomalies de signal pourraient correspondre à une désorganisation corticale et à la présence d'hétérotopies neuronales dans la substance blanche.

L'étude du métabolisme glucosé en TEP objective des anomalies plus étendues que celles visibles en IRM et concordantes avec la zone épileptogène et les voies de propagation des décharges ictales.

Ces tumeurs ne récidivent pas après exérèse chirurgicale même incomplète.

Le traitement chirurgical permet la guérison de l'épilepsie dans plus de 80 % des cas.

Le geste chirurgical peut se limiter en une exérèse tumorale simple (lésionectomie) ou étendue au cortex périlésionnel. Une gyrectomie ou une cortectomie incluant ou non les structures temporales internes peuvent être indiquées en fonction de l'étendue de la zone épileptogène.

La réorganisation des aires fonctionnelles motrices au contact de la tumeur permet de réaliser des exérèses en région centrale sans survenue de déficit moteur postopératoire.

F - GANGLIOGLIOMES :

Les gangliogliomes sont définis histologiquement par la présence des neurones binucléés de grande taille au sein d'une composante tumorale gliale comprenant des infiltrats inflammatoires.

L'association avec des anomalies corticales de type dysplasique est fréquente.

Ces tumeurs sont principalement localisées dans le lobe temporal.

Elles présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les DNT.

En IRM, la présence d'un kyste intratumoral, parfois volumineux, associé à une prise de contraste nodulaire est évocatrice.

La possibilité d'une évolution maligne, bien que rare, fait réserver le pronostic.

Le traitement est chirurgical ; l'exérèse lésionnelle doit être aussi complète que possible.

En cas d'exérèse incomplète, une surveillance systématique en IRM est recommandée.

Troubles de la migration neuronale :

A - LISSENCÉPHALIE, AGYRIE, PACHYGYRIE :

Ce terme désigne l'apparence lisse du cerveau qui est dépourvu de gyri et de sillons (agyrie).

L'absence d'organisation cytoarchitectonique en six couches est caractéristique, celle-ci étant remplacée par un ruban cortical anormalement épais (pachygyrie) ne contenant que quatre couches.

Plusieurs types de lissencéphalies ont été décrits à partir de données cliniques, radiologiques et génétiques.

La lissencéphalie classique (type 1) correspond à une malformation dans laquelle le cerveau est complètement dépourvu de gyri et de sillons.

Il existe en fait un spectre macroscopique allant de l'agyrie-pachygyrie jusqu'à l'hétérotopie laminaire sous-corticale (hétérotopie en bandes).

L'origine des troubles serait un ralentissement ou un retard de la migration neuronale, rattaché à une délétion ou une mutation du gène LIS1 situé sur le chromosome 17p13.3.

Le mode de transmission est autosomique dominant.

Dans les lissencéphalies isolées, la malformation corticale est secondaire à une délétion limitée ou une mutation du gène LIS1 alors que dans le syndrome de Miller-Diecker, qui correspond à une forme plus sévère de lissencéphalie associée à une dysmorphie faciale et des malformations viscérales, il s'agit d'une large délétion du gène LIS1 associée à une atteinte d'autres gènes du même locus.

Un autre type de mutation à l'origine de lissencéphalie est rattaché à une mutation du gène DCX (double cortin ou XLIS) situé sur le chromosome Xq22.3-q23.

Cette mutation est responsable de lissencéphalie chez les garçons et d'hétérotopie laminaire sous-corticale (double-cortex) chez les filles.

De nombreuses autres formes de lissencéphalie ont été décrites ; la mieux connue est la lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse, de transmission autosomique récessive possiblement liée à une anomalie du gène RELN situé sur le chromosome 7.

Le tableau clinique associe une hypotonie axiale observée à la naissance avec développement progressif d'une spasticité des membres.

Une microcéphalie est fréquente. Le retard mental est sévère, l'épilepsie est précoce, de type généralisé (spasmes infantiles) mais des crises partielles peuvent apparaître en cours d'évolution.

L'EEG caractéristique présente des anomalies diffuses constituées par des complexes d'ondes lentes et aiguës de grande amplitude (> 100 µV) associées à des activités b et a également de haute amplitude.

En IRM, le cortex est épaissi de façon diffuse et présente une absence totale de gyri dans les formes les plus sévères ; dans les formes incomplètes, les gyri sont peu nombreux, aplatis et les sillons larges et peu profonds.

La vallée sylvienne est verticalisée ; il existe une mauvaise différenciation entre substance grise et substance blanche ; une dilatation ventriculaire est possible.

Un diagnostic anténatal est possible par IRM foetale à partir de la 28e semaine d'aménorrhée.

Les données d'imagerie ont montré que les lésions prédominaient sur les régions postérieures dans les malformations résultant d'une anomalie du gène LIS1 alors que l'atteinte des lobes frontaux était prépondérante dans les formes liées à une altération du gène DCX.

Les lissencéphalies de type 2 (complexe de Cobblestone) sont associées à une dystrophie musculaire congénitale et à des anomalies oculaires.

Le syndrome de Walker-Warburg, la dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama et le muscle-eye-brain disease sont de transmission autosomique récessive.

Le mécanisme pathogénique de ce type de lissencéphalie consiste en une migration massive d'éléments glioneuronaux au-delà de la couche sous-piale jusqu'à la leptoméninge, formant une couche épaisse à la surface du cerveau.

Diverses malformations cérébrales associées ont été décrites.

Le pronostic est sévère, en particulier dans le syndrome de Walker-Warburg avec un décès dans les premières années de vie.

B - HÉTÉROTOPIES NEURONALES :

Les hétérotopies neuronales correspondent à des agrégats de substance grise en position ectopique.

Aisément reconnaissables en imagerie, elles sont classées selon des critères morphologiques et topographiques en hétérotopies laminaires sous-corticales (ou hétérotopies en bandes encore appelées double-cortex), hétérotopies nodulaires périventriculaires (ou sous-épendymaires) et souscorticales nodulaires.

Le tableau clinique est différent d'une forme à l'autre et une origine génétique a pu être mise en évidence dans certains cas.

Les hétérotopies glioneuronales et les ectopies neuronales isolées dans la substance blanche sont décrites avec les microdysgénésies.

1- Hétérotopies laminaires sous-corticales (hétérotopies en bandes ou double-cortex) :

Les hétérotopies laminaires sous-corticales résultent d'un arrêt prématuré de la migration neuronale.

Elles s'observent essentiellement chez les filles.

La transmission est liée au chromosome X, le gène identifié (double cortin : DCX) est responsable de lissencéphalie chez les garçons (XLIS).

Cependant, de rares cas d'hétérotopie laminaire sous-corticale ont été rapportés chez les garçons, témoignant d'une mosaïque génétique.

Les hétérotopies laminaires sous-corticales sont décrites par certains avec les lissencéphalies en raison d'une origine génétique commune aux deux conditions pathologiques.

L'épilepsie est fréquente, observée dans la première décennie de vie, de type généralisé ou partiel.

Le retard du développement et l'atteinte cognitive sont caractéristiques alors que les signes neurologiques sont discrets.

La sévérité du tableau clinique est en rapport avec l'importance des anomalies corticales associées, elles-mêmes corrélées avec la largeur de la bande hétérotopique.

En IRM, les hétérotopies laminaires sous-corticales se présentent comme un ruban de substance grise doublant le cortex de façon bilatérale, symétrique ou asymétrique, localisé dans la substance blanche entre les ventricules et la surface corticale.

Une augmentation modérée de l'épaisseur corticale est habituelle et une dilatation ventriculaire est fréquente.

2- Hétérotopies nodulaires périventriculaires (sous-épendymaires) :

Les hétérotopies nodulaires périventriculaires sont les plus fréquentes des hétérotopies neuronales et représentent la principale cause de MDC découvertes à l'âge adulte.

Elles sont caractérisées par des agrégats nodulaires de groupes neuronaux situés au contact de la face épendymaire des ventricules latéraux, de façon bilatérale et sensiblement symétrique ou plus rarement unilatérale.

Les hétérotopies nodulaires périventriculaires sont associées à une hétérotopie sous-corticale ou à une anomalie de l'organisation corticale dans un tiers des cas.

Une nette prédominance féminine est observée dans les hétérotopies nodulaires périventriculaires bilatérales ainsi qu'une fréquente incidence de formes familiales.

La transmission est dominante liée au chromosome X (Xq28) ; cette forme serait létale in utero chez le garçon. Une mutation du gène filamin 1 (FLN1) a été récemment identifiée.

L'épilepsie est observée dans 80 % des cas, débutant dans la deuxième décennie de vie ou plus tardivement.

Il s'agit le plus souvent d'une épilepsie partielle pharmacorésistante. L'examen neurologique est généralement normal ainsi que le niveau intellectuel. Une forme sévère avec retard mental, déficit neurologique et dysmorphie a été décrite chez les garçons.

Les hétérotopies nodulaires périventriculaires unilatérales sont aussi fréquentes dans les deux sexes ; la localisation paratrigonale postérieure serait préférentielle ; dans ces formes, une origine vasculaire a pu être incriminée.

Le diagnostic radiologique repose sur la mise en évidence de nodules en isosignal cortical sur toutes les séquences, disposés le long de la paroi ventriculaire en nombre et taille variables.

Le traitement chirurgical peut être proposé en cas d'épilepsie partielle réfractaire mais les résultats sont aléatoires.

3- Hétérotopies nodulaires sous-corticales :

Les hétérotopies nodulaires sous-corticales se présentent comme des masses de substance grise situées en pleine substance blanche.

Elles sont de taille variable pouvant aller jusqu'à 8 cm.

Une diminution de la taille de l'hémisphère qui contient hétérotopie est proportionnelle à la taille de l'hétérotopie nodulaire sous-corticale, en raison de la diminution du volume de la substance blanche.

Le cortex en regard est mince et peu plissé ; une anomalie du corps calleux et des noyaux gris est fréquente.

Macroscopiquement, on distingue les formes purement nodulaires, les formes curvilinéaires et mixtes.

Les formes curvilinéaires correspondent à des nodules de substance grise en contiguïté avec une zone de cortex enfoui.

Dans ce cas, la présence de larges vaisseaux et de liquide céphalorachidien intrahétérotopique peut être observée.

L'épilepsie est partielle ; elle débute dans la première décennie de vie ; des troubles neurologiques et cognitifs sont fréquents, en rapport avec la taille de l'hétérotopie et l'existence de lésions associées.

Les données concernant l'organisation de la zone épileptogène sont parcellaires ; il semble que celle-ci soit nettement plus étendue que la zone hétérotopique.

La présentation en IRM correspond à la description macroscopique, avec la mise en évidence d'une masse de substance grise en isosignal cortical sur toutes les séquences, siégeant en pleine substance blanche ou au contact d'une zone de cortex enfoui.

Une prise de contraste est possible en cas de présence de vaisseaux à l'intérieur de l'hétérotopie.

Les rares observations en TEP montrent une activité métabolique dans l'hétérotopie comparable à celle du cortex normal entourée d'une vaste zone hypométabolique siégeant au contact et à distance de l'hétérotopie.

Le traitement chirurgical peut s'envisager mais nécessite la réalisation d'exérèses larges.

Troubles de l'organisation corticale :

A - POLYMICROGYRIE :

Le terme de polymicrogyrie désigne une anomalie de la gyration cérébrale caractérisée par un nombre excessif de circonvolutions de petite taille.

Les multiples gyri sont séparés par des sillons peu profonds ou des indentations, ou encore fusionnés au niveau des couches moléculaires.

Ces anomalies gyrales rendent compte de l'aspect festonné du cortex mais aussi de son aspect épaissi en cas de fusion des gyri.

Histologiquement, il existe une nécrose laminaire prédominant dans la couche V dans la forme classique, mais d'autres variantes ont été décrites.

Il est admis que la polymicrogyrie résulte d'une souffrance corticale d'origine ischémique survenue théoriquement après la 20^e semaine de gestation.

Cependant, la description de formes familiales de polymicrogyrie a fait suspecter l'implication de facteurs génétiques avec transmission liée au chromosome X, mais aussi dans certains cas au chromosome 22.

La présentation clinique associe typiquement un retard psychomoteur, une épilepsie débutant avant l'âge de 10 ans et un déficit neurologique focal et stable.

La sévérité des déficits neurologiques et cognitifs varie avec l'étendue et la topographie de la polymicrogyrie.

La localisation périsylvienne bilatérale est la mieux connue, responsable d'un syndrome operculaire avec dysarthrie, troubles de déglutition et limitation des mouvements de la langue.

Un syndrome pyramidal discret et un retard intellectuel léger à modéré sont fréquents.

Des formes bilatérales postérieures et frontales ont également été décrites, ces dernières étant associées à une quadriparésie spastique.

L'épilepsie de type partiel ou généralisé est observée dans 40 à 80 % des cas ; elle serait moins fréquente dans les localisations frontales.

Les formes unilatérales sont révélées par une épilepsie partielle qui peut être isolée ou associée à un déficit neurologique discret, sans déficit intellectuel.

Les anomalies de l'EEG sont polymorphes et dépendent du type d'épilepsie et de la localisation de la polymicrogyrie.

Dans les formes périssylviennes bilatérales, les anomalies les plus fréquentes consistent en des bouffées de pointes-ondes ou polypointes-ondes bilatérales synchrones à 2,5-3 Hz ; des pointes multifocales intéressant les régions centrotemporopariétales isolées ou associées à des pointes-ondes diffuses sont également décrites.

La traduction en imagerie est un épaississement cortical associé à une irrégularité de la jonction gris/blanc, donnant un aspect festonné au cortex polymicrogyrique.

L'association avec une fente à lèvres fermées est fréquente.

B - SCHIZENCÉPHALIE :

La schizencéphalie correspond à une fente congénitale séparant l'hémisphère ou les hémisphères de la surface piale au ventricule latéral, bordée de cortex normal ou polymicrogyrique.

Les lèvres de la fente peuvent être fermées (closed-lip ou schizencéphalie de type 1) ou ouvertes (open-lip ou schizencéphalie de type 2), la fente étant alors remplie de liquide céphalorachidien.

La schizencéphalie peut être incomplète, se terminant à distance du ventricule ou se limiter à un élargissement et une augmentation de la profondeur des scissures ou des sillons dans les formes mineures.

Elle peut être unilatérale ou bilatérale ; la présence de cortex polymicrogyrique contralatéral à une fente unilatérale et de topographie similaire a été rapportée.

L'association avec des hétérotopies sous-épendymaires ou une agénésie du corps calleux a également été décrite.

Comme pour les polymicrogyries, les mécanismes invoqués à l'origine de ce type de malformation sont de nature ischémique et classiquement situés au cours de la phase postmigratoire précoce.

Cependant, une origine génétique est également suspectée. Une mutation du gène EMX2 situé sur le chromosome 10q26 a été décrite dans des formes sporadiques et familiales de schizencéphalie.

Le tableau clinique varie avec la localisation et l'étendue des lésions.

Une épilepsie partielle pharmacorésistante de début relativement tardif (deuxième décennie de vie) est fréquente dans les formes limitées unilatérales, alors que les déficits neurologiques et cognitifs sont discrets ou absents. Un déficit moteur controlatéral aux fentes de localisation centrale peut cependant être observé.

En revanche, dans les formes étendues à fente large ou bilatérales, le tableau clinique est dominé par la sévérité des signes neurologiques et cognitifs.

L'épilepsie dans ce groupe est inconstante, d'allure généralisée et contrôlée par le traitement médical.

L'IRM permet facilement le diagnostic en révélant une fente emplie de liquide céphalorachidien allant de la pie-mère au ventricule dans les formes complètes, ou une fente fermée bordée de cortex polymicrogyrique.

Dans les formes mineures, elle montre un élargissement et une augmentation de la profondeur des scissures ou des sillons. Une hétérotopie nodulaire sous-épendymaire au contact de la fente peut également être observée.

Microdysgénésies :

Par définition, les microdysgénésies ne peuvent être identifiées que par l'examen microscopique.

Cette terminologie non spécifique est en fait utilisée pour décrire des lésions hétérogènes dont les critères diagnostiques font encore l'objet de discussions.

La classification de ce groupe de MDC est donc susceptible d'évoluer rapidement.

Au plan histologique, on décrit les hétérotopies glioneuronales et les hétérotopies neuronales isolées dans la substance blanche, qui sont classées parmi les anomalies de la migration neuronale, et les troubles de l'organisation corticale (désorganisation corticale laminaire, agrégats neuronaux dans la couche moléculaire...).

Les microdysgénésies peuvent être isolées ou associées à d'autres formes de MDC.

Elles sont souvent incriminées comme facteur causal d'une épilepsie réfractaire lorsqu'elles sont découvertes dans les lobectomies ou cortectomies réalisées lors du traitement chirurgical de l'épilepsie.

Elles sont également suspectées d'être à l'origine de troubles des apprentissages chez l'enfant et de divers troubles mentaux.

Les corrélations anatomocliniques sont en fait encore incomplètement établies.

Les DCF de type 1 ont été individualisées par certains auteurs pour décrire des lésions comportant une désorganisation cytoarchitectonique parfois associée à une augmentation de la taille des neurones mais sans présence de cellules géantes ballonnées.

Une classification plus récente distingue quatre groupes dans les DCF :

- ectopies neuronales isolées ;

- dysplasies architectoniques (perte de la lamination corticale isolée) ;
- dysplasies cytoarchitectoniques (anomalies de l'organisation corticale associée à la présence de neurones de grande taille ou immatures mais non dysmorphiques ;
- dysplasie de Taylor avec présence de neurones géants dysmorphiques et cellules ballonnées.

Cette classification a le mérite d'établir un grading dans les DCF qui n'avait pas été pris en compte dans les classifications précédentes.

Elle présente l'inconvénient de regrouper des lésions hétérogènes avec les DCFT qui devraient rester bien individualisées de par leurs singularités anatomocliniques.

En IRM, des anomalies subtiles correspondant aux microdysgénésies peuvent être visualisées.

Elles sont non spécifiques, limitées à une diminution de la démarcation entre substance blanche et substance grise, ou à discrète augmentation du signal de la substance blanche.

Une légère augmentation de l'épaisseur du cortex ou une atrophie focale avec diminution du volume de la substance blanche ont également été décrites. Les microdysgénésies hippocampiques sont elles aussi d'identification récente grâce à l'imagerie.

Les anomalies consistent en un défaut d'enroulement de l'hippocampe en position trop interne par rapport à la fissure choroïde ou d'aspect globuleux et/ou anormalement verticalisé.

Ces modifications morphologiques peuvent être isolées ou associées à diverses MDC diffuses ou focales dans le lobe temporal.

Elles sont parfois difficiles à distinguer d'une sclérose hippocampique qui peut par ailleurs également être associée à divers types de MDC temporales.

La présentation électroclinique est polymorphe ; en cas de malformations hippocampiques isolées, elle est dominée par une épilepsie partielle qui peut être contrôlée par le traitement médical.

Les indications du traitement chirurgical dans les formes pharmacorésistantes sont encore à évaluer.