
3

Physiopathologie, étiologies et impact de la précocité de l'événement causal

Le polyhandicap est un trouble grave du neurodéveloppement, lié à un événement causal qui survient à un stade précoce du développement cérébral, anté-, péri- ou postnatal. Cette classification chronologique a un corrélat sur le plan des grands mécanismes : les causes péri- et postnatales précoces sont par définition, des causes acquises ; alors que les causes anténatales sont soit acquises, soit génétiques.

Les études de séries de patients polyhandicapés retrouvent des proportions assez similaires dans chaque groupe au sein d'une même région en France : 10 à 30 % de causes périnatales de polyhandicap, essentiellement liées, soit à la grande prématurité, soit à une encéphalopathie post-anoxique à terme ; 5 à 20 % de causes postnatales précoces qui sont essentiellement d'origine traumatique (syndrome du bébé secoué, jusqu'à 30 % des causes acquises de polyhandicap), anoxique accidentelle, infectieuse ou inflammatoire (séquelles de méningite bactérienne, d'encéphalite plus rarement), tumorale ou iatrogène (liée à une complication d'un acte médical ou chirurgical, qui représentent 15 % des causes acquises de polyhandicap). Dans les pays émergents, les causes postnatales de polyhandicap sont plus importantes en proportion, en particulier les séquelles d'infection. Dans toutes les séries françaises rétrospectives, aucune cause n'a été retrouvée dans 10 à 20 % des cas. Dans les études les plus récentes, il semble que les causes périnatales de polyhandicap soient en baisse. Cela peut être lié au fait que certains polyhandicaps étaient attribués à des causes périnatales de manière erronée (Juzeau et Pernes, 2010 ; Rousseau et coll., 2015 ; Hamouda et coll., 2022).

Cette classification selon le moment de l'événement délétère, reflète une distinction entre 2 grands mécanismes :

- une perturbation précoce du processus développemental. Dans ce cas, l'événement vient modifier une trajectoire développementale, il est souvent difficile à dater. L'ensemble des causes génétiques appartient à ce groupe, mais aussi les

causes acquises très précoces : embryofœtopathies toxiques, infectieuses, vasculaires précoces responsables de malformations du développement cortical ;

- une lésion clastique sur un cerveau se développant préalablement de manière attendue. Cette situation relève de la paralysie cérébrale au sens strict du terme. Les lésions sont généralement plus faciles à dater et sont toujours acquises.

Sur le plan conceptuel, les causes acquises de polyhandicap sont responsables de lésions sur un cerveau programmé pour se développer normalement. Les mécanismes d'adaptation du cerveau aux lésions peuvent s'apparenter alors à de la plasticité, au sens premier du terme. À l'inverse, les causes génétiques et acquises avec malformations du développement du cortex sont responsables d'une trajectoire développementale différente. Les mécanismes d'adaptation du cerveau font partie du processus développemental. Le terme de plasticité est moins adapté à cette situation.

Le polyhandicap est une réalité médicale et sociale, mais c'est une situation très hétérogène en termes de cause, de phénotype. Cette hétérogénéité est une difficulté importante pour les études d'efficacité des interventions, traitements et prises en soins.

Cette hétérogénéité est à la fois temporelle et spatiale : le moment auquel intervient l'événement délétère est variable ; ainsi que sa localisation et son étendue.

Les causes de perturbation précoce du développement peuvent être déclinées en plusieurs groupes : les anomalies de l'organisation du système nerveux central (fermeture du tube neural, anomalie de la segmentation), qui sont des anomalies de l'embryogenèse ; anomalies de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose ; anomalies de la migration, anomalies de la différenciation neuronale, qui sont des anomalies de l'organisation cellulaire du cortex ; et enfin, la neuro-dégénération.

Les grandes étapes du neurodéveloppement normal

Le neurodéveloppement comprend tous les processus permettant au cerveau d'acquérir les capacités qui sont celles d'un cerveau mature. C'est un processus très contraint par la génétique, très déterminé, mais également hautement dépendant de facteurs non génétiques, en particulier de l'activité électrique qu'il génère et de l'expérience (Cossart et Garel, 2022).

Chez l'Homme, le neurodéveloppement est particulièrement long : il débute avec l'induction neurale, vers le 19^e jour de grossesse, et se termine à la fin de l'adolescence avec la maturation finale des fonctions frontales les plus élaborées. Cet étirement de la durée du développement chez l'Homme est

visible à toutes les étapes. La prolifération neuronale est responsable d'une augmentation de la densité de neurones dans le cortex par rapport aux petits mammifères, et même aux autres primates ; en particulier au niveau des couches II/III qui sont les couches où se situent les neurones pyramidaux qui établissent des réseaux loco-régionaux, trans-corticaux. Ces neurones sont par ailleurs significativement plus grands, plus arborisés augmentant leurs capacités de connexions et d'intégration des signaux (Bonfont et Vanderhaeghen, 2021 ; Libé-Philippot et Vanderhaeghen, 2021).

La migration neuronale est elle aussi plus étalée dans le temps. Elle intéresse deux grandes populations neuronales : les cellules principales, glutamatergiques, ont une migration orthogonale par rapport à la zone germinative, alors que les interneurons, GABAergiques, ont une migration tangentielle (Accogli et coll., 2020). Récemment, il a été montré que chez l'Homme, il existe un courant de migration vers les parties les plus antérieures du cortex préfrontal. Ce courant de neurones est très important chez le nourrisson et persiste dans l'enfance avant de s'éteindre après 10 ans (Sanai et coll., 2011).

La synaptogenèse, qui permet la formation de synapses, et le raffinement synaptique, qui entraîne l'élimination des synapses qui ne sont pas utiles au fonctionnement approprié du cerveau, ont lieu sur une période très prolongée chez l'Homme comparativement aux autres espèces. Le pic de synaptogenèse ainsi que le pic de sélection synaptique ont lieu vers 2 ans. Mais la synaptogenèse et la sélection synaptique se poursuivent jusqu'à la fin de l'adolescence. C'est au cours de cette période que se mettent en place les mécanismes qui permettent l'apprentissage (Bonfont et Vanderhaeghen, 2021).

Les modèles actuels de développement distinguent 2 grandes phases : une phase de construction des représentations internes, qui précède la phase d'intégration du monde extérieur. La phase initiale de construction des représentations internes a lieu très tôt. Par exemple, chez le nouveau-né prématuré de 30 semaines d'aménorrhée (SA), les mouvements spontanés des membres contre la paroi utérine stimulent la voie sensorielle ascendante, qui active le cortex somato-sensoriel. Cette activation est visible sous forme de *patterns* EEG (électroencéphalogramme) spécifiques de cette période : les *delta brushes* (ondes lentes encochées de rythmes rapides). Ces *delta brushes* sont générés de manière topique, c'est-à-dire que les mouvements de la main droite activent le cortex somato-sensoriel gauche, etc. De même, un peu plus tard, les stimulations de la rétine par des flashes lumineux évoquent des *delta brushes* dans la région occipitale correspondante (Khazipov et coll., 2004 ; Colonnese et coll., 2010 ; Chipaux et coll., 2013 ; Khazipov et Milh, 2018). Pour la plupart des chercheurs, ces séquences d'activité permettent de mettre en place l'empreinte du corps, de la rétine, mais aussi des autres organes sensoriels, sur le cortex,

et donc de façonner les représentations internes. Cette construction est dite de type « *bottom-up* » car elle est générée par la périphérie. Puis progressivement, le cerveau génère une activité spontanée qui lui permet d'apprendre de manière statistique, en corrélant/anticipant les informations perçues, avec ses représentations. Cette activité spontanée est dite « *top-down* » (Dehaene-Lambertz et Spelke, 2015 ; Cossart et Garel, 2022).

Chaque étape est sous-tendue par des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau des réseaux corticaux.

De manière générale, on peut supposer que les troubles du neurodéveloppement sont liés à un trouble de la chronologie de ces étapes permettant l'apprentissage ; soit à cause d'anomalies de la structure des réseaux, macroscopiques ou microscopiques, soit à cause d'une anomalie de leur fonctionnement.

Étiologies du polyhandicap

Causes anténatales

Causes anténatales avec malformations du développement cortical

Les malformations du développement du cortex sont extrêmement nombreuses et complexes. La classification la plus utilisée pour les décrire est une classification basée sur le mécanisme présumé du trouble, issue d'études en imagerie et en génomique fonctionnelle (Barkovich et coll., 2012).

- ***Anomalies de la prolifération neuronale***

Elles sont liées au nombre insuffisant ou en excès de neurones lors de la phase précoce du développement cérébral embryonnaire et fœtal.

- ◇ *Microcéphalies génétiques*

Toutes les microcéphalies d'origine génétique ne sont pas associées à un polyhandicap, mais la microcéphalie est fréquente dans le polyhandicap.

La classification des anomalies du développement cortical distingue les microcéphalies : celles avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) et nanisme telles que les syndromes de Seckel et apparentés, appelés également nanismes microcéphaliques ; celles avec un RCIU modeste ou sans RCIU et avec nanismes pouvant se distinguer par un cortex fin, une gyration simplifiée (en particulier au niveau frontal), une dysgénésie corticale, une hydrocéphalie ou une hydranencéphalie, une composante dégénérative.

Plus de 20 gènes ont été décrits dans ces microcéphalies à ce jour, avec tous les modes de transmission possible.

◇ *Mégalencéphalies*

Certaines mégalencéphalies sont associées au polyhandicap, en particulier lorsqu'il existe une malformation corticale associée.

- **Anomalies de la migration**

Elles sont liées à une anomalie du parcours des neurones depuis leur lieu de naissance, autour des ventricules, jusqu'à leur site définitif dans le cortex ou les noyaux gris.

◇ *Anomalies de l'épendyme : hétérotopies périventriculaires*

Les hétérotopies sont des collections macroscopiques de neurones qui peuvent être organisées le plus fréquemment de manière nodulaire ou linéaire. Il ne s'agit pas toujours de malformations responsables de polyhandicap. Les causes génétiques sont multiples : il peut s'agir de défaut de migration intrinsèque aux neurones, mais aussi à des défauts de fonctionnement de la zone germinative (dans les hétérotopies périventriculaires).

◇ *Anomalies de la migration radiale ou non radiale*

Il s'agit de lissencéphalies antérieures, postérieures, globales, de type reeline. Les gènes les plus fréquemment en cause sont *LIS1*, *DCX*, *TUB1A1*, *ARX*, *RELN*, *VLDLR*.

◇ *Anomalies de la migration tardive*

Il s'agit des hétérotopies subcorticales.

◇ *Anomalies de la migration terminale*

Sont documentés dans cette catégorie les syndromes de Walker-Warburg et apparentés (*Muscle-Eye-Brain*) ainsi que les malformations de type Cobblestone.

- **Anomalies post-migrationnelles : polymicrogyries et schizencéphalies**

Ces anomalies ont pour conséquences, au niveau de la localisation définitive de cellules, des troubles de l'organisation et des interconnexions des neurones entre eux et avec les autres cellules constitutives du tissu cérébral : les cellules

gliales de même origine que les neurones et les cellules microgliales provenant de la lignée monocyte-macrophage qui colonisent précocement le tissu cérébral.

Le terme de polymicrogyrie est utilisé pour décrire un aspect anormal du cortex, avec un excès de gyration. Les polymicrogyries sont définies selon leur caractère typique ou atypique, et selon leur étendue et localisation. De nombreux facteurs génétiques sont impliqués dans les polymicrogyries, mais aussi des facteurs acquis, en particulier vasculaires et infectieux précoces. Là encore, toutes les micropolygyries ne sont pas responsables d'un polyhandicap, le spectre clinique qui leur est associé est très étendu.

- ***Dysgénésies corticales en lien avec une erreur innée du métabolisme***

Il s'agit de maladies énergétiques ou peroxysomales liées à un dysfonctionnement métabolique des neurones et des cellules gliales.

- ***Microcéphalies post-migrationnelles (postnatales)***

Il s'agit d'anomalies liées à un trouble tardif de l'organisation des cellules corticales et de leurs interactions après leur mise en place anatomique normale. C'est le cas du PEHO (*Progressive encephalopathy with Edema, Hysarrhythmia and Optic atrophy*) syndrome, du syndrome de Rett et syndrome *Rett-like* associés à des mutations des gènes *FOXG1*, *CDKL5*, etc., du syndrome d'Angelman et apparentés, des hypoplasies ponto-cérébelleuses.

Causes anténatales sans malformation du développement cortical : encéphalopathies développementales avec ou sans épilepsie

Le concept d'encéphalopathie développementale est particulièrement utilisé pour décrire les troubles sévères et précoces du développement sans malformation cérébrale visible, où l'épilepsie est très fréquente. La question de l'impact des crises, ou des anomalies mesurables liées à l'épilepsie (anomalies EEG par exemple), sur la sévérité du handicap, fait l'objet de très nombreuses études (Milh, 2023). Actuellement, il est admis que l'étiologie génétique joue un rôle majeur dans le handicap, et que l'épilepsie est une comorbidité significative, mais non causale (Guerrini et coll., 2023).

Parmi ces encéphalopathies, on peut distinguer les canalopathies, les synaptopathies et les inter-neuronopathies, décrites ci-dessous.

- **Canalopathies**

Il s'agit d'encéphalopathies en lien avec la mutation de gènes codant des protéines de canal voltage dépendant, de canal ionique métabotrope ou de récepteur canal. Parmi ces canalopathies, on peut citer : les mutations sévères de *KCNQ2*, de *KCNT1* ; certaines mutations de *SCN1A*, des gènes codant des sous-unités de récepteurs GABA, du récepteur NMDA (Guerrini et coll., 2023).

- **Synaptopathies**

Il s'agit de mutations de protéines impliquées dans la transmission synaptique. La majeure partie des gènes codant pour les protéines du complexe SNARE (*soluble NSF [N-ethylmaleimide-sensitive factor] attachment protein receptors*) (Guerrini et coll., 2023).

- **Inter-neuronopathies**

Elles s'appliquent aux mutations génétiques responsables d'un dysfonctionnement spécifique des interneurons GABAergiques. Parmi les maladies, on peut citer certaines mutations de *ARX*, qui induisent l'absence d'une certaine sous-population d'interneurones (Ruggieri et coll., 2010).

Mais il faut noter que cette classification est essentiellement basée sur l'étiologie génétique du désordre, et non sur de réelles études physiopathologiques.

Causes anténatales génétiques responsables de lésions acquises sévères

Certaines maladies génétiques sont responsables de fragilité vasculaire (*COL4A1* par exemple), ou de troubles précoces de la réponse inflammatoire, comme les interféronopathies, qui induisent des lésions acquises (Henneke et coll., 2009 ; Plaisier et Ronco, 2009 [update 2016]). Ces maladies peuvent survenir à tout âge de la vie, parfois dès la vie fœtale, pendant la période périnatale ou postnatale et selon leur étendue et leur localisation induire un polyhandicap.

Causes anténatales acquises

- **Vasculaires**

Il s'agit des hydranencéphalies et des accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques, qui impliquent souvent de vastes régions cérébrales dans le polyhandicap, et qui sont le plus souvent bilatérales.

- **Infectieuses**

- ◇ *Embryofœtopathies à cytomégalovirus (CMV)*

Depuis que la vaccination contre la rubéole est largement déployée en France, le CMV est la cause la plus fréquente de handicap d'origine infectieuse intra-utérine. Parmi les nouveau-nés, 0,2 à 2,5 % ont été infectés par le CMV *in utero*, mais ce chiffre est difficile à préciser car il existe beaucoup de formes asymptomatiques à la naissance, soit parce que sans conséquence, soit parce que les conséquences sont diagnostiquées plus tard. Lorsque l'infection a lieu tôt pendant la gestation, elle peut entraîner des malformations cérébrales (micro-céphalies, polymicrogyries, hypoplasie cérébelleuse, anomalie du corps calleux, etc.), des anomalies de la substance blanche, qui peuvent parfois entraîner un polyhandicap. Le diagnostic peut être difficile à confirmer s'il n'est pas évoqué dans les premiers jours ou semaines de vie. Il existe très souvent une atteinte neurosensorielle associée : surdité très fréquente, pouvant survenir de manière retardée, et atteinte de la fonction visuelle, plus rare (Engman et coll., 2010).

- ◇ *Autres embryofœtopathies infectieuses*

Les autres embryofœtopathies infectieuses sont regroupées sous l'acronyme anglais TORCH (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes*).

La toxoplasmose congénitale concerne 1/1 000 à 1/10 000 naissances vivantes en France. Le risque de forme grave est lié aux infections précoces (au cours du 1^{er} trimestre de grossesse). Le risque est surtout lié à la constitution d'une hydrocéphalie obstructive, qui peut être tardive. Il existe fréquemment une atteinte sensorielle, auditive, mais surtout sur la fonction visuelle.

La rubéole congénitale a quasiment disparu depuis la généralisation de la vaccination. Elle peut entraîner un trouble sévère du neurodéveloppement en lien avec une microcéphalie et des anomalies neurosensorielles pouvant être sévères.

Les infections congénitales par le virus Zika peuvent entraîner des destructions cérébrales responsables de microcéphalie acquise, de lésions clastiques diffuses, d'atteinte neurosensorielle. L'épidémie de virus Zika au Brésil a donné lieu à la naissance d'enfants avec une microcéphalie et un handicap en lien avec les lésions cérébrales induites par l'infection précoce embryonnaire et/ou fœtale. L'évaluation des patients vivants à 2 ans a montré que le taux de polyhandicap était élevé, supérieur à 85 % dans cette population avec microcéphalie. À ce jour, l'infection fœtale par le virus Zika est une des formes les plus graves d'infection précoce, en termes de pronostic neurodéveloppemental.

D'autres agents infectieux ont été impliqués dans des polyhandicaps acquis : infections congénitales au virus de la varicelle (VZV), au virus de l'herpès

(HSV1, HSV2), au virus de la chorio-méningite lymphocytaire, au parvovirus B19, à la syphilis, etc. (Kumar et coll., 2022).

- **Toxiques, médicamenteuses**

L'alcool est un tératogène induisant des troubles physiques et neurodéveloppementaux. Le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) est un trouble courant mais encore sous-diagnostiqué associé à la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse. Les conséquences les plus sévères du SAF sont liées à l'impact de l'alcool sur le neurodéveloppement. Le SAF est associé à des troubles cognitifs et psychiques plus ou moins intenses (Mukherjee, 2019). Les formes les plus sévères sont associées à une malformation du développement cérébral sévère, l'holoprosencéphalie, qui peut être responsable d'un polyhandicap lorsqu'elle est de forme alobaire ou semi-lobaire (Malta et coll., 2023).

Les autres causes acquises d'holoprosencéphalies les plus connues sont le diabète maternel et l'exposition à l'acide rétinoïque. L'effet tératogène de l'acide rétinoïque associe des malformations du système nerveux, mais aussi cardiaques, des membres, etc. (Vorhees, 1994). Les autres drogues peuvent aussi avoir des effets délétères sur le neurodéveloppement. La plupart des études rapportent des troubles des apprentissages plus ou moins importants, voire une déficience intellectuelle. Mais la consommation de drogues est également associée à un risque plus important de malformation congénitale, en particulier d'anomalies de fermeture du tube neural, qui peuvent être la cause d'un polyhandicap acquis (Suarez et coll., 2008). Par ailleurs, les conséquences peuvent être indirectes. Par exemple, la consommation de cocaïne est associée à un risque de thrombose vasculaire chez le fœtus, qui peut entraîner des lésions cérébrales ischémiques responsables d'un polyhandicap (Hoyme et coll., 1990).

- **Autres causes anténatales acquises**

Les causes des lésions ou de dysfonctionnement d'origine prénatale ne sont pas toutes élucidées, notamment dans le polyhandicap.

Causes périnatales

Encéphalopathies hypoxo-ischémiques

Dans les pays industrialisés, l'incidence des encéphalopathies hypoxo-ischémiques (EHI) est de l'ordre de 1/1 500 naissances, mais elle est bien plus importante dans les pays en voie de développement. Les formes les plus sévères

d'encéphalopathie anoxo-ischémique peuvent être responsables de polyhandicap ou de décès, et les EHI représentent 10 à 30 % des causes de polyhandicap dans la plupart des études.

L'EHI ne résulte pas d'un événement unique, mais d'une cascade d'événements qui s'étalent sur plusieurs heures ou jours, qu'il est possible de décrire en 3 phases : *i*) l'hypoxie responsable de mort neuronale par lésion directe (stress énergétique et lésion cytotoxique) ; suivie *ii*) d'une période de latence de quelques heures ; puis *iii*) d'une phase de mort neuronale retardée en lien avec des anomalies métaboliques plus tardives pouvant durer plusieurs jours.

Les causes d'EHI sont multiples : hypoxie maternelle chronique, pré-éclampsie, procidence du cordon ombilical, pathologie placentaire, rupture utérine, dystocie fœtale, etc. (Greco et coll., 2020).

Le diagnostic d'EHI repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, électro-encéphalographiques et radiologiques : anamnèse obstétricale, signes d'hypoxie fœtale (anomalies du rythme cardiaque fœtal, saturation O₂, pH sanguin diminué, électrocardiogramme (ECG) modifié, etc.), état clinique de l'enfant, score d'Apgar bas ; ces arguments seront renforcés par les arguments biologiques disponibles dès la salle de naissance puis secondairement par l'EEG et l'imagerie (Sarnat et Sarnat, 1976).

L'imagerie cérébrale (IRM³⁶) recherche les lésions cérébrales qui orienteront nettement le pronostic : atteinte bilatérale des noyaux gris centraux toujours responsable de séquelles graves comprenant une infirmité de type dystonie-dyskinésie, et/ou lésions cortico-sous-corticales étendues responsables de séquelles plutôt cognitives et épileptiques. Les enfants qui ont un examen neuro-radiologique normal ou presque ont un devenir normal. En cas de lésions corticales multiples associées à une atteinte des noyaux gris centraux, le pronostic est quasiment toujours mauvais (Greco et coll., 2020).

À ce jour, le seul traitement efficace pour diminuer les séquelles de l'EHI est l'hypothermie. Elle consiste à faire baisser et à maintenir la température de l'enfant (et avant tout du cerveau) entre 33 °C et 34 °C pendant 72 heures. Son efficacité sur les encéphalopathies modérées, définie soit par l'EEG (74 %) ou par la clinique (65 %), a été confirmée par une survie sans handicap à 18 ou 22 mois respectivement dans 68 % *versus* 52 % et pour le groupe témoins sans hypothermie dans 52 % *versus* 34 % (Tagin et coll., 2012).

Séquelles de la prématurité

La plupart des études épidémiologiques indiquent que 10 % environ des naissances sont prématurées. Parmi elles, 10 % correspondent à de grandes prématurités (28-31 SA), et 5 % à des prématurités extrêmes (avant 28 SA). Cela représente 15 millions de naissances par an dans le monde, et le chiffre des naissances prématurées ne cesse d'augmenter. Avec les progrès médicaux, la survie des enfants grands et extrêmes prématurés a augmenté, et la morbidité a diminué. Mais elle reste importante, en relation avec l'âge gestationnel et le poids de naissance. Ainsi, la vie sans séquelle est de 20 % environ pour les enfants nés avant 24 SA, 35 % pour ceux qui sont nés avant 26 SA, 50 % avant 28 SA et 80 % après 28 SA (Limperopoulos et coll., 2007 ; Volpe, 2009).

Dans une étude internationale récente de plus de 3 000 enfants nés prématurément, la prévalence de la paralysie cérébrale et/ou de l'atteinte cognitive était respectivement de 15 % (grande prématurité), et 20 % (prématurité extrême). La prévalence de la paralysie cérébrale dans cette population était de 7 % environ (10 % avant 28 SA, 5 % dans le groupe 28-31 SA). Tous les enfants ayant une paralysie cérébrale ne sont pas dans le champ du polyhandicap. Le chiffre est difficile à préciser car de nombreuses études ne stratifient pas selon la sévérité du handicap moteur et cognitif. Lorsque la distinction est faite, sur de petits échantillons, il semble que 25 à 40 % des enfants ayant une paralysie cérébrale en lien avec la prématurité, sont dans le champ du polyhandicap (Chevallier et coll., 2022).

Causes postnatales

Les causes postnatales représentent moins de 10 % des causes de polyhandicap dans la plupart des études. L'incidence de la paralysie cérébrale d'origine postnatale tend à décroître dans les pays industrialisés ; en revanche, elle est bien plus élevée dans les pays en voie de développement. La plupart des études épidémiologiques n'identifient pas clairement les patients polyhandicapés dans leur cohorte, mais ce groupe représente entre 30 et 50 % des patients étudiés (la plupart du temps identifiés comme ayant une paralysie cérébrale). De manière globale, la cause la plus fréquente de handicap d'origine postnatale est le groupe des accidents vasculaires (hémorragiques, ischémiques ou en lien avec le traitement d'une pathologie préexistante [complications péri-opératoires comprises]), suivi du groupe des séquelles d'infection puis celui des traumatismes crâniens. Mais si on s'intéresse au groupe le plus sévère, soit les patients polyhandicapés, la cause la plus fréquente est représentée par les traumatismes

crâniens chez les bébés secoués, les séquelles d'infection, puis les causes vasculaires. Concernant le syndrome du bébé secoué et les séquelles neurologiques de noyade, souvent gravissimes, l'enfant qui en a été victime et qui garde des lésions cérébrales majeures peut survivre à l'accident avec un polyhandicap souvent très sévère pendant de très nombreuses années (DéfiScience – Filière de santé des maladies rares du neurodéveloppement, 2020 ; Rodriguez, 2021).

Démences précoces

Les maladies dégénératives à début précoce du système nerveux, qu'elles soient d'origine infectieuse ou génétique, entravent le développement cérébral normal dès la vie fœtale ou du nourrisson ; elles peuvent aboutir à un polyhandicap après plusieurs années d'évolution.

Les démences infantiles sont des causes non exceptionnelles du polyhandicap. Les démences sont des maladies neurologiques dues à une dégénérescence organique du cerveau. Lorsqu'elles débutent dans l'enfance, elles peuvent conduire à un polyhandicap. En effet, les démences ne sont pas des maladies psychiatriques mais sont des maladies organiques, neurologiques, responsables d'une détérioration progressive des compétences intellectuelles (démence) et des autres fonctions neurologiques. À certains stades de l'évolution de la maladie peuvent survenir des troubles psychiatriques souvent transitoires et souvent sévères. Les maladies dégénératives du système nerveux entraînent une dégradation jusqu'au décès.

Les démences de l'enfant sont des processus dégénératifs du système nerveux central, processus qui débutent dès la vie fœtale ou la petite enfance. Selon l'étiologie, les manifestations cliniques de la dégénérescence cérébrale apparaissent plus ou moins tôt dans la vie de l'enfant. Ce sont des manifestations qui s'aggravent avec le temps mais peuvent souvent aboutir à un stade de polyhandicap sévère qui peut durer quelques mois à plusieurs années. Les interactions entre le processus pathogène et les lésions qu'il induit d'une part et la maturation physiologique du système nerveux d'autre part entraînent les mêmes intrications que celles des autres étiologies de polyhandicap. Ainsi, la physiopathologie de ces maladies dégénératives du système nerveux du fœtus et du jeune enfant est la même que celle des polyhandicaps résultant d'une autre cause. Ces démences particulières sont de ce fait incluses dans les causes de polyhandicap.

Démences des maladies infectieuses de l'enfant

Ce sont des maladies infectieuses précoces du fœtus, du nourrisson ou du jeune enfant qui vont guérir en apparence de leur infection mais dont le génome viral persiste encrypté dans le tissu cérébral et le détruit progressivement. Cette

dégradation tissulaire reste généralement asymptomatique pendant plusieurs années après la maladie aiguë, mais l'infection persiste de façon imperceptible. Les premiers signes neurologiques et la démence qui se sont installés à bas bruit deviennent perceptibles après plusieurs années, lors de la dégradation manifeste des compétences intellectuelles et neurologiques de l'enfant.

On connaît plusieurs maladies infectieuses pouvant provoquer une démence et un polyhandicap :

- le sida congénital, consécutif de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pendant la vie fœtale, peut entraîner une démence chez l'enfant ou l'adolescent avec un polyhandicap parfois prolongé avant la phase terminale (James et coll., 1999 ; Wilmschurst et coll., 2018) ;
- la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est une démence qui survient plusieurs années après une rougeole contractée pendant la petite enfance et aboutit au décès avec souvent une phase de polyhandicap sévère qui peut être prolongée plusieurs années (Garg et coll., 2019 ; Mekki et coll., 2019). La vaccination est la seule façon d'éradiquer cette pathologie mais n'a toujours pas permis de la faire disparaître totalement : en effet, de nouveaux cas surviennent encore aujourd'hui (Papetti et coll., 2022) ;
- la maladie de Creutzfeldt-Jakob a pu atteindre l'enfant dans des circonstances particulières : sporadiques (D'Arcy et coll., 2019), iatrogènes (hormone de croissance d'origine humaine) (Billette de Villemeur et coll., 1992 et 1996), ou alimentaire par ingestion de viande de bovins (maladie de la vache folle) (Devereux et coll., 2004). Chez l'enfant, elle peut causer un polyhandicap sévère après 6 ou 10 mois de dégénérescence rapide. Le décès survient parfois après plusieurs années de polyhandicap.

Démences infantiles d'origine génétique

Du fait de leur physiopathologie, certaines maladies génétiques sont qualifiées de maladies métaboliques. Certaines de ces maladies métaboliques à début précoce entraînent une démence de l'enfant (maladies lysosomiales, maladies peroxysomales) conduisant à un polyhandicap de durée variable et au décès (Rodriguez, 2021) (voir chapitre « Génétique »).

Précocité de l'événement

Le développement étant un processus avec des étapes chronologiques interdépendantes, il paraît évident qu'une modification du processus normal de développement, aura des conséquences d'autant plus importantes qu'elle est précoce.

La précocité de l'événement a une signification clinique, physiopathologique et pronostique, mais il n'existe pas véritablement de seuil, en termes d'âge, au-delà duquel un événement acquis grave ne pourrait pas être responsable de polyhandicap.

Si à taille et localisation égale une lésion survient en période postnatale, l'impact neurodéveloppemental sera d'autant plus important ; il reste vrai que pour les événements particulièrement graves responsables de lésions cérébrales diffuses et irréversibles, le facteur âge de survenue a moins de poids.

Dans ces dernières situations, le terme de polyhandicap peut être approprié tant que l'événement survient sur un cerveau en développement c'est-à-dire jusqu'à la fin de l'adolescence. Au-delà de cette période, les problématiques nous semblent rester différentes, la dimension développementale ayant totalement disparu.

Ceci a été montré chez l'Homme. Dans une étude menée chez 64 patients porteurs d'une lésion cérébrale unilatérale, les auteurs ont montré qu'une lésion survenue avant l'âge de 2 ans (prénatale, périnatale ou postnatale précoce) était plus souvent associée à un trouble global du neurodéveloppement (avec un quotient intellectuel [QI]<80) que si la lésion survenait après l'âge de 2 ans (après avoir contrôlé la taille et la cause de la lésion) (Anderson et coll., 2010).

Ces études observationnelles sont intéressantes car elles remettent en cause un principe bien connu du grand public et des scientifiques : le principe de Kennard, qui indique qu'à lésion égale en termes de taille, la récupération sera d'autant plus importante que celle-ci survient précocement dans la vie (Kennard, 1936). Ce concept, élaboré par Margaret Kennard au début du xx^e siècle, est basé sur des observations expérimentales chez le singe essentiellement. Elle montre que l'ablation chirurgicale de certaines aires motrices a des conséquences moindres si elle est réalisée dans l'enfance, *versus* à l'âge adulte. C'est ce résultat qui sera mis en avant par la suite, et érigé en principe de Kennard. Cependant, elle montre dans cette même expérience, que la récupération n'est jamais complète (même lorsque l'intervention est réalisée très tôt), et surtout, elle décrit des possibles troubles cognitifs ultérieurs, lorsque l'intervention a été pratiquée dans la petite enfance.

À la même époque, Hebb montre que certaines lésions précoces ont des conséquences négatives à long terme, qui ne sont pas observées lorsque les lésions apparaissent plus tardivement. Il parle de vulnérabilité développementale. Ces observations ont été, elles aussi, largement reproduites (Hebb, 1950).

Plus qu'une corrélation linéaire entre période de développement et plasticité et/ou vulnérabilité, la réponse du cerveau à un événement est hautement dépendante de la période considérée. Pour certains auteurs, les périodes de haute vulnérabilité sont la période prénatale et l'adolescence, alors que la période périnatale est une période de moindre fragilité. Ces éléments conceptuels sont en réalité très difficiles à démontrer de manière expérimentale, car ces périodes semblent très dépendantes de l'espèce considérée (Kolb, 2022). Par ailleurs, ces paramètres complexes et dynamiques dépendent probablement beaucoup aussi de l'étiologie, de la région considérée et des systèmes fonctionnels impactés (Staudt, 2010).

Ces deux concepts de plasticité développementale et de vulnérabilité développementale, apparemment opposés, témoignent de la complexité des études de plasticité cérébrale post-lésionnelle, où de nombreux paramètres entrent en jeu : taille et localisation de la lésion, systèmes impliqués par la lésion, étiologie, âge de survenue de l'événement responsable de la lésion, etc. À la plasticité cérébrale précoce, capable de mieux s'adapter aux conséquences d'une lésion, s'opposent deux facteurs : i) le développement du cerveau étant un « tout », une lésion, même focale, peut avoir des conséquences bien plus globales et inattendues au détriment d'autres fonctions, et cela peut avoir des conséquences tôt dans la vie ; ii) pour compenser les effets d'une lésion, le cerveau fait des choix. La compensation peut être plus négative que la lésion initiale (*crowding effect*).

L'accident ischémique artériel néonatal en est une illustration : la localisation de l'accident vasculaire cérébral ainsi que sa temporalité pendant la courte période du péripartum sont précisément définies par l'imagerie cérébrale. Par conséquent, il s'agit d'un modèle clinique utile pour comprendre le développement post-EBI³⁷ et la (ré)organisation du cerveau. L'étude française AVCnn³⁸ a permis de suivre une cohorte de 100 enfants nés à terme et atteints d'accident ischémique artériel néonatal : une minorité (32 %) présente des séquelles motrices, mais l'évaluation à l'âge de 7 ans a montré des taux significatifs de 49 %, 42 %, 28 %, 11 % et 8 % pour les troubles du langage, les troubles du comportement, les faibles compétences scolaires, l'épilepsie active et le déficit intellectuel global, respectivement. Enfin, la plupart des enfants présentent des besoins spécifiques lorsqu'ils commencent leur scolarité élémentaire (Chabrier et coll., 2016).

Ces notions de vulnérabilité *versus* plasticité sont une réalité pour les médecins. Devant une lésion de diagnostic prénatal, péri- ou postnatal, il est

37. Post-EBI : Post-Early Brain Injury

38. AVCnn : Accident vasculaire cérébral du nouveau-né

important de prendre en compte les capacités plastiques du cerveau, mais aussi sa vulnérabilité, pour établir un pronostic.

D'autres situations cliniques ont permis d'étudier le rôle de la précocité de l'événement, sur le pronostic final. En cas de traumatisme crânien survenant dans l'enfance, il a été montré par exemple, que les capacités de récupération n'étaient pas les mêmes, selon l'âge de survenue du traumatisme. En ce qui concerne les fonctions exécutives, qui sont classiquement les plus impactées à long terme après un traumatisme crânien, les capacités de récupération étaient maximales si le traumatisme crânien survenait entre 10 et 12 ans. Ces capacités étaient significativement moindres, si le traumatisme crânien survenait avant, en particulier avant 2 ans, et après, en particulier après 20 ans (Krasny-Pacini et coll., 2017). La période 0-2 ans semble particulièrement vulnérable, car lorsque le traumatisme crânien survenait dans cette fenêtre développementale, le risque d'épilepsie post-traumatisme crânien était le plus élevé. La plupart des auteurs s'accordent à dire que c'est probablement lié au fait que des lésions focales peuvent avoir des conséquences plus diffuses lorsqu'elles surviennent sur un cerveau très immature, du fait de leur implication sur les processus développementaux (Resch et coll., 2018). Les conséquences globales de lésions focales ont aussi été étudiées chez le prématuré. En comparaison aux nouveau-nés au même terme, mais sans lésion péri-ventriculaire, le groupe des prématurés a des anomalies de l'épaisseur du cortex, de la taille des noyaux gris, de la structure de la substance blanche (Volpe, 2009). Ceci s'explique par le fait que la lésion vient perturber un processus développemental en cours : migration des neurones vers le cortex frontal, colonisation par les oligodendrocytes, qui vont former la myéline, formation des connexions longues distances (boucles thalamo-corticales par exemple).

La vulnérabilité du cerveau immature est aussi bien illustrée par l'épilepsie. À cause identique, il a été montré que l'âge de début de l'épilepsie était un facteur indépendant de mauvais pronostic cognitif à long terme : avoir une épilepsie avant 2 ans augmente de manière significative et indépendante, le risque d'être porteur d'une déficience intellectuelle à l'âge adulte, et ce, indépendamment de l'activité de l'épilepsie (nombre de crises, anomalies EEG, résistance au traitement) (Berg et coll., 2012).

Ceci a été particulièrement étudié dans les épilepsies focales en lien avec une dysplasie corticale focale, qui est une cause non rare d'épilepsie focale, qui débute avant 1 an dans 50 % des cas, et avant 2 ans dans deux tiers des cas.

La recherche actuelle sur le neurodéveloppement normal donne des arguments pour distinguer une origine précoce (avant 2 ans) de l'événement causal, *versus* tardive, en lien avec le polyhandicap.

Il existe en effet des phénomènes développementaux importants et fondateurs avant 2 ans. Chez l'Homme, des travaux récents ont montré que la migration neuronale dans les régions frontales se poursuivait après la naissance, et que le flot de neurones était important jusqu'à 2 ans. On comprend que tout événement survenant avant cet âge, va interférer avec ce flux migratoire, et aura des conséquences, au-delà de la lésion elle-même (Sanai et coll., 2011).

Certaines structures qui jouent un rôle important pour l'organisation du cortex, ne sont présentes que pendant une fenêtre développementale précise. C'est le cas de la zone située juste sous le cortex : la sous-plaque, présente chez l'Homme entre le second et le troisième trimestre de grossesse. La sous-plaque est indispensable pour une organisation corticale correcte. Son absence est liée à des désordres de l'organisation corticale et à des troubles du neurodéveloppement qui peuvent confiner au polyhandicap (Molnár et coll., 2019). Par ailleurs, des lésions acquises de cette région (lésions ischémiques, infectieuses, etc.) peuvent avoir des conséquences bien plus globales qu'attendu, étant donné le rôle majeur de cette structure dans l'organisation du cortex (Molnár et coll., 2020).

En ce qui concerne la différenciation neuronale, la période de sélection synaptique, qui permet de sélectionner les synapses les plus performantes, et d'éliminer les autres, court jusqu'à la fin de l'adolescence, mais elle connaît un pic vers 2 ans (Libé-Philippot et Vanderhaeghen, 2021).

Perspectives de recherche thérapeutique : les cellules souches

Dans une optique de « réparation » de la (les) lésion(s) cérébrale(s), ou tout du moins de favoriser une relative plasticité cérébrale, l'utilisation des cellules souches apparaît pour les communautés de familles et pour les chercheurs comme une voie potentielle d'avenir. De nombreuses méta-analyses et revues de la littérature existent quant à l'utilisation des cellules souches, non pas uniquement dans des populations avec polyhandicap, mais dans les populations avec lésions cérébrales progressives ou non. Dans une revue systématique consacrée en 2021 à l'utilisation de cellules souches dans l'autisme, Paprocka et coll. (2021) recensaient les différents types de cellules souches existants, leurs différents moyens de production et leurs mécanismes d'action potentiels (Paprocka et coll., 2021). On peut retenir que les cellules souches peuvent prendre différentes formes (Novak et coll., 2016) : des cellules souches mésenchymateuses (*mesenchymal stem cells*), des cellules souches issues du cordon ombilical (*umbilical cord blood cells*), et des cellules souches hématopoïétiques

(*hematopoietic stem cells*). Ces cellules peuvent être injectées dans le sang (en intraveineux), dans le liquide céphalo-rachidien (via, le plus souvent, une injection par ponction lombaire) ou directement implantées dans le cerveau. Ces cellules peuvent être injectées au moment de l'épisode cérébral aigu (au moment par exemple de l'anoxie cérébrale) ou à distance dans le temps. Théoriquement, ces cellules souches peuvent « se greffer » (Brüstle et coll., 1998) (selon des études animales) dans le cerveau et devenir soit des oligodendrocytes, des astrocytes ou des neurones. Les autres modes d'action possibles de ces cellules sont potentiellement de favoriser l'angiogenèse cérébrale, d'entraîner des effets immunomodulateurs pour limiter les lésions cérébrales secondaires à la première lésion, d'entraîner des effets sur la neuroplasticité, des effets paracrines, des effets antioxydants, etc. (Qu et coll., 2022). Les modes d'actions sur le cerveau semblent donc multiples et potentiellement très importants pour favoriser un meilleur fonctionnement cérébral.

Les premiers résultats cliniques préliminaires, lors d'un traitement à la phase aiguë de la lésion cérébrale périnatale, semblent encourageants chez les individus avec paralysie cérébrale sur la mesure de la GMFM (*Gross Motor Function Measure* : échelle de motricité globale) à 6 et 12 mois après l'implantation (Qu et coll., 2022). Il n'existe pas de données dans la littérature sur la motricité à plus de 12 mois après l'implantation des cellules souches et les données issues de recherches cliniques bien menées sur le plan méthodologique restent rares. De plus, de nombreuses questions se posent : *i*) quelle est la meilleure période de traitement par cellules souches : est-ce au moment de l'agression cérébrale notamment pour diminuer l'agression secondaire (effet immuno-modulateur), ou au moment de la situation chronique pour favoriser l'angiogenèse, etc. ; *ii*) quel mode d'implantation (Smith et coll., 2012) : infusion intraveineuse, infusion en ponction lombaire, implantation directement dans le cerveau pour passer aisément la barrière hémato-méningée (Smith et coll., 2021) ; *iii*) quelle est la meilleure dose (quantité) de cellules souches ? Quel est le meilleur type de cellule souche ? ; *iv*) y a-t-il une nécessité d'accompagner ce traitement par une immunothérapie ; etc.

Aussi, actuellement il n'existe pas de protocole uniforme quant au traitement par cellules souches, pas de recommandation du type de cellules, du type d'administration, ni de la dose ni du *timing* d'implantation. Peu d'effets secondaires aigus majeurs ont été relevés. En revanche, il n'existe pas de données sur les effets bénéfiques ou secondaires à long terme. D'autres études précliniques (modèle animal) et cliniques de sécurité (*safety*) et d'efficacité (*efficacy*) sont nécessaires avant de diffuser ce type de traitements, notamment sur les effets à long terme de ce type de thérapies (risque de développement de tumeur à long terme ?). Par ailleurs, l'utilisation des cellules souches peut soulever des questionnements éthiques.

Conclusion

Le polyhandicap correspond à une anomalie précoce et sévère du neurodéveloppement. Le diagnostic peut être posé pendant la période prénatale en cas d'anomalie sévère de la morphologie cérébrale, ou pendant les premiers jours ou semaines de vie. Le mode de révélation est alors, soit une anomalie de l'examen neurologique, soit une comorbidité, en particulier une épilepsie néonatale ou infantile précoce, dont la cause est responsable d'un polyhandicap.

Les causes de polyhandicap sont très nombreuses. On distingue 2 grands cadres étiologiques et 2 grands cadres temporels : les causes constitutionnelles, génétiques, qui représentent la majorité des causes de polyhandicap ; et les causes acquises, pré-, péri- ou postnatales de polyhandicap.

Les personnes polyhandicapées ont en commun un neurodéveloppement précocement et profondément altéré. La précocité du trouble rend compte de la définition du polyhandicap. Ce trouble ou événement vient perturber ou interrompre des processus développementaux majeurs tels que la prolifération neuronale, la migration, la synaptogenèse, la sélection synaptique, etc. avec des conséquences irréversibles sur la construction des réseaux de neurones, et donc le fonctionnement du cerveau, tout au long de la vie. La notion de plasticité post-lésionnelle, qui serait d'autant plus importante que l'évènement ou la lésion est précoce, se heurte à la sévérité de l'évènement/lésion, et à sa précocité. Un évènement délétère survenant très précocement aura en effet des conséquences bien plus globales et inattendues, en venant percuter un processus développemental dynamique. Cela traduit la vulnérabilité du cerveau en développement, et la vulnérabilité des personnes polyhandicapées.

RÉFÉRENCES

Accogli A, Addour-Boudrahem N, Srour M. Chapter 4 – Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. In: Gallagher A, Bulteau C, Cohen D, et coll., eds. *Handbook of Clinical Neurology : Neurocognitive Development: Normative Development*. Elsevier, 2020 : 25-42.

Anderson V, Jacobs R, Spencer-Smith M, et coll. Does early age at brain insult predict worse outcome? Neuropsychological implications. *J Pediatr Psychol* 2010 ; 35 : 716-27.

Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et coll. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012 ; 135 : 1348-69.

Berg AT, Zelko FA, Levy SR, et coll. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology* 2012 ; 79 : 1384-91.

Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A, et coll. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology* 1996 ; 47 : 690-5.

Billette de Villemeur T, Gourmelen M, Beauvais P, et coll. Maladie de Creutzfeldt-Jakob chez quatre enfants traités par hormone de croissance. *Rev Neurol (Paris)* 1992 ; 148 : 328-34.

Bonnefont J, Vanderhaeghen P. Neuronal fate acquisition and specification: time for a change. *Current Opinion in Neurobiology* 2021 ; 66 : 195-204.

Brüstle O, Choudhary K, Karram K, et coll. Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats. *Nat Biotechnol* 1998 ; 16 : 1040-4.

Chabrier S, Peyric E, Drutel L, et coll. Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *J Pediatr* 2016 ; 172 : 156-161.e3.

Chevallier M, Debillon T, Darlow BA, et coll. Mortality and significant neurosensory impairment in preterm infants: an international comparison. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition* 2022 ; 107 : 317-23.

Chipaux M, Colonnese MT, Mauguén A, et coll. Auditory stimuli mimicking ambient sounds drive temporal «delta-brushes » in premature infants. *PLoS One* 2013 ; 8 : e79028.

Colonnese MT, Kaminska A, Minlebaev M, et coll. A conserved switch in sensory processing prepares developing neocortex for vision. *Neuron* 2010 ; 67 : 480-98.

Cossart R, Garel S. Step by step: cells with multiple functions in cortical circuit assembly. *Nature reviews. Neuroscience* 2022 ; 23 : 395-410.

D'Arcy CE, Bitnun A, Coulthart MB, et coll. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in a Young Girl With Unusually Long Survival. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019 ; 78 : 373-8.

DéfiScience – Filière de santé des maladies rares du neurodéveloppement. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Générique Polyhandicap*. DéfiScience – Filière de santé des maladies rares du neurodéveloppement, 2020 : 126 p [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap].

Dehaene-Lambertz G, Spelke ES. The Infancy of the Human Brain. *Neuron* 2015 ; 88 : 93-109.

Devereux G, Stellitano L, Verity CM, et coll. Variations in neurodegenerative disease across the UK: findings from the national study of Progressive Intellectual and Neurological Deterioration (PIND). *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 8-12.

Engman M-L, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, et coll. Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 1344-9.

Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, et coll. Subacute sclerosing panencephalitis. *Reviews in medical virology* 2019 ; 29 : e2058.

Greco P, Nencini G, Piva I, et coll. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica* 2020 ; 120 : 277-88.

Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, et coll. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiological reviews* 2023 ; 103 : 433-513.

Hamouda I, Rousseau M-C, Beltran Anzola A, et coll. The French EVAL-PLH cohort of persons with polyhandicap. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 12512.

Hebb DO. Animal and physiological psychology. *Annu Rev Psychol* 1950 ; 1 : 173-88.

Henneke M, Diekmann S, Ohlenbusch A, et coll. RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 773-5.

Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, et coll. Prenatal Cocaine Exposure and Fetal Vascular Disruption. *Pediatrics* 1990 ; 85 : 743-7.

James HJ, Sharer LR, Zhang Q, et coll. Expression of caspase-3 in brains from paediatric patients with HIV-1 encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999 ; 25 : 380-6.

Juzeau D, Pernes P. Les questions épidémiologiques. In: Juzeau D, ed. *Vivre et grandir polyhandicapé*. Santé Social. Paris : Dunod, 2010 : 177-92.

Kennard MA. Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1936 ; 115 : 138-46.

Khazipov R, Milh M. Early patterns of activity in the developing cortex: Focus on the sensorimotor system. *Seminars in cell & developmental biology* 2018 ; 76 : 120-9.

Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, et coll. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature* 2004 ; 432 : 758-61.

Kolb B. Sensitive Periods for Recovery from Early Brain Injury. *Current topics in behavioral neurosciences* 2022 ; 53 : 189-212.

Krasny-Pacini A, Chevignard M, Lancien S, et coll. Executive function after severe childhood traumatic brain injury – Age-at-injury vulnerability periods: The TGE prospective longitudinal study. *Ann Phys Rehabil Med* 2017 ; 60 : 74-82.

Kumar M, Saadaoui M, Al Khodor S. Infections and Pregnancy: Effects on Maternal and Child Health. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2022 ; 12 : 873253.

Libé-Philippot B, Vanderhaeghen P. Cellular and Molecular Mechanisms Linking Human Cortical Development and Evolution. *Annu Rev Genet* 2021 ; 55 : 555-81.

Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, et coll. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007 ; 120 : 584-93.

Malta M, AlMutiri R, Martin CS, et coll. Holoprosencephaly: Review of Embryology, Clinical Phenotypes, Etiology and Management. *Children (Basel)* 2023 ; 10 : 647.

Mekki M, Eley B, Hardie D, et coll. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol* 2019 ; 61 : 1139-44.

Milh M. Before the first seizure: The developmental imprint of infant epilepsy on neurodevelopment. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179 : 330-6.

Molnár Z, Luhmann HJ, Kanold PO. Transient cortical circuits match spontaneous and sensory-driven activity during development. *Science (New York, N.Y.)* 2020 ; 370.

Molnár Z, Clowry GJ, Šestan N, et coll. New insights into the development of the human cerebral cortex. *Journal of Anatomy* 2019 ; 235 : 432-51.

Mukherjee RAS. Diagnosis and management of foetal alcohol spectrum disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2019 ; 32 : 92-6.

Novak I, Walker K, Hunt RW, et coll. Concise review: Stem cell interventions for people with cerebral palsy: Systematic review with meta-analysis. *Stem Cells Transl Med* 2016 ; 5 : 1014-25.

Papetti L, Amodio ME, Sabatini L, et coll. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Children: The Archetype of Non-Vaccination. *Viruses* 2022 ; 14.

Paprocka J, Kaminiów K, Kozak S, et coll. Stem cell therapies for cerebral palsy and autism spectrum disorder – A systematic review. *Brain Sci* 2021 ; 11.

Plaisier E, Ronco P. GeneReviews® : COL4A1-Related Disorders. 2009 Jun 25 [updated 2016 Jul 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et coll., eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2023, 2023.

Qu J, Zhou L, Zhang H, et coll. Efficacy and safety of stem cell therapy in cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Front Bioeng Biotechnol* 2022 ; 10 : 1006845.

Resch C, Vicki A. Anderson, Miriam H. Beauchamp, et coll. Age-dependent differences in the impact of paediatric traumatic brain injury on executive functions: A prospective study using susceptibility-weighted imaging. *Neuropsychologia* 2018 ; 124 : 236-45.

Rodriguez D. Chapitre 39. Le diagnostic étiologique du polyhandicap et l'accompagnement des familles dans cette démarche. In: Camberlein P, Ponsot G, eds. *La personne polyhandicapée: La connaître, l'accompagner, la soigner*. Guides Santé Social. Paris : Dunod, 2021 : 769-85.

Rousseau M-C, Mathieu S, Brisse C, et coll. Aetiologies, comorbidities and causes of death in a population of 133 patients with polyhandicaps cared for at specialist rehabilitation centres. *Brain Injury* 2015 ; 29 : 837-42.

Ruggieri M, Pavone P, Scapagnini G, et coll. The aristaless (Arx) gene: one gene for many « interneuronopathies ». *Front Biosci (Elite Ed)* 2010 ; 2 : 701-10.

Sanaï N, Nguyen T, Ihrle RA, et coll. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 2011 ; 478 : 382-6.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology* 1976 ; 33 : 696-705.

Smith EJ, Stroemer RP, Gorenkova N, et coll. Implantation site and lesion topology determine efficacy of a human neural stem cell line in a rat model of chronic stroke. *Stem Cells* 2012 ; 30 : 785-96.

Smith MJ, Paton MCB, Fahey MC, et coll. Neural stem cell treatment for perinatal brain injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cells Transl Med* 2021 ; 10 : 1621-36.

Staudt M. Brain plasticity following early life brain injury: insights from neuroimaging. *Semin Perinatol* 2010 ; 34 : 87-92.

Suarez L, Felkner M, Brender JD, et coll. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008 ; 12 : 394-401.

Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et coll. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 ; 166 : 558-66.

Volpe JJ. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 110-24.

Vorhees CV. Developmental neurotoxicity induced by therapeutic and illicit drugs. *Environmental Health Perspectives* 1994 ; 102 Suppl 2 : 145-53.

Wilmshurst JM, Hammond CK, Donald K, et coll. NeuroAIDS in children. *Handb Clin Neurol* 2018 ; 152 : 99-116.