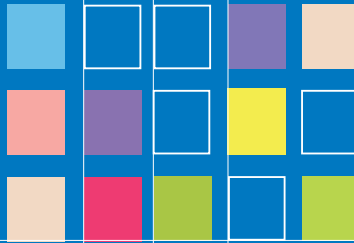


SENP



**Société Européenne de
Neurologie Pédiatrique**

8^{ème} Congrès

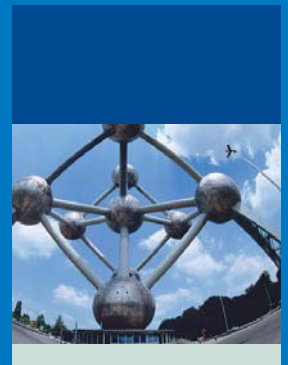
30 mars - 2 avril 2006

Programme Final

**Symposium Troubles
du Développement et
des Apprentissages**

30 mars

**Sheraton Hotel and Towers
Bruxelles, Belgique**



Les troubles du développement du langage

Pascal Zesiger, Genève

Cet exposé a pour but de présenter les perspectives actuelles sur les troubles spécifiques du développement du langage (TSDL) chez l'enfant. Deux critères principaux sont généralement évoqués pour définir les TSDL:

- (1) des performances à des tests de langage inférieures à celles attendues en fonction de l'âge et du niveau intellectuel de l'enfant, et
- (2) l'absence de toute atteinte sensorielle, neurologique ou psychiatrique susceptible d'expliquer les difficultés de langage.

Ces troubles ont une prévalence qui varie entre 1.5% et 7.5% selon les études et concernent environ 3 fois plus de garçons que de filles. Ils affectent généralement divers niveaux langagiers (phonologie, lexique, grammaire, discours et pragmatique) en production. La compréhension n'est pas nécessairement touchée ; elle n'est cependant pas toujours évaluée de manière adéquate. Il existe une forte variabilité dans le profil linguistique de ces enfants, variabilité qui a donné lieu à diverses tentatives de classification en sous-groupes. L'identification de sous-groupes est toutefois délicate compte tenu du caractère évolutif des troubles, dont les caractéristiques dominantes changent avec l'âge, à l'instar de ce qu'on observe dans d'autres troubles développementaux. Ainsi, on observe initialement un retard d'apparition du babillage, des premiers mots et des premières combinaisons de mots. Chez l'enfant d'âge pré-scolaire, les troubles phonologiques sont souvent au premier plan, mais tendent à se résorber progressivement. Les déficits grammaticaux et discursifs observés à l'âge scolaire sont en général plus tenaces et peuvent persister à l'adolescence voire à l'âge adulte.

Ces troubles du langage oral ont parfois des conséquences importantes sur l'apprentissage du langage écrit, qui peut être affecté de diverses manières comme nous tenterons de le montrer, ou sur d'autres apprentissages (des mathématiques en particulier). En outre, les enfants avec TSDL sont susceptibles de développer d'autres troubles secondaires affectant l'estime de soi et l'intégration sociale. Ces déficits secondaires sont à différencier des troubles co-morbides qui sont fréquemment associés aux TSDL, comme les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité et les troubles de la coordination motrice. Les causes de ces co-morbidités sont encore mal connues à l'heure actuelle.

Divers travaux récents ont confirmé la forte présomption d'un facteur génétique dans cette condition. Par ailleurs, des travaux portant sur l'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle suggèrent l'existence d'un développement cérébral atypique chez ces enfants. De nombreux modèles ont été élaborés pour tenter de rendre compte de ces troubles. Certains d'entre eux postulent l'existence d'un déficit affectant les connaissances linguistiques elles-mêmes (cécité aux traits grammaticaux, déficit syntaxique, etc.). D'autres mettent en avant des déficits affectant des mécanismes cognitifs plus ou moins généraux (vitesse ou capacités de traitement) ou spécifiques (processus de traitement temporel, phonologie, mémoire de travail verbale). Enfin, un modèle a très récemment été développé autour de la notion d'un apprentissage procédural déficitaire. A l'heure actuelle cependant, aucun de ces modèles ne permet de rendre compte de manière exhaustive des diverses facettes des TSDL. Nous terminerons notre présentation en abordant les apports de ces données récentes pour la prévention, l'évaluation et la prise en charge de ces déficits.

L'enfant hyperactif

Catherine Wetzburger, Bruxelles

L'hyperactivité chez l'enfant est un symptôme dérangent pour l'entourage familial et scolaire mais aussi pour l'enfant lui-même.

Il s'agit d'un symptôme dont l'appréciation est subjective et soumise au degré de tolérance de l'environnement.

Une approche clinique anamnestique et d'évaluation différenciée est indispensable sous peine de médicaliser des enfants normaux mais turbulents, de ne pas traiter des enfants en souffrance ou de ne pas différencier des pathologies diverses s'exprimant par l'hyperactivité.

Un diagnostic différentiel s'impose notamment avec les enfants-rois tout puissants, les enfants anxieux insécurisés, voire déprimés, des enfants déficients mentaux.

Seule une évaluation clinique complète mettra en évidence un sous-groupe de sujets qui présentent un trouble développemental probablement d'origine génétique, dû à une anomalie de la neurotransmission dans les régions fronto-striées.

Ce trouble du déficit d'attention avec et sans hyperactivité fait l'objet de nombreuses publications dont les données seront résumées.

La co-morbidité en est étendue avec les troubles du comportement, les troubles thymiques, les troubles d'apprentissage.

L'approche diagnostique mais aussi thérapeutique doit être multidisciplinaire et adaptée à chaque enfant en tenant compte de son milieu familial et scolaire.

Différentes thérapeutiques sont à disposition. Une guidance des parents et des enseignants est indispensable.

Les jeunes enfants bénéficieront d'un encadrement éducatif structuré, les plus âgés de thérapies comportementales et cognitives. Certains sujets nécessiteront une approche thérapeutique plus interprétative, d'un soutien pédagogique.

Différents traitements médicamenteux s'avèrent très efficaces quoique peu spécifiques et sont d'un apport indéniable.

L'évaluation et les différents traitements seront détaillés dans la présentation

Evaluation des fonctions exécutives

Patrick Fery, Bruxelles

Contrairement à une première conception « dysexécutive » de l'enfant, il est actuellement admis que ce dernier, même en âge préscolaire, est capable de contrôle exécutif. Par ailleurs, plusieurs pathologies acquises (par exemple le traumatisme crânien) ou développementales (par exemple le trouble de l'attention / hyperactivité) peuvent s'accompagner d'une altération des fonctions exécutives (FE). Leur examen fait donc actuellement partie de l'évaluation cognitive de l'enfant.

Dans l'approche cognitive de l'évaluation neuropsychologique, l'examen d'une fonction cognitive donnée s'effectue à la lumière d'un modèle qui précise les composants de traitement qui sous-tendent la réalisation de la fonction en question. Or, il faut bien reconnaître qu'à l'heure actuelle, ces modèles demeurent très peu explicites quant aux opérations qui sous-tendent les FE. Dans la plupart des cas, ils proposent un inventaire des situations (tâches) dans lesquelles les FE interviennent mais sans rendre explicites les opérations impliquées. Par ailleurs, à notre connaissance, les modèles n'envisagent guère les FE dans une perspective développementale.

Une voie d'approche possible (sous certaines réserves) est d'aborder l'évaluation des FE chez l'enfant en partant des modèles actuellement disponibles chez l'adulte. Parmi ceux-ci, les plus répandus sont le modèle de sélection de l'action de Shallice et le modèle de mémoire de travail de Baddeley. Initialement, ces deux modèles ont placé la sélection volontaire de l'action sous la dépendance d'un composant unique : un système attentionnel de supervision pour l'un, un administrateur central pour l'autre. Dans leur présentation récente, ces deux modèles envisagent plutôt un fractionnement du système exécutif. La présence de dissociations entre tâches exécutives chez les patients, de même que les résultats d'études menées chez le sujet sain vont dans

le sens de cette conception non unitaire du système exécutif. Ceci conduit à envisager l'évaluation des fonctions exécutives chez l'enfant dans une perspective multiple. Celle-ci devrait au moins comprendre une évaluation de l'inhibition, de la flexibilité et de la mise à jour en mémoire de travail. Une évaluation de la planification devrait aussi être incluse.

Nous décrivons les différentes tâches qui permettent l'évaluation de ces différentes fonctions et notamment les tâches de type Stroop, les tâches de classement de cartes, la Tour de Londres, les tâches de mise à jour et celles de changement de set cognitif. Nous présenterons les outils actuellement disponibles et adaptés aux différentes tranches d'âge. Nous discuterons de l'interprétation de la performance dans ces tâches qui sont toutes sous-tendues par des processus multiples autres qu'exécutifs.

La dyslexie : de la physiopathologie à la rééducation

Jean-François Démonet, Toulouse

Peu identifiées par le grand public et les autorités de tutelle en tant que handicap, les dyslexies développementales sont pourtant très fréquentes puisque l'on estime qu'elles affectent, à des degrés divers, environ 5% de la population de notre pays. Leurs formes les plus sévères représenteraient environ 1% de la population. En dépit de ce que suggère le terme « dyslexie », ces formes sévères, désignées sous le terme « dyslexie phonologique », résultent essentiellement d'un déficit fondamental de perception des unités élémentaires des sons de la parole ou phonèmes. Ce trouble de la « conscience phonologique » pourrait résulter lui-même de particularités de l'organisation du cortex cérébral dans des régions « clé » telles que la partie postérieure du lobe temporal. Leur déterminisme est encore inconnu mais il est probable que dans un grand nombre de cas ces anomalies micro-structurales du cortex ont une origine génétique, plusieurs loci candidats ayant été récemment identifiés, notamment sur le chromosome 6. Nos travaux combinent une caractérisation par des tests neuropsychologiques des difficultés de ces sujets (adultes au stade des séquelles et enfants) et une exploration par différentes techniques de neuro-imagerie cérébrale (potentiels évoqués en EEG multicanaux, IRM fonctionnelle) des corrélats neuro-fonctionnels de ces dysfonctionnements dans la perception de la parole et la lecture. Ces travaux s'étendent à une meilleure compréhension des mécanismes de compensation fonctionnelle et des corrélats cérébraux de méthodes intensives et spécifiques d'intervention rééducative (pour une revue Démonet et al., Lancet, 2004).

Apport de l'imagerie

Caroline Menache, Genève

VENDREDI

La prématurité constitue un facteur de risque important pour le développement de lésions cérébrales et de séquelles neuro-développementales. Les techniques de neuro-imagerie doivent donc permettre d'identifier non seulement les lésions aiguës mais également les modifications structurelles plus chroniques et diffuses. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a l'avantage d'associer un haut pouvoir de résolution à une technique non invasive et compatible avec la surveillance des paramètres vitaux, permettant d'assurer ainsi la sécurité durant l'examen même en cas de grande prématurité. Cette présentation passera en revue les apports des techniques avancées d'IRM (IRM de diffusion, tenseurs de diffusion et IRM quantitative) à la compréhension des lésions cérébrales du prématuré. Imagerie par IRM conventionnelle : Les lésions cérébrales du prématuré sont principalement situées dans la matière blanche, constituant d'une part la leucomalacie périventriculaire (LPV) et d'autre part l'infarctus hémorragique périventriculaire (IHP). La LPV peut être focale (kystique) ou diffuse. Les

kystes résultent d'une nécrose périventriculaire, alors que la LPV plus diffuse est constituée d'une perte de matière blanche avec disparition d'axones et d'oligodendrocytes et prolifération d'astrocytes hypertrophiques. L'échographie transfontanellaire (ETF) est très performante pour la détection des nécroses focales de la LPV qui se produisent 2-3 semaines après la lésion initiale. Cependant, des études corrélant anatomopathologie et ETF ont démontré que 70 % des LPV de type diffus ne sont pas identifiées par l'ETF. En revanche, l'IRM effectuée au stade chronique de la LPV démontre la présence de régions kystiques mais également les changements gliotiques de la LPV diffuse. La détection précoce de la LPV focale et diffuse peut être réalisée grâce aux techniques d'IRM de diffusion.

IRM de diffusion (DWI) : Cette technique mesure la diffusion spontanée des molécules d'eau, et génère deux mesures essentielles : le coefficient de diffusion apparent (ADC) et la mesure de l'anisotropie de diffusion. Ces deux paramètres évoluent durant le développement cérébral et dans les situations pathologiques. Les lésions cérébrales aiguës se manifestent par une réduction de l'ADC qui peut être attribuée à divers mécanismes dont l'œdème cytotoxique et le gonflement mitochondrial avec réduction de la diffusion cytoplasmique. L'analyse précoce de la matière blanche chez les prématurés peut révéler une restriction de la diffusion dans les régions où se développera par la suite la LPV.

Imagerie des tenseurs de diffusion (DTI) : la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau est plus aisée le long des axones que perpendiculairement à ceux-ci. Grâce à cette propriété, la technique de DTI permet de caractériser la connectivité cérébrale et ses altérations. Les effets de la prématurité et les altérations subséquentes de la maturation du cerveau ont été mises en évidence par cette méthode.

Imagerie par IRM quantitative : Ces méthodes récentes permettent de mesurer la croissance cérébrale en définissant les volumes des matières grise et blanche, la proportion de LCR, et la myélinisation. Des techniques morphométriques tridimensionnelles ont ainsi permis d'évaluer l'effet des lésions de LPV sur le développement cérébral subséquent, démontrant une diminution de la matière blanche myélinisée ainsi qu'une réduction concomitante de la matière grise. Ces éléments pourraient constituer la base des déficits intellectuels des prématurés souffrant de leucomalacie. Des effets délétères de la dexaméthasone sur le volume cortical ont également été mis en évidence par ces méthodes.

Ainsi, les techniques d'IRM avancées appliquées à l'étude du développement cérébral précoce permettent une meilleure compréhension de la pathophysiologie des lésions cérébrales et de leur effet sur le développement cérébral ultérieur.

Apport de la neuropathologie

Elvio Della Giustina, Reggio Emilia

L'application des techniques immunocytologiques à l'analyse neuropathologique a permis d'étendre et mieux comprendre les mécanismes à la base des lésions cérébrales périnatales du nouveau-né avant terme. Ce qui est clair est qu'il s'agit non plus seulement de la classique leucomalacie périventriculaire (PVL) décrite la première fois par Lyon et coll. (Presse Médicale 1958) sous le nom de sclérose centro-lobaire, mais que dans la plus part des cas il vaut mieux indiquer ces lésions plus généralement comme « white matter disease ». En effet, les lésions s'étendent aussi dans l'axe des circonvolutions cérébrales et dans le cortex ; apparaissent, au contraire, beaucoup moins concernés les noyaux gris de la base.

Le cortex, en particulier, comme l'ont bien démontré les analyses par l'imagerie, réalise un volume final inférieur par rapport à la normale, et les études récentes ont mis en évidence la corrélation topographique et chronologique stricte entre PVL et la plaque sous-corticale (« cortical subplate - CSP ») sur le plan pathologique d'une part et les anomalies cognitives des grands prématurés sur le plan clinique d'autre part. Rappelons que le CSP joue un rôle primaire pour le correct développement

et assemblage cortical des projections thalamo-corticales, et qu'il est très sensible à l'hypoxie-ischémie. Plus en général, il est fort évident que les lésions cérébrales du prématuré sont le résultat final de l'action combinée de plusieurs facteurs pathogéniques : inflammation, excitotoxicité, stress oxydatif, mort neuronale programmée (PND), réseau vasculaire et son degré de développement, hypoxie-ischémie, acidose lactique.

La vulnérabilité sélective de la substance blanche hémisphérique du prématuré et, particulièrement, des oligodendrocytes, est bien documentée et due notamment à la peroxydation des lipides des membranes cellulaires, comme démontré par un marqueur biochimique spécifique, les neuroprostanes.

Longterm neurodevelopmental outcome and consequences of children born with IUGR:
A 10-year follow-up study

Non epileptic events during sleep of children

Oliviero Bruni, Rome

Nonepileptic events have been defined as "sudden disruptive change in a person's behaviour, which is usually time limited, and resembles, or is mistaken for, epilepsy, but which does not have the characteristic electrophysiological changes in the brain, detectable by EEG, which accompany a true epileptic seizure." In children and adolescents, as in adults, they are frequently misdiagnosed as epilepsy, resulting in improper treatment and therefore unnecessary morbidity. Sleep-related paroxysmal disorders of children in the new ICD-10 (2005) are classified into the categories parasomnias and sleep related movement disorders.

From a clinical point of view sleep-related paroxysmal disorders in children may be differentiated into epileptiform and non-epileptic abnormalities and the clinical differentiation can often be difficult. The events during sleep associated with motor phenomena and similar presentations of epileptic seizures are represented by NREM sleep partial arousal disorders, REM-sleep motor disorders, sleep-related rhythmic movement disorders, nightmares, some symptoms associated with obstructive sleep apnea, automatic behaviors, idiopathic CNS hypersomnia and sleep-related enuresis.

Although an accurate clinical history can be helpful in correctly diagnosing most of these non epileptic events, a continuous monitoring of EEG and other physiologic functions during polysomnography may be helpful in differentiating seizure disorders from nonepileptic paroxysmal disturbances. However, the events often do not occur in the laboratory and interictal EEG evaluations may not be helpful in diagnosis.

In this review we would like to point out that these events are often evaluated by child neurologists from an epileptological point of view that is quite different from the hypnologist's one. The different approach is based on the diverse knowledge of sleep structure and of sleep mechanisms.

The hypnologist tries to elucidate the intrinsic mechanisms of sleep leading to paroxysmal events through the analysis of sleep microstructure and of arousal processes. In this perspective, the paroxysmal events can be viewed as the consequence of a disruption of the sleep structure that facilitates the appearance of the event such as:

- a) respiratory disturbances or periodic limb movements triggering sleep terrors or sleepwalking,
- b) the process of synchronization allowing to differentiate parasomnias from epilepsy,
- c) the Hypersynchronous slow delta (HSD) bursts viewed as NREM sleep instability (coded by the Cyclic Alternating Pattern method) facilitating the occurrence of parasomnias but also of epileptic events.
- d) the central pattern generators determining similar clinical manifestations of physiological and pathological events.

A strict correlation has been reported between the respiratory disturbances during sleep and the periodic limb movements during sleep (PLM) with the arousal reactions leading to sleep terrors and

sleepwalking, in adults and children. The link between PLM and OSA and these non-epileptic events during sleep is related to a NREM sleep instability.

Further, new computerized neurophysiological tools like the so-called synchronisation likelihood (SL) might be useful to differentiate motor seizures, emerging from NREM sleep, from parasomnias (arousal disorders) when both ictal and interictal EEGs are uninformative. This approach seems promising in the attempt to differentiate EEG arousal with possible ictal origin or paroxysmal arousals (as components of NFLE) from parasomnias: the presence of patterns of synchronisation are characteristically associated to ictal episodes and seem to be different from those of normal arousals or awakenings, which show much lower levels of EEG synchronisation.

Hypersynchronous slow delta (HSD) has been recognized as present in recordings of sleepwalkers since 1965. Bursts of HSD during NREM sleep can be a normal phenomenon. What is abnormal is not the burst of HSD, but the reappearance of the background activity that interrupts the persistence of the slow delta; instead of denying value to these bursts, one should determine if they are in the range expected for age and gender matched controls, and if they are not, to find out what is interrupting the normal progression of NREM sleep in the studied cycle. Bursts of delta do not need to be related to the beginning of sleepwalking as they are seen on non-sleepwalking nights, but their presence is indicative of pathological NREM sleep instability with which different parasomnias may be associated.

Another approach in defining the sleep-related paroxysmal events could be the recognition of the involvement of the Central pattern generators (CPGs) in the clinical expression of parasomnias and seizures. CPGs are genetically determined neuronal aggregates in the mesencephalon, pons and spinal cord subserving innate motor behaviours essential for survival (feeding, locomotion, reproduction etc.). Certain motor events observed in parasomnias and epileptic seizures could have similar features and resemble motor behaviours, which can be the expression of the same CPG. Both epilepsy and sleep can lead to a temporary loss of control of neo-mammalian cortex that facilitates through a common platform (arousal) the emergences of stereotyped inborn fixed action patterns (Tassinari et al., 2005).

Sémiologie des crises d'épilepsies morphéiques de l'enfant

Perrine Plouin, Paris

Le sommeil représente une partie importante du nyctémère chez le nouveau-né (20h sur 24) ainsi que chez le nourrisson (> 12h) et même chez l'enfant. Ceci explique la fréquence des crises survenant dans ce stade de vigilance.

Dans certains syndromes comme les convulsions néonatales familiales bénignes, mais aussi dans des épilepsies focales cryptogéniques de la même tranche d'âge les crises sont très fréquemment morphéiques et souvent de sémiologie frontale ou centrale.

Chez les enfants plus âgés trois syndromes idiopathiques l'Epilepsie à Pointes Centro-Temporales (EPCT), les Epilepsies Frontales et l'Epilepsie Occipitale Bénigne (type Panayotopoulos) ne comportent que ou à très grande majorité des crises de survenue liée au sommeil. Leur sémiologie est très différente : crises motrices unilatérales brèves sans rupture de contact dans l'EPCT pouvant se généraliser secondairement et de survenue en fin de sommeil, crises hypermotrices ou crises toniques dans les épilepsies frontales dont l'une d'entre elles (Epilepsie frontale autosomale dominante à crises nocturnes) est définie par ce pattern, symptômes de nature autonome dans le syndrome de Panayotopoulos. Mais à côté de ces formes idiopathiques la survenue de crises nocturnes est fréquente dans les épilepsies focales symptomatiques de même localisation, surtout les épilepsies frontales.

Les épilepsies temporelles sont considérées comme moins souvent associées à des crises nocturnes. Cependant depuis que les enregistrements prolongés se sont multipliés il est apparu que des

crises nocturnes pouvaient aussi être présentes dans le sommeil. Il s'agit souvent de découvertes car ces crises sont de sémiologie peu ou pas motrice et non repérées par l'entourage. Elles peuvent d'ailleurs être interprétées à tort comme des « malaises » liés au sommeil.

Parmi les épilepsies généralisées idiopathiques, des crises tonico-cloniques généralisées sont rapportées dans le sommeil et au réveil surtout chez l'adolescent, dans le Grand Mal du Réveil et l'Épilepsie Myoclonique Juvénile associées aux myoclonies du réveil.

Dans les épilepsies plus sévères ou dans les encéphalopathies épileptiques des crises nocturnes sont fréquentes : crises cloniques généralisées, souvent cyanosantes et longues dans le syndrome de Dravet, crises toniques dans le Lennox Gastaut et crises tonico-cloniques dans le Doose.

Citons aussi le syndrome de West où les salves de spasmes démarrent volontiers au cours du sommeil ou immédiatement au réveil, tandis que les crises focales possiblement associées sont à la fois diurnes et nocturnes.

L'expérience des enregistrements EEG prolongés en pédiatrie nous a appris que seules 20 à 25 % des crises étaient repérées chez les enfants et qu'en particulier les crises nocturnes pouvaient être totalement méconnues surtout si leur sémiologie ne comportant pas d'élément moteur.

Psychopathologie des troubles cognitifs associés aux décharges épileptiformes intercritiques du sommeil

Patrick Van Bogaert, Bruxelles

Les déficits cognitifs et comportementaux fréquemment rencontrés chez les enfants épileptiques sont souvent d'origine multifactorielle, avec une contribution plus ou moins importante de la lésion épileptogène, de l'activité épileptique critique et intercritique, des médicaments anti-épileptiques et de facteurs psycho-affectifs associés.

Les syndromes épileptiques avec pointe-ondes continues du sommeil (POCS) constituent un exemple assez unique d'épilepsie où les troubles cognitifs sont à l'avant-plan du tableau clinique et sont essentiellement liés à l'abondance et à la diffusion de l'activité épileptiforme intercritique pendant les phases de sommeil NREM. En effet, de nombreuses observations ont bien démontré le fait que l'apparition et l'aggravation des déficits cognitifs étaient contemporaines de l'évolution du tracé EEG vers un pattern de POCS, et que l'amélioration du tracé de sommeil allait de pair avec une amélioration clinique.

Si l'association entre POCS et détérioration cognitivo-comportementale est à présent bien établie, la psychopathologie du déficit clinique reste controversée. L'hypothèse émise par Landau et Kleffner il y a bientôt 50 ans d'une sidération fonctionnelle par l'activité épileptique intense de zones corticales importantes reste largement admise ¹. Cependant, l'hypothèse d'une perturbation du sommeil physiologique par l'activité épileptique doit également être considérée. En effet, le sommeil NREM n'est pas un état quiescent durant lequel le cerveau est inhibé, mais est au contraire un état crucial pour le maintien et la consolidation de processus acquis pendant la veille ². Par ailleurs, les perturbations fonctionnelles induites par une activité épileptique intense ne concernent pas uniquement la zone corticale qui la génère. Certains travaux réalisés chez l'animal montrent qu'un foyer épileptiforme intercritique très actif s'accompagne d'une inhibition fonctionnelle du cortex l'entourant³. Ce phénomène de surrounding inhibition est vu comme un mécanisme de protection du cortex face à la propagation

de l'activité épileptique en une activité ictale, mais peut également être à l'origine de déficits cognitifs. De plus, l'inhibition fonctionnelle concerne également des régions corticales distantes du foyer épileptique et qui lui sont connectées ⁴.

Les travaux réalisés par notre équipe étudiant la distribution régionale du glucose à l'aide du PET scan dans une population d'enfants épileptiques avec POCS d'origine non lésionnelle tendent à montrer que ces mécanismes d'inhibition fonctionnelle à proximité et à distance du foyer épileptique sont présents et cliniquement relevant chez ces patients 5. En effet, chez les patients présentant un hypermétabolisme focal anatomiquement corrélé au foyer épileptique, nous avons systématiquement mis en évidence une ou plusieurs régions hypométaboliques distinctes, principalement dans les régions frontales. Nous avons également montré qu'il existait dans ce sous-groupe de patients une connectivité anormale entre les régions hyper et hypométaboliques. De plus, nous avons montré une association entre l'absence d'hypermétabolisme focal et le traitement par corticoïdes, et la disparition ou l'atténuation des foyers hypermétaboliques mais aussi hypométaboliques avec la disparition du pattern POCS. Ces études soulignent le fait que les foyers épileptiques peuvent avoir des répercussions fonctionnelle sur des zones corticales très distantes, qu'il convient d'intégrer dans l'évaluation clinique des patients et dans leur prise en charge thérapeutique.

Vasculite cérébrale et maladies systémiques

Gérard Ponsot, Paris

Les vascularites désignent un groupe hétérogène de maladies inflammatoires dysimmunitaires touchant les parois des vaisseaux .

Ce processus inflammatoire peut toucher des vaisseaux de calibres variés (petits, moyens et gros vaisseaux) appartenant à des organes variés surtout la peau, le muscle, les articulations, le rein, le coeur, le système digestif, et plus rarement le système nerveux central et périphérique. Le tableau I donne la classification des vascularites qui a été proposée à la suite de la conférence de Consensus de Chapel Hill [1].

L'atteinte du système nerveux apparaît dans des circonstances différentes [2. 3], le plus souvent au cours de l'évolution d'une maladie de système extra-neurologique qu'elle peut parfois révéler, avec une incidence variable fréquente dans le lupus exceptionnelle dans les myosites / dermatomyosites et rarement de façon isolée dans les vascularites primitives du système nerveux central et périphérique.

Les symptômes neurologiques sont dus aux lésions des vaisseaux provoquées par la vascularite : sténose, obstruction secondaire à une thrombose, micro-anévrysme, rupture de vaisseaux avec hémorragie, dissection des parois vasculaires.

I – Quand évoquer le diagnostic de vascularite cérébrale

Il s'agit d'une éventualité rare chez l'enfant [4. 5. 6].

Les signes et les complications neurologiques sont résumés dans le tableau II [2].

Les symptômes neurologiques sont d'autant plus suspects qu'ils ont une évolution chronique ou à rechute.

Les signes neurologiques centraux les plus fréquents sont les céphalées, les crises épileptiques surtout partielles, les troubles psychiatriques et les accidents déficitaires transitoires ou prolongées [2].

Ils se voient essentiellement dans le lupus avec ou sans syndrome anti-phospholipides [7] et les vascularites cérébrales primitives (tableau II).

Les atteintes périphériques, neuropathies optiques et autres paires crâniennes, les neuropathies plus ou moins symétriques, les multinévrites et mononévrites se rencontrent dans le lupus, le syndrome de Sjogren, la granulomatose de Wegener, la périarthrite noueuse, l'arthrite rhumatoïde (tableau II) [2].

II – Diagnostic d'une vascularite cérébrale

Le diagnostic est d'abord clinique et repose sur une analyse soignée des symptômes neurologiques et extra-neurologiques.

Les signes et complications neurologiques sont plus faciles à rattacher à une vascularite cérébrale

lorsqu'ils sont associés à des symptômes extra-neurologiques principalement : généraux (anoréxie, perte de poids, fièvre prolongée), cutanéomuqueux, articulaires, rénaux, cardiaques, digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, constipation, dysphagie), pulmonaires (asthme) et voies aériennes supérieures (sinusite, rhinite chronique), anomalies sécrétoires (?il et bouche secs).

Les vascularites cérébrales primitives sont beaucoup plus difficiles à identifier.

Le diagnostic doit être retenu sur des critères précis [8] :

Elimination des autres causes d'atteinte du système nerveux

Absence de maladie de système généralisé

Pléiocytose modérée, hyperprotéinorachie, glycorachie normales dans le liquide céphalo-rachidien

Artériographie compatible avec une vascularite

Signes histologiques de vascularite à la biopsie cérébrale

Evolution à rechute ou progressive

La symptomatologie comporte essentiellement des céphalées, des troubles de la conscience plus ou moins sévères, des difficultés cognitives associées à des signes focaux, crises épileptiques partielles, hémiparésie, atteinte des paires crâniennes, signes bulbaires. Des formes à expression pseudo-tumorale ont été décrites. Les signes médullaires sont présents dans 10 à 15% des cas.

Certains auteurs distinguent [9, 10, 11] une forme grave d'évolution progressive souvent fatale avec signes neurologiques généraux et focaux, angéite primaire du système nerveux central, et une forme bénigne d'installation aiguë ou subaiguë ayant une évolution régressive et comprenant surtout des céphalées et des signes focaux avec un liquide céphalo-rachidien souvent normal, angéite bénigne du système nerveux central.

Il est indispensable de reconnaître dans les vascularites avec atteinte cérébrales :

des étiologies particulières :

infectieuses [12, 13], varicelle/zona, hépatite B et C, Lyme, HIV

affections associées, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, sclérose en plaques, déficit immunitaire iatrogènes [14] d'autres mécanismes que la vascularite expliquant l'atteinte neurologique :

les compressions bulbo-médullaires dans l'arthrite rhumatoïde chronique, liées à une luxation atloïdo-occipitale ou axo-atloïdienne

les céphalées, les crises épileptiques, les accidents déficitaires dus à une néphropathie ou à une cardiopathie

une symptomatologie psychiatrique due aux thérapeutiques « agressives » employées dans ces maladies de système comme les corticoïdes

Enfin, il convient d'éliminer d'autres affections qui peuvent donner une symptomatologie semblable à celle des vascularites cérébrales (tableau III).

Ces étiologies et mécanismes particuliers ainsi que les affections différentes à symptomatologie voisine peuvent réclamer des thérapeutiques urgentes et spécifiques.

Ce n'est qu'après cette démarche clinique rigoureuse que l'on peut demander avec discernement les examens complémentaires qui ne sont pas spécifiques :

Les différents auto-anticorps

Les explorations neuro-radiologiques : IRM, Angio-IRM et Artériographie [15, 16, 17]

La biopsie méningée et corticale est indispensable pour la majorité des auteurs pour affirmer le diagnostic de vascularite cérébrale primitive, mais elle n'est pas toujours concluante [18, 19, 20].

III - Traitement

En dehors des traitements symptomatiques, des anticoagulants dans les accidents déficitaires, il repose souvent dans les vascularites cérébrales sur l'association corticoïdes / agents immunosuppresseurs.

L'angéite isolée du système nerveux central de l'enfant – un véritable défi médical
Sylvain Lanthier, Montréal

Objectif : Cette présentation vise à améliorer le diagnostic de l'angéite isolée du système nerveux central (AISNC) chez l'enfant, ainsi que son traitement.

Introduction : L'AISNC est une vasculite idiopathique confinée au système nerveux central (SNC). Elle affecte les deux sexes, tous les groupes d'âge (incluant une vingtaine de cas prouvés par histopathologie chez l'enfant) et les vaisseaux de différents types, calibres et localisations au sein du SNC (incluant les artères de grand calibre chez l'enfant). Cette atteinte hétérogène explique la diversité de ses manifestations neurologiques. L'AISNC est difficile à diagnostiquer : elle est beaucoup plus rare que de nombreuses conditions pouvant la mimer, sa présentation clinique et son évolution sont variables, et aucune manifestation neurologique ou résultat d'investigation n'est spécifique, sauf ceux obtenus par biopsie du SNC, dont la sensibilité est imparfaite. L'AISNC est aussi difficile à traiter : la thérapie optimale est méconnue (modalité, durée et intensité de l'immunosuppression) et un marqueur systémique d'inflammation permet rarement d'en vérifier l'efficacité. L'AISNC constitue donc un véritable défi médical.

Manifestations cliniques : Un AVC ischémique ou hémorragique inaugure la maladie chez l'enfant plus souvent qu'à l'âge adulte, reflétant ainsi l'atteinte plus fréquente d'artères de grand calibre à cet âge. Une évolution subaiguë (myélopathie, pseudotumeur) ou chronique comme chez l'adulte est aussi possible avec l'atteinte de vaisseaux de plus petit calibre. En cours d'évolution, 80% des enfants avec AISNC développent des céphalées d'origine variée (méningite aseptique, hypertension intracrânienne, autres). La majorité présentent un déficit neurologique focal ou multifocal, indiquant une ou plusieurs lésions encéphaliques ou médullaires (78%), radiculopathies ou neuropathies crâniennes (59%). Une dysfonction globale avec encéphalopathie sub-aiguë ou chronique caractérise 54% des enfants. Les convulsions sont retrouvées chez 18%. Bien qu'aucune de ces manifestations neurologiques ne soit spécifique de l'AISNC, la coexistence de plusieurs d'entre elles en augmente la probabilité diagnostique. Alors que 18% des enfants expérimentent des symptômes constitutionnels, l'atteinte d'un organe extra-SNC ne fait pas partie du tableau typique de l'AISNC.

Investigation : Les marqueurs sanguins d'inflammation systémique restent généralement normaux dans l'AISNC. Un marqueur anormal doit évoquer une infection ou une maladie inflammatoire systémique, bien qu'une accélération de la sédimentation érythrocytaire de l'ordre de 30-40 mm/h ait été rapportée chez jusqu'à 60% des adultes avec AISNC. Les méthodes d'investigation neurologique restent peu étudiées chez l'enfant avec AISNC. Chez 95-100% des adultes avec AISNC, l'IRM démontre diverses lésions du SNC (leucoaraïose, infarctus, hémorragies, pseudotumeurs) ou un bris de la barrière héméo-encéphalique avec rehaussement au gadolinium. La ponction lombaire documente diverses anomalies chez 80-90%, (pression d'ouverture élevée, pléocytose lymphocytaire, présence d'érythrocytes, protéinorrhachie augmentée). Explorant principalement les vaisseaux de moyen et grand calibre, l'angiographie cérébrale identifie une atteinte vasculaire chez 25-29% des adultes avec AISNC (sténoses ou dilatation artérielles focales ou multifocales, lésions en grains de chapelet, collatéralisation ou ralentissement du flot artériel, occlusion vasculaire). Qu'elles soient identifiées par IRM, ponction lombaire ou angiographie cérébrale, aucune anomalie n'est spécifique de l'AISNC. Dans la plupart des cas où une AISNC est soupçonnée, il importe de tenter de prouver ce diagnostic par biopsie du SNC avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur puisque plusieurs conditions fréquentes peuvent mimer l'AISNC et nécessiter un traitement différent. Chez jusqu'à 75% des cas d'AISNC, la biopsie démontrera un infiltrat vasculaire composé de lymphocytes auxquels de façon inconstante s'associent éosinophiles et cellules géantes. On retrouvera aussi divers degrés de fibrose et de nécrose fibrinoïde. Les faux négatifs sont en partie dus à l'atteinte segmentaire de cette maladie. En l'absence de preuve histopathologique, un diagnostic d'AISNC doit demeurer présomptif.

Traitement et suivi : La prednisone en monothérapie est fréquemment utilisée pour traiter l'AISNC, malgré un taux inacceptable de récurrence chez l'adulte et une efficacité non-démonstrée chez l'enfant.

Le traitement classique de l'AINSNC consiste en une combinaison de cyclophosphamide intraveineuse 0,5-1 gm/m²/mois et de prednisone orale 1 mg/kg/jour. La prednisone peut être réduite à des doses plus basses sur 2-3 mois. La réponse au traitement immunosuppresseur est vérifiée de façon sérieuse au moyen d'évaluations cliniques et du suivi de tests sanguins initialement anormaux. Trois mois après la rémission clinique, l'IRM et la ponction lombaire devraient être répétées pour rechercher de nouvelles lésions du SNC et une inflammation persistante du LCR. Si l'angiographie cérébrale initiale documentait des anomalies, il est utile d'en vérifier l'évolution 3-6 mois suivant une rémission. Six mois après la rémission, l'azathioprine ou le méthotrexate peuvent remplacer la cyclophosphamide pour 6 autres mois. En présence de céphalées persistantes ou récidivantes, de nouvelles manifestations neurologiques ou systémiques, d'évidences d'inflammation persistante du LCR ou systémique, ou de nouvelles lésions démontrées par IRM ou angiographie, il faut revoir l'investigation et modifier le traitement. Chez tous, un suivi à long terme est essentiel, recherchant toute complication de l'immunosuppression, des manifestations tardives de vasculite systémique et une récurrence de l'AICNS pouvant malheureusement survenir plusieurs années après une rémission.

Multiple sclerosis

Monica Marta, Porto

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system (CNS) that causes great neurological disability and affects mainly young adults.

The symptoms reflect the involvement of localized and discrete areas of the CNS and the clinical recovery may accompany glial scar or healing. Simultaneously, there is a chronic form of degeneration that seems to evolve independently from relapses. The course of disease usually starts with a "relapsing-remitting" phase that is typically followed by "secondary progressive" phase, with life span maintained. Approved treatments, which involve daily to weekly injections, reduce the number of relapses and may modify progression.

MS diagnosed in people below 18 years of age accounts for 5% of cases and needs more awareness from doctors and research. Diagnostic guidelines for MS, such as McDonalds', were developed for adults, but the clinical symptoms and evaluation tests differ little for children. The same treatments are available for children, but targeted clinical trials are needed to show evidence of efficacy. MS is caused by the interplay between several genetic components and environmental triggers, and the environmental influences are naturally reduced in children. Therefore, children may provide a unique opportunity to study the MS etiology. Another research strategy is to use animal models. For example, myelin-oligodendrocyte glycoprotein induced encephalomyelitis (MOG-EAE) in susceptible inbred rat strains mimics MS in its pathological and clinical features. EAE in combination with cross breeding susceptible and resistant strains can be used to study genetic influence under controlled environment and genetic homogeneity.

SAMEDI

Molecular mechanisms of brain development and cerebral plasticity

Pierre Vanderhaeghen, Brussels

The genetic mechanisms of the development of neuronal connectivity in the cerebral cortex remain largely unknown, despite their importance for our understanding of several human pathologies, from mental retardation to epilepsy.

Using mouse genetics, several genes corresponding to transcription factors, morphogens, or axon guidance factors have been shown recently to control the generation of neuronal connectivity in the

cortex. Focusing on the largest family of factors controlling axon guidance, the ephrin gene family, we and others have shown that early disruptions of the prenatal and perinatal thalamocortical development can have a lasting influence on the anatomy and function of mature cortical networks, but that neural plasticity can modulate the final impact of such disruptions.

The identification of molecular factors like ephrins, capable of (re)specifying cortical connectivity, has important implications for our understanding of normal and pathological brain development, and opens new avenues to investigate the interplay between neural development and plasticity.

A variety of serotonin containing neurons during development

Patricia Gaspar, Paris

The raphe neurons are the only neurons synthesizing serotonin in the brain; they differentiate very early during development, rapidly innervating the entire central nervous system, with a full maturation of the serotonin axon terminals by P21. The transcription factors specifying the serotonin phenotype have begun to be identified. Pet1 is an ETS transcription factor which appears to be a key actor in the terminal differentiation of the raphe serotonin neurons. Loss of function of the Pet1 gene results in an 80% depletion in the number of raphe serotonin neurons. However, 20% of the serotonin neurons develop normally in the absence of Pet1. The characterization of these pet1 independent neurons, shows that their anatomical organisation differs strikingly from that of the pet1- dependent neurons. This provides a clear evidence for a heterogeneity of the raphe serotonin neurons which is independent of the usual distinctintion of the serotonin neurons into a dorsal and a medial cell group.

Other serotonin containing neurons are also observed outside the raphe during development. These neurones do not synthesize serotonin, as indicated by the expression pattern of the two tryptophan-hydroxylase genes, TPH1 and TPH2, but they are capable of capturing the serotonin which is released by the developing raphe neurons. Such neurons are found in the thalamus, the limbic cortex, the hypothalamus and the retina. They express either the serotonin transporter SERT, the vesicular monoamine transporter VMAT2, or both transporters. These neurons are visible in the thalamus, the cortex and the hypothalamus, and they appear to be particularly sensitive to the morphogenetic effects of serotonin. Finally serotonin containing mastocytes are transiently observable in the developing brain.

This variety of serotonin phenotypes during development offer potential cues for understanding the developmental role of serotonin in different neural systems.

Neuropathologie des dystrophies musculaires congénitales

Peter Van Den Bergh, Bruxelles

Les dystrophies musculaires congénitales représentent un groupe hétérogène de maladies héréditaires. Une atrophie et une faiblesse musculaires en sont les caractéristiques principales. Pendant plus d'un siècle la classification nosologique des dystrophies musculaires congénitales fut basée sur les tableaux clinique et myopathologique ainsi que sur la transmission héréditaire. La biologie moléculaire a profondément bouleversé la nosologie. Alors qu'il y a 10-20 ans les dystrophies musculaires congénitales étaient à peine reconnues comme des entités à part entière, c'est actuellement une des catégories de dystrophie musculaire qui connaît un essor remarquable. Dans bon nombre de dystrophies, la mutation génétique concerne une protéine structurale intéressant le sarcolemme, la lame basale et la matrice extracellulaire, les myofibrilles, l'enveloppe nucléaire. D'autre part, les déficiences enzymatiques prennent une place de plus en plus importante. Seront traitées dans l'exposé entre

autres les alpha-dystroglycanopathies dues à des défauts de glycolysation. Un tableau de dystrophie musculaire congénitale avec atteinte du système nerveux central est habituel dans les alpha-dystroglycanopathies.

Corrélations clinico-biologiques et nouveaux syndromes

Isabelle Desguerre, Paris

La classification des dystrophies musculaires congénitales (DMC) a beaucoup évolué ces dix dernières années. Les avancées moléculaires ont révélé l'existence d'un continuum entre les DMC et les dystrophies des ceintures (LGMD) et disparaître les frontières nosologiques entre les DMC et certains types de myopathies congénitales. Des anomalies de plusieurs gènes impliqués dans la O-glycosylation ont été retrouvées surtout dans les DMC avec atteinte cérébrale, indiquant un rôle central des processus de glycosylation du complexe dystroglycane (FKRP) dans la fonction et le développement du muscle et du système nerveux central. D'autres protéines impliquées dans les DMC sont, soit des protéines extramembranaires (laminines et collagène VI), soit des enzymes de fonctions encore mal connues (sélénoprotéine). Par ailleurs, des mutations des gènes codant pour des protéines intégrines ou de l'enveloppe nucléaire (Lamine A/C) ont été aussi rapportées occasionnellement.

Les DMC se révèlent par une hypotonie néonatale ou un retard postural avec une prédominance axiale de l'atteinte musculaire et des CK très variables selon les types. Cette hypotonie évolue très souvent vers un enraidissement des muscles paravertébraux par un infiltrat conjonctif après les premiers ans de vie. Du fait de l'atteinte axiale, un syndrome dit « rigid spine » avec une déformation vertébrale (scoliose ou cyphose et hyperextension cervicale) et un syndrome respiratoire restrictif est la complication évolutive d'un grand nombre de patients avec DMC.

Dans le Sd d'Ulrich par déficit en collagène VI, l'hyperlaxité distale coexiste avec le développement des rétractions sévères des articulations proximales et distales des membres (« dystrophie scléro-atonique »). L'apparition d'une rigidité thoracique et axiale conduit à l'insuffisance respiratoire. Le déficit en collagène reste parfois difficile à mettre en évidence sur le muscle (sensibilisation par une double coloration au perlecan) et il est mieux détecté sur fibroblastes en culture avec étude du réseau myofibrillaire. Les trois gènes codant pour les trois sous unités du collagène VI (gènes COL6A1, A2 et A3) peuvent être mutés conduisant à des hétérotétramères instables qui sont retenus dans le cytoplasme ou sécrétés partiellement vers la matrice extracellulaire.

Les déficits en sélénoprotéine (gène SEPN1) se caractérisent par un déficit musculaire proximal et distal relativement discret, contrastant avec une insuffisance respiratoire précoce et sévère puis qu'elle associe à l'insuffisance restrictive une atteinte diaphragmatique et une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale. Sur les muscles distaux, les signes dystrophiques ne sont pas toujours évidents. Par contre, les patients peuvent présenter d'autres anomalies structurales caractéristiques de certaines myopathies congénitales (multiminicores, disproportion de types de fibres, corps d'inclusion). Certaines DMC évolue vers un phénotype Emery Dreifuss précoce (par mutation surtout du gène de la lamine A/C, mais aussi de l'émerine) avec des rétractions paravertébrales précoces type « rigid spine ». Le développement ultérieur de rétractions très marquées au niveau des coudes et surtout l'apparition d'une myocardiopathie primitive avec troubles de conduction. Des examens cardiaques à la recherche notamment des troubles de l'excitabilité ventriculaire ou des blocs de conduction doivent être réalisés systématiquement chez tout enfant avec ce phénotype.

Le déficit en alpha-dystroglycan avec mutation dans le gène FKRP (Fukutin Related Protein) représente un groupe de DMC dont le tableau clinique est particulièrement évolutif. L'augmentation importante des CK et l'hypertrophie musculaire (notamment des mollets) permet d'orienter le diagnostic dans les premières années. Ultérieurement les patients développent des signes caractéristiques (une macroglossie, une faiblesse faciale, des rétractions paralytiques des mains) associé à une aggravation extrêmement sévère du déficit moteur et de la fonction respiratoire avant dix ans. Une

atteinte cardiaque est possible. Certaines mutations se montrent plus délétères sur le SNC pouvant associer une atteinte cognitive, une anomalie transitoire du signal de la substance blanche cérébrale, des malformations de la fosse postérieure et même des malformations cérébrales sévères.

En conclusion, devant toute suspicion de dystrophie musculaire congénitale, un bilan complet doit être réalisé : cérébrale (IRM) cardiaque (holter et échographie), respiratoire (capacité vitale assis et couché, enregistrement nocturne de saturation et capnie), et ophtalmologique. La biopsie musculaire doit comprendre l'étude de toutes les protéines membranaires par immunohistochimie (alpha2 laminine, collagène VI, alpha-DG, dystrophine) et si possible par western blot (alpha-DG). Une culture de fibroblastes avec analyse du collagène VI/perlecan peut être utile chez des patients avec une hyperlaxité distale. L'aide de l'IRM musculaire peut être un outil intéressant dans les prochaines années. Certaines de ces analyses, ainsi que les recherches de mutations sur les différents gènes sont uniquement réalisés dans des laboratoires très spécialisés. Il persiste au terme de ce bilan un tiers des dystrophies musculaires non caractérisées sur le plan moléculaire. Plusieurs phénotypes particuliers ont été rapportés dans les dernières années qui nécessitent d'une meilleure caractérisation génotypique.

Atteintes de la substance blanche dans les dystrophies musculaires congénitales

Diana Rodriguez, Paris

La présence d'anomalies du SNC dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC) est connue de longue date. A côté des anomalies de la migration neuronale, présentes dans le Fukuyama, le MEB, le Walker-Warburg et d'autres DMC, des anomalies de la substance blanche (SB) ont été découvertes secondairement, souvent chez des enfants n'ayant pas de signes cliniques évoquant une atteinte du SNC. Nous analyserons ces anomalies de la SB à partir d'une série personnelle et de la revue de la littérature.

Nous avons analysé une série de 46 patients atteints de dystrophies musculaires congénitales. L'imagerie cérébrale (IRM et/ou TDM) a été revue chez 39 de ces patients, des anomalies cérébrales sont présentes chez 14 d'entre eux.

Dans 3/14 cas il existe des anomalies structurelles, corticales et cérébelleuses, sans atteinte de la substance blanche. L'atteinte du SNC est au premier plan avec une déficience intellectuelle et une épilepsie sévère chez 2 d'entre eux.

Une anomalie de la SB est présente chez 11/14 patients :

- Dans 1 cas des anomalies structurelles du SNC sont associées à une atteinte de la SB. L'enfant présente une déficience mentale et un PC à -2ds. Un déficit en ? et ?-dystroglycan est détecté par l'immunocytochimie et l'étude moléculaire est en cours.

- Dans 10 cas l'anomalie de la SB est isolée :

- 5 patients ont un déficit en laminine ?2 : l'atteinte de la SB est massive et diffuse contrastant avec une évaluation cognitive normale chez les plus jeunes mais parfois limite chez les plus âgés ; leur PC est compris entre 0 et +3ds ; 2 patients ont débutés une épilepsie après l'âge de 9 ans ; 2 des 3 enfants ayant eu des explorations électrophysiologiques, ont une anomalie de conduction centrale aux PEV et aux PES, les PEATC étant normaux.

- 1 patient ayant une mutation de la lamine A/C, a présenté une anomalie transitoire de la SB détectée à 3 ans mais l'IRM s'est normalisée à 4 ans.

- 1 patient ayant une mutation de FKRP, avec une déficience intellectuelle sévère et un PC à -1ds, a des anomalies de la SB qui diminuent au cours de l'évolution.

- Chez 3 patients le défaut moléculaire est inconnu et l'atteinte de la SB est variable.

La nature (hypomyélinisation, démyélinisation, astrogliose, anomalie de la barrière hémato-encéphalique...) et les conséquences de ces anomalies de la SB seront discutées en prenant en compte les connaissances actuelles concernant les DMC mais aussi des autres pathologies de la SB.

Physiopathologie de la migraine

Jean Schoenen, Liège

La migraine est la maladie neurologique la plus fréquente. Elle est déterminée par le patrimoine génétique de l'individu, modulée par les hormones et le stress, invalidante mais traitable. Elle est aussi hétérogène et il serait plus correct de parler « des migraines ». La maladie migraineuse se caractérise par la répétition plus ou moins rapprochée et plus ou moins régulière de crises qui se distinguent des autres céphalées.

Le système neuronal trigéminovasculaire qui est à la base de la douleur migraineuse et des signes associés, est le principal système par lequel le cerveau est capable de signaler une douleur, c'est-à-dire un risque lésionnel. Il n'est donc pas surprenant qu'une crise migraineuse occasionnelle, ou en tout cas une céphalée qui a des caractéristiques migraineuses, peut survenir chez n'importe quel individu ; des exemples en sont la céphalée due à l'excès d'alcool ou celle qui suit un traumatisme crânien ou encore celle qui accompagne une grippe.

Ce qui caractérise le migraineux est l'activation répétée du système trigéminovasculaire en l'absence de facteur déclenchant ou par des stimuli anodins. Cette « hypersensibilité » est déterminée par ce que l'on peut appeler le « seuil migraineux ». Celui-ci est déterminé par le génotype, mais modulé par une série de facteurs exo- et endogènes. L'importance des facteurs génétiques prédomine dans la migraine avec aura où ils favorisent notamment la survenue d'une dépression corticale propagée, responsable des troubles neurologiques de l'aura. En revanche, dans la migraine sans aura les facteurs environnementaux et hormonaux ont relativement plus d'importance en modulant la diathèse migraineuse d'origine polygénique.

Plasticity and pathogenesis in early development

Yehezkel Ben-Ari, Marseille

Brain development and the construction of brain networks is performed with a series of sequences that enable to progressively shift from immature neurons with little or no communicating devices to a network composed of neurons with thousands of operative synapses. This general sequence is associated with many subsequences or "subroutines" that are also programmed in time. It is however clear that the more the system gets complex in terms of communicating devices the more the activity that it generates or the environment can influence its construction. I shall review some essential steps of brain maturation and the pathogenic consequences of seizures and adverse agents.

As in other structures, receptors are found on cells or neurons at an early stage when they bear no synapses. In keeping with this, immature neurons that have no axon or dendrites are activated by a tonic release of GABA and to a lesser extent glutamate. This generates giant currents in immature neurons. Affecting these "orphan" receptors –for instance blocking GABA receptors at an early stage in utero– modulates neuronal migration. Thus, agents that act on GABA receptors notably certain antiepileptic drugs will affect neuronal migration leading possibly to the formation of displaced neurons. We have recently developed a preparation that enables to test the adverse effects of drugs in vivo –in the pregnant rat on the offspring– and in vitro. This will hopefully be useful in making a rational approach to the use of AEDs during gestation.

Subsequently, in all developing structures, neurons develop GABA receptors first and glutamate ones later, a sequence that appears to depend on the developmental stage of the neuron. Again this has

several implications both with regards to the physiological and pathological actions of activity on network construction and the use at that stage of drugs that act on these receptors. During a given developmental stage, all the excitatory drive will be provided by GABAergic receptors and synapse again suggesting the importance of taking this into account since activity dependent mechanisms intervene in the maturation of cortical networks and the formation of cortical maps.

Another fundamental property that has been kept throughout evolution is the shift of GABA actions from depolarization to hyperpolarization consequently to a reduction of intracellular chloride concentration. This implies that GABA-acting drugs will exert an opposite action on the neurons of the mother and those of the fetus at a given developmental stage. This has similar implications both functional and clinical.

Seizures beget seizures in the developing brain. Using a triple chamber that accommodates the two interconnected intact hippocampi and their connections in three independent chambers, we have shown that severe seizures transform a naive hippocampus to an epileptogenic one if GABA receptors are functional locally: blocking GABA receptors initially generates seizures but prevents epileptogenicity. The excitatory drive provided by GABAergic synapses is essential for the generation of high frequency epileptiform activities without which seizures do not beget seizures.

In summary, studying the sequences of brain development is essential in order to determine the deleterious actions of insults or widely used drugs. Also, clearly the nature of insults is strongly age-dependent "when" as compared to the "what".

Epilepsy surgery should be performed as early as possible

Alexis Arzimanoglou, Paris

Focal epilepsies, idiopathic and non-idiopathic, represent more than 50% of the epilepsies in children. For the great majority, seizures can be controlled either by antiepileptic drugs or by surgery. By definition, surgery is reserved to patients with drug-resistant epilepsy. The main aim is to control drug resistant seizures. But, although not systematically confessed, issues concerning further global development and social integration are also in the front line.

To date only few studies deal with the behavioral and neuropsychological outcome of children with focal non-idiopathic epilepsies, operated on or controlled by AEDs. Most of the available data derives from studies in adults, usually surgical candidates. Even in these studies, differences in neuropsychological outcome between those with childhood onset focal epilepsy, as compared to onset in adolescence or adulthood, are rarely looked in detail.

We will focus our presentation on issues related to progressive alteration of socio-cognitive perceptions in children with focal epilepsies. Autistic symptoms are often additional source of significant impairment and distress. On the basis of available data, from the literature and from our studies on influence of seizures on auditory and visual perceptual processing, we will highlight the limits of drug treatment, the successes and risks of epilepsy surgery and the need for early implementation of educational interventions. We will insist on limits and methodological issues for prospective research projects assessing the neuropsychological profile of these children. A step further would be a better understanding of the ways to evaluate the installation process, and the underlying mechanisms, of such dysfunctions.

We dispose of sufficient data on the results of surgery on seizures. What remains to be done are prospective follow-up studies on global development and social integration of children operated-on early in the course of their disease. But how much early is "early" ?

Brain plasticity is still possible after epilepsy surgery performed in late childhood
Faraneh Vargha-Khadem, London

Margaret Kennard was the pioneer who provided the first experimental evidence of recovery of function in primates. Her profound influence has guided the basic principles of neurological treatment, neurorehabilitation, and most relevant for the theme of this meeting, neurosurgery for treatment of intractable epilepsy in children.

It has long been recognized that the immature human brain has an impressive capacity to rescue critical cognitive functions, including speech and language. Although the degree of sparing of function is related to age at injury, other factors contribute to the course and extent of plasticity and recovery of function after brain injury suffered in childhood.

By presenting illustrative cases, this lecture will address the question of the extent, the costs and the limits to plasticity and rescuing of speech, language, and memory functions

Attitude devant une microcéphalie de découverte antenatale

Marie-Laure Moutard, Paris

Le terme de microcéphalie désigne un pôle céphalique de petite taille, et c'est la mesure du Périmètre Crânien (PC) qui permet d'en faire le diagnostic : le PC doit être inférieur à - 2 DS. Si l'on excepte les craniosténoses, une microcéphalie peut être primitive, liée à une insuffisance de production gliale ou neuronale ou à un défaut d'organisation des cellules produites (lissencéphalies, holopros-encéphalie) ou secondaire à une pathologie infectieuse, clastique, toxique, une anomalie chromosomique. Une étiologie est retrouvée dans 60% des cas environ et les causes chromosomiques et génétiques représentent près de 40 %. Dans la majorité des cas, la microcéphalie est de début post-natal et apparaît lors de la surveillance régulière du PC. Cette surveillance permet de mettre en évidence les signes neurologiques fonction de l'étiologie de la microcéphalie, et liés à l'anomalie cérébrale elle-même : le retard mental est habituel et d'autant plus fréquent pour Dolk (1991) que la microcéphalie est marquée.

Dans un certain nombre de cas, la microcéphalie apparaît pendant la vie intra-utérine posant deux problèmes : i) affirmer le diagnostic ; ii) rechercher une étiologie et préciser le pronostic ce qui nécessite une enquête clinique et paraclinique la plus complète possible, en tenant compte des limites inhérentes à la grossesse. L'incidence est comprise entre 1/6250 et 1/8500 naissances (Chervenak 1984).

Le diagnostic positif repose sur une mesure du PC inférieure à - 2 DS ou au 3ème percentile selon les auteurs ; il dépend aussi des courbes de PC prénatal utilisées et pas toujours concordantes ; il sous-entend une datation précise de la grossesse et une connaissance du PC des parents, de la fratrie ; enfin en dehors des malformations cérébrales sévères, le diagnostic de microcéphalie est habituellement tardif, au cours du 3ème trimestre de la grossesse.

L'évaluation prénatale étudie soigneusement l'histoire de la grossesse, les antécédents familiaux. La répétition des échographies, l'IRM cérébrale foetale sont indispensables pour rechercher des anomalies cérébrales ou extra cérébrales associées ; le caryotype est systématique de même que la recherche d'une étiologie virale. Enfin d'autres examens (étude métabolique, hémostase ...) peuvent être proposés.

Les étiologies des microcéphalies sont en effet très nombreuses et certaines d'entre elles vont pouvoir être diagnostiquées ou suspectées en prénatal : causes toxiques ou environnementales (alcool, antiépileptiques, acide rétinoïque et dérivés, monoxyde de carbone, diabète, phénylcétonurie, radiations ...), causes infectieuses (toxoplasmose, rubéole, CMV ...), causes anoxo-ischémiques (mort d'un jumeau, thrombophilie). Le caryotype fœtal permet le diagnostic des anomalies chromosomiques

associées à une microcéphalie telles les trisomies (13,18,21,22) les mosaïques (16), les délétions (4,5,13,18...). L'imagerie foetale recherche les malformations associées cérébrales ou extra cérébrales : holoprosencéphalie, lissencéphalies, anomalies de la fosse postérieure (hypoplasie ponto cérébelleuse, vermienne [CDG]...), de la ligne médiane, mais aussi anomalies de la face, des extrémités, des yeux... permettant de faire un diagnostic de syndrome génétique étiqueté (Cornelia de Lange, Seckel, Neu Laxova...) ou non, certainement facilité s'il y a eu un cas index dans la famille. Lorsque la microcéphalie est isolée, l'étude des lobes frontaux essaye de mettre en évidence un pattern simplifié de la gyration ou une anomalie du cortex : il s'agit alors de microcéphalies primitives, génétiques, comportant la microcéphalia vera, la microcéphalie avec gyration simplifiée, et la microlissencéphalie (Barkovitch 1998). Lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée, l'établissement d'un pronostic est difficile ; le risque de retard mental est d'autant plus important que la microcéphalie est sévère (Malingier 2003). Soulignons dans tous les cas le vécu difficile de la grossesse car il s'agit d'un diagnostic tardif, nécessitant souvent la répétition des examens, et si la coexistence parfois de plusieurs anomalies prénatales permet de suspecter une microcéphalie syndromique, l'absence de diagnostic précis et donc de pronostic clair rend la prise de décision par les couples délicate.

Genetics of microcephaly

Marc J. Abramowicz, Brussels

Microcephaly is usually defined as a head circumference smaller than three standard deviations below the age-related mean, and can result from a vast variety of causes, either genetic or environmental. Among the latter are in-utero exposure to viral (e.g., CMV, rubella) or toxic (e.g., alcohol, phenylalanine) insults, and pre- or post-natal hypoxia. More than a hundred genetic syndromes display microcephaly as a feature, e.g., trisomy 13, Williams syndrome, Angelman syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome. Useful here is to consider whether microcephaly is associated with brain malformation (e.g., lissencephaly, holoprosencephaly, schizencephaly) or with an otherwise normal-appearing brain as examined by MRI. Syndromic microcephaly usually refers to the presence of non-neurologic features (e.g., cardiac malformation). Some bone disorders causing craniosynostosis may cause microcephaly with compression of the brain. In addition, many metabolic disorders result in post-natal brain compromise and eventual small size of a brain that initially had a presumably normal development (acquired microcephaly).

After exclusion of environmental, metabolic, and syndromic causes of microcephaly, and exclusion of microcephaly associated with structural brain malformation, a subgroup remains where many patients present with normal or near-normal motor development in the first years of life, speech delay and mild to moderate mental retardation but no seizure, paresis or deficit, contrasting with an impressively small head circumference, e.g., 8 standard deviations below the mean, with microcephaly already noted at birth. These cases are referred to as microcephalia vera, or primary microcephaly. Most of them correspond to autosomal recessive, mendelian genetic disorders, and are now referred to as MCPH. This indicates that mutation in one gene is sufficient to result in the full MCPH phenotype. MCPH is a rare syndrome, that probably affects less than 1/100,000 newborns in outbred populations, but is significantly more frequent in sub-populations with a high proportion of consanguineous marriages. Indeed, parental consanguinity is frequently associated with MCPH.

Parental consanguinity in autosomal recessive monogenic disorders allows for a powerful method of genetic linkage (i.e., association of the phenotype with a well-defined chromosomal region) called homozygosity mapping. This has led to the identification of six different loci in different families, and four of the six corresponding genes have been identified. Defects in these genes are believed to result in failure of neural progenitors to generate an appropriate number of neurons during fetal development. Several of these genes have been associated with the mitotic spindle apparatus, and may relate, in man, to a mechanism of spindle orientation and asymmetric progenitor cell division as described in drosophila and mouse.

From a merely descriptive standpoint, primary microcephaly seems to recapitulate over a million years of evolution, as our hominin ancestor are believed to have had brains structurally and functionally similar to those now found in MCPH patients. Comparative genome analyses actually indicate that the MCPH genes were among those that drove the volumic expansion of the brain in the primate lineage leading to modern man. Indeed, interspecies divergence, and intraspecies polymorphism, i.e., human variation, indicate that at least two MCPH genes were subject to accelerated evolution in the primate common ancestor-homo lineage, indicating positive selection, and still showed signs of accelerated evolution over the last 30,000 years, i.e., in modern humans. It is not clear, however, whether the human brain has recently evolved toward a larger or smaller overall size.

Apport de la neuroimagerie pour le diagnostic et le pronostic des traumatismes crâniens de l'enfant

Christine Saint-Martin, Bruxelles

Les traumatismes crâniens sont parmi les plus fréquents des traumatismes de l'enfant avec une incidence de 2 à 3 pour mille enfants en Europe. Même si 80 % d'entre eux sont mineurs, ils sont grevés d'une mortalité et d'une morbidité importantes mais variables en fonction de l'âge et du type de traumatisme. L'enfant de moins de deux ans est en effet, plus souvent soumis à des traumatismes non accidentels (TNA) ou intentionnels que son aîné. Dans cette tranche d'âge, le cerveau est encore très immature, d'autant plus sensible aux phénomènes d'accélération-décélération-impact que le volume de la tête est disproportionné, ce qui l'expose à des lésions de cisaillement axonal, de coup-contre-coup et de lésions vasculaires directes responsables d'hémorragies et d'accidents vasculaires. De plus, l'immaturité de la régulation vasculaire constitue un facteur d'aggravation secondaire, entraînant des lésions anoxo-ischémiques et/ou des lésions d'hyperpression veineuse. Chez le plus grand enfant, les traumatismes crâniens sont principalement accidentels (TA) et dus à des chutes et des accidents de la voie publique. Les lésions observées sont proches de celles de l'adulte, de type contusion directe, coup-contre-coup, déchirures axonales, hémorragies péricérébrales.

Si les indications d'imagerie cérébrale sont immédiates dans les traumatismes graves et modérés (établis selon le score de Glasgow), il en est autrement pour les traumatismes mineurs qui sont les plus fréquents. L'utilité de la radiographie du crâne est encore débattue bien qu'une conférence de consensus de 1990 appuyée par les guidelines proposés par diverses sociétés, (UK N.I.C.E, Canadian...) aient établi l'absence d'indication de radiographie du crâne dans les traumatismes crâniens de l'enfant sauf dans le contexte de suspicion de sévices, chez l'enfant de moins de 2 ans. L'indication de la tomodensitométrie est posée sur des éléments cliniques d'examen initial et de surveillance précoce : si le scanner doit être immédiatement réalisé en cas de score de Glasgow inférieur à 14, de signes neurologiques focaux, de crises comitiales, de signes de fracture de la base du crâne, de doute quant à une embarrure, il sera éventuellement réalisé, après une observation en milieu hospitalier, s'il y a eu une longue perte de connaissance, s'il existe une amnésie des faits, s'il persiste des céphalées, des vomissements répétés ou une somnolence anormale. Ces critères sont parfois difficiles à apprécier chez l'enfant, ce qui impose une observation attentive et répétée dans la surveillance précoce du traumatisé crânien.

L'indication de l'IRM n'est pas discutée dans les contextes d'urgence mais reste d'un apport considérable dans certaines situations de type traumatisme non accidentel, dissociation clinico-radiologique, évaluation pronostique...

Le pronostic des lésions cérébrales post traumatiques de l'enfant dépend de nombreux éléments, dont certains non encore répertoriés. A score de Glasgow égal, les TNA ont un pronostic plus péjoratif que les TA. Le score de Glasgow initial, la durée du coma, l'étendue des lésions sont des fac-

teurs pronostiques reconnus. Dans l'imagerie des TNA, la présence des lésions diffuses, un ?dème cérébral et la perte de volume cérébral précoce ont un pronostic général et cognitif péjoratifs. Dans l'imagerie des TA, la présence de lésions focales frontales a un mauvais pronostic cognitif. En conclusion, les traumatismes crâniens de l'enfant sont source d'une importante morbidité qu'ils soient d'origine non accidentelle en particulier chez le nourrisson ou accidentelle.

Conséquences neuropsychologiques des traumatismes crâniens de l'enfant

Anne Laurent-Vannier, Paris

A la suite des travaux de Margaret Kennard au début du 20^{ème} siècle chez le singe, indiquant une meilleure récupération de la motricité chez le jeune singe par rapport à l'adulte à la suite d'une lésion pré motrice, il y a eu extrapolation par les auteurs ultérieurs du singe à l'homme et des lésions pré motrices à toutes sortes de lésions avec apparition du « principe de Kennard » annonçant, après lésions cérébrales, un meilleur pronostic chez l'enfant que chez l'adulte. La notion de plasticité neuronale était avancée comme explication de ce phénomène.

Or, depuis lors, de très nombreux exemples cliniques invalident ce principe surtout si les lésions sont diffuses, si l'enfant est jeune au moment de l'atteinte et si les lésions touchent des régions particulièrement stratégiques, tout particulièrement le lobe frontal et ses connexions.

Ceci peut se comprendre si l'on considère que l'enfant est un être en devenir dont les compétences dépendront davantage des acquisitions qui seront possibles après l'accident que de la récupération des compétences qui étaient les siennes au moment de l'accident. Les acquisitions nouvelles seront réduites si le stock neuronal est moindre et si la plasticité est altérée.

Le pronostic non seulement n'est pas meilleur chez l'enfant mais est même plus sombre. A l'effet immédiat, s'ajoutera un effet à retardement avec décalage qui peut aller en s'accroissant. De plus, les acquisitions peuvent être qualitativement différentes de la normale (immaturité, absence d'autonomie, absence d'intégration des règles sociales). Malgré cette invalidation du principe de Kennard, Webb (1996 et 2003) a montré que les professionnels qu'ils soient soignants ou magistrats, même s'ils ont été formés récemment persistent à annoncer un meilleur pronostic chez l'enfant. Il rappelle la prudence dont il faut s'entourer avant d'établir les séquelles d'un traumatisme crânien chez l'enfant. Au plan médico-légal la consolidation ne doit donc intervenir avant l'âge de 20 ans.

Chez l'enfant après 2 ans, le tableau clinique initial est analogue à celui de l'adulte (atteintes du langage en cas de lésions hémisphériques gauche, spatiales avec négligence spatiale unilatérale en cas de lésion hémisphérique droite...), mais ensuite le tableau diffère du fait du retentissement des lésions sur le développement.

L'appréhension des séquelles dépend des modalités de l'évaluation. Les tests doivent être sensibles aux anomalies recherchées sinon la normalité des résultats ne permet en aucun cas de conclure à l'absence de séquelles. La normalité du QI, particulièrement si seuls certains subtests ont été proposés en est un exemple. En revanche, l'évolution au cours du temps de l'efficacité intellectuelle au test de Wechsler donne une idée de la dynamique des apprentissages. De plus, aux tests « papier crayons » passés en relation duelle avec le/la neuropsychologue et l'orthophoniste dans un bureau il faut adjoindre des évaluations dites écologiques plus proches par définition des conditions de la vie quotidienne. Ceci est particulièrement vrai pour les anomalies dysexécutives. Il ne faut pas non plus négliger l'apport des entretiens avec les proches qui fournissent des renseignements très précieux sur les difficultés rencontrées au quotidien pour les actes simples et élaborés et dans les relations aux autres.

Functional consequences of visual deprivation on the developing brain.

Anne De Volder, Bruxelles

During the first years of life, the human brain undergoes repetitive modifications in its anatomical, functional, and synaptic construction to reach the complex functional organization of the adult central nervous system. Over the last decade, functional brain imaging studies provided further insight into these maturation processes. Using Positron Emission Tomography to investigate the cortical plasticity following early visual deprivation, a high glucose utilization was observed in the occipital cortex in adult beings affected by congenital blindness due to ocular lesions. This was attributed to the local persistence of synaptic contacts in an unusual high density or hyperactive state because of a lack of organizing stimuli during brain maturation. PET activation studies demonstrated that several auditory-triggered cognitive tasks caused increased blood flow in these occipital brain areas, suggesting that the inputs from auditory and tactile modalities are capable of promoting efficient functional development of visual brain areas in the absence of vision. An occipital activation was also found in early blind subjects using an auditory for visual substitution device to recognize objects, and during a depth perception task in blindfolded sighted subjects, indicating that the activity of extrastriate visual cortex can be modulated by new experience. This provides hopeful insight into the fascinating possibility that effects tied to the absence of visual experience can be compensated, e.g. by means of sensory substitution.

Visual dysfunction associated to prematurity

Elisa Fazzi, Pavia

Visual function is crucial for the development of all infants, and prematurity can impair this function. Damage to the eye can result in peripheral problems such as refractive errors, retinopathy, and strabismus, all clinical sequelae of prematurity. Cerebral damage can also account for visual disorders in preterm infants, a main reason being the contiguity between the site of periventricular leukomalacia and the optic radiations. Cerebral damage can also involve other visual pathway structures (e.g., lateral geniculate body, calcarine cortex and visual associative areas) and cerebral visual impairment (CVI) is the clinical spectrum reflecting this damage. CVI can embrace reduced visual acuity/field, oculomotor incoordination, and complex visuo-cognitive disorders ("visual perceptual impairment" or higher functioning CVI). The nosography of this constantly expanding chapter is yet unclear. Our detailed protocol for the diagnostic and functional assessment of suspected visual impairment in preterm children included neurological and neuroradiological assessment, full ophthalmological examination, electrophysiological examination and visual function assessment (including evaluation of sensory perceptual skills, psychovisual voluntary and reflex eye movements, and behavioural signs/symptoms of visual perception). In preschool children we assess also visuo-cognitive skills related to ventral and dorsal stream functions. The aim of this protocol is not just diagnostic but also rehabilitative, being a prerequisite for starting an early specific rehabilitation programme. We consider the signs that should induce the clinician to suspect visual impairment and at how they manifest themselves differently in different periods of development, and propose a broad diagnostic course. We comment on rehabilitation, the approach to which must take into account the importance of sight in the development of various, not only visual, skills (motricity, mental representation, attention and memory, interaction and communication), as well as the natural tendency of the developing brain to seek (and find) compensatory strategies.

