

LES MICROCEPHALIES

C. GAREL, Th. BILLETTE, C. MIGNOT

Une microcéphalie reflète une insuffisance de développement du cerveau pendant sa période de croissance. Elle peut être d'origine malformative (génétique ou non) ou métabolique mais peut aussi être la conséquence de lésions acquises, le plus souvent de nature ischémique quel que soit l'agent causal (infectieux ou non). Une microcéphalie peut se révéler pendant la période anténatale et elle est alors présente dès la naissance. Elle peut aussi se constituer plus tardivement, soit qu'il s'agisse de l'expression retardée d'un trouble développemental ou métabolique, soit que ce soit la conséquence tardive d'un événement survenu pendant la période périnatale. La multiplicité des étiologies qui recouvre une grande part de la pathologie neurologique pédiatrique explique la nécessité d'une collaboration efficace entre cliniciens neurologues et obstétriciens (dans le cas d'une révélation prénatale), radiologues, cytogénéticiens, généticiens cliniques, métaboliciens et biochimistes. Nous envisagerons ici essentiellement la part de l'imagerie et ne traiterons celle de la clinique que dans la mesure où celle-ci éclaire notre interprétation des images. Il est en effet toujours inconcevable et particulièrement dans ce domaine, d'interpréter un examen sans connaître l'histoire clinique de l'enfant ou du fœtus qu'il a été et un certain nombre d'autres données para-cliniques. Après une brève définition de la microcéphalie, dans une première partie, nous exposerons les principaux éléments à analyser lors de l'examen clinique et en imagerie puis nous donnerons les principales étiologies en fonction de l'âge de révélation de la microcéphalie et détaillerons les arguments cliniques et d'imagerie qui orientent vers tel ou tel cadre étiologique.

Définition de la microcéphalie

1) Révélation prénatale : sa définition est biométrique et repose sur *l'examen échographique*. En se basant sur les courbes de biométrie céphalique (en France, il s'agit la plupart du temps des courbes du Collège Français d'Echographie Fœtale), on mesure le périmètre crânien (PC). Une mesure inférieure au 3^{ème} percentile conduit à parler de microcéphalie. La mesure du diamètre bipariétal (BIP) ne permet pas de poser ce diagnostic. Son seul intérêt est de pouvoir apprécier de façon objective la forme de la tête en l'analysant conjointement au PC. Ainsi un BIP petit avec un PC normal fera parler de « dolicocephalie » mais pas de microcéphalie. Cette mesure échographique est une mesure osseuse qui se rapproche donc

tout à fait de la mesure clinique du PC à la naissance. Elle est à distinguer de la mesure en *IRM* pour laquelle des normes biométriques ont été établies tant sur le plan osseux que cérébral pur. On peut ainsi mesurer en *IRM* le BIP cérébral ou le diamètre fronto-occipital cérébral. Si ces chiffres sont petits, on parlera alors de « micrencéphalie ». Il peut y avoir ainsi des discordances entre les deux examens du fait des espaces péricérébraux : si ceux-ci sont larges, les mesures cérébrales peuvent être petites en *IRM* alors que les mesures osseuses sont conservées. Plus ces espaces sont fins, et plus les mesures cérébrales et osseuses sont bien sûr proches.

Il faut insister sur la notion de *cinétique de croissance* et donc l'importance d'établissement de courbes de PC grâce à plusieurs points de mesure. Ceci est possible en échographie mais pas en *IRM* où en général un seul examen est réalisé. D'une manière générale, l'*IRM* prénatale a plus d'intérêt dans l'approche étiologique d'une microcéphalie que dans l'authentification de celle-ci.

2) Révélation post-natale : sa définition est clinique

La mesure du périmètre crânien est régulière et reportée sur les courbes en fonction de l'âge de l'enfant. Une microcéphalie se définit comme un périmètre crânien inférieur à -3 DS pour l'âge. La cinétique de la croissance du PC est un élément fondamental de la démarche étiologique et de l'évaluation du pronostic.

Analyse clinique et en imagerie

Analyse clinique

1) En prénatal :

La microcéphalie fœtale est retenue lorsque le périmètre crânien fœtal est inférieur au 3^e percentile pour le terme, quelle que soit la biométrie fœtale pour les autres critères de croissance. Comme en post natal, le périmètre crânien s'évalue en fonction du terme (de l'âge) et non en fonction du poids et/ou de la taille.

On recueille le terme, l'histoire de la grossesse, l'existence d'épisodes infectieux, la perception des mouvements fœtaux, la hauteur utérine, les antécédents pathologiques de la mère et les antécédents familiaux (PC des parents, arbre généalogique).

2) En post-natal :

Comme en prénatal, les antécédents de la mère, les antécédents familiaux, l'histoire de la grossesse et de l'accouchement sont indispensables : déroulement de l'accouchement (trouble

du rythme cardiaque fœtal), état de l'enfant à la naissance, indice d'Apgar, nécessité d'une réanimation ou d'une oxygénation à la naissance, éventuelles pathologies néonatales ou ultérieures.

Le périmètre crânien à la naissance et son évolution reportée sur une courbe, l'examen clinique général sont analysés. La microcéphalie peut être congénitale (PC de naissance inférieur ou égal à 30 cm à terme) ou progressive avec une cassure de la courbe.

Analyse en imagerie

1) *En prénatal* :

Echographie :

- Placenta (épais ou non, grade), doppler ombilical (résistances élevées ou non), doppler utérin (notch ou non), doppler cérébral (vitesses élevées si contexte d'anémie, résistances basses ou non)
- Nombre de foetus
- Biométries, existe-t-il un retard de croissance intra-utérin ? Si oui, est-il ou non harmonieux ?
- Analyse morphologique extra-crânienne (recherche de stigmates d'infection, d'anomalies pouvant se compliquer de phénomènes ischémiques, d'anomalies pouvant s'intégrer dans un complexe malformatif) et intra-crânienne (étude de la giration, de la fosse postérieure, du parenchyme cérébral, des régions sous-épendymaires, des ventricules, recherche d'une malformation vasculaire)

IRM cérébrale : cf analyse intra-crânienne échographique

2) *En post-natal* : même analyse que pour l'IRM cérébrale prénatale qu'il s'agisse d'une échographie trans-fontanelle ou d'une IRM, ce dernier examen étant bien sûr plus précis. L'examen tomodensitométrique (TDM) peut être utile pour rechercher des calcifications.

Principales étiologies

1) *Révélation prénatale ou néonatale*

- Pathologie malformative (holoprosencéphalie, lissencéphalie, giration simplifiée, parfois agénésie calleuse, hypoplasie pontocérébelleuse...)
- Pathologie infectieuse (groupe TORCH)
- Pathologie ischémique

- Toxicité endogène ou exogène (phénylcétonurie maternelle, alcoolisme fœtal, drogues...)
- Rare maladie métabolique fœtale (syndrome de Smith-Lemli-Opitz, déficit en sérine)

2) Révélation post-natale

- Pathologie malformative (giration simplifiée, microcéphalie vera)
- Pathologie infectieuse survenue en période périnatale
- Pathologie ischémique survenue en période périnatale
- Pathologie métabolique (méthémoglobinémie, maladie de Pelizaeus-Merzbacher, maladie de Krabbe, syndrome de Cockayne, déficit en sulfite oxydase, céréoïde lipofuscinose...)
- Pathologie traumatique survenue dans les premiers mois de vie (enfants secoués)
- Pathologie neuro-dégénérative génétique : Syndrome de Rett, hypoplasie pontocérébelleuse de type 1

Principaux arguments cliniques et d'imagerie orientant vers telle ou telle étiologie

Etiologie malformative

Arguments cliniques

1) Révélation prénatale

- Microcéphalie dysharmonieuse (RCIU moins sévère que la microcéphalie)
- Malformations associées (cérébrales et extracérébrales)
- RCIU non expliqué

2) Révélation post-natale

- Développement psychomoteur meilleur initialement que ce que laisserait supposer le PC avec ou sans signes neurologiques à l'examen (certaines holoprosencéphalies)
- Microcéphalie vera dont la cassure de la courbe de PC apparaît en fin de grossesse ou dans les tout premiers mois de vie, développement psychomoteur initialement rassurant, examen neurologique normal en dehors du PC
- Signes neurologiques d'emblée
- Malformations extra neurologiques associées, dysmorphie

Arguments en imagerie

1) Révélation prénatale

- RCIU sans cause vasculaire évidente (mais se méfier d'une éventuelle association)
- RCIU dysharmonieux sans cause évidente (infectieuse ou toxique) qui prédomine sur le pôle céphalique
- Malformations extra-cérébrales évocatrices parfois d'une anomalie caryotypique (trisomie 13, 18, 4p-...) ou d'un cadre syndromique connu (syndromes de Cornelia de Lange, de Fraser, de Meckel....)
- Signes en faveur d'une holoprosencéphalie (face+++), d'une agénésie calleuse, d'une hypoplasie pontocérébelleuse (IRM +++), d'une lissencéphalie
- Giration simplifiée sans lésion clastique visible (microcéphalie vera) : vallée sylvienne +++, IRM +++

2) Révélation post-natale

- Mêmes anomalies que dans le paragraphe ci-dessus : il peut s'agir d'une erreur de diagnostic prénatal (ex holoprosencéphalie), d'une grossesse non suivie, ou d'une révélation plus tardive d'une même pathologie (ex giration simplifiée)

Etiologie infectieuse

Arguments cliniques

1) Révélation prénatale

Microcéphalie parfois très sévère, histoire de la grossesse, situations à risque (deuxième enfant, femme travaillant au contact d'enfants en bas âge)

2 Révélation post-natale

Mêmes arguments qu'en prénatal + encéphalopathie parfois très sévère, cécité, surdité, malformation cardiaque associée.

A la naissance, syndrome de foetopathie infectieuse (hypotonie, léthargie, ictère, hépatosplénomégalie, purpura thrombopénique, cataracte).

Arguments en imagerie

1) Révélation prénatale

- Anomalies extra-cérébrales : placenta épais (dans le cadre d'une anasarque notamment), RCIU, anasarque fœtale, hépatomégalie, calcifications hépatiques, hyperéchogénicité digestive, cardiomégalie.

- Anomalies cérébrales : vitesses cérébrales élevées (en cas d'anémie [infection à Parvovirus B19]), dilatation ventriculaire, cloisonnement ventriculaire, calcifications périventriculaires, signe du candélabre, hypoplasie cérébelleuse, anomalies de la région sous-épendymaire (pseudo-kystes ou hyperéchogénicité), anomalies de la substance blanche (IRM +++), lésions d'allure ischémique (cf paragraphe « ischémie »)

2) Révélation post-natale

- Foetopathie infectieuse passée inaperçue en période anténatale (erreur diagnostique ou signes frustrés ou grossesse non suivie) : calcifications cérébrales, périventriculaires ou à distance des ventricules (TDM +++), anomalie de la giration (polymicrogyrie, dysplasie operculaire), porencéphalie notamment temporale (CMV +++), lésions diffuses de la substance blanche

- Pathologie infectieuse périnatale : A la phase aiguë : pas de microcéphalie, prise de contraste méningée, abcès cérébraux, empyème, thrombose veineuse, infarctus cérébral (en rapport avec une vascularite, une thrombose veineuse), dilatation ventriculaire. Plus tardivement, microcéphalie possible avec aspect séquellaire de processus ischémiques (cf paragraphe « ischémie »). Bien entendu la notion d'antécédent de pathologie infectieuse en période périnatale est indispensable pour l'interprétation des images.

Etiologie ischémique

Arguments cliniques

1) Révélation prénatale

Diminution soudaine des mouvements fœtaux, pathologie maternelle augmentant le risque d'ischémie fœtale (ex lupus)

2) Révélation post-natale

Histoire de l'accouchement ou de la période post-natale (souffrance fœtale aiguë, noyade, asphyxie)

Arguments en imagerie

1) Révélation prénatale

- Anomalies extra-cérébrales : grossesse gémellaire monochoriale avec signes de syndrome transfuseur-tranfusé (le jumeau transfuseur et le transfusé sont tous deux susceptibles de développer des lésions ischémiques), ou mort in utero d'un des jumeaux, RCIU vasculaire

(anomalies des dopplers utérins, maturation excessive du placenta, insertion vélamenteuse du cordon), résistances ombilicales élevées, anomalie placentaire à type de choriangiome (effet de vol vasculaire pour le fœtus)

Signes en faveur d'une foetopathie infectieuse (cf paragraphe « infection »), d'une anasarque fœtale. Baisse des mouvements actifs

- Anomalies cérébrales : signes en faveur d'une foetopathie infectieuse (cf paragraphe « infection »). Anomalies focalisées (porencéphalie, leucomalacie calcifiée, amputation d'une structure anatomique), diffuses (atteinte diffuse de la substance blanche (parfois méconnue en échographie, rôle de l'IRM +++), et/ ou corticales (nécrose laminaire, polymicrogyrie)

Dilatation ventriculaire

Hémorragie parenchymateuse

Malformation vasculaire (malformation anévrysmale de la veine de Galien ou fistule artérioveineuse piale)

2) Révélation post-natale

- Atteinte ischémique ou hémorragique passée inaperçue en période anténatale (erreur diagnostique ou grossesse non suivie) :

Pas de signes en faveur d'une hémorragie récente (étude du signal en IRM) ou d'un processus ischémique récent (étude de la substance blanche en diffusion).

Bien entendu, il est fondamental de connaître le contexte clinique à la naissance.

- Atteinte ischémique périnatale :

Prématurité avec complications à type d'hémorragie, de leucomalacie périventriculaire

Naissance à terme avec signes d'encéphalopathie anoxo-ischémique

Séquelles à long terme d'ischémie : corps calleux fin, diminution de volume et anomalie de signal de la substance blanche, porencéphalie, dilatation ventriculaire, dégénérescence wallérienne, anomalies de la giration (aspect d'ulégyrie en faveur d'une ischémie périnatale), éventuellement nécrose des noyaux gris centraux.

Signes en faveur d'une foetopathie infectieuse.

Etiologie métabolique ou toxique (endo ou exogène)

Arguments cliniques

1) Révélation prénatale

- Microcéphalie associée à une agénésie du corps calleux, des troubles de la giration ou un

RCIU (syndrome de Smith-Lemli-Opitz)

- Microcéphalie isolée (déficit en sérine)
- Notion de régime maternel dans l'enfance (phénylcétonurie maternelle)
- Notion d'alcoolisme maternel, prise de drogues...

2) Révélation post-natale

Antécédents dans la fratrie, antécédents familiaux

Détresse neurologique ou métabolique aiguë néonatale (intervalle libre, troubles digestifs, troubles de conscience, coma, dyspnée d'acidose)

Encéphalopathie progressive

Encéphalopathie fixée (rarement)

Arguments en imagerie

1) Révélation prénatale

- Anomalies extra-cérébrales : anasarque fœtale, RCIU
- Anomalies cérébrales : anomalie de la substance blanche, du cervelet, du corps calleux (alcoolisme fœtal), anomalies de type ischémique (cocaïne)
- Kystes paraventriculaires multiples postérieurs

2° Révélation post-natale

Anomalies de la substance blanche (spectroscopie, diffusion), de la myélinisation, des noyaux gris centraux, du cervelet, du corps calleux

Etiologie traumatique

Arguments cliniques

1) Révélation prénatale

Interrogatoire de la mère : notion de traumatisme. Se méfier des sévices cachés

2) Révélation post-natale

Accidents domestiques, de la voie publique

Malaise inexplicable du nourrisson (avant 6 mois le plus souvent, troubles neurologiques persistant au décours du malaise, hémorragie au fond d'oeil, ponction lombaire) = syndrome de l'enfant secoué

Arguments en imagerie

1) Révélation prénatale

Lésions hémorragiques intra ou péricérébrales, lésions ischémiques.

2) Révélation post-natale (enfants secoués)

A la phase aiguë : pas de microcéphalie, hématome sous-dural, parfois bilatéral, volontiers inter-hémisphérique, plus rarement dans la fosse postérieure. Atteinte de la substance blanche, œdème. Etude du squelette +++

Plus tardivement, séquelles ischémiques, diminution de volume de la substance blanche et anomalies de signal (hémosidérine).

Conclusion

La microcéphalie est un symptôme observé dans de très nombreuses entités aux étiologies diverses. Qu'il s'agisse d'une révélation anté ou post-natale, l'imagerie joue un rôle fondamental dans l'enquête étiologique mais elle ne se conçoit qu'en complément des données cliniques, l'histoire clinique de l'enfant et les données para-cliniques étant fondamentales à intégrer à l'analyse des images. L'IRM est souvent l'examen de choix, la tomodensitométrie étant utilisée surtout pour rechercher des calcifications intra-crâniennes. En anté et en post-natal immédiat, l'échographie reste l'examen de première intention.

Bibliographie

1. Dahlgren L, Wilson RD (2001) Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. *Fetal Diagn Ther* 16; 6: 323-6
2. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F (2004) The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 35; 2: 113-9
3. Degani S (2006) Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 61; 5: 329-36
4. Desir J, Abramowicz M, Tunca Y (2006) Novel mutations in prenatal diagnosis of primary microcephaly. *Prenat Diagn* 26; 10: 989
5. Leroy-Malherbe V, Bonnier C, Papiernik E, Groos E, Landrieu P (2006) The association between developmental handicaps and traumatic brain injury during pregnancy: an issue that deserves more systematic evaluation. *Brain Inj* 20; 13-14: 1355-65
6. Lo TY, McPhillips M, Minns RA, Gibson RJ (2003) Cerebral atrophy following shaken impact syndrome and other non-accidental head injury (NAHI). *Pediatr Rehabil* 6; 1: 47-55
7. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ (2007) A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 30; 2: 198-201
8. Pennell PB (2002) Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 22; 3: 299-308
9. Rios A (1996) Microcephaly. *Pediatr Rev* 17; 11: 386-7
10. Sugimoto T, Yasuhara A, Nishida N, Murakami K, Woo M, Kobayashi Y (1993) MRI of the head in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 24; 1: 4-7
11. Waternberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T (2002) Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 17; 2: 117-22
12. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, Cila A, Topcu M (2007) Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev* 29; 5: 285-92
13. Yelgeç S, Ozturk MH, Aydingoz U, Cila A (1998) CT and MRI of microcephalia vera. *Neuroradiology* 40; 5: 332-4



