

## MALFORMATIONS CEREBRALES ET GENETIQUE

*Sara Cabet, Laurent Guibaud*

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Les malformations congénitales concernent 2,7% des enfants nés vivants en France et comptent parmi elles les malformations de l'encéphale liées à une altération du neurodéveloppement *in utero* pouvant être d'origine génétique, infectieuse, vasculaire, mécanique, métabolique et/ou environnementale. La clef de la compréhension du développement des malformations cérébrales, toutes origines confondues, est l'embryologie du système nerveux central. La première classification en imagerie des malformations de l'encéphale date de 1996 [Barkovich 1996] et a évolué avec le développement de l'imagerie cérébrale et l'arrivée du séquençage d'exome puis de génome qui ont permis la mise en évidence de nombreux variants en pathologie malformative d'origine génétique. Cet exposé s'intéresse à l'implication du génotype dans les malformations cérébrales explorées en imagerie et notamment en IRM cérébrale.

Qu'est-ce qu'une gyration simplifiée ? une hémimégalencéphalie ? Pourquoi parle-t-on de lissencéphalies de type 1 et de type 2 ? Quels en sont les substrats génétiques connus ? Autant de questions que nous aborderons au cours de cet exposé en nous basant sur les connaissances actuelles à différentes échelles : embryogénèse, histogénèse, biologie cellulaire et moléculaire.

Nous débuterons notre exposé par un bref rappel sur les étapes de gastrulation, induction et neurulation et aborderons l'implication de ces étapes en pathologie humaine et notamment les défauts de fermeture du tube neural qui sont sous la dépendance de nombreux facteurs génétiques, métaboliques. Les malformations observées dans ces pathologies incluent, au pôle céphalique, l'anencéphalie, mais aussi les défauts de fermetures localisés fronto-nasaux, ethmoïdo-nasaux, occipitaux et, au pôle caudal, les défauts de fermetures lombo-sacrés. Il est important de rappeler la différence entre les anomalies de la neurulation primaire et celles de la neurulation secondaire, correspondant à la cavitation et la fusion d'un segment de mésoblaste à l'extrémité caudale du tube neural, entraînant des défauts de fermeture distaux du pôle caudal sans malformation de Chiari de type 2. Nous aborderons ensuite les phénomènes de polarisation, de régionalisation, la formation des vésicules encéphaliques primitives et secondaires et leur clivage qui est à l'origine de structures paires de l'encéphale. Nous nous intéresserons aux différentes formes de défaut de clivage du prosencéphale (holoprosencéphalies alobaires, semi-lobaires, lobaires et variants) et du diencephale.

Nous nous attacherons ensuite à décortiquer les étapes de la formation du cortex cérébral. Nous illustrerons les anomalies de la prolifération cellulaire à travers des formes de sévérités variables de microcéphalies primitives par réduction du nombre cellulaire, et à travers les gènes impliqués comme *ASPM*, *RTTN*, *KIF2A*, *CENPE*, *WDR62*, *CPAP*, *STIL* ou *IER3IP1*. Nous verrons des exemples d'anomalies du phénotypage cellulaire aboutissant par exemple à une

mégalencéphalie avec des variants pathogènes dans des gènes tels que *mTOR*, *AKT3* ou *PIK3CA*. Les anomalies de la migration cellulaire radiaire seront quant à elles illustrées par des exemples d'hétérotopies neuronales péri-ventriculaires en lien avec une filaminopathie ou des variants du gène *ARFGEF2*, d'hétérotopies en bande en lien avec des variants de *DCX*, de lissencéphalies de type 1 (liées à des variants de *LIS1*, *DCX*) se distinguant des lissencéphalies au cortex moins épaissi avec persistance de quelques sillons liées aux gènes *ARX* et *RELN* et des lissencéphalies de type 2 en lien avec une migration aberrante liée aux dystroglycanopathies et à des variants de gènes tels que *POMT1*, *POMT2* et *FKRP*. Nous aborderons aussi l'importance des gradients cellulaires entre les couches superficielles et profondes du cortex cérébral, dont les variations peuvent aboutir à des polymicrogyries, pour certaines d'origine génétique.

Nous cheminerons donc au fil de la chronologie de la formation du système nerveux central et à travers différentes échelles d'analyse afin d'expliquer les malformations du système nerveux central humain d'origine génétique.