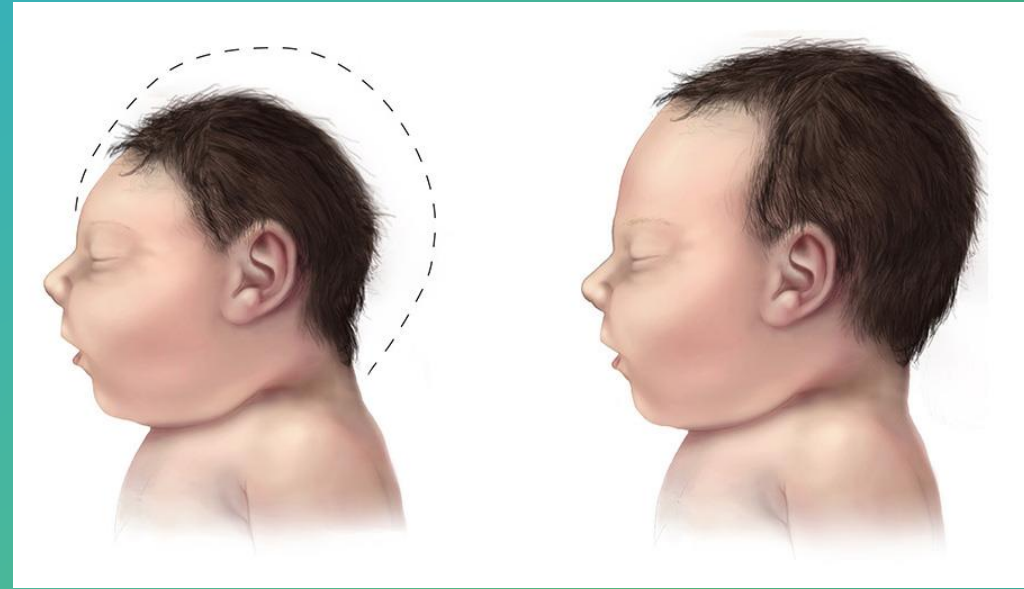


Microcéphalie

Et après la naissance ?



Hélène WARNIER

Service de néonatalogie – CHR Citadelle

Plan

- Définition – Courbes de croissance
- Terminologie et principales étiologies
- Pronostic
- Bilan post-natal à réaliser en pratique

Définition néonatale

- PC < - 2DS ($\approx$ P3) : microcéphalie
- PC < - 3 DS : microcéphalie sévère

*American Academy of Neurology and Practice
Committee of the Child Neurologic Society, 2009*

- Attention :
 - Qualité de la mesure (front-occiput, avec mètre ruban, 2x, >24h de vie)
 - Choix des courbes
 - Fenton
 - Intergrowth 21
 - OMS (=carnet ONE)

Non consensuelle



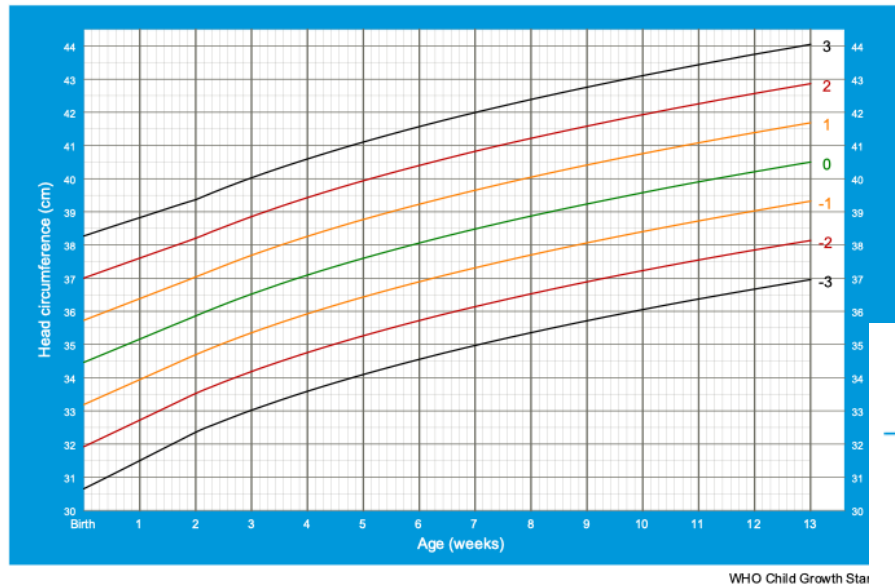
Courbes utilisées

- **Intergrowth-21 (2014) et OMS (2006)**
 - PRESCRIPTIVES - « comment DEVRAIT être la croissance »
 - Internationales
 - Intergrowth : détail par AG - recommandé pour mesure ponctuelle à la naissance
 - OMS : pas de détail par AG - suivi longitudinal jusqu'à 5 ans
- **Fenton (nouvelles courbes 2025)**
 - DESCRIPTIVES
 - Recommandé pour croissance post natale des nouveaux nés prématurés
- Discordances entre Fenton et Intergrowth-21
 - Sur diagnostic de PAG avec IG 21 (y compris PC)



Head circumference-for-age BOYS

Birth to 13 weeks (z-scores)



Head circumference-for-age BOYS

Birth to 13 weeks (z-scores)



Week	L	M	S	SD	Z-scores (head circumference in cm)						
					-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median	1 SD	2 SD	3 SD
0	1	34.4618	0.03686	1.2703	30.7	31.9	33.2	34.5	35.7	37.0	38.3
1	1	35.1634	0.03472	1.2209	31.5	32.7	33.9	35.2	36.4	37.6	38.8
2	1	35.8649	0.03258	1.1685	32.4	33.5	34.7	35.9	37.0	38.2	39.4
3	1	36.5216	0.03197	1.1676	33.0	34.2	35.4	36.5	37.7	38.9	40.0
4	1	37.0926	0.03148	1.1677	33.6	34.8	35.9	37.1	38.3	39.4	40.6
5	1	37.6010	0.03107	1.1683	34.1	35.3	36.4	37.6	38.8	39.9	41.1
6	1	38.0609	0.03072	1.1692	34.6	35.7	36.9	38.1	39.2	40.4	41.6
7	1	38.4824	0.03041	1.1703	35.0	36.1	37.3	38.5	39.7	40.8	42.0
8	1	38.8724	0.03014	1.1716	35.4	36.5	37.7	38.9	40.0	41.2	42.4
9	1	39.2368	0.02990	1.1732	35.7	36.9	38.1	39.2	40.4	41.6	42.8
10	1	39.5797	0.02969	1.1751	36.1	37.2	38.4	39.6	40.8	41.9	43.1
11	1	39.9033	0.02950	1.1772	36.4	37.5	38.7	39.9	41.1	42.3	43.4
12	1	40.2096	0.02933	1.1794	36.7	37.9	39.0	40.2	41.4	42.6	43.7
13	1	40.5008	0.02918	1.1818	37.0	38.1	39.3	40.5	41.7	42.9	44.0

WHO Child Growth Standards

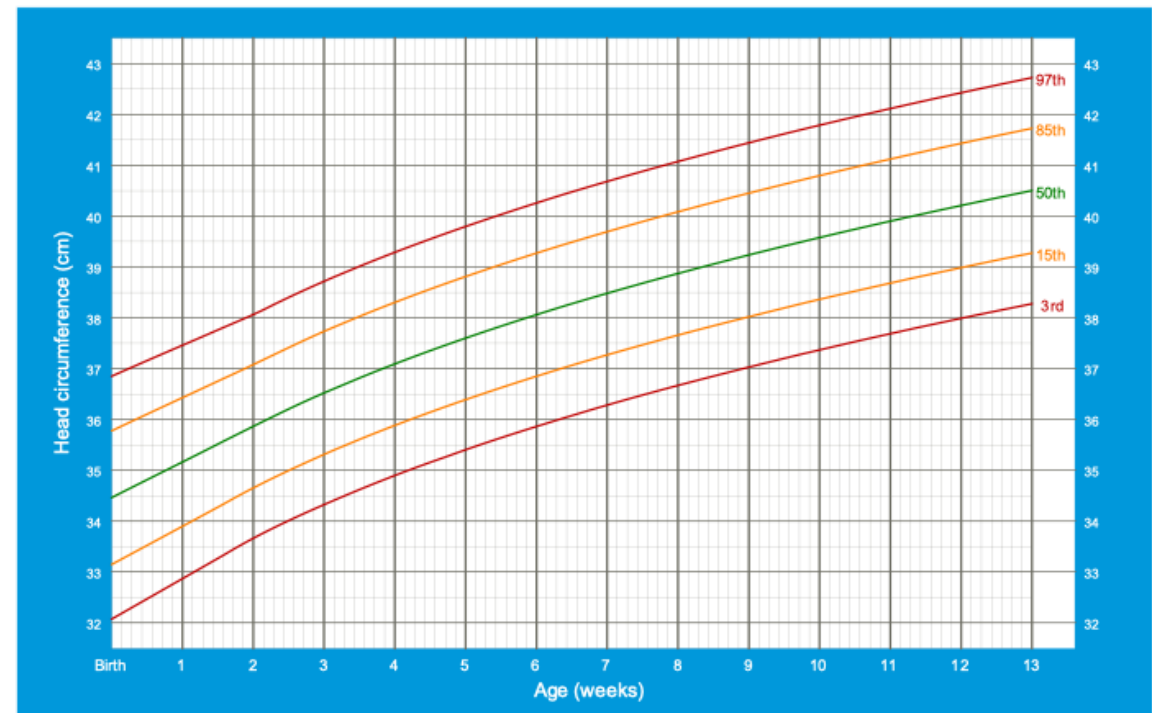
Différents référentiels néonatals...

OMS

Garçon à la naissance
PC de 32cm = -2DS = P3

Head circumference-for-age BOYS

Birth to 13 weeks (percentiles)



Différents référentiels néonataux...

Intergrowth 21 Post natal – Tableaux de percentiles et Z Score

The International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants

 Head Circumference (boys) 		Centiles						
Postmenstrual age (exact weeks)		3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
27		21.52	21.92	22.56	24.78	27.00	27.63	28.04
28		22.90	23.28	23.86	26.90	27.95	28.53	28.91
29		24.17	24.52	25.06	26.95	28.85	29.39	29.74
30		25.33	25.66	26.16	27.93	29.70	30.21	30.53
31		26.40	26.71	27.18	28.85	30.51	30.99	31.30
32		27.39	27.68	28.13	29.71	31.29	31.74	32.03
33		28.30	28.58	29.01	30.51	32.02	32.45	32.73
34		29.15	29.41	29.83	31.27	32.72	33.13	33.40
35		29.94	30.19	30.59	31.99	33.39	33.78	34.04
36		30.67	30.92	31.31	32.67	34.02	34.41	34.66
37		31.36	31.60	31.98	33.30	34.63	35.01	35.25
38		32.00	32.24	32.61	33.91	35.21	35.58	35.82
39		32.61	32.84	33.21	34.49	35.78	36.13	36.36
40		33.17	33.41	33.77	35.03	36.30	36.66	36.89
41		33.71	33.94	34.30	35.55	36.81	37.16	37.39
42		34.21	34.44	34.80	36.05	37.30	37.65	37.88
43		34.69	34.92	35.27	36.52	37.76	38.12	38.35
44		35.14	35.37	35.72	36.97	38.22	38.57	38.80
45		35.56	35.79	36.15	37.40	38.65	39.01	39.23
46		35.97	36.20	36.55	37.81	39.07	39.42	39.65
47		36.35	36.58	36.94	38.20	39.47	39.83	40.06
48		36.71	36.95	37.31	38.58	39.85	40.22	40.45
49		37.06	37.30	37.66	38.94	40.23	40.59	40.83
50		37.39	37.63	38.00	39.29	40.59	40.95	41.19
51		37.71	37.95	38.32	39.63	40.93	41.31	41.55
52		38.01	38.25	38.63	39.95	41.27	41.64	41.89
53		38.29	38.54	38.92	40.26	41.59	41.97	42.22
54		38.57	38.82	39.20	40.55	41.90	42.29	42.54
55		38.83	39.08	39.47	40.84	42.21	42.60	42.85
56		39.09	39.34	39.73	41.12	42.50	42.90	43.15
57		39.33	39.58	39.98	41.38	42.78	43.18	43.44
58		39.56	39.82	40.22	41.64	43.06	43.46	43.72
59		39.78	40.05	40.46	41.89	43.33	43.74	44.00
60		40.00	40.26	40.68	42.13	43.58	44.00	44.27
61		40.20	40.47	40.89	42.36	43.84	44.25	44.52
62		40.40	40.68	41.10	42.59	44.08	44.50	44.78
63		40.59	40.87	41.30	42.81	44.32	44.74	45.02
64		40.78	41.06	41.49	43.02	44.54	44.98	45.26

38 SA – Garçon :
P3 = 32 cm
-2SD = 31.88 cm

40 SA – Garçon :
P3 = 33.17 cm
-2SD = 33.06 cm

The International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants

 Head Circumference (boys) 		z-scores						
Postmenstrual age (exact weeks)		-3	-2	-1	0	1	2	3
27		19.57	21.31	23.04	24.78	26.51	28.24	29.98
28		21.11	22.71	24.31	25.90	27.50	29.10	30.69
29		22.51	23.99	25.47	26.95	28.43	29.91	31.40
30		23.78	25.16	26.55	27.93	29.32	30.70	32.08
31		24.94	26.24	27.55	28.85	30.15	31.45	32.75
32		26.00	27.24	28.47	29.71	30.94	32.17	33.41
33		26.98	28.16	29.34	30.51	31.69	32.87	34.05
34		27.88	29.01	30.14	31.27	32.40	33.53	34.66
35		28.72	29.81	30.90	31.99	33.08	34.17	35.26
36		29.49	30.55	31.61	32.67	33.72	34.78	35.84
37		30.20	31.24	32.27	33.30	34.34	35.37	36.41
38		30.87	31.88	32.90	33.91	34.93	35.94	36.95
39		31.49	32.49	33.49	34.49	35.48	36.48	37.48
40		32.07	33.06	34.04	35.03	36.02	37.01	38.00
41		32.61	33.59	34.57	35.55	36.53	37.51	38.49
42		33.12	34.09	35.07	36.05	37.02	38.00	38.97
43		33.60	34.57	35.54	36.52	37.49	38.47	39.44
44		34.05	35.02	35.99	36.97	37.94	38.92	39.89
45		34.47	35.45	36.42	37.40	38.38	39.35	40.33
46		34.87	35.85	36.83	37.81	38.79	39.77	40.75
47		35.24	36.23	37.22	38.20	39.19	40.18	41.16
48		35.60	36.59	37.59	38.58	39.58	40.57	41.56
49		35.94	36.94	37.94	38.94	39.95	40.95	41.95
50		36.26	37.27	38.28	39.29	40.30	41.31	42.32
51		36.56	37.58	38.60	39.63	40.65	41.67	42.69
52		36.85	37.88	38.92	39.95	40.98	42.01	43.04
53		37.13	38.17	39.21	40.26	41.30	42.34	43.39
54		37.39	38.44	39.50	40.55	41.61	42.66	43.72
55		37.64	38.71	39.77	40.84	41.91	42.98	44.04
56		37.88	38.96	40.04	41.12	42.20	43.28	44.36
57		38.10	39.20	40.29	41.38	42.48	43.57	44.67
58		38.32	39.43	40.53	41.64	42.75	43.86	44.96
59		38.53	39.65	40.77	41.89	43.01	44.13	45.25
60		38.73	39.86	41.00	42.13	43.27	44.40	45.54
61		38.92	40.07	41.22	42.36	43.51	44.66	45.81
62		39.10	40.26	41.43	42.59	43.75	44.92	46.08
63		39.28	40.45	41.63	42.81	43.99	45.16	46.34
64		39.44	40.64	41.83	43.02	44.21	45.40	46.59

Normes foétales et néonatales du même référentiel...

International Fetal Growth Standards



Head Circumference (mm)



A 37 SA, PC à – 2DS :

- Garçon: 31.24 cm
- Fille : 30.44 cm
- Foetus : 30.17 cm

The International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants



Head Circumference (boys)



Postmenstrual age (exact weeks)	z-scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
27	19.57	21.31	23.04	24.78	26.51	28.24	29.98
28	21.11	22.71	24.31	25.90	27.50	29.10	30.69
29	22.51	23.99	25.47	26.95	28.43	29.91	31.40
30	23.78	25.16	26.55	27.93	29.32	30.70	32.08
31	24.94	26.24	27.55	28.85	30.15	31.45	32.75
32	26.00	27.24	28.47	29.71	30.94	32.17	33.41
33	26.98	28.16	29.34	30.51	31.69	32.87	34.05
34	27.88	29.01	30.14	31.27	32.40	33.53	34.66
35	28.72	29.81	30.90	31.99	33.08	34.17	35.26
36	29.49	30.55	31.61	32.67	33.72	34.78	35.84
37	30.20	31.24	32.27	33.30	34.34	35.37	36.41
38	30.87	31.88	32.90	33.91	34.93	35.94	36.95
39	31.49	32.49	33.49	34.49	35.48	36.48	37.48
40	32.07	33.06	34.04	35.03	36.02	37.01	38.00
41	32.61	33.59	34.57	35.55	36.53	37.51	38.49
42	33.12	34.09	35.07	36.05	37.02	38.00	38.97
43	33.60	34.57	35.54	36.52	37.49	38.47	39.44
44	34.05	35.02	35.99	36.97	37.94	38.92	39.89
45	34.47	35.45	36.42	37.40	38.38	39.35	40.33
46	34.87	35.85	36.83	37.81	38.79	39.77	40.75
47	35.24	36.23	37.22	38.20	39.19	40.18	41.16
48	35.60	36.59	37.59	38.58	39.58	40.57	41.56
49	35.94	36.94	37.94	38.94	39.95	40.95	41.95
50	36.26	37.27	38.28	39.29	40.30	41.31	42.32
51	36.56	37.58	38.60	39.63	40.65	41.67	42.69
52	36.85	37.88	38.92	39.95	40.98	42.01	43.04
53	37.13	38.17	39.21	40.26	41.30	42.34	43.39
54	37.39	38.44	39.50	40.55	41.61	42.66	43.72
55	37.64	38.71	39.77	40.84	41.91	42.98	44.04
56	37.88	38.96	40.04	41.12	42.20	43.28	44.36
57	38.10	39.20	40.29	41.38	42.48	43.57	44.67
58	38.32	39.43	40.53	41.64	42.75	43.86	44.96
59	38.53	39.65	40.77	41.89	43.01	44.13	45.25
60	38.73	39.86	41.00	42.13	43.27	44.40	45.54
61	38.92	40.07	41.22	42.36	43.51	44.66	45.81
62	39.10	40.26	41.43	42.59	43.75	44.92	46.08
63	39.28	40.45	41.63	42.81	43.99	45.16	46.34
64	39.44	40.64	41.83	43.02	44.21	45.40	46.59

Gestational age (exact weeks)	z-scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
14	81.1	86.7	92.3	97.9	103.5	109.0	114.6
15	92.6	98.5	104.4	110.4	116.3	122.2	128.2
16	104.1	110.4	116.6	122.9	129.2	135.5	141.7
17	115.7	122.3	128.8	135.4	142.0	148.6	155.2
18	127.2	134.1	141.0	147.9	154.8	161.7	168.6
19	138.7	145.9	153.1	160.3	167.4	174.6	181.8
20	150.2	157.6	165.0	172.5	179.9	187.4	194.8
21	161.5	169.1	176.8	184.5	192.2	199.9	207.6
22	172.6	180.5	188.4	196.3	204.2	212.1	220.0
23	183.5	191.6	199.7	207.8	215.9	224.1	232.2
24	194.2	202.5	210.8	219.1	227.4	235.7	244.0
25	204.6	213.0	221.5	230.0	238.4	246.9	255.4
26	214.6	223.2	231.9	240.5	249.1	257.8	266.4
27	224.3	233.1	241.9	250.6	259.4	268.2	277.0
28	233.5	242.5	251.4	260.4	269.3	278.2	287.2
29	242.3	251.4	260.5	269.6	278.7	287.8	296.9
30	250.6	259.9	269.1	278.4	287.6	296.9	306.1
31	258.4	267.8	277.2	286.6	296.1	305.5	314.9
32	265.5	275.1	284.7	294.4	304.0	313.6	323.2
33	272.0	281.8	291.7	301.5	311.4	321.2	331.1
34	277.8	287.9	298.0	308.1	318.2	328.3	338.4
35	282.8	293.3	303.7	314.1	324.5	334.9	345.3
36	287.1	297.9	308.6	319.4	330.2	340.9	351.7
37	290.5	301.7	312.9	324.1	335.3	346.4	357.6
38	293.0	304.7	316.4	328.1	339.7	351.4	363.1
39	294.6	306.9	319.1	331.4	343.6	355.9	368.1
40	295.2	308.1	321.0	333.9	346.9	359.8	372.7

The International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants



Head Circumference (girls)

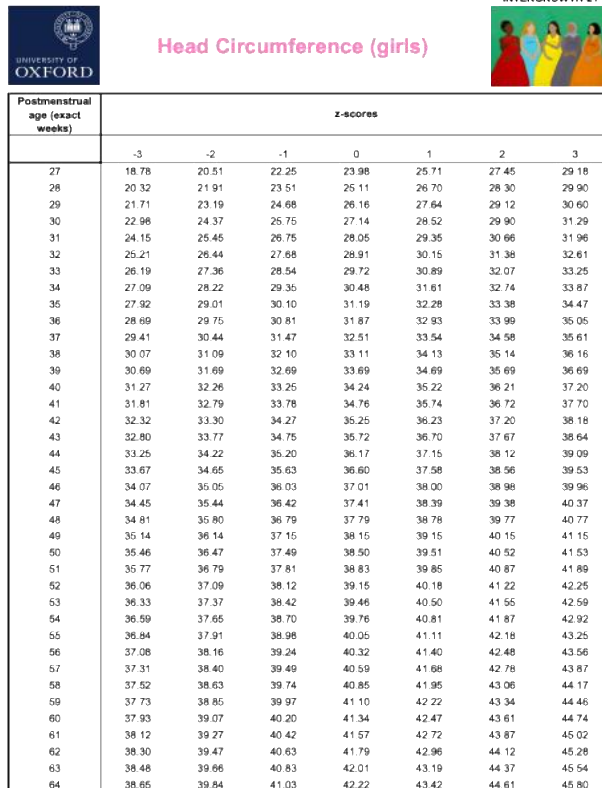


Postmenstrual age (exact weeks)	z-scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
27	18.78	20.51	22.25	23.98	25.71	27.45	29.18
28	20.32	21.91	23.51	25.11	26.70	28.30	29.90
29	21.71	23.19	24.68	26.16	27.64	29.12	30.60
30	22.98	24.37	25.75	27.14	28.52	29.90	31.29
31	24.15	25.45	26.75	28.05	29.35	30.66	31.96
32	25.21	26.44	27.68	28.91	30.15	31.38	32.61
33	26.19	27.36	28.54	29.72	30.89	32.07	33.25
34	27.09	28.22	29.35	30.48	31.61	32.74	33.87
35	27.92	29.01	30.10	31.19	32.28	33.38	34.47
36	28.69	29.75	30.81	31.87	32.93	33.99	35.05
37	29.41	30.44	31.47	32.51	33.54	34.58	35.61
38	30.07	31.09	32.10	33.11	34.13	35.14	36.16
39	30.69	31.69	32.69	33.69	34.69	35.69	36.69
40	31.27	32.26	33.25	34.24	35.22	36.21	37.20
41	31.81	32.79	33.78	34.76	35.74	36.72	37.70
42	32.32	33.30	34.27	35.25	36.23	37.20	38.18
43	32.80	33.77	34.75	35.72	36.70	37.67	38.64
44	33.25	34.22	35.20	36.17	37.15	38.12	39.09
45	33.67	34.65	35.63	36.60	37.58	38.56	39.53
46	34.07	35.05	36.03	37.01	38.00	38.98	39.96
47	34.45	35.44	36.42	37.41	38.39	39.38	40.37
48	34.81	35.80	36.79	37.79	38.78	39.77	40.77
49	35.14	36.14	37.15	38.15	39.15	40.15	41.15
50	35.46	36.47	37.49	38.50	39.51	40.52	41.53
51	35.77	36.79	37.81	38.83	39.85	40.87	41.89
52	36.06	37.09	38.12	39.15	40.18	41.22	42.25
53	36.33	37.37	38.42	39.46	40.50	41.55	42.59
54	36.59	37.65	38.70	39.76	40.81	41.87	42.92
55	36.84	37.91	38.98	40.05	41.11	42.18	43.25
56	37.08	38.16	39.24	40.32	41.40	42.48	43.56
57	37.31	38.40	39.49	40.59	41.68	42.78	43.87
58	37.52	38.63	39.74	40.85	41.95	43.06	44.17
59	37.73	38.85	39.97	41.10	42.22	43.34	44.46
60	37.93	39.07	40.20	41.34	42.47	43.61	44.74
61	38.12	39.27	40.42	41.57	42.72	43.87	45.02
62	38.30	39.47	40.63	41.79	42.96	44.12	45.28
63	38.48	39.66	40.83	42.01	43.19	44.37	45.54
64	38.65	39.84	41.03	42.22	43.42	44.61	45.80

Et pour le préma ?

International Fetal Growth Standards

The International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants



© University of Oxford

Villar et al. Lancet Glob Health 2015;3:e681-91



Head Circumference (mm)



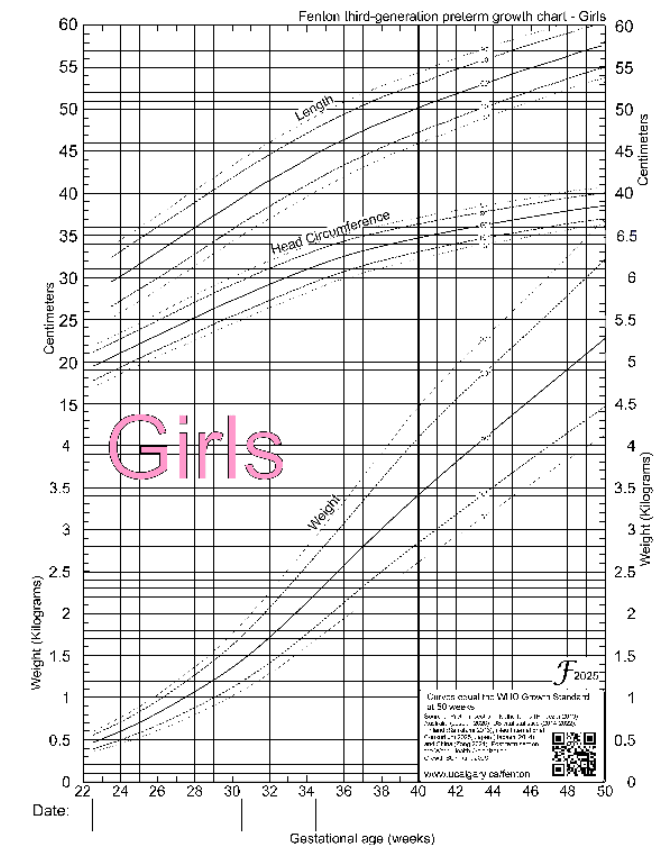
Gestational age (exact weeks)	z-scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
14	81.1	86.7	92.3	97.9	103.5	109.0	114.6
15	92.6	98.5	104.4	110.4	116.3	122.2	128.2
16	104.1	110.4	116.6	122.9	129.2	135.5	141.7
17	115.7	122.3	128.8	135.4	142.0	148.6	155.2
18	127.2	134.1	141.0	147.9	154.8	161.7	168.6
19	138.7	145.9	153.1	160.3	167.4	174.6	181.8
20	150.2	157.6	165.0	172.5	179.9	187.4	194.8
21	161.5	169.1	176.8	184.5	192.2	199.9	207.6
22	172.6	180.5	188.4	196.3	204.2	212.1	220.0
23	183.5	191.6	199.7	207.8	215.9	224.1	232.2
24	194.2	202.5	210.8	219.1	227.4	235.7	244.0
25	204.6	213.0	221.5	230.0	238.4	246.9	255.4
26	214.6	223.2	231.9	240.5	249.1	257.8	266.4
27	224.3	233.1	241.9	250.6	259.4	268.2	277.0
28	233.5	242.5	251.4	260.4	269.3	278.2	287.2
29	242.3	251.4	260.5	269.6	278.7	287.8	296.9
30	250.6	259.9	269.1	278.4	287.6	296.9	306.1
31	258.4	267.8	277.2	286.6	296.1	305.5	314.9
32	265.5	275.1	284.7	294.4	304.0	313.6	323.2
33	272.0	281.8	291.7	301.5	311.4	321.2	331.1
34	277.8	287.9	298.0	308.1	318.2	328.3	338.4
35	282.8	293.3	303.7	314.1	324.5	334.9	345.3
36	287.1	297.9	308.6	319.4	330.2	340.9	351.7
37	290.5	301.7	312.9	324.1	335.3	346.4	357.6
38	293.0	304.7	316.4	328.1	339.7	351.4	363.1
39	294.6	306.9	319.1	331.4	343.6	355.9	368.1
40	295.2	308.1	321.0	333.9	346.9	359.8	372.7

© University of Oxford

Papageorgiou et al. Lancet 2014;384:869-79

A 32 SA, PC à – 2DS :

- Fœtus 27.15 cm
- Fille (Fenton 25) 26.2cm
- Fille (IG-21) 26.44 cm



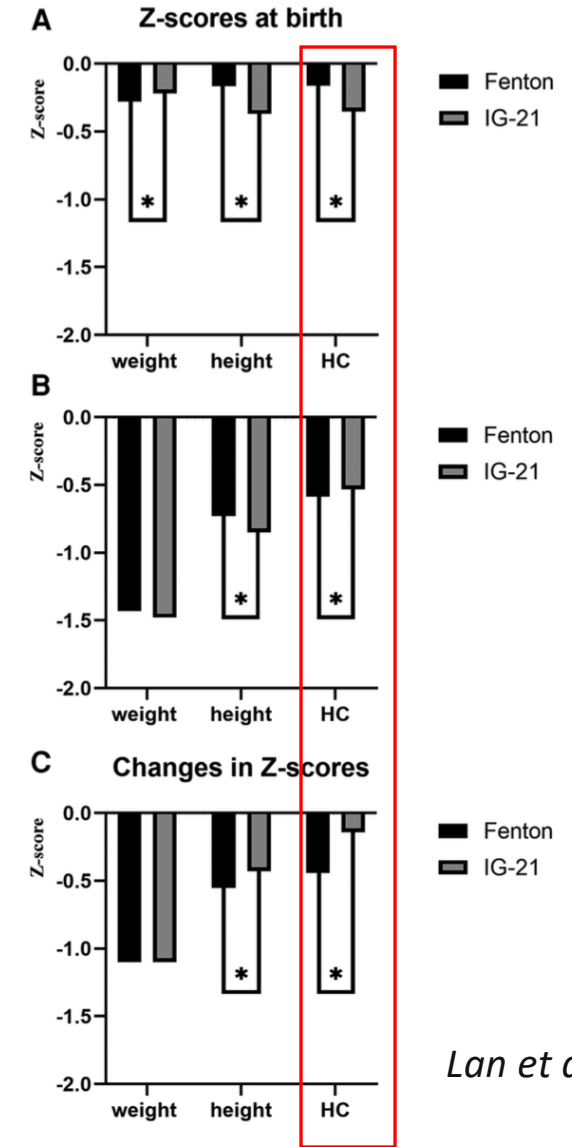
Divergences entre courbes

- Nouveau-nés prématurés :
 - A la naissance + de SGA selon IG-21 que selon Fenton (y compris + de petits PC)
 - Retard de croissance extra-utérin (y compris PC) + fréquent selon Fenton
 - Impact clinique ?
 - Dans cette étude : profil morbidité mieux corrélé à la définition RCEU selon Fenton que selon IG-21
 - Variable selon cohortes et pays

Naissance :
Z score + bas selon IG21

Sortie :
Z score + bas selon Fenton

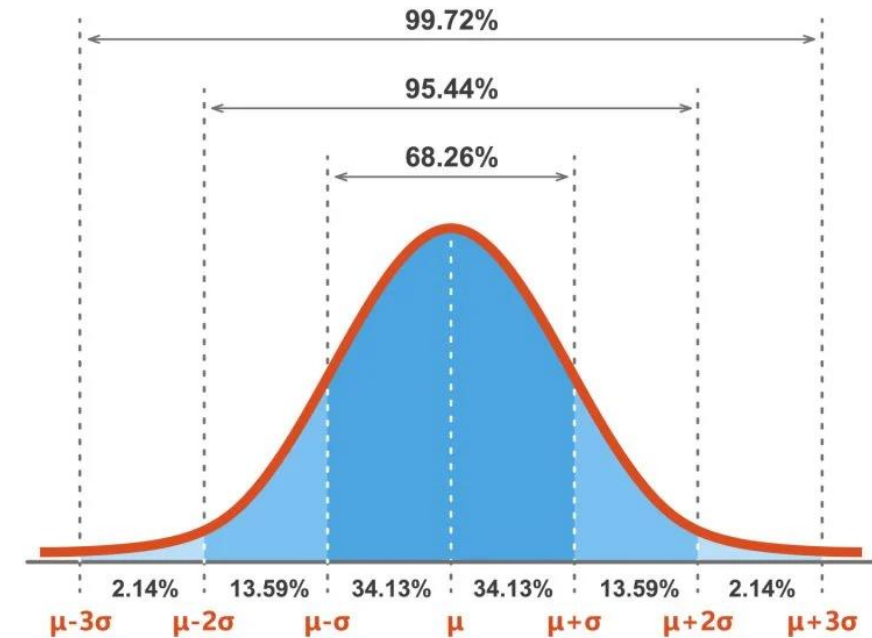
Variations de Z score durant séjour
+ marquée selon Fenton



Lan et al 2023

Incidence

- **2% population (<-2DS)**
 - Correspond à distribution normale
 - 0.15% de microcéphalie sévère (<-3DS)
- Pas toujours pathologique
 - Etude retrouvant 1.9% de PC <-2DS chez étudiants avec QI similaire au groupe PC normal
 - Autre étude retrouvant 0.6% de PC <-3DS chez adolescents avec intelligence normale



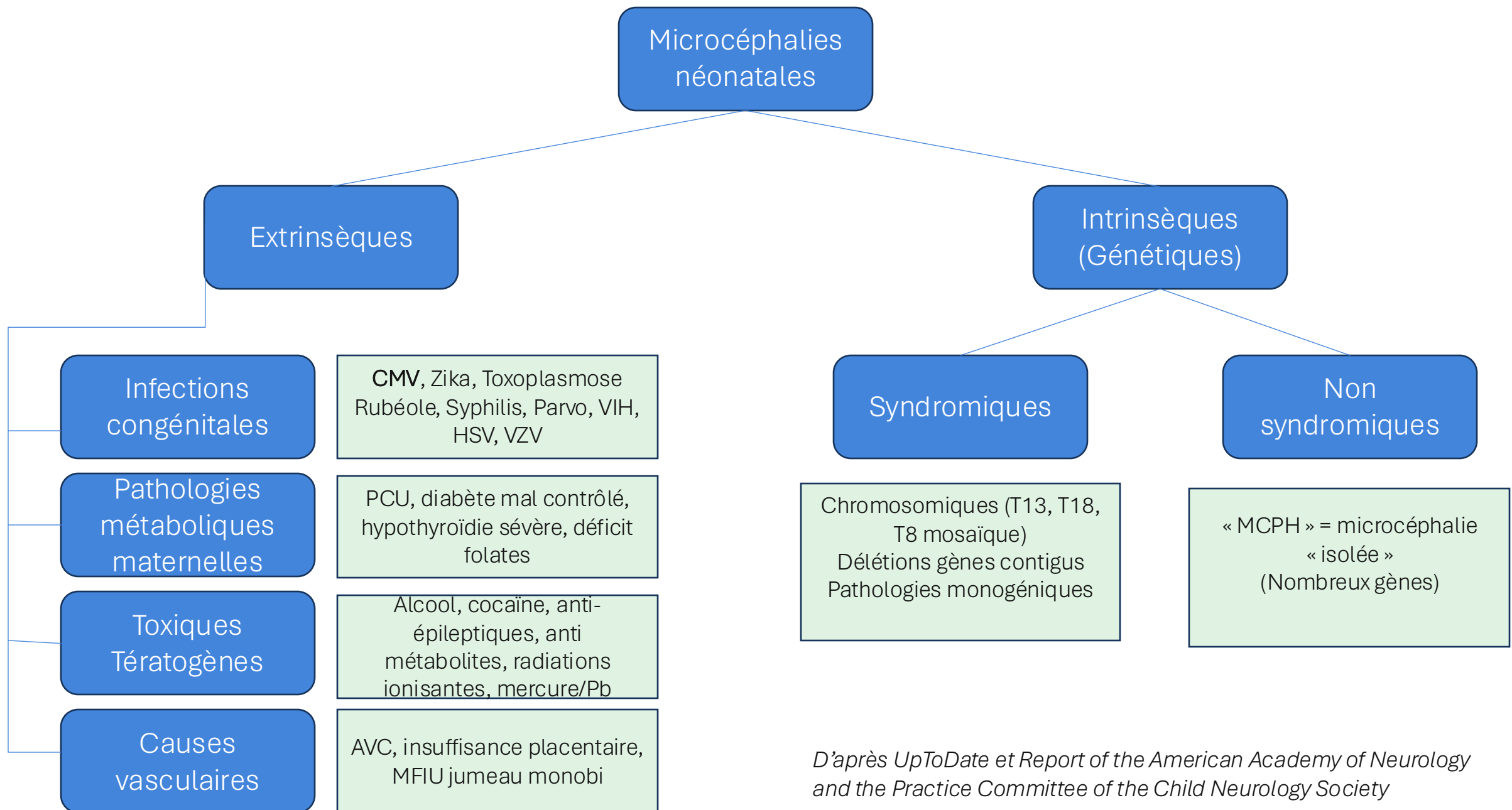
*Report of the American Academy of
Neurology and the Practice Committee
of the Child Neurology Society*

Terminologie

- Microcéphalie = signe clinique
 - Ensemble hétérogène de situations cliniques
- Plusieurs classifications possibles :

! Confusion de termes

Age apparition	Microcéphalie congénitale / Primaire / Néonatale
	Microcéphalie acquise / Secondaire/ Post natale
Etiologie	Microcéphalie primaire / Cause intrinsèque
	Microcéphalie secondaire/ Cause extrinsèque
Caractère symétrique	Symétrique : PC proportionnel à la taille et au poids
	Asymétrique : PC relativement plus petit que la taille et le poids
Association à autres anomalies	Microcéphalie syndromique
	Microcéphalie isolée / « MCPH » = Microcéphalie primaire héréditaire (« microcephalia vera, microcéphalie vraie »)



D'après UpToDate et Report of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society

Causes infectieuses

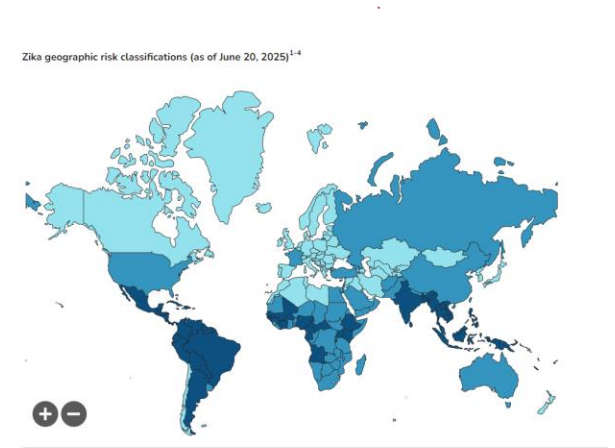
- **CMV congénital**
 - Revue sérologies maternelles + échographies anténatales
 - Bilan néonatal :
 - PCR CMV urinaire ou salivaire dans les 21 jours (sang/LCR : dans les 3 jours)
 - (Rétrospectif : sur sang séché test de Guthrie - diminution sensibilité/spécificité)
 - Prise en charge
 - ETF + IRM : recherche de lésions spécifiques cérébrales
 - Bilan auditif et visuel
 - Traitement par Valganciclovir
 - Suivi neuro développemental prolongé
 - Pronostic
 - 36-90% de séquelles chez le Nné symptomatique (CP, sensorielles, cognitives, épilepsie)



Causes infectieuses

- **Zika**

- Risque si séjour en zone endémique jusqu'à 6 semaines avant conception (F) et 6 mois avant conception (H)
 - Infection adulte asymptomatique ou paucisymptomatique (état grippal, rash)
- Présentation néonatale
 - Microcéphalie
 - Dismorphies, arthrogrypose
 - Hypertonie, spasticité, hyper réflexie, irritabilité, convulsions
 - Déficit auditif, atteinte ophtalmologique
 - Imagerie : calcifications, atrophie cérébrale, ventriculomégalie, anomalies cervelet et TC, anomalies de gyration
 - PCR et sérologies à faire chez la mère/au cordon/chez l'enfant



Causes toxiques

- Alcool = 1^{ère} cause de microcéphalie non génétique dans pays développés
 - Syndrome d'alcoolisation foetale (SAF)
 - Dysmorphies, retard de croissance, troubles cognitifs et comportementaux
- Cocaïne
- Radiations ionisantes
 - Radiothérapie – période clé 8-15 SA
- Médicaments tératogènes notamment limitant synthèse des folates
 - Acide rétinoïque, anti-épileptiques, methotrexate,...



NZCYCN Microcephaly Guidelines, 2021

*American Academy of Neurology and Practice
Committee of the Child Neurologic Society, 2009*

Causes génétiques

- **MCPH** – Microcéphalies primaires héréditaires

- Microcéphalie congénitale « **isolée** »/**non syndromique**, morphologie cérébrale globalement normale, PC <- 2DS et autres paramètres croissance préservés
- Transmission AR le + souvent
- Nombreux gènes impliqués (>30)
- Examen neuro normal – Déficit cognitif de degré variable

Asif et al 2023

Microcéphalies **syndromiques**

- Anomalies chromosomiques, délétions larges, maladies monogéniques
- Mode de transmission variable
- Peuvent être associées à des anomalies de développement cérébral
- Présentation clinique et pronostic variables

Microcéphalie associée au PAG/RCIU

- PAG (+/-RCIU) avec petit PC = symétrique (SYM)
- Moins bon catch-up décrit que les ASYM (= avec PC conservé)
 - Y compris pour le PC
 - Manque de rattrapage staturo-pondéral = facteur de risque d'atteinte ND
 - Petit PC persistant à 2-6 ans = facteur de risque d'atteinte ND
- Semble également vrai pour les PAG à terme

Table 4: Weight, height, and head circumference at 9 months of age of SYM and aSYM

SGA infants

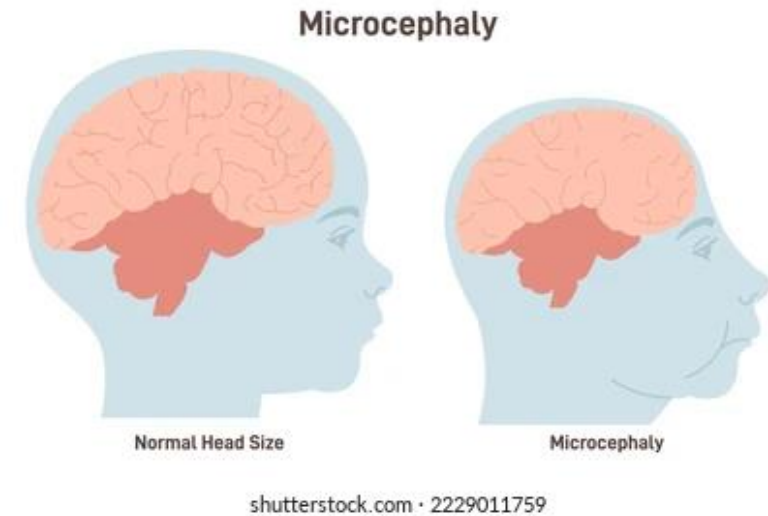
	Study Population (n=136)	SYM SGA (n=56)	aSYM SGA (n=80)	P- value
Weight (kg)	8±0.9	7.9 ±0.9	8.1±0.9	.25
Weight z-score ≤ -2 SD (n - %)	17 (12.5%)	11 (19.7%)	6 (7.5%)	.035*
Height (cm)	69.4±2.9	69.2 ± 3.2	69.5±2.6	.56
Height z-score ≤ -2 SD (n - %)	19 (13.9%)	11 (19.7%)	8 (10.1%)	.11
HC (cm)	44.4±1.6	43.7±1.2	44.9±1.6	.0001*
HC z-score ≤ -2 SD (n - %)	8 (5.9%)	6 (10.7%)	2 (2.5%)	.03*

Values represent the mean±SD or N (%), as indicated. *p<.05

SYM: symmetric; aSYM: asymmetric; SGA: small for gestational age; SD: standard deviations; HC: Head circumference.

Pronostic

- Microcéphalie < microencéphalie
 - Anomalies croissance et différenciation cérébrale
- Microcéphalie associée à incidence accrue de :
 - Troubles cognitifs
 - Epilepsie
 - Paralysie cérébrale
 - Troubles sensoriels
- Pronostic selon étiologie sous-jacente si identifiée



Epilepsie

- Prévalence 35-40% parmi les patients avec microcéphalie
- Syndromes caractérisés par association épilepsie/MC (ex : Syndrome Rett)
- Epilepsie + souvent réfractaire en cas de MC
- Anomalies EEG infra cliniques
- EEG non systématiquement recommandé – éducation parentale à considérer (grade C)

Table III: Characteristics of patients with primary versus secondary microcephaly

<i>Variables</i>	<i>Primary</i>	<i>Secondary</i>	<i>p</i>
Patients <i>n</i> (%)	42 (63.6)	24 (36.4)	–
Age, mean (SEM)	8.6 (0.8)	10.2 (0.9)	0.2
Males:females (sex ratio, males/males + females)	20/42 (0.47)	13/24 (0.54)	0.6
Weight, mean (SEM) ^a	–1.9 (0.3)	–2.7 (0.3)	0.005 ^d
Height, mean (SEM) ^a	–1.9 (0.3)	–3.3 (0.5)	0.01 ^d
Head circumference, mean (SEM) ^a	–3.9 (0.24)	–3.7 (0.2)	0.5
IQ, mean (SEM)	36.2 (3.7)	24.8 (3.5)	0.04 ^d
Patients with LD, <i>n</i> (%)	38 (90.5)	24 (100)	<i>ns</i>
Patients with profound LD, <i>n</i> (%)	17 (40.5)	12 (50)	0.67
Patients with non-affected twin, <i>n</i> (%)	1 (2.4)	2 (8.3)	<i>ns</i>
Patients with positive family history, <i>n</i> (%)	8 (19)	1 (4.2)	0.1
Patients with epilepsy, <i>n</i> (%)	15 (35.7)	12 (50)	0.2
Patient with LD but without epilepsy	22 (52.4)	12 (50)	<i>ns</i>
GTCS, <i>n</i> (%)	10 (66.7)	7 (58.3)	<i>ns</i>
Females with epilepsy, <i>n</i> (%)	6 (40)	4 (33.3)	<i>ns</i>
Males with epilepsy, <i>n</i> (%)	9 (60)	8 (66.7)	<i>ns</i>
Patients with refractory seizures, <i>n</i> (%) ^b	3 (20)	2 (16.7)	<i>ns</i>
Patients with partially controlled seizures, <i>n</i> (%) ^b	8 (53.3)	5 (41.7)	0.4
Patients with successful antiepileptic therapy, <i>n</i> (%) ^b	5 (33.3)	4 (33.3)	<i>ns</i>
Patients with MRI/CT abnormalities, <i>n</i> (%) ^c	14/26 (33.3)	10/15 (66.6)	0.2

Troubles cognitifs

- Probabilité de retard mental corrélée à :
 - Cause génétique sous-jacente
 - Anomalies cérébrales morphologiques identifiées
 - Importance de la microcéphalie
- Recommandation (grade A) :
Suivi développemental attentif et suivi parcours scolaire. Bilans et prises en charge si nécessaire.

*Report of the American Academy of Neurology
and the Practice Committee of the Child
Neurology Society*

TABLE I
Mental outcome according to head size

Head circumference group	Total N	Outcome				
		Retarded (IQ < 70) %	Borderline (IQ 71-80) %	IQ 81-100 %	IQ > 100 %	IQ not known %
Normal	28,665	2·6	7·4	40·9	36·4	12·6
- 2 SD	114	10·5	28·1	43·0	14·0	4·4
- 3 SD	41	51·2	17·1	29·3	0	2·4

Dolk, 1991

Paralysie cérébrale

Table 3. Associated Diagnoses among Children With Normocephaly or Microcephaly

	Normocephalic (n = 1159) (%)	Microcephalic (n = 215) (%)	Significance
Mental retardation	13.6	38.1	$P < .001$
Language delay	57.5	33.0	$P < .001$
PDD	2.8	2.8	NS
Cerebral palsy	8.6	21.4	$P < .001$
Growth retardation	3.6	23.7	$P < .001$
Epilepsy	11.8	28.3	$P < .001$
Metabolic disorder	0.5	2.3	$P < .05$
Genetic syndrome	8.2	9.3	NS
CNS malformation	2.8	2.3	NS
Strabismus	8.4	22.3	$P < .001$

PDD = pervasive developmental disorder; NS = no statistical significance; CNS = central nervous system.

- PC >2x + fréquente en cas de microcéphalie

Waternberg et al, 2002

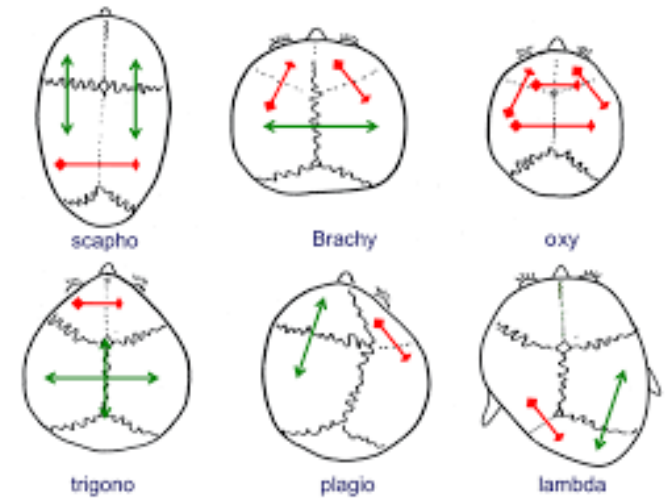
Troubles sensoriels

- Nombreux syndromes associant microcéphalie et troubles auditifs ou visuels.
- Recommandation (grade C) : Dépistage systématique des déficits auditifs et visuels.

*Report of the American Academy of Neurology
and the Practice Committee of the Child
Neurology Society*

Bilan

- Examen clinique attentif
 - Contrôle PC – recherche déformation crânienne – palpation sutures
 - Paramètres anthropométriques complets
 - Recherche dysmorphies ou anomalies extra-crâniennes
 - (PC parents)
- Exclure cause extrinsèque
 - Revue dossier maternel – sérologies, voyages, toxiques
 - Recherche systématique CMV urinaire



Bilan

- Imagerie

- US transfontanellaire

- Facile d'accès
 - Recherche calcifications, anomalies corps calleux, anomalies fosse postérieure,...

- IRM cérébrale

- **Examen de choix**
 - < 3 mois possible sans AG
 - Anomalies retrouvées dans 40-80% des cas selon séries
 - Lissencéphalies, microgyrie, pachygyrie, agénésie corps calleux,...
 - Anomalies plus fréquentes si microcéphalie sévère (<-3DS)
 - Corrélation entre imagerie anormale et fréquence déficit cognitif
 - Peut orienter le bilan génétique selon morphologie



Pandey et al. 2004

Custer et al. 2000

Bilan

- Génétique
 - Très hétérogène
 - >900 syndromes génétiques incluant microcéphalie
 - Consultation avec équipe spécialisée
 - Selon orientation initiale clinique + imagerie, envisager :
 - Caryotype
 - CGH Array
 - Panels spécifiques
 - Exome



Genetic disorder	Clinical characteristics	Recommended investigation
Detectable by Molecular Karyotype		
Aneuploidies	Trisomy 21 Trisomy 18 (Edwards syndrome) Trisomy 13 (Patau syndrome)	Chromosomal microarray
Microdeletion syndromes	4p deletion (Wolf-Hirschhorn) 5p deletion (Cri-du-chat) 1q21.1 microdeletion	Chromosomal microarray
Not detectable by Molecular Karyotype		
(primary microcephalies)		
Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH)	Isolated congenital microcephaly Mild to moderate intellectual disability Structurally normal brain	Specific gene testing > 18 genetic causes identified

(syndromic microcephalies)

Cornelia de Lange syndrome	Generalized hirsutism, arched eyebrows, synophrys, long eyelashes, small upturned nose, small and widely spaced teeth Limb abnormalities Proportionate microcephaly Autistic behavior and I.D.	Targeted gene testing for NIPBL, SMC1A, HDAC8, RAD21 and SMC3 gene
Seckel syndrome spectrum disorders	“Microcephalic primordial dwarfism” Congenital microcephaly IUGR and low birth weight Short stature Cognitive impairment Craniosynostosis	Specific gene testing Forms a spectrum with MCPH Genes include: <i>ATR</i> , <i>NIN</i> and <i>ATRIP</i>
Autosomal dominant microcephaly	Isolated congenital microcephaly Notable family history Chorio-retinopathy Lymphoedema Mild intellectual disability	Specific gene testing - <i>KIF11</i>

PC < -2DS (P3)

Exclure cause 2°

Microcéphalie
primaire
confirmée

Symétrique ?
Isolée ?
« Modérée » ?
(PC > -3DS)

Contrôle PC
Recherche déformation

Palpation
→ US sutures ± Avis neurochir

PCR CMV urinaire - Sérologies

Anamnèse – (Urines/méco toxico)

(Bilan selon orientation)

Erreur de mesure

Crâniosténose

Cause infectieuse

Cause toxique

(Cause métabolique)

Variante
normale ?

- PC parents
- Suivi PC - Neuro
- US trans fontanellaire
- Considérer IRM et génétique

Génétique

- IRM Cérébrale
- Génétique
- Suivi neuro
- Suivi sensoriel
- (EEG)

MERCI pour votre attention