

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Ataxies Congénitales Non Progressives (ACNP)

Mai 2026

Centre de Référence

Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

Hôpital Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université

HCL Lyon - CHU Lille



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du Neurodéveloppement DéfiScience



Table des matières

Liste des abréviations	4
Synthèse pour le médecin traitant	6
Texte du PNDS	13
1. Introduction	13
❖ Historique	13
❖ Maturation du cervelet de l'enfant	14
❖ Définition des ataxies congénitales non progressives (ACNP)	14
❖ La prévalence des ACNP	15
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	15
3. Diagnostic et évaluation initiale	16
3.1 Objectifs.....	16
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	16
3.3 Circonstances de découverte/signes d'appel/suspicion du diagnostic.....	17
3.4 Confirmation diagnostique/diagnostic différentiel.....	18
3.4.1 Clinique.....	18
3.4.2 Radiologique/ Imagerie cérébrale.....	19
3.4.3 Diagnostics différentiels.....	22
3.5 Évaluation initiale d'un patient atteint d'une ACNP	25
3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique.....	25
3.5.2 Évaluation du développement cognitif et comportemental.....	25
3.5.3 Manifestations extraneurologiques	26
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	27
3.7 Diagnostic génétique	28
3.7.1 Les anomalies génétiques en lien avec les ACNP	28
3.7.2 Bilan d'extension et stratégie de l'analyse génétique	31
3.7.3 Répartition des causes génétiques d'ataxie congénitale ou à début très précoce dans la cohorte du CRMR.....	31
3.8 Le conseil génétique	33
4. Prise en charge thérapeutique	34
4.1 Objectifs.....	34
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	34
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	35
4.3.1 Traitements ciblés	35

4.3.2	Traitement des manifestations neurologiques	35
4.3.3	Traitement des manifestations ophtalmologiques	40
4.3.4	Traitement des autres manifestations	41
4.3.5	Suivi particulier selon l'étiologie	41
4.4	Accompagnement, éducation thérapeutique et transition enfant-adulte	42
4.5	Recours aux associations de patients.....	44
4.6	Prise en charge d'une grossesse chez une femme enceinte ayant un antécédent familial d'ACNP45	
4.6.1	Le gène causal est connu et les mutations sont identifiées.....	45
4.6.2	Le gène causal n'est pas identifié chez le cas index.....	45
5.	Suivi.....	46
5.1	Objectifs.....	46
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	46
5.3	Suivi clinique	47
5.3.1	Suivi neuropédiatrique et rééducatif	47
5.3.2	Suivi des troubles ophtalmologiques	48
5.4	Rythme des examens complémentaires	48
	Annexes	50
	Annexe 1. Liste des participants.....	50
	Annexe 2. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique d'ataxie congénitale.....	51
	Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, compétence et associations de patients	52
	Annexe 4. Références bibliographiques	54

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
ACPA	Analyse chromosomique sur puces à ADN
AC	Ataxie congénitale
ACNP	Ataxie congénitale non progressive
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
AGTLC	Acides Gras à très longue Chaîne
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARSACS	Ataxie autosomique récessive de Charlevoix Saguenay
ATCD	Antécédents
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CC	Centre de compétence
CAA	Communication alternative et améliorée
CCAS	Cerebellar cognitive affective syndrome (Syndrome cognitivo-affectif cérébelleux)
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CMD	Consultation multi-disciplinaire
CMV	Cytomégalovirus
CNEOF	Conférence nationale de l'échographie obstétricale et fœtale
CPK	Créatine phosphokinase
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CR	Centre de référence
CRM	Centre de référence maladies rares
DAME	Dispositif d'accompagnement médico-éducatif
DIME	Dispositif Intégré Médico Educatif
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPNI	Diagnostic prénatal non invasif
EAPA	Enseignant en activité physique adaptée
EEG	Electroencéphalogramme
ERHR	Equipe Relais Handicaps Rares

ENMG	Electroneuromyogramme
EMG	Electromyogramme
ERG	Electro-rétinogramme
ETF	Echographie trans-fontanelle
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FO	Fond d'œil
IEM	Institut d'éducation motrice
IME	Institut médico-éducatif
IMG	Interruption médicale de grossesse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MDA	Maison départementale de l'autonomie
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	New generation sequencing (Séquençage de nouvelle génération)
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PEA	Potentiel évoqué auditif
PEV	Potentiel évoqué visuel
PCH	Prestation de compensation du handicap
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SAFEP	Service d'accompagnement familial et d'éducation précoce
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés
SARA	Scale for assessment and rating ataxia (Echelle d'évaluation de l'ataxie)
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
TSH	Thyroid-stimulating hormone (hormone thyroïdienne)
ULIS	Unités localisées pour l'inclusion scolaire
VLDLR	Very low density lipoprotein receptor

SYNTHESE POUR LE MEDECIN TRAITANT

❖ **Caractéristiques des Ataxies congénitales non progressives (ACNP)**

Les ataxies congénitales non progressives (ACNP) constituent un groupe hétérogène de maladies rares, essentiellement d'origine génétique.

Elles sont caractérisées par la présence d'un **syndrome cérébelleux** qui se présente initialement sous la forme d'une hypotonie à la naissance ou dans les premiers mois de vie puis d'un retard moteur, symptômes auxquels succède une ataxie cérébelleuse dans la petite enfance chez des enfants qui continuent de faire des progrès. L'ataxie cérébelleuse est **non progressive** et a tendance à s'améliorer avec le temps. S'y associent fréquemment des troubles oculomoteurs, parfois un trouble du développement intellectuel de sévérité variable, une épilepsie ou d'autres symptômes neurologiques. Ces ataxies congénitales sont considérées comme des pathologies développementales, non progressives. Il peut être parfois difficile de différencier une ACNP de certaines ataxies progressives dégénératives à début très précoce, d'évolution très lente qui peuvent parfois se présenter initialement comme une ataxie congénitale pendant l'enfance.

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale montre le plus souvent une atrophie ou une hypoplasie cérébelleuse isolée, mais peut être normale, en particulier chez le jeune enfant. Certains patients avec une IRM normale la conservent tout au long de leur évolution, tandis que d'autres présentent un aspect d'atrophie cérébelleuse visible sur un contrôle IRM à distance, alors que l'enfant continue de s'améliorer cliniquement.

La clinique et l'imagerie évoquent le diagnostic d'ACNP, l'amélioration avec le temps ne sera authentifiée qu'avec le suivi.

Les ACNP sont d'origine génétique de transmission variée. Plus de 30 gènes ont été identifiés ces dernières années, les plus fréquents étant *CACNA1A* et *ITPR1*, mais la liste ne cesse de croître en fonction des avancées génétiques. Un diagnostic génétique précis est important pour permettre le conseil génétique, la prise en charge et le suivi personnalisé de ces patients.

❖ Signes majeurs et diagnostic positif

Chez le nouveau-né ou dans les premiers mois	Chez le nourrisson / enfant < 3 ans	Chez l'enfant > 3 ans et adolescent	Evolution
<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie axiale et des membres non déficitaire - Retard psychomoteur - Anomalie du suivi oculaire - Troubles orofaciaux et alimentaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie - Retard psychomoteur (retard de la station assise, retard de réflexe de posture latérale, marche tardive et instable) - Ataxie cérébelleuse statique et cinétique objectivée à partir de la 2ème/3ème année - Trouble oculomoteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Retard psychomoteur - Syndrome cérébelleux précoce (ataxie cérébelleuse, marche ébrieuse, dysmétrie, incoordination, dysarthrie) - Troubles visuels - Difficultés d'apprentissages en lien avec le syndrome cérébelleux +/- un trouble du développement intellectuel associé 	<p>Seule l'évolution permettra de noter l'amélioration de l'hypotonie et de l'ataxie cérébelleuse avec l'âge</p>

Ces signes cliniques motivent une consultation de neuropédiatrie (ou neurologie pour un adulte) pour réalisation d'un bilan étiologique et prise en charge.

❖ Démarche du diagnostic étiologique

- Données cliniques

Le bilan à visée diagnostique comprendra un interrogatoire sur les antécédents (ATCD) obstétricaux, la période périnatale, ATCD personnels et ATCD familiaux chez les parents et la fratrie pouvant orienter vers une maladie génétique, de transmission variable.

L'examen clinique objectivera l'hypotonie puis l'ataxie cérébelleuse. Il est important de vérifier les paramètres de croissance staturo-pondérale et le périmètre crânien.

- Recherche de signes associés

Autres signes neurologiques parfois présents	Atteintes extra-neurologiques
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Atteinte de l'oculomotricité, mouvements oculaires anormaux, ✓ Trouble du développement intellectuel de sévérité très variable, inconstant ✓ Troubles du spectre de l'autisme ✓ Trouble de l'attention +/- hyperactivité ✓ Épilepsie ✓ Épisodes paroxystiques de migraine hémiplégique, d'ataxie épisodique ✓ Neuropathie ✓ Spasticité ✓ Dystonie 	<p>Dans certaines étiologies</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Anomalies ophtalmologiques (atteinte rétinienne, atrophie optique, colobome, ...) ✓ Surdité

- Examens complémentaires

➤ Une **IRM cérébrale** dans un service de radiologie spécialisé, est le premier examen à demander car il guidera la suite de la démarche diagnostique. L'IRM devra comporter des séquences dans les trois plans, dont des coupes fines de la fosse postérieure. Elle permet d'observer une anomalie du cervelet : atrophie (foliations trop bien visibles en feuille de fougère) ou une hypoplasie du cervelet (vermis et/ou hémisphères cérébelleux complets mais de petite taille), et parfois un aspect normal du cervelet (malgré une ataxie clinique). La lecture de cette IRM doit être attentive permettant d'éliminer d'autres types de malformations de la fosse postérieure (syndrome de Joubert, rhombencéphalosynapsis, lésion clastique focale du cervelet, malformation kystique type Dandy Walker) qui ne font pas l'objet de ce PNDS. Une IRM normale faite précocement devra être recontrôlée 2 ans plus tard car l'aspect d'atrophie peut ne se révéler que dans un second temps (et ne présage pas d'une aggravation clinique de l'ataxie).

➤ Examens biochimiques

- Quelques rares ACNP présentent un marqueur biologique spécifique :
 - Les anomalies de la glycosylation des protéines : le CDG1a fait partie des ataxies congénitales (il dispose d'un PNDS dédié) et est révélé par une anomalie de l'électrophorèse de la transferrine glycosylée.
 - Le déficit en GLUT1 peut parfois se révéler par une ataxie congénitale : le diagnostic peut être fait par l'analyse d'un panel de gènes d'ataxies congénitales/précoces. Alternativement, le test sanguin MetaGlut1 détecte par immunofluorescence une baisse du niveau d'expression des récepteurs du transporteur du glucose sur les globules rouges. Sa baisse évoque un déficit du transporteur intracérébral du glucose. En cas d'impossibilité de faire ce test ou s'il est normal (ce qui n'élimine pas ce diagnostic), la ponction lombaire est à discuter en fonction de la clinique à la recherche d'une baisse du rapport glycorachie/glycémie (<0,4).
- **Certains** examens préconisés viseront surtout à éliminer d'autres diagnostics en particulier les ataxies progressives à début très précoces, d'autant que la notion d'amélioration avec le temps ne sera authentifiée qu'au cours du suivi, ainsi que des affections neurologiques se révélant par une hypotonie : pathologies neuromusculaires (myotonie de Steinert, neuropathie sensitive, amyotrophie spinale), chorée bénigne héréditaire, etc.
- **Bilan prérequis proposé** :
 - CPK du fait de l'hypotonie pouvant évoquer une pathologie musculaire, discuter ENMG ;

- Bilan thyroïdien à la recherche d'une hypothyroïdie pouvant être associée dans la chorée bénigne héréditaire (diagnostic différentiel) ;
- Alpha-fœtoprotéine afin d'éliminer une ataxie télangiectasie à début précoce, sans télangiectasies, ni apraxie oculomotrice au début de la maladie ;
- Anticorps anti-transglutaminase (rares formes ataxiques de maladie coéliqua, y compris sans trouble de croissance staturopondéral).
- Bilan métabolique en fonction du contexte (en service de neuropédiatrie ou neurologie) :
 - Électrophorèse de la transferrine glycosylée (CDG1a),
 - Test sanguin METAgut1 ou ponction lombaire (glycorachie, rapport glycorachie /glycémie),
 - Lactate / pyruvate sang et liquide céphalo-rachidien LCR (pathologies mitochondriales),
 - Dosage de la betagalactosidase dans le sang (gangliosidose GM1) et AGTLC (Acides Gras à très longue Chaîne) pour les très rares maladies peroxysomales.

❖ Annonce, bilan génétique

- L'analyse génétique peut être demandée par le généticien ou le neuropédiatre après information éclairée du patient et de sa famille.
- L'annonce du diagnostic est faite par le spécialiste référent.
- La consultation d'annonce permet d'informer le patient et les parents sur la pathologie, son évolution, et le suivi recommandé.
- Le risque de décès précoce lié à la pathologie est exceptionnel.
- Une consultation de **conseil génétique** est souhaitable pour un patient adulte atteint, ou pour le couple de parents d'un enfant atteint afin d'informer du risque de récurrence éventuel, discuter des modalités et limites du diagnostic génétique et du diagnostic prénatal en cas de souhait de nouvelle grossesse.

❖ Prise en charge initiale et suivi

- Il n'existe le plus souvent pas de traitement curatif à ce jour (en dehors de rares formes cliniques dont le trouble du transport intracérébral en glucose) et la prise en charge est symptomatique consistant en une **rééducation** adaptée, à la suite d'un bilan fonctionnel initial précis, évalué par chaque professionnel concerné et associant en fonction des déficiences,

kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthophonie, orthoptie, enseignement en activité physique adaptée (EAPA), etc.

- Le pronostic neurocognitif étant très variable, des évaluations neuropsychologiques sont nécessaires chez l'enfant. Elles permettent d'adapter l'orientation scolaire et les aménagements pédagogiques en lien avec l'équipe pluridisciplinaire (équipe médicale, paramédicaux, neuropsychologue) et l'établissement scolaire.
- L'Information des familles sur les prestations et démarches administratives en lien avec la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées, MDPH ou Maison Départementale de l'Autonomie, MDA) est indispensable, ainsi qu'un **accompagnement** psychologique.

Chez l'enfant			
	Bilan initial	Suivi	Anomalies recherchées
Bilan des troubles neuromoteurs et du développement psychomoteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Évolutivité tous les 6 à 12 mois	- Retard moteur, hypotonie, ataxie - Evaluation neuropsychologique avant l'entrée à l'école primaire, en milieu de primaire et au collège, et avant transition enfant-adulte vers 18 ans
Taille, poids, périmètre crânien,	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> (au moins 1 fois/an)	- Surveillance de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien
Chez l'enfant et l'adulte			
	Bilan initial	Suivi	Anomalies recherchées
Imagerie cérébrale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Uniquement chez l'enfant : à refaire 2 ans après la 1 ^{ère} IRM si celle-ci est normale	- Atrophie, hypoplasie, hypotrophie cérébelleuse ou cervelet normal - Atrophie cérébelleuse sur 2 IRM distantes - Élimination des diagnostics différentiels : notamment les autres malformations de la fosse postérieure responsables d'ataxie congénitale
Bilan ophtalmologique	<input checked="" type="checkbox"/> Bilan ophtalmologique complet : acuité visuelle, examen de	<input checked="" type="checkbox"/> Tous les 6 mois puis annuel	- Anomalies de l'oculomotricité, nystagmus, strabisme, troubles de la réfraction - Autres anomalies plus rares

	l'oculomotricité, lampe à fente, fond d'œil, électrophysiologie PEV et ERG Bilan orthoptique	+/- bilan paraclinique en fonction de la clinique	en lien avec les étiologies génétiques (aniridie, rétinopathie, atrophie optique)
Bilan biochimique sanguin et LCR (en service spécialisé)	<input checked="" type="checkbox"/> -CPK -Bilan thyroïdien -Alpha-fœtoprotéine - En fonction du contexte, un bilan métabolique : CDG1a ; METAglyt1 ou glycorachie, rapport glycorachie /glycémie ; maladies mitochondriales (lactatémie, lactatorrachie, point redox) ; maladies lysosomales (céroïde lipofuscinoses et gangliosidose)		- Permet d'éliminer des diagnostics différentiels
Autres examens complémentaires	<input checked="" type="checkbox"/> En fonction de la clinique : ENMG, bilan auditif, EEG si épilepsie ou suspicion		- Recherche de neuropathie associée, de surdité
Bilan génétique après avis neurogénétiicien, ou en RCP maladies congénitales du cervelet	<input checked="" type="checkbox"/> ACPA Panel dédié des gènes Exome ou génome		- Anomalies génétiques en lien avec ACNP (plusieurs gènes identifiés à ce jour)

En cas de bilan extra-neurologique anormal, il est nécessaire d'adresser le patient à des spécialistes (pédiatres spécialisés, ophtalmologues, ou spécialistes d'adultes).

❖ Rôle du médecin traitant

- Orienter l'enfant vers un centre de référence ou de compétence pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance de l'apparition des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi recommandé chez tout patient (enfant ou adulte) incluant la vérification et mise à jour des vaccinations, dépistage neurosensoriel (ophtalmologique et/ou surdité).

❖ Informations et contacts utiles

- **Centre de Référence « Maladies et malformations congénitales du cervelet - 2M2C »**
 - E-mail site Paris : cr.cervelet@trs.aphp.fr
 - E-mail site Lille : crmr.2m2c@chru-lille.fr
 - E-mail site Lyon : ghe.2m2c@chu-lyon.fr
 - Site internet : <https://anomaliescervelet.aphp.fr/>
- Filière DéfiScience, site internet : <http://www.defiscience.fr/>
- Association connaître les syndrome cérébelleux CSC, site internet : <https://www.csc.asso.fr/>
- Association KIF1A France, site internet : <https://kif1a.fr/>

1. Introduction

Les ataxies congénitales non progressives (ACNP) constituent un groupe hétérogène de maladies rares d'origine essentiellement génétique.

❖ Historique

L'historique des ataxies congénitales est particulièrement intéressant pour comprendre la position nosologique de ce groupe particulier au sein de l'ensemble des ataxies d'une part, et des pathologies neurologiques de l'enfant d'autre part.

Les premiers syndromes cérébelleux et ataxies de l'enfant sont décrits par Friedreich en 1863, mais dans une forme dégénérative d'ataxie, correspondant à la maladie qui porte son nom. Par la suite, d'autres auteurs ont décrit des formes d'ataxie de l'enfant non progressives et non dégénératives. Freud décrit ainsi, en 1893, deux patients avec un tremblement d'intention, un nystagmus et une ataxie, évoluant depuis la naissance ou peu après, et évoque la possibilité d'une forme congénitale d'ataxie de Friedreich ou une possible forme ataxique de « paralysie cérébrale congénitale ». Ce faisant, il établit dès cette date la distinction entre les pathologies cérébelleuses progressives, dégénératives de l'enfant, et les pathologies cérébelleuses non progressives, développementales. En 1903, Batten décrit huit enfants atteints d'ataxie congénitale, présentant d'emblée un développement moteur lent, une hypotonie, un retard de langage, une instabilité et une incoordination parfois associés à un nystagmus. Il insiste sur ce qui sera une des caractéristiques essentielles de ces ataxies congénitales, à savoir l'amélioration clinique avec l'âge, l'acquisition fréquente de la marche autonome, et anticipe sur la possibilité que ces pathologies soient des anomalies développementales et non les séquelles de lésions cérébelleuses périnatales, comme cela était suggéré initialement.

Cette hypothèse est confortée par la publication d'Ingram en 1962 qui note que 60 % des patients avec une ataxie congénitale n'ont aucun antécédent en faveur d'une souffrance périnatale, et qui, du fait de cas familiaux, suggère l'existence d'une étiologie génétique des ataxies congénitales.

Par la suite, d'autres auteurs rapportent des patients atteints d'ACNP qui constituent un groupe hétérogène sur le plan clinique du fait des signes associés, et sur le plan génétique (modes de transmission variés) [Clément 1984, Steinlin 1998, Esscher 1996]. Les progrès en imagerie cérébrale vont permettre de décrire diverses anomalies cérébelleuses associées aux ataxies congénitales et grâce à l'explosion des techniques de génétique moléculaire, un nombre croissant de gènes à l'origine de ce groupe de pathologies est identifié.

❖ **Maturation du cervelet de l'enfant**

La maturation du cervelet explique les particularités sémiologiques des ataxies congénitales. En effet, le cervelet se développe durant la période prénatale, mais est l'objet d'une croissance et d'une maturation très importantes dans la période postnatale jusqu'au-delà de 2 ans. De ce fait, les signes cliniques de l'ACNP débutant chez le très jeune enfant vont se modifier avec l'âge parallèlement au développement physiologique postnatal du cervelet et à la maturation du système nerveux dans son ensemble, moteur et cognitif. Ainsi les symptômes classiques du syndrome cérébelleux, ataxie et dysmétrie ne deviennent manifestes qu'après cette maturation, au-delà de la première/deuxième année de vie. Ils sont précédés par une hypotonie responsable d'un retard psychomoteur.

❖ **Définition des ataxies congénitales non progressives (ACNP)**

Les ACNP sont définies cliniquement par l'existence d'un syndrome cérébelleux précoce, qui a la particularité de se révéler initialement par une hypotonie dès la naissance ou dans les premiers mois de vie, responsable d'un retard psychomoteur, avec apparition secondaire chez le nourrisson des symptômes cérébelleux classiques. S'y associent fréquemment des troubles oculomoteurs, parfois un trouble du développement intellectuel de sévérité variable et/ou des troubles spécifiques des apprentissages, une épilepsie, plus rarement une neuropathie, une spasticité ou une dystonie. Ces ataxies congénitales sont considérées comme des pathologies développementales, non progressives, mais il peut être parfois difficile de différencier une ataxie congénitale, fixée, non progressive, de certaines ataxies progressives habituellement dégénératives à début très précoce, d'évolution très lente et qui peuvent parfois se présenter comme une ataxie congénitale stable pendant l'enfance, voire plus tardivement.

Les ataxies congénitales se distinguent aussi des anomalies acquises du cervelet : séquelles d'un évènement prénatal, périnatal, ou postnatal d'origine infectieuse ou vasculaire.

Dans ce document, ne seront pas traitées les malformations du cervelet authentifiées sur l'IRM cérébrale qui peuvent se manifester par des symptômes cérébelleux précoces : le syndrome de Joubert avec l'aspect pathognomonique de « dent molaire » sur l'IRM cérébrale (faisant l'objet d'un PNDS distinct existant), le rhombencéphalosynapsis, la malformation de Dandy Walker, et celles entrant dans le cadre d'une tubulinopathie, du syndrome « muscle-eye-brain » ou d'un autre syndrome polymalformatif.

Les ACNP sont le plus souvent des maladies génétiques, sporadiques ou familiales de transmission variée (autosomique dominante, récessive, lié au chromosome X). Le démembrement de ces ACNP d'origine génétique est toujours en cours grâce à l'amélioration des techniques de génétique moléculaire, à l'origine de l'identification de nombreux gènes.

❖ La prévalence des ACNP

La prévalence des ACNP selon la définition donnée ici est mal connue et sous-estimée. Les études récentes ont en effet tendance à occulter la distinction entre les formes congénitales non progressives et les autres formes d'ataxies de l'enfant, voire de l'adulte, qui sont progressives. Esscher et al, en 1996 rapporte une prévalence de 0.13 pour 1000 dans la population Suédoise, mais en incluant les ataxies secondaires à des accidents périnataux (infectieux/vasculaires). Musselman et al, en 2014, qui a étudié la prévalence de l'ataxie de l'enfant en Europe qu'elle soit congénitale, acquise ou progressive retrouve une prévalence d'environ 26/100 000. L'expérience de notre centre de référence permet d'estimer l'incidence des ACNP (hors syndrome de Joubert) à 1 naissance sur 25 000 au moins, soit environ 30 enfants nés par an en France.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ACNP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'ACNP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

Un document ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet et sur celui de la filière DéfiScience (<http://anomaliescervelet.aphp.fr>; <http://www.defiscience.fr>).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Établir un diagnostic :

- Positif (clinique et radiologique), avec recherche des atteintes associées neurosensorielles et extra neurologiques,
- Étiologique (biochimique et génétique),
- Fonctionnel (motricité, langage, cognitif, comportement et émotions),

de façon à pouvoir ensuite définir un plan de soin propre à chaque patient.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic et l'évaluation initiale impliquent le personnel médical et paramédical listé ci-dessous et prenant en charge les patients atteints d'ACNP. Ces professionnels travaillent conjointement et sont coordonnés par le neuropédiatre, le neurologue, ou le neurogénéticien pédiatrique ou adulte, d'un centre de référence ou de compétence ou d'un centre hospitalo-universitaire CHU.

Les patients sont pris en charge par différents réseaux de Centres de Référence (CR) et de compétence (CC), selon les conditions locales :

- Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet
- Maladies Neurogénétiques
- Anomalies du développement et syndromes malformatifs
- Trouble du développement intellectuel

Professionnels impliqués	Rôle dans la prise en charge
Pédiatre ou médecin généraliste en ville	- Dépistage des signes cliniques évocateurs, orientation vers le neuropédiatre/ neurogénéticien pédiatre hospitalier - Suivi de proximité
Neuropédiatre, neurogénéticien pédiatre puis à l'âge adulte neurologue ou neurogénéticien	- Diagnostic syndromique, annonce du diagnostic, coordination du diagnostic génétique, suivi neuromoteur et cognitif, recherche et surveillance des complications extra neurologiques, adressage à d'autres spécialistes. - Conseil génétique
Généticien clinicien, conseillère en génétique, généticien moléculaire	- Conseil génétique et diagnostic prénatal
Neuroradiologue pédiatrique/adulte	- Diagnostic radiologique par IRM cérébrale
Ophthalmologue pédiatrique/adulte	- Dépistage d'anomalies ophtalmologiques et prise en charge
Médecin MPR (médecine physique et réadaptation)	- Prévention des complications neuro-orthopédiques - Coordination des prises en charge rééducatives - Appareillage / Réadaptation / Orientation si besoin

<p>Équipe paramédicale :</p> <p>Kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, orthoptiste, orthoprothésiste, enseignant(e) en activité physique adaptée EAPA</p> <p>Psychologue, neuropsychologue</p> <p>Equipe socio-éducative :</p> <p>Assistant(e) social(e), éducateur/trice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation initiale kinésithérapique, psychomotrice, orthophonique, ergothérapique, psychologique, orthoptique et neuropsychologique, - Reconnaissance du handicap, prestations compensatrices - Educateurs : soutien et aide au développement de l'autonomie au quotidien
<p>Scolarisation adaptée</p> <p>Accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) et autres adaptations selon projet personnalisé de scolarisation (PPS) (accompagnant des élèves en situation de handicap)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - AESH : aide aux apprentissages scolaires - Scolarité adaptée selon PPS élaboré lors de commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH)

3.3 Circonstances de découverte/signes d'appel/suspicion du diagnostic

Pour les raisons énoncées ci-dessus, la symptomatologie du syndrome cérébelleux chez le très jeune enfant est différente de celle de l'adulte ou de l'enfant plus âgé :

- Le signe d'appel précoce est **l'hypotonie** globale notée dès la naissance, ou parfois dans les premières semaines ou mois de vie ; elle est responsable d'un **retard dans les acquisitions motrices**, de degré variable, qui peut être un motif de consultation : retard de la tenue de tête après 3 mois, de la tenue assise après 10 mois, de la marche autonome après 18 mois.
- Le **syndrome cérébelleux** est identifié plus tard sous sa forme classique, en général en fin de première année de vie ou lors de la deuxième année : ataxie de la tête, du tronc sous la forme d'oscillations en position assise (avec reflexe de posture latérale des bras absent ou retardé), et lors de la station debout, retard de la marche autonome qui est d'emblée déséquilibrée avec des embardées, entraînant initialement de nombreuses chutes chez le petit enfant. Il s'y associe souvent un retard de langage avec dysarthrie.
- **Des anomalies de l'oculomotricité**, ou un nystagmus.
- **Des difficultés des apprentissages** à l'âge scolaire.

Il est important de connaître l'histoire familiale, avec parfois des antécédents en rapport avec un mode de transmission dominante (un des parents symptomatique), autosomique récessive (fratrie atteinte quel que soit le sexe), ou liée à l'X (garçons atteints, transmission par les femmes), mais très souvent les cas sont sporadiques (isolés dans la famille).

On précisera les antécédents obstétricaux, l'histoire néonatale, les paramètres de naissance, la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien.

3.4 Confirmation diagnostique/diagnostic différentiel

3.4.1 Clinique

Le syndrome cérébelleux :

- **L'hypotonie** globale qui le précède dès les premiers mois de vie touche l'axe et les membres, sans déficit évident de la force musculaire. Les réflexes ostéotendineux sont présents mais parfois difficiles à retrouver du fait de l'hypotonie.

Elle est responsable d'un retard dans les acquisitions motrices de degré variable (tenue de tête, position assise, debout sans appui et marche autonome), l'enfant faisant des progrès réguliers mais décalés par rapport à sa tranche d'âge.

- Par la suite, à la fin de la première année ou dans la deuxième année de vie, le tonus s'améliore et le **syndrome cérébelleux** est identifié sous sa forme classique : ataxie de la tête, du tronc sous forme d'oscillations, ataxie de la station debout, de la marche autonome avec troubles de l'équilibre, élargissement du polygone de sustentation, non aggravés par l'occlusion des yeux. La marche, pseudo-ébrieuse avec des embardées, entraîne initialement de nombreuses chutes chez le petit enfant.

La marche autonome est acquise à un âge variable, parfois tardivement, au-delà de l'âge de 10 ans. Certains n'acquièrent pas la marche autonome.

Ce syndrome cérébelleux statique s'accompagne fréquemment de signes cérébelleux cinétiques tels que la dysmétrie, l'hypermétrie, ou encore le tremblement cérébelleux intentionnel, absent au repos. Souvent, l'acquisition de la préhension est retardée touchant notamment la manipulation fine des objets qui peut rester altérée. Plus tard, ces symptômes ont tendance à s'améliorer avec l'âge et les patients sont décrits comme lents, maladroits et fatigables. Ces enfants peuvent présenter à des degrés variables des difficultés dans la motricité globale et fine impactant les gestes de la vie quotidienne et la scolarité. Un retard de langage avec dysarthrie est souvent présent avec des troubles de l'élocution et un discours parfois difficilement intelligible.

Ce syndrome cérébelleux entraîne une lenteur et une fatigabilité. Malgré les progrès, l'hypotonie peut persister de façon prolongée.

Enfin, des anomalies oculaires en lien avec le syndrome cérébelleux sont très fréquentes : anomalie de la poursuite lisse, poursuite saccadique, lenteur des saccades, nystagmus, strabisme.

Signes neurologiques éventuellement associés :

- Épilepsie, syndrome pyramidal, dystonie, neuropathie périphérique,

- Trouble du développement intellectuel, fréquent mais parfois absent, de degré variable, ou troubles cognitifs en lien avec le syndrome cérébelleux, responsable de difficultés d'apprentissages justifiant une évaluation neuropsychologique qui aidera au diagnostic catégoriel et à la prise en charge.

3.4.2 Radiologique/ Imagerie cérébrale

Imagerie post-natale :

L'imagerie des patients présentant une ataxie cérébelleuse congénitale non progressive est très variable, allant d'un aspect normal à des anomalies plus ou moins sévères du cervelet.

Les anomalies cérébelleuses ne sont habituellement pas spécifiques d'une forme particulière d'ACNP, sauf quelques cas particulier (gènes *VLDLR*, *SACS*, etc.). L'importance de l'atteinte cérébelleuse sur l'imagerie n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes cliniques le plus souvent.

L'échographie transfontanellaire (ETF) n'est pas contributive dans ce groupe de pathologies car elle explore mal la fosse postérieure.

Le scanner cérébral peut mettre en évidence les anomalies cérébelleuses lorsqu'elles sont sévères mais il peut ne pas montrer des anomalies mineures ou modérées.

L'IRM cérébrale est la méthode d'imagerie de référence dans l'exploration des ataxies cérébelleuses congénitales non progressives, en raison de sa bonne résolution spatiale et en contraste. Le protocole IRM doit inclure une séquence en haute résolution 3D T1 du cerveau et une séquence en coupes fines en pondération T2 dans le plan sagittal centrée sur la ligne médiane, en plus des séquences classiques sur l'ensemble du cerveau (séquence dans le plan coronal en pondération T2 ou en 3DT2, séquence dans le plan sagittal en pondération T1, séquence dans le plan axial en FLAIR ou en 3D FLAIR et une séquence de susceptibilité magnétique : T2*/T2GRE, Swan, SWI). Des séquences avancées peuvent être réalisées en fonction du contexte clinique et si un diagnostic différentiel est suspecté (spectroscopie, Diffusion Tracking Imaging).

En analyse qualitative on peut considérer qu'un vermis de taille normale dans un plan sagittal s'étend des colliculi inférieurs à l'obex chez un nouveau-né et du sillon intercolliculaire à l'obex chez le nourrisson et l'enfant. Les sillons et fissures vermiennes sont habituellement jointifs sur les séquences pondérées en T1 chez l'enfant, c'est-à-dire qu'il n'y a habituellement pas d'espace entre les sillons et les fissures. Le lobe antérieur du vermis occupe environ un tiers de la surface vermienne et le lobe postérieur correspond aux deux tiers restants. Dans le plan sagittal, le tronc cérébral normal est composé trois parties, le mésencéphale, la protubérance et la moelle allongée, la hauteur de chacune de ces portions étant globalement similaire.

L'analyse quantitative repose en postnatal sur les mesures de hauteur vermienne, diamètre antéro-postérieur du vermis, du tronc et du mésencéphale dont les valeurs de référence chez l'enfant ont été publiées par l'équipe du Dr Soto-Ares en 2019 (Jandeaux et al.).

⇒ **L'IRM cérébrale peut être normale**

⇒ Ou montrer le plus souvent des **anomalies du cervelet** qui doivent être distinguées en :

- **Atrophie cérébelleuse** = perte de volume du cervelet, avec cortex cérébelleux fin et fissures élargies entre les folia, parfois associée à des anomalies de signal de la substance blanche ou du cortex cérébelleux (en hypersignal T2 et FLAIR).

Cet aspect n'est pas spécifique et n'est pas distinguible de l'atrophie observée dans les ataxies dégénératives.

Une première IRM faite très précocement peut être normale et révéler une atrophie ultérieurement pouvant mimer une atrophie cérébelleuse dégénérative, alors que la clinique est stable ou en amélioration. Il est donc important de répéter cet examen à distance (2 ans) si l'imagerie initiale est normale.

- **Hypoplasie cérébelleuse** = cervelet de petite taille par rapport à la normale avec foliation normale et fissures non élargies.

Elle peut être associée à une atrophie et on emploie alors le terme de « **hypo-atrophie** », ou à une **dysplasie** cérébelleuse = morphologie anormale du cervelet (foliation anormale et/ou anomalies du cortex cérébelleux), « **hypo-dysplasie** ».

La distinction entre atrophie et hypoplasie cérébelleuse n'est pas toujours évidente, notamment quand on ne dispose pas de 2 IRM successives montrant la perte de volume au cours du temps.

L'hypoplasie ou l'atrophie cérébelleuse peut être focale avec atteinte isolée du vermis ou d'un seul hémisphère cérébelleux ou bien généralisée avec atteinte du vermis et des deux hémisphères cérébelleux. Plus rarement elle prédomine au niveau des hémisphères.

Ces anomalies sont souvent isolées dans les ACNP, tandis qu'une association avec des anomalies du tronc cérébral, des espaces liquidiens de la fosse postérieure ou supratentorielles, doit faire évoquer d'autres diagnostics (cf. 3.4.3. Diagnostic différentiel).

Citons l'association à des anomalies de signal du tronc cérébral présentant un aspect peigné de stries linéaires au niveau du pont sur les coupes axiales FLAIR dans l'ataxie de Charlevoix-Saguenay (gène SACS). Ces anomalies peuvent être absentes au début de la maladie. Cette affection peut se présenter sous la forme d'une ataxie très précoce, pseudo-congénitale, non ou très peu progressive pendant l'enfance.

Par ailleurs, il faut noter que les patients avec des anomalies cérébelleuses à l'imagerie ne présentent pas tous une ataxie clinique.

Imagerie Anténatale :

En anténatal, un cervelet de petite taille doit faire suspecter une hypoplasie cérébelleuse, les atrophies étant exceptionnelles à cette période de la vie.

Les recommandations de la CNEOF (Conférence Nationale de l'Échographie Obstétricale et Fœtale) concernant l'échographie anténatale de dépistage ont été actualisées en 2023 et préconisent dorénavant la mesure du diamètre transverse du cervelet lors d'une échographie de dépistage aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. Les normes le plus souvent utilisées sont celles de Chavez et al. Par ailleurs, le rapport de la CNEOF préconise l'analyse qualitative des espaces liquidiens de la fosse postérieure (non élargis) et de l'aspect du cervelet (présence de deux hémisphères cérébelleux, taille et contours des hémisphères, aspect du vermis et présence de la fissure primaire).

Centre de Référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet / Mai 2026

Si le diamètre transverse du cervelet est inférieur aux normes attendues pour l'âge ou s'il existe un cas index, une échographie obstétricale de référence doit être réalisée et une indication d'IRM cérébrale fœtale est discutée en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Cependant, même avec cette mesure systématique du diamètre transverse du cervelet en dépistage, il est probable qu'une grande partie des hypoplasies cérébelleuses ne sont pas accessibles au dépistage échographique, la croissance du cervelet s'infléchissant en fin de grossesse ou dans les premières années de vie en cas d'hypoplasie cérébelleuse.

L'IRM cérébrale fœtale permet de mieux analyser le signal et la morphologie du tronc cérébral, du vermis et des hémisphères cérébelleux. En IRM, on utilise habituellement avant 24 SA, les normes publiées par Parazzini et al. et au-delà de 26 SA, celles de Tilea et al. L'utilisation de séquences de susceptibilité magnétique (T2*/T2GRE, Swan, SWI) permet de mettre en évidence des stigmates hémorragiques qui peuvent être méconnus en échographie. L'IRM permet également de bien analyser la foliation cérébelleuse, même si la distinction des 9 lobules vermiens n'est pas possible en IRM fœtale.

Une hypoplasie cérébelleuse focale touchant un seul hémisphère cérébelleux doit faire évoquer en premier lieu une cause clastique (hémorragique ou ischémique). Dans ce cas, le terme d'hypoplasie est donc employé à tort dans la littérature puisqu'il s'agit en fait de la conséquence de lésions ischémiques et/ou hémorragiques. On parlera dans ce contexte de lésion focale du cervelet et non d'hypoplasie. Beaucoup plus rarement, une hypoplasie touchant un seul hémisphère cérébelleux s'observe dans le cadre d'un syndrome PHACE ; une morphologie particulière des hémisphères cérébelleux en coupe coronale en « combiné téléphonique » permet souvent de suggérer ce diagnostic [Leibovitz 2018].

Une hypoplasie vermienne, tronculaire ou cérébelleuse doit faire évoquer en premier lieu une cause malformative/génétique (souvent, surtout si caractère bilatéral et symétrique de l'hypoplasie des hémisphères) ou autre (infectieuse, alcool, autres agents exogènes).

A noter que le diagnostic anténatal d'hypoplasie vermienne n'est pas toujours simple, une revue de la littérature ayant montré une discordance significative entre le diagnostic pré- et post-natal des hypoplasies/dysplasies vermiennes.

Comme en post-natal, l'évaluation de toutes les structures de la fosse postérieure et des structures sus-tentorielles, ainsi qu'une anamnèse détaillée, sont cruciales pour le diagnostic.

Il faut néanmoins retenir que l'imagerie anténatale ne permet habituellement pas le diagnostic de la plupart des ataxies congénitales, celles-ci étant de révélation le plus souvent postnatale tardive.

3.4.3 Diagnostics différentiels

Le diagnostic positif d'ACNP repose sur la clinique et l'imagerie. Le caractère non progressif peut être difficile à établir au début en l'absence d'ATCD familiaux, de marqueurs biologiques, et du critère d'amélioration avec le temps qui ne pourra se vérifier qu'avec le suivi. Aussi de nombreux diagnostics différentiels seront évoqués :

➤ **Devant une hypotonie**

- Une **pathologie neuromusculaire** peut être suspectée, mais l'hypotonie des pathologies neuromusculaires est associée à un déficit de la force musculaire (parfois difficile à mettre en évidence chez le tout-petit), et une aréflexie dans les cas de neuropathie (incluant l'amyotrophie spinale). Une aréflexie est toutefois fréquente dans le syndrome cérébelleux, les réflexes étant présents mais difficiles à obtenir du fait de l'hypotonie cérébelleuse. Le dosage de CPK doit être réalisé, son élévation orientant vers une pathologie musculaire et l'ENMG (ElectroNeuroMyoGramme = ElectroMyoGramme avec mesure des vitesses de conduction) se discute en fonction de la clinique.
- Une **pathologie d'origine génétique dans un cadre syndromique** peut être responsable d'une hypotonie précoce mais la clinique, l'évolution, l'IRM et la génétique redresseront le diagnostic (syndrome de Willi-Prader, et nombreuses autres causes).
- Des **séquelles d'anoxo-ischémie** : Une hypotonie des premiers mois peut être prise à tort pour des séquelles de souffrance fœtale à terme, d'où l'intérêt de bien documenter les éléments en faveur de ce diagnostic (critères précis de la période ante et périnatale, et de l'imagerie cérébrale). D'autre part, une ACNP ou une affection d'origine génétique responsable d'hypotonie précoce peut favoriser une souffrance fœtale.

➤ **La chorée bénigne héréditaire ou affections liées au gène NKX2.1**

Cette chorée, rare, d'origine génétique le plus souvent en lien avec des variations du gène *NKX2.1*, est parfois difficile à distinguer d'une ataxie congénitale d'autant qu'elle est souvent précédée et associée à une hypotonie globale non déficitaire. La chorée se différencie cliniquement de l'ataxie par la démarche instable hypotonique sans élargissement du polygone de sustentation, et la présence de mouvements anormaux choréiques, involontaires, permanents aléatoires dansants du tronc et des extrémités, favorisée par l'action. Elle peut s'associer à : une hypothyroïdie parfois dépistée en période néonatale ou secondairement avec une hypothyroïdie compensée non symptomatique (avec élévation de la TSH et normalité de T3 et T4) ; et/ou à une pathologie pulmonaire (néonatale due à un déficit en surfactant pouvant parfois évoluer vers une pneumopathie interstitielle, ou infections pulmonaires répétées, et crises d'asthme). Ces signes associés thyroïdien et pulmonaire doivent être recherchés et leur présence doit évoquer ce diagnostic.

➤ **L'ataxie vestibulaire** précoce est souvent précédée d'une hypotonie avec retard moteur. Elle est en général associée à une surdité à rechercher systématiquement, notamment en lien avec une infection materno-fœtale à CMV.

➤ **L'ataxie proprioceptive** responsable d'une démarche instable précautionneuse qui s'aggrave lors de la fermeture des yeux, dans le cadre d'une neuropathie.

➤ **Les autres pathologies précoces du cervelet :**

• **Autres pathologies congénitales non progressives**

- **Les anomalies acquises du cervelet** sont rares : séquelles pré-, péri- ou post-natales infectieuses ou ischémo-hémorragiques. Néanmoins, la symptomatologie est habituellement différente et plus riche qu'une ataxie congénitale (pouvant associer paraplégie spastique, dystonie), et l'IRM redresse le diagnostic (intérêt des coupes de susceptibilité magnétique pour identifier des stigmates hémorragiques, aspect en faveur d'une cause clastique : perte de substance cérébelleuse et/ou vermienne, asymétrie des lésions).
- **Le syndrome de Joubert** est une pathologie neurodéveloppementale d'origine génétique de transmission majoritairement autosomique récessive avec une grande hétérogénéité génétique. Outre l'hypotonie, un signe clinique important est l'apraxie oculomotrice congénitale due à un défaut d'initiation des saccades vers une cible, d'où les gestes brusques compensateurs de la tête pour amener le regard vers la cible. Ce signe n'est pas toujours facile à identifier chez le nouveau-né/nourrisson qui donne l'impression initiale de malvoyance. L'IRM confirme le diagnostic en montrant une malformation du cervelet (hypo/dysplasie du vermis supérieur et des pédoncules cérébelleux supérieurs horizontalisés épaissis et non divergents formant l'image pathognomonique dite de « dent molaire » sur des coupes axiales obliques) : cette malformation peut passer inaperçue, d'où l'importance de la relecture radiologique spécialisée. Un PNDS a été dédié à ce syndrome.
- **Le syndrome de Poretti-Bolthausen** lié à des variations du gène *LAMA1* associe une ataxie congénitale non progressive, une apraxie oculomotrice, une myopie, une dystrophie rétinienne et sur l'IRM : une hypo-dysplasie vermienne, des kystes cérébelleux corticaux et sous-corticaux évocateurs, un allongement des pédoncules cérébelleux supérieurs non épaissis.
- **D'autres malformations** de la fosse postérieure peuvent être détectées en imagerie prénatale : malformation de Dandy-Walker, rhombencéphalosynapsis, hypoplasie ponto-cérébelleuse.
- Cas particulier des **anomalies d'un seul hémisphère cérébelleux** : bien qu'une hypoplasie/dysplasie focale touchant un seul hémisphère cérébelleux ait été décrite dans la littérature chez des patients atteints d'ACNP, cette présentation doit faire discuter en premier

lieu une perturbation acquise du développement cérébelleux d'origine ante ou périnatale, d'autant plus si elle est associée à une irrégularité du cortex cérébelleux, et à la présence de stigmates hémorragiques. Ces lésions de nature ischémique et/ou hémorragique ante ou périnatale peuvent être d'origine hypoxique, infectieuse ou secondaires à l'exposition à des agents tératogènes. A noter qu'il existe des anomalies génétiques telle que des variants pathogènes des gènes *COL4A1*/*COL4A2* responsables d'une microangiopathie qui peuvent favoriser une atteinte cérébelleuse ischémo-hémorragique. Le syndrome PHACE, déjà cité, associe une hypoplasie d'un hémisphère cérébelleux et un hémangiome facial qui apparaît dans la première semaine de vie.

- **Ataxies très précoces progressives**

Dans cette situation, la symptomatologie cérébelleuse débute après un **intervalle libre** de durée variable chez un enfant avec un développement psychomoteur et neurologique normal initialement. Il est parfois difficile de différencier une ataxie congénitale d'une ataxie progressive à évolution très lente, en particulier si celle-ci a débuté très précocement.

Les plus fréquentes sont :

- L'Ataxie autosomique récessive de Charlevoix Saguenay (ARSACS), maladie à progression lente. La maladie peut se déclarer précocement après un intervalle libre sans hypotonie entre 12 et 18 mois par un trouble de la marche en lien avec un syndrome cérébello-spastique qui peut s'associer à une neuropathie. Peuvent orienter : l'examen de la rétine à la recherche d'une hypermyélinisation des fibres nerveuses rétiniennes au FO et l'IRM cérébrale révélant l'atrophie de la partie supérieure du vermis cérébelleux avec des stries hypointenses en T2 et FLAIR en bandes linéaires d'axe antéropostérieur au niveau du pont.
- L'ataxie télangiectasie, d'autant que les télangiectasies et l'apraxie oculomotrice peuvent être absentes initialement, d'où l'intérêt de faire un dosage de l'alpha-fœtoprotéine, augmenté dans cette affection, comme dans l'apraxie oculomotrice (AOM) de type 2 beaucoup plus rare (dans l'AOM de type 1, l'alpha-fœtoprotéine est habituellement normale, avec présence d'une hypoalbuminémie et d'une hypercholestérolémie corrélées avec la durée de la maladie).
- L'ataxie de Friedreich de début précoce, mais d'aggravation progressive avec IRM normale, prête rarement à confusion avec une ataxie congénitale car débute après 2 ans.
- Les rares causes métaboliques : maladies mitochondriales, lysosomales, peroxysomales à discuter en fonction de la clinique. Il convient de se méfier de pathologies pouvant débiter par une ataxie très précoce et insidieusement évolutive : céréoïde lipofuscinose en particulier de type 6, Niemann-Pick, voire gangliosidose.

3.5 Évaluation initiale d'un patient atteint d'une ACNP

L'évaluation initiale fait appel aux différents professionnels impliqués, sous la coordination du spécialiste référent, et concerne les différents symptômes suivants :

- Troubles neurologiques,
- Évaluation des compétences cognitives et adaptatives,
- Troubles neurosensoriels,
- Manifestations extraneurologiques.

3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique

- Le syndrome cérébelleux évolue comme une pathologie neurologique fixée, il n'y a pas de régression psychomotrice mais plutôt une amélioration avec le temps.

Il est de sévérité variable et peut être quantifié par des échelles standardisées comme l'échelle SARA (Scale for Assessment and Rating Ataxia), à partir de 4 ans en tenant compte des particularités développementales liées à l'âge et à répéter, permettant de vérifier l'amélioration avec le temps.

Évolution avec l'âge : l'ataxie cérébelleuse et l'hypotonie s'améliorent avec l'âge, elles peuvent persister de façon variable à l'âge adulte. La démarche devient plus stable avec disparition des chutes, souvent l'élargissement du polygone de sustentation disparaît, ne laissant place parfois qu'à une démarche en tandem instable, à rechercher, ainsi qu'une instabilité à la station unipodale et au demi-tour.

- La présence d'autres symptômes neurologiques est fonction du gène causal et est à évaluer : neuropathie périphérique justifiant un ENMG, spasticité, dystonie qui aggravent les capacités motrices.

- Une épilepsie peut être associée (notamment chez les patients avec un variant pathogène du gène *CACNA1A*), d'où l'importance de l'interrogatoire qui permet de préciser la nature des crises cliniques focales ou généralisées, et de l'électroencéphalogramme. Cette épilepsie souvent pharmacosensible justifie un traitement antiépileptique et un suivi spécialisé.

3.5.2 Évaluation du développement cognitif et comportemental

L'évaluation neuropsychologique, assurée par le neuropsychologue est importante pour identifier et préciser les forces et les difficultés et orienter la prise en charge. Les tests utilisés sont fonction de l'âge et du niveau global. Un trouble du développement intellectuel peut-être présent à des degrés très variable.

Même en l'absence de déficit intellectuel, les patients peuvent présenter des troubles des apprentissages en lien avec le syndrome cérébelleux. En effet, le cervelet intervenant comme un modulateur de très nombreuses fonctions supérieures, son dysfonctionnement (notamment du circuit dentato-thalamo-cortical) peut être responsable de difficultés d'apprentissages et des affects [Turner, 2007 ; Tavano 2007 ; Stoodley, 2016].

Le rôle du cervelet dans la régulation du comportement et des émotions n'a été pleinement reconnu que depuis l'introduction du concept de syndrome cognitivo-affectif cérébelleux par Schmahmann [Schmahmann, 1998]. Ce « syndrome cognitif et affectif cérébelleux » CCAS (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome) associe des troubles de l'attention sans hyperactivité, de la planification, du raisonnement abstrait, des compétences visuo-spatiales, de la fluence, de la mémoire verbale et de troubles du comportement en particulier dans la gestion des émotions. Ce pattern cognitif et émotionnel peut être quantifié chez l'adulte par l'échelle CCAS. Chez l'enfant l'ensemble de ces domaines sont à explorer avec les tests standardisés selon les troubles repérés lors de l'entretien et des divers comptes rendus des rééducateurs ou intervenants de l'enfant.

Le syndrome cérébelleux entraîne également une lenteur et une fatigabilité variable qu'il est important de prendre en compte au moment de l'évaluation et d'écouter afin de proposer les aménagements adéquats.

3.5.3 Manifestations extraneurologiques

L'atteinte neurologique du syndrome peut être associée à des atteintes neurosensorielles.

➤ Atteinte ophtalmologique

Elle justifie un examen ophtalmologique et orthoptique complet du fait des troubles oculomoteurs.

On distingue :

- Les troubles oculomoteurs dynamiques en lien avec le syndrome cérébelleux :

Anomalies de la poursuite lisse, anomalies des saccades (saccade = mouvement des yeux, volontaire ou réflexe, pour amener très rapidement l'image de l'objet d'intérêt sur la fovéa), de type dysmétrie (hypo ou hypermétrie), nystagmus (typiquement battant vers le bas), gaze evoked nystagmus (nystagmus en position du regard excentré) et strabisme.

Ces troubles sont rapportés le plus souvent après 18 mois, dans la plupart des étiologies génétiques (notamment chez les patients mutés dans *CACNA1A*). L'enregistrement oculomoteur précisant ces anomalies n'est pas effectué en pratique courante chez l'enfant.

- Des mouvements oculaires anormaux qui doivent faire penser à certaines étiologies génétiques :

- Le tonic upgaze peut être le premier symptôme observé chez les patients porteurs d'une anomalie du gène *CACNA1A*, pouvant survenir dès l'âge de 2 à 3 mois [Tantsis et al 2016]. Il s'agit de manifestations paroxystiques caractérisées par des accès brefs de déviation tonique du regard vers le haut, de quelques secondes, en salves, associés à une flexion

compensatrice de la nuque et du cou (« eye up, chin down »). Les accès sont fréquents et peuvent être révélateurs d'accès d'ataxie épisodique de type 2 (épisodes de troubles de l'équilibre durant quelques secondes) puis d'ataxie statique chronique.

- Des accès brefs de quelques secondes de mouvements multidirectionnels du regard associés à des mouvements de la tête dans la même direction survenant avant 6 mois, sont un signe révélateur et évocateur du déficit en transporteur intracérébral du glucose (« GLUT1 », gène *SLC2A1*) ; Ces accès, qui peuvent précéder l'ataxie, sont à rechercher par l'interrogatoire car ils peuvent disparaître avec le temps.

- D'autres anomalies ophtalmologiques plus rares sont rapportées dans certaines étiologies :

- Une baisse de l'acuité visuelle par amblyopie strabique et/ou réfractive ;
- Une atteinte rétinienne responsable d'un mauvais comportement visuel ;
- Une aniridie évoque un syndrome de Gillespie en lien avec une anomalie du gène *ITPR1* ;
- Une atrophie optique.

Ces manifestations ophtalmologiques doivent être dépistées précocement (bilan ophtalmologique, potentiels évoqués visuels et électrorétinogramme) et faire l'objet d'une surveillance régulière.

➤ **Atteinte ORL**

Parfois associée dans certaines étiologies génétiques, justifiant examen oto-rhino-laryngé (ORL), examen auditif avec réalisation de potentiel évoqué auditif (PEA).

➤ **Atteinte orthopédique**

Elle est secondaire à l'hypotonie ou aux autres symptômes neurologiques : des pieds plats valgus, cyphoscoliose, dysplasie de hanche sont à rechercher.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Au terme de cette évaluation initiale, l'annonce du diagnostic doit être faite par le médecin référent connaissant la pathologie (le plus souvent neuropédiatre ou neurogénétiicien), habituellement aux deux parents et au patient, selon son âge et sa capacité à comprendre les informations.

Le cadre syndromique de l'ACNP est expliqué : l'hypotonie, l'ataxie, les troubles oculomoteurs, le résultat de l'IRM et la notion d'amélioration des signes neurologiques avec le temps. Des tests génétiques seront alors proposés par le neuropédiatre ou le neurogénétiicien à la recherche d'anomalies génétiques causales et seront réalisés après consentement éclairé du patient adulte ou des parents. La stratégie des examens à réaliser peut être discutée dans le cadre de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet.

Un conseil génétique est ensuite proposé au patient et à sa famille après réception des résultats des tests génétiques.

L'annonce doit également être accompagnée d'une information sur l'évolution de la maladie, l'absence de traitement curatif dans la grande majorité des cas, et de l'absence de prise en charge spécifique, en dehors de rares causes (déficit en GLUT1, épilepsie des AC par mutation *TRPM3*). La prise en charge personnalisée sera adaptée après les évaluations. Elle repose sur les rééducations, le suivi scolaire, l'accompagnement et le suivi des complications extraneurologiques. Un bilan social doit être prévu avec l'aide de l'assistant(e) social(e), incluant l'évaluation de la situation familiale, les informations sur les aides financières (Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé – AEEH ou le cas échéant Allocation Adulte Handicapé – AAH), et sur la Maison départemental de l'autonomie (MDA) anciennement Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

3.7 Diagnostic génétique

3.7.1 Les anomalies génétiques en lien avec les ACNP

Les ACNP sont un groupe hétérogène de pathologies sur le plan génétique avec un grand nombre de gènes différents pouvant être en cause ainsi que plus rarement certaines anomalies chromosomiques.

Microremaniements chromosomiques

Une microdélétion emportant tout ou partie d'un gène important, plus rarement une microduplication peuvent être responsables d'une ataxie congénitale. Ils sont rares mais doivent être recherchés par un examen approprié (panel NGS – Séquençage de Nouvelle Génération de gènes d'ataxie, génome, voire ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN éventuellement en seconde intention si la technique de NGS employée ne les détecte pas, ce qui est rare).

Causes génétiques métaboliques

Il s'agit d'anomalies du métabolisme qui sont accessibles à un diagnostic biochimique à partir de marqueurs sanguin, urinaire ou de liquide céphalorachidien :

- **Anomalie de glycosylation des protéines CDG1A**, le diagnostic sera fait par l'électrophorèse de la transferrine glycosylée ou un panel NGS adapté. Cette pathologie fait l'objet d'un PNDS spécifique.
- **Déficit en transporteur intracérébral du glucose (déficit en GLUT1)** peut parfois se révéler par une ataxie congénitale : le test sanguin MetaGlut1 détecte par immunofluorescence une baisse du niveau d'expression des récepteurs du transporteur du glucose sur les globules rouges. Sa baisse évoque un déficit du transporteur intracérébral du glucose. En cas d'impossibilité de faire ce test ou s'il est normal (ce qui n'élimine pas ce diagnostic), l'étude du LCR est à discuter en fonction de la clinique à la recherche d'une baisse de la glycorachie et du rapport glycorachie/glycémie (<0,4).

Ces causes, qui étaient les seules identifiables il y a quelques années, ne représentent pas plus de 1 % des ataxies congénitales. Il est important de les écarter, à la fois pour le conseil génétique et pour la prise en charge qui peut être spécifique (par exemple le régime cétogène dans le déficit en transporteur du glucose).

Causes génétiques non métaboliques

La majorité des ataxies congénitales est liée à des causes génétiques non métaboliques. Tous les modes de transmission ont été rapportés (autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l’X, sporadique). L’avènement des techniques de séquençage haut débit, en particulier du séquençage d’exome et maintenant de génome a permis d’identifier un nombre croissant de gènes nouveaux. Plus de 30 gènes sont désormais connus (Tableau 1). Ces gènes codent pour des protéines de fonctions très diverses : **métabolisme du glutamate** (*glutamate metabotropic receptor 1* [GRM1], *spectrin beta, non-erythrocytic 2* [SPTBN2], *glutamate ionotropic receptor delta type subunit 2* [GRID2]) ; **canaux ioniques** ([CACNA1A], *inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1* [ITPR1], *carbonic anhydrase 8* [CA8], *potassium voltage-gated channel subfamily J member 10*, [KCNJ10], *potassium voltage-gated channel subfamily c member 3* [KCNC3]) ; fonctionnement **mitochondrial** ([SACS], *peptidase mitochondrial processing alpha subunit* [PMPCA], *aarF-domain-containing kinase 3* [ADCK3]) ; **migration neuronale** (*very low density lipoprotein receptor* [VLDLR] [32]) ; **protéines chaperones** (*safety integrity level 1* [SIL1]) ; **autophagie** (*RUBICON*, *SNX14*), ou mécanisme physiopathologique inconnu (*WD repeat domain 81* [WDR81], *ATP-binding cassette protein B7* [ABCB7], *ataxia, cerebellar, Cayman type* [ATCAY], *ATPase plasma membrane Ca²⁺ transporting 3* [ATP2B3]).

Certains gènes sont responsables uniquement d’ataxie congénitale dans une forme pure ou syndromique, d’autres sont responsables, selon les familles, d’une forme congénitale ou d’une forme dominante à début tardif à l’âge adulte (*ITPR1*, *SPTBN2*, *KCNC3*, *CACNA1A*, etc.). Par ailleurs, de façon intéressante, certains gènes peuvent être à l’origine d’une ataxie récessive ou dominante selon les familles et la nature de la mutation (*SPTBN2*, *ITPR1*, *GRID2*). Dans l’expérience de notre centre, les techniques de séquençage haut débit de type panel ciblé sur les gènes connus permettent d’identifier les mutations causales chez environ 30 % des patients. Les gènes les plus fréquemment impliqués sont *ITPR1*, *CACNA1A*, *KIF1A*, *ESRRG*, *SPTBN2*, *KCNC3* pour les formes dominantes (sporadiques ou transmises), *GEMIN5* et *BRAT1* (*BRCA1 associated ATM activator 1*) pour les formes récessives.

Dans plus de 50 % des cas résolus, la mutation est survenue *de novo*, non retrouvée chez les parents.

Lorsque le panel ciblé est normal le recours à des techniques analysant l’ensemble de l’ADN, de type séquençage d’exome ou de génome est nécessaire.

Tableau 1. Liste non exhaustive des gènes d'ataxie congénitale ou très précoce (hors Joubert), illustrant le fait que certains gènes peuvent être responsable selon les familles et la mutation, d'une ataxie congénitale ou d'une ataxie plus tardive, et que certains sont associés à la fois à des ataxies récessives et dominantes.

Phénotype	Gènes	Hérédité
Ataxie congénitale (pure ou syndromique)	<i>ABCB7</i>	Lié à l'X
	<i>ATCAY</i>	AR
	<i>ATP2B3</i>	Lié à l'X
	<i>BRAT1</i>	AR
	<i>CA8</i>	AR
	<i>CAMTA1</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>CWF19L1</i>	AR
	<i>DAGLA</i>	AD <i>de novo</i>
	<i>ESRRG</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>GEMIN5</i>	AR
	<i>KIF1A</i>	AD <i>de novo</i>
	<i>KCNJ10</i>	AR
	<i>GRM1</i>	AR
	<i>PMPCA</i>	AR
	<i>POLR3A</i>	AR
	<i>POLR3B</i>	AR
	<i>SIL1</i>	AR
	<i>STXBP1</i>	AD <i>de novo</i>
	<i>TRPM3</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>WDR81</i>	AR
<i>ZNF592</i>	AR	
Ataxie congénitale ou ataxie à début tardif	<i>CACNA1A</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>GRID2</i>	AD/AR
	<i>ITPR1</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>KCNC2</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>KCNC3</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>SPTBN2</i>	AD/AR
Ataxie progressive mais à début très précoce*	<i>ADCK3</i>	AR
	<i>EXOSC3</i>	AR
	<i>MRE11</i>	AR
	<i>RUBCN</i>	AR
	<i>SACS</i>	AR
	<i>SLC2A1</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
	<i>SNX14</i>	AR
	<i>TMEM240</i>	AD <i>de novo</i> ou transmis
<i>TSEN54</i>	AR	

* Certains gènes d'ataxie dite progressive sont identifiés et notés dans le tableau du fait de leur début simulant une ataxie congénitale, l'aggravation progressive ne survenant que plus tardivement dans l'évolution.

3.7.2 Bilan d'extension et stratégie de l'analyse génétique

➤ Bilan prérequis avant analyse génétique

Un bilan est réalisé afin de préciser le phénotype et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Ce bilan comporte :

- A l'interrogatoire, sont recherchés des antécédents personnels ou familiaux d'ataxie et autres pathologies neurologiques dont l'épilepsie ;
- A l'examen clinique, une microcéphalie et des signes neurologiques non cérébelleux (neuropathie, syndrome pyramidal ou extrapyramidal) ;
- L'IRM cérébrale qui permet de distinguer les ataxies de type malformatif (syndrome de Joubert) ;
- L'examen ophtalmologique est systématique, complété par un bilan électrophysiologique si nécessaire (potentiels évoqués visuels, électrorétinogramme) ;
- L'électromyogramme avec mesures des vitesses de conduction sera réalisé en fonction du contexte clinique ;
- Sur le plan biologique : CPK, alpha-fœtoprotéine, bilan thyroïdien (en vue d'éliminer certains diagnostics différentiels : myopathie, ataxie-télangiectasie, chorée bénigne héréditaire) ;
- Au moindre doute, et en fonction du contexte un bilan métabolique minimal qui écarte les principales rares causes métaboliques d'ataxie à début précoce peut être réalisé : CDG1a (l'électrophorèse de la transferrine glycosylée), déficit en transporteur du glucose, maladie lysosomale (céroïde lipofuscinoses et gangliosidose), mitochondriopathies (point redox, lactatorrachie, lactatémie) ;
- Il faut cependant noter que la plupart des analyses génétiques explorant des ataxies congénitales ou à début très précoce comportent les gènes responsables de ces pathologies.

➤ Stratégie de l'analyse génétique

Compte tenu de l'importante hétérogénéité génétique, l'analyse génétique fait appel aux nouvelles techniques de séquençage haut débit. Après information des parents, recueil du consentement éclairé et prélèvement sanguin, l'analyse génétique est réalisée le plus souvent dans un premier temps par un panel ciblé de gènes ou, plus rarement, par une analyse d'exome ou de génome.

3.7.3 Répartition des causes génétiques d'ataxie congénitale ou à début très précoce dans la cohorte du CRMR

L'expérience de notre centre et les données de la littérature convergent pour indiquer *CACNA1A* et *ITPR1* comme étant les gènes les plus fréquemment impliqués, bien que chacun ne rende compte que de 5-6% des patients.

La figure 1 montre la répartition des causes génétiques d'ACNP dans la cohorte du centre de référence (de 2008 à 2020) (220 patients).

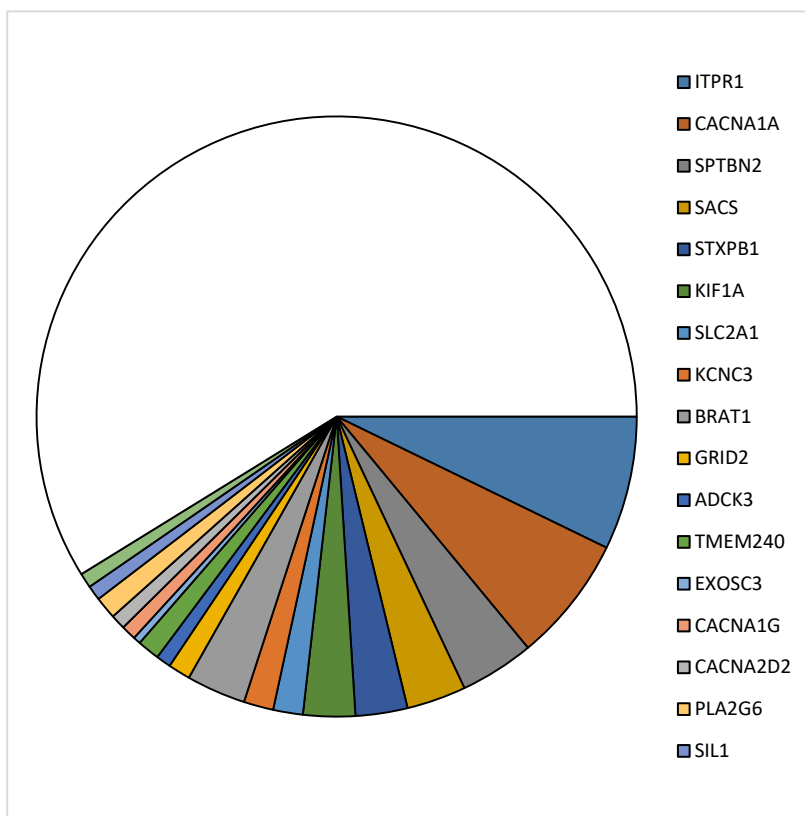


Figure 1 : Répartition des causes génétiques d'ACNP dans la cohorte du centre de référence (2008-2020)

Une majorité des mutations identifiées est survenu *de novo* (variant non retrouvé chez les parents, dans l'ADN des lymphocytes, après prélèvement sanguin), comme le montre la figure 2.

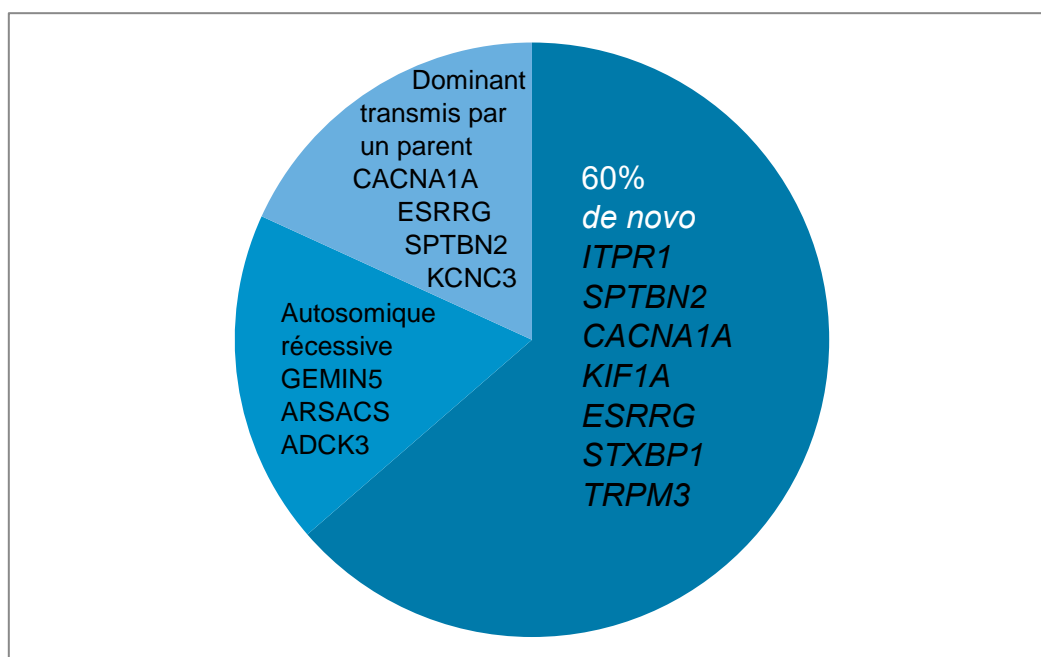


Figure 2 : Mode de transmission des ataxies congénitales (expérience de notre CRMR)

La constatation d'une mutation *de novo* est rassurante pour le conseil génétique mais il existe des mosaïques parentales germinales ou somatiques, correspondant à la présence de la mutation dans un petit pourcentage de cellules (somatiques ou des gonades) d'un parent, souvent asymptomatique ou rarement présentant des signes mineurs. Il existe dans ce cas un risque de récurrence pour une grossesse ultérieure. Les mosaïques sont observées plus fréquemment pour certains gènes, c'est le cas du gène *KIF1A*. Des mosaïques parentales ont aussi été observées pour les gènes *ITPR1*, *SPTBN2*, *DAGLA*, *SLC2A1*, *STXBP1*.

La présence d'un variant en mosaïque chez le cas index lui-même est possible et peut être associée à un phénotype plus léger. L'analyse par panel NGS ciblé est la meilleure stratégie pour la mise en évidence d'une mosaïque présente dans les cellules sanguines, celle-ci étant inconstamment décelée par l'exome ou le génome.

➤ **Corrélations génotype-phénotype**

La comparaison des signes cliniques en fonction du gène responsable permet de dégager certaines corrélations, mais des études à plus large échelle sont nécessaires. Ces particularités en fonction du gène permettent parfois d'orienter l'analyse génétique :

- la présence de mouvements oculaires anormaux peut orienter vers le gène *CACNA1A* (épisodes de tonic upgaze) ou le gène *DAGLA*, ainsi que *SLC2A1* (déficit en GLUT1).
- au contraire, l'ataxie liée à des mutations du gène *ITPR1* est pure, sans signe associée avec le plus souvent une atteinte motrice significative pouvant contraster avec un bon niveau cognitif.
- l'association à une atrophie optique et une neuropathie orientera vers le gène *KIF1A*.
- la cause la plus fréquente d'ACNP sans déficience intellectuelle et avec IRM normale/subnormale est l'ataxie liée au gène *ESRRG*.
- une ataxie précoce sans hypotonie des premiers mois associée à des anomalies de signal particulières du tronc cérébral pourra orienter vers l'ataxie de Charlevoix-Saguenay (gène *SACS*), surtout si une spasticité, une neuropathie ou des anomalies du fond d'œil (proéminence des fibres myélinisées) sont observées.
- L'existence d'une récurrence dans la fratrie est en faveur d'une forme autosomique récessive (à l'exception des très rares mosaïques parentales et des formes liées à l'X touchant 2 frères) et par argument de fréquence, le 1^{er} gène évoqué est *GEMIN5*.

3.8 Le conseil génétique

A la suite du diagnostic d'ACNP d'un patient, il est recommandé d'adresser le couple de parents à une consultation de conseil génétique (généticien clinicien ou conseiller en génétique).

Le conseil génétique sera affiné secondairement si un diagnostic moléculaire est établi. Dans ce cas, les informations complémentaires concerneront :

1. La confirmation du mode de transmission, autosomique dominant, récessif ou rarement, récessif lié à l’X. Le risque de récurrence sera précisé au couple en fonction du caractère *de novo* ou transmis du variant identifié chez le cas index.
2. Les possibilités de prise en charge d’une future grossesse du couple (diagnostic anténatal moléculaire, diagnostic préimplantatoire (DPI), diagnostic prénatal non invasif (DPNI)).

Lors d’une nouvelle grossesse, en l’absence de diagnostic génétique, une surveillance morphologique rapprochée (échographies anténatales, IRM cérébrale fœtale) sera éventuellement proposée. Néanmoins, la plupart des ACNP n’est pas accessible à un diagnostic anténatal morphologique.

Si au contraire un diagnostic génétique a permis l’identification d’un variant génétique responsable de l’ACNP, l’élaboration d’un diagnostic prénatal est possible via une analyse génétique chez le fœtus en début de grossesse, à partir d’une biopsie de trophoblastes (voir aussi paragraphe 4.6 de la partie « Prise en charge thérapeutique ») ou dans certains cas particuliers à partir de sang maternel (DPNI). Dans tous les cas, ces diagnostics prénataux nécessitent une mise au point en amont et un accord du centre pluridisciplinaire du diagnostic prénatal (CPDPN).

D’autres approches peuvent être envisagées devant un nouveau projet parental : diagnostic préimplantatoire, don de sperme, adoption.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge sont d’une part d’accompagner de façon précoce les troubles du neurodéveloppement, et de prévenir les atteintes neurologiques dont l’épilepsie, neurosensorielles (ophtalmologiques) et extra neurologiques (notamment orthopédiques). Il est important que cet accompagnement se fasse en cohérence avec le vécu familial et qu’il s’intègre dans une dynamique systémique autour de l’enfant, notamment par un soutien aux aidants.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie/du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence, le plus souvent le neuropédiatre, le médecin de médecine physique et réadaptation, le généticien ou le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des symptômes.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont possiblement les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et le bilan initial de la maladie (selon l’âge et les atteintes d’organe présentées par le patient), mais également de nombreux professionnels médicaux,

paramédicaux, psychologues et travailleurs sociaux, en ville dans le secteur médicosocial ou à l'hôpital et ce en lien avec l'éducation nationale.

Les structures intervenant dans le médicosocial sont sectorisées souvent sous couvert d'une orientation de la maison départementale de l'autonomie (MDA) ; elles ont des appellations différentes en fonction des territoires.

Cette liste n'est donc pas exhaustive et dépend beaucoup des organisations territoriales :

- les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce),
- les DAME (Dispositif d'Accompagnement Médico-Educatif) ou SESSAD (Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile) ;
- les DIME (Dispositif Intégré Médico Educatif) ou IME (Institut Médico-Educatif)
- et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte : SAMSAH (Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés), ERHR (Equipe Relais Handicaps Rares), SAVS (Service d'Accompagnement à la Vie Sociale) ;
- Les associations de patients ont toute leur place pour accompagner un patient dans sa prise en charge.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Traitements ciblés

Il n'y a pas de traitements spécifiques sauf pour le déficit en Glut1 où un traitement diététique par régime cétogène est préconisé.

Dans les autres affections, la prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur des mesures et traitements symptomatiques et sur une prise en charge pluridisciplinaire.

4.3.2 Traitement des manifestations neurologiques

Une prise en charge précoce et pluridisciplinaire des troubles du neurodéveloppement est préconisée au terme de leur évaluation. Il n'y a pas d'étude prouvant formellement l'efficacité d'une telle prise en charge, mais l'expérience en montre les bénéfices.

Lors ou juste au décours de l'annonce du diagnostic, il est important d'informer les familles sur leurs droits et les accompagner si besoin avec le soutien d'un assistant social dans les démarches administratives auprès de la MDA/MDPH. En fonction des difficultés de leur enfant, ils pourront bénéficier de compensation financière, d'une orientation dans un établissement ou de carte pour faciliter l'intégration sociale... Le certificat médical initial pour la MDA/MDPH sera rempli par le neuropédiatre, le neurogénétiicien, le neurologue, le médecin de médecine physique et réadaptation ou le médecin référent en présence des parents, renouvelé par le pédiatre ou le médecin généraliste ou le médecin en médecine physique et de réadaptation (MPR).

L'accompagnement pluridisciplinaire précoce jusqu'à l'âge de 6 ans nécessite idéalement l'intervention d'une structure de type CAMSP, coordonnée par un neuropédiatre, ou un médecin MPR, qui pourra identifier les besoins éventuels en appareillage (corset siège, orthèses...) et aides techniques (poussettes médicalisées...) et définir le choix et le rythme des prises en charge en fonction de l'âge de l'enfant, de ses besoins et des priorités.

➤ **Rééducation des troubles moteurs**

La rééducation est, dans un premier temps, essentiellement axée sur la prise en charge des troubles moteurs. En effet, tous les patients présentent une atteinte motrice avec hypotonie congénitale puis une ataxie, pouvant être améliorée par des prises en charge précoces :

- Une prise en charge en **kinésithérapie** motrice doit être proposée précocement chez les enfants présentant une ACNP, en particulier en cas d'hypotonie axiale et de retard des acquisitions motrices. Le travail des niveaux d'évolution motrice et la prévention d'éventuelles déformations orthopédiques sont les axes prioritaires de la prise en charge. Le renforcement du tonus axial, le travail du contrôle postural favorise les acquisitions motrices précoces. La plupart des enfants accèdent à une marche autonome, parfois tardive. Les troubles de l'équilibre, fréquent chez ces enfants, seront aussi travaillés pour contrôler et limiter les conséquences : meilleure anticipation, meilleure connaissance des situations à risque, apprentissages de technique de chutes, des techniques de relevés du sol, etc. Le travail moteur sera axé aussi sur l'exécution du mouvement. La prise en charge globale contribue ainsi à optimiser les capacités motrices et l'autonomie fonctionnelle.

Chez les enfants présentant une forme plus sévère avec limitation importante de l'indépendance motrice, la verticalisation avec d'éventuelles aides techniques est toujours préconisée.

La kinésithérapie peut être poursuivie au long cours, y compris à l'adolescence.

- La **psychomotricité** accompagnera l'enfant dans ses expériences sensorimotrices. La coordination motrice globale, le travail de l'équilibre, la motricité fine, sont des axes de prise en charge appréhendés dans les séances et ce en lien avec les autres rééducateurs intervenant auprès de l'enfant. La psychomotricité peut également contribuer au travail de la motricité fine et de l'intégration visuomotrice, notamment chez le jeune enfant, en articulation avec l'ergothérapie ou avant un éventuel relais lorsque les objectifs portent davantage sur l'autonomie fonctionnelle et les adaptations scolaires. Une réévaluation régulière des besoins est recommandée afin d'adapter les objectifs thérapeutiques.
- L'intervention de l'**ergothérapeute** s'attachera à repérer dès le plus jeune âge les limitations d'activités. Les enfants atteints d'ACNP peuvent présenter des difficultés de préhension en lien avec le syndrome cérébelleux dynamique, associant tremblement d'intention, dysmétrie et troubles de la coordination oculo-manuelle. Ces troubles retentissent sur les activités de la vie quotidienne (habillage, alimentation, manipulation d'objets) ainsi que sur les apprentissages

scolaires, en particulier les activités graphiques et l'écriture. L'ergothérapeute proposera des moyens de compensation pour favoriser l'autonomie à la maison (jeux, soins, prise de repas...) et durant la scolarité la mise en place d'aides techniques (outils d'écriture adaptés, supports antidérapants, dispositifs numériques si besoin). L'ergothérapeute participera à l'élaboration des aménagements pédagogiques en lien avec l'équipe éducative. Dans le cas d'un trouble de la communication, l'ergothérapeute en lien avec l'orthophoniste proposera une CAA (communication alternative augmentée). L'intervention doit être précoce, individualisée et réévaluée régulièrement en fonction de l'évolution fonctionnelle et des besoins de l'enfant.

- Une prise en charge **orthophonique** très précoce est également indiquée chez les patients présentant des troubles de la sphère orale et de l'alimentation : difficultés de succion-déglutition, hypotonie oro-bucco-faciale avec troubles oro-myo-fonctionnels précoces, de dysarthrie et/ou de retard de langage oral. Le trouble du langage oral prédomine le plus souvent sur le versant expressif, tandis que la compréhension est relativement préservée. Toutefois, un trouble du développement intellectuel associé peut majorer les difficultés et influencer l'évolution ainsi que la durée du suivi. La prise en charge orthophonique vise à améliorer l'intelligibilité de la parole (travail articulatoire et respiratoire), soutenir le développement du langage oral, accompagner les troubles de l'oralité alimentaire si présents et prévenir le retentissement sur les apprentissages. La mise en place d'outils de CAA peut être proposée afin de soutenir l'émergence du langage ou de suppléer la communication selon les besoins de l'enfant. Un dépistage systématique des troubles du langage écrit est recommandé. En cas de difficultés, une prise en charge spécifique doit être instaurée en lien avec l'équipe pédagogique.
- Une prise en charge par des **EAPA**, enseignants en activité physique adaptée peut être également indiquée. La pratique sportive, en complémentarité avec les autres prises en charge, permet de soutenir le travail de l'équilibre, le renforcement du tonus, le contrôle du mouvement, l'endurance. Cette mise en situation sportive est à poursuivre par la suite dans des clubs adaptés (handi ou non).
- Un suivi **éducatif** peut être proposé pour accompagner l'enfant et ses parents dans les actes de la vie quotidienne pour une meilleure autonomie, un sommeil de qualité, l'alimentation, la socialisation, la scolarisation tout en respectant le développement de l'enfant et le cadre familial. Le soutien à la parentalité est un axe essentiel du suivi éducatif.
- Quand cela est possible, une **évaluation scolaire**, en fonction de la présence ou non d'un enseignant spécialisé dans les services de neuropédiatrie, le neuropédiatre pourra également solliciter l'évaluation scolaire par cet enseignant, en complément de l'évaluation neuropsychologique, suivant le schéma proposé ci-dessus et avec les mêmes objectifs.

Tous ces thérapeutes auront aussi pour rôle d'accompagner les parents, qu'ils rencontrent régulièrement lors de leurs séances, dans la compréhension des troubles de leur enfant et en leur

donnant un rôle d'acteur dans la prise en charge. Ils pourront chercher ensemble les jeux adéquats, les meilleures adaptations et les meilleures installations à donner pour favoriser l'épanouissement de leur enfant. Un soutien psychologique peut être proposé pour accompagner l'enfant et sa famille tout au long de sa prise en charge.

➤ **Prise en charge cognitive**

Le profil neurocognitif des enfants est très variable, avec un spectre phénotypique allant du trouble du développement intellectuel modéré à léger à une intelligence normale. L'évaluation neuropsychologique a pour but de comprendre le retentissement sur le quotidien des patients et permet le repérage des besoins d'aménagements et de rééducations.

Le neuropédiatre proposera un bilan neuropsychologique afin d'évaluer le profil cognitif et adaptatif du patient, de dépister des difficultés cognitives spécifiques et des troubles de la cognition sociale suspectées à l'anamnèse. Ces bilans pourront être répétés au cours du développement de l'enfant jusqu'à l'adolescence et au moment de la transition pour l'orientation à l'âge adulte.

Nous proposons à titre indicatif, le schéma de suivi suivant :

- A la découverte de la pathologie, un temps peut être proposé pour rencontrer la famille, répondre aux questions et proposer au fur et à mesure les aménagements nécessaires. Un baby test peut être effectué selon les besoins et possibilités.
- 1^{er} bilan vers 5 ans afin de préparer l'entrée en primaire et/ou une orientation spécifique en fin de maternelle. Il s'agira avant tout d'un test psychométrique (échelles de Wechsler adaptées à l'âge de l'enfant, des tests cognitifs complémentaires et/ou Vineland en fonction des possibilités de l'enfant).
- 2^{ème} bilan entre 7 et 9 ans afin de vérifier les premières acquisitions scolaires, ajuster les prises en charge et dépister des troubles d'apprentissages. Il s'agira d'un nouveau test psychométrique complet avec des épreuves complémentaires (WISC V si possible +/- Vineland) dont des tests des fonctions attentionnelles et exécutives. Des évaluations du comportement au quotidien pourront être réalisées par le biais de questionnaires donnés aux parents et aux enseignants. A l'issue du bilan, des ajustements de prises en charge rééducatives, des aménagements pédagogiques, des traitements médicamenteux et/ou une nouvelle orientation scolaire pourra être discutés avec le neuropédiatre, les parents et l'enfant, le secteur scolaire et les professionnels (libéraux ou en structure médico-sociale) assurant le suivi de cet enfant.
- 3^{ème} bilan entre 9 et 11 ans afin de préparer l'entrée au collège et anticiper les aménagements aux examens ultérieurs. Il peut s'agir des mêmes tests que pour le 2^{ème} bilan avec les mêmes objectifs.
- Un bilan supplémentaire pourra être proposé en fin de collège (4^{ème} ou 3^{ème}), pour les enfants en difficulté dans les apprentissages complexes et la gestion de la charge de

travail, afin d'accompagner les parents et le/la jeune en fonctions de ses désirs, de ses points forts et de ses difficultés, et d'aborder le projet de vie (permis de conduire, orientation professionnelle, qualité de vie, inclusion sociale, personnelle, associative, ...).

➤ **Prise en charge comportementale**

Certains enfants peuvent de plus présenter des difficultés dans la gestion des émotions ou des troubles appartenant au spectre autistique et des troubles psychiatriques (dépression, hallucination, anxiété, ...). Ces troubles dépistés en consultation de neuropédiatrie à l'interrogatoire et lors des échanges avec l'enfant justifient le recours à d'autres avis d'expertise en pédopsychiatrie ou psychiatrie adulte. Un suivi psychologique associé à un suivi psychiatrique si besoin peut se mettre en place au sein de la structure ou du dispositif dans lequel est suivi l'enfant, dans un centre médico-psychologique (CMP), en libéral ou à l'hôpital.

➤ **Structures d'accompagnement**

La prise en charge neurocomportementale, peut se dérouler en libéral mais aussi dans une structure type CAMSP (0 à 6 ans), puis d'un SESSAD, chez l'enfant plus grand, notamment s'il est scolarisé en milieu ordinaire pour poursuite des rééducations pluridisciplinaires adaptées. En effet, même en cas d'efficiace intellectuelle normale, les troubles moteurs, langagiers, oculomoteurs et visuels, la lenteur et les troubles des apprentissages, retentissent de façon importante sur les apprentissages scolaires. Si les difficultés de l'enfant permettent une scolarisation en milieu ordinaire, des aménagements scolaires pourront être mis en place (adaptations pédagogiques, aides techniques, tiers temps supplémentaire et si besoin par la présence d'une aide humaine par un accompagnant des élèves en situation de handicap dont la demande sera faite lors de la constitution du dossier MDA/MDPH). Une orientation en classe ULIS (unités localisées pour l'inclusion scolaire) pourra être proposée en fonction des difficultés de l'enfant. Par ailleurs, une intégration en IEM (Institut d'Education Motrice) avec un plateau technique adapté peut être proposée en fonction des troubles moteurs.

En cas de trouble du développement intellectuel, une orientation en classe adaptée ULIS ou en IME (institut médico-éducatif) est proposée. En cas de troubles moteurs persistants au premier plan une orientation en IEM (institut d'éducation motrice) est également une alternative. Les patients présentant en général plusieurs types de troubles, il est ainsi parfois difficile de choisir l'orientation la plus adaptée, qui ne négligera aucun des aspects de la prise en charge rééducative. Par exemple, en cas d'orientation en IME il faudra veiller à ce que les aspects moteurs puissent continuer à être pris en charge en kinésithérapie motrice et en ergothérapie.

En cas de déficience visuelle, le patient, les parents, l'école et les structures de prises en charge doivent être accompagnées par des dispositifs spécialisés tels que les CAMSP spécialisés, SESSAD pour déficients visuels si nécessaire, ou SAFEP (Service d'Accompagnement Familial et

d'Education Précoce), afin de mettre en place tous les aménagements nécessaires pour soutenir le développement de l'enfant.

Chez l'adolescent et l'adulte, l'accompagnement se poursuit en fonction des besoins individuels et vise à améliorer l'insertion socio-professionnelle et l'autonomie.

➤ **Prise en charge pharmacologique**

- En cas d'épilepsie un traitement pharmacologique doit être proposé après évaluation électroclinique. Il n'est pas spécifique aux ACNP. L'épilepsie survenant dans le cadre d'une ACNP liée au gène *TRPM3* pourrait bénéficier d'un traitement par primidone, dont l'intérêt sera évalué par le médecin référent.

- Les mouvements anormaux paroxystiques tels que les ataxies épisodiques type 2 et migraine hémiplégique du syndrome en lien avec les mutations *CACNA1A* peuvent faire discuter, s'ils sont fréquents et gênants, un traitement pharmacologique par acétazolamide avec surveillance de la kaliémie. Ce traitement est parfois mal supporté, le topiramate, le 4-amidopyridine peuvent être alors proposés [Verriello L. 2025].

- Les troubles du comportement et les troubles de l'induction du sommeil peuvent aussi nécessiter un traitement pharmacologique, également non spécifiques et dans le cadre d'une prise en charge globale (suivi psychologique, éducatif, ...).

- Dans certaines étiologies très particulières (mutations *COQ8A*, *GEMIN5*), un traitement par Coenzyme Q10 a été suggéré. Son efficacité et son innocuité restent cependant à valider par des études plus larges.

4.3.3 Traitement des manifestations ophtalmologiques

Leur prise en charge par le spécialiste justifie un bilan ophtalmologique et orthoptique complet.

➤ **Les troubles oculomoteurs**

Les troubles oculomoteurs (anomalies de la poursuite lisse, anomalies des saccades, nystagmus et strabisme) peuvent impacter les apprentissages scolaires même en cas d'acuité visuelle normale. Des aménagements scolaires (pupitre ou table évolutive, spot lumineux supplémentaire, présentation des devoirs en agrandi, cahiers d'amblyopie, ...) et une bonne installation de l'enfant sont primordiaux.

➤ **Les atteintes de la rétine et autres manifestations oculaires**

Les anomalies de la réfraction sont corrigées par des verres correcteurs (myopie, hypermétropie, astigmatisme).

Le strabisme peut entraîner une amblyopie, qui peut guérir si elle est détectée et prise en charge suffisamment tôt (amblyothérapie par occlusion). Une prise en charge chirurgicale du strabisme pourra être proposée si la déviation persiste malgré le traitement médical.

La perte de la fonction visuelle liée aux atteintes éventuelles de la rétine et/ou du nerf optique peut passer inaperçue chez les personnes atteintes de troubles cognitifs, ce qui limite encore davantage leur potentiel de développement et leurs interactions. Il est donc important de rechercher la déficience visuelle à un stade précoce et de fournir des mesures de soutien aux personnes touchées et à leur famille dès que possible. Il n'y a pas de traitement curatif disponible en dehors de l'amblyothérapie, en cas d'atteinte rétinienne et/ou d'atrophie optique, le traitement doit viser à améliorer la qualité de vie.

4.3.4 Traitement des autres manifestations

➤ Manifestations orthopédiques

Les complications de l'hypotonie telles que les pieds plats valgus, la cyphoscoliose les dysplasies de hanche, doivent être dépistées précocement afin de mettre en place les rééducations et les appareillages nécessaires voire des interventions chirurgicales.

➤ Autres

Prise en charge thérapeutique d'une surdité, des complications respiratoires ou de toutes autres manifestations extra neurologiques en lien avec le gène causal.

4.3.5 Suivi particulier selon l'étiologie

Depuis quelques années, quelques articles ont rapporté de très rares cas de microangiopathie thrombotique dans les suites d'une infection virale chez des patients porteurs de mutation dans les gènes *EXOSC3* ou *EXOSC5*. Le risque accru de ce type de complication chez les patients avec variant dans les gènes *EXOSC* reste à démontrer et son éventuelle fréquence à évaluer, mais les données de la littérature incitent à être prudent et ce surrisque potentiel doit être signalé afin qu'une prise en charge adéquate puisse être mise en place si cette complication survient.

Il a également été rapporté des troubles de la conduction cardiaque, chez des patients porteurs d'anomalies du gène *EXOSC5*, responsable d'un trouble du neurodéveloppement avec petite taille, hypomyélinisation et anomalie cérébelleuse. Les patients *EXOSC5* doivent donc bénéficier d'un bilan cardiaque à la recherche d'anomalies de conduction et de troubles du rythme, pouvant nécessiter la pose d'un pacemaker. Ces troubles n'ont jamais été décrits chez des patients avec des mutations d'un autre gène *EXOSC* à ce jour. Toutefois, dans l'attente d'études venant confirmer ou infirmer ce risque, un bilan cardiaque peut être proposé aux patients avec des variants des autres gènes *EXOSC*.

4.4 Accompagnement, éducation thérapeutique et transition enfant-adulte

A l'âge adulte, l'ataxie qui s'est améliorée avec le temps, peut persister à des degrés variables entraînant plus ou moins une gêne fonctionnelle. Il peut persister lenteur, fatigabilité, maladresse globale, difficultés visuelles, trouble des affects. Le trouble du développement intellectuel associé peut constituer alors le handicap principal à l'âge adulte.

Les patients doivent donc pouvoir bénéficier en fonction de leurs besoins, d'une prise en charge médico-psycho-sociale tout au long de leur vie, et d'un accompagnement spécifique lors de la scolarité, de l'orientation professionnelle et de la période critique que représente la transition vers l'âge adulte. C'est aussi le moment d'aborder les problématiques propres à l'adolescence et au jeune adulte comme la contraception, la sexualité, la grossesse, l'insertion socio-professionnelle.

La transition enfant-adulte est donc une période clé, source d'anxiété du patient et de sa famille. Elle consiste à rendre le jeune patient acteur dans la prise en charge de sa maladie. C'est un moment positif et constitutif de son accès à l'autonomie : connaissance de la maladie, des risques, des conduites à éviter, des signes d'alarme, les adaptations dans la vie de tous les jours, l'intérêt des traitements et de la bonne observance, les aides, la prise en charge psycho-sociale. Il s'agit d'une étape cruciale : le patient doit s'y préparer pour pouvoir ensuite changer d'équipe et parfois d'hôpital. La transition est un processus qui s'échelonne sur le temps afin que le patient se sente accompagné dans cette étape. Elle doit être anticipée et préparée à partir de l'âge de 16 ans par le neuropédiatre, le médecin référent. C'est le moment de refaire le point sur l'ensemble des atteintes et de leur surveillance.

En pédiatrie, le médecin coordonnateur du suivi est souvent le neuropédiatre référent de l'enfant mais à l'âge adulte peu de patients sont suivis en neurologie adulte spécialisée et ce sont surtout les médecins MPR, les psychiatres ou médecins généralistes des structures qui sont sollicités. Les patients adultes ont habituellement un médecin traitant déclaré à la sécurité sociale, mais trop demeurent sans médecin référent pour leur pathologie.

Le contact entre les équipes pédiatriques et neurologues adultes spécialisées, notamment dans le centre de référence neurogénétique ou déficience intellectuelle (si le trouble du développement intellectuel est au premier plan) peut s'effectuer selon plusieurs modalités :

1/ par un double suivi neuropédiatrie/neurologie adulte entre 16 et 18 ans, en consultations séparées ou en consultation unique de transition lors de consultations pluridisciplinaires, et ainsi favoriser une adaptation progressive du secteur pédiatrique au secteur adulte ;

2/ sous forme d'une RCP dédiée à la transition en lien avec le centre de référence des maladies congénitales du cervelet et les médecins référents enfants et adultes qui prendront le relais du suivi

avec présentation du patient, discussion diagnostique, pronostique, mais aussi sur le plan social et professionnel, et orientation vers les différents spécialistes impliqués ;

3/ par un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) avec une session dédiée à la transition. Des programmes d'éducation thérapeutique du patient et des aidants, ("CervEduc" notamment) se mettent progressivement en place dans les centres de référence, avec pour objectif de les développer également dans les centres de compétence qui le souhaitent. Ces programmes s'adressent aux patients présentant une anomalie congénitale du cervelet et à leurs aidants et ont pour objectif de leur donner les clés de compréhension de la pathologie, de leur permettre d'agir au quotidien pour améliorer l'autogestion de la maladie et la qualité de vie. Les ateliers s'articulent autour de grands thèmes tels que la compréhension de la maladie avec explication de l'origine génétique, les troubles qui en résultent, les difficultés motrices et posturales, l'alimentation/le langage/la communication, la gestion des émotions, ... ;

4/ au minimum, en cas de difficultés de suivi, par une lettre détaillée reprenant tout l'historique du patient avec transmission de son dossier médical. Cette lettre doit être rédigée par le neuropédiatre ou le médecin référent, remise au patient et adressée au médecin MPR, au médecin généraliste, qui reprennent une place centrale dans la prise en charge et la coordination des soins du patient adulte, et à tous les spécialistes d'organe qui seront impliqués dans le suivi régulier du patient.

Les médecins d'adulte soulignent l'intérêt lorsque c'est possible de recevoir les jeunes seuls en consultation sans la présence des parents. Ce style relationnel favorise l'autonomie du jeune à l'âge adulte.

Malgré sa maladie, le jeune patient doit pouvoir progressivement se construire en tant qu'adulte et conquérir une autonomie de pensée. La transition entre les consultations pédiatriques et d'adultes peut être favorisée par la place centrale que les équipes médicales peuvent donner au jeune patient dès les débuts de sa prise en charge. Progressivement, il doit devenir l'interlocuteur principal dans le dialogue singulier médecin-patient.

Cette transition pourra être l'occasion de refaire si besoin une évaluation multidisciplinaire neurocognitive (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapie, droits sociaux) mettant en évidence les forces et faiblesses du patient afin de l'orienter au mieux dans son insertion professionnelle et personnelles (milieu ordinaire, milieu adapté ou milieu protégé, structures médico-sociales).

Les informations sur les aides et prestations concernant l'adulte seront données (obtention d'une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé RQTH, AAH, PCH). Le recours à un(e) assistant(e) social(e) ou une consultation dédiée de médecine du travail peuvent être utiles. La mise

en place d'une mesure de protection juridique peut être discutée en cas de trouble du développement intellectuel associé.

En cas d'absence de diagnostic génétique, cette transition pourra être l'occasion de reprendre rendez-vous en consultation de génétique, notamment en cas de désir de grossesse afin que de nouveaux tests puissent être proposés en fonction des avancées génétiques.

Pour en savoir plus :

<https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/>

<https://www.service-public.gouv.fr/particuliers/vosdroits/N332>

<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>

<https://defiscience.fr/app/uploads/2022/09/16.pdf>

<https://open.spotify.com/show/3oN0Xgo4yG3Hjh7I0610D0?si=bc33b9e5fd5647e8&nd=1&dlsi=83ca9da9b9004e2b>

<https://defiscience.fr/app/uploads/2024/10/2024-10-29-liste-transition-falc.pdf>

<http://brain-team.fr/documentation/ms-doc/>

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être proposé à la famille.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et/ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence (projet de recherche, ETP, ...). Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par le soutien, les informations, les aides qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles (forum de discussion, organisation de journée ou week-end de rencontre), peuvent prodiguer des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence.

Il existe une association destinée aux syndromes cérébelleux pédiatriques au sens large, l'association CSC « connaître les syndromes cérébelleux », avec son antenne pédiatrique « les enfants CSC » antennepediatrique@csc.asso.fr.

Il existe également une association destinée aux patients présentant une mutation du gène *KIF1A* (<https://kif1a.fr/association-kif1a-france/>).

4.6 Prise en charge d'une grossesse chez une femme enceinte ayant un antécédent familial d'ACNP

Cette situation concerne habituellement un couple dont l'un des enfants est atteint. La situation du couple diffère selon que la ou les mutations causales ont été ou non identifiées chez leur enfant

4.6.1 Le gène causal est connu et les mutations sont identifiées

Il existe dans ce cas une possibilité de diagnostic prénatal par analyse moléculaire. Celui-ci peut se faire sur l'ADN fœtal après biopsie de trophoblaste réalisée vers 12 SA, voire ultérieurement sur liquide amniotique après amniocentèse. L'identification des mutations offre également la possibilité, dans des cas très particuliers, d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), sous réserve de l'accord préalable du centre de DPI. Enfin, la technique de diagnostic prénatal non invasif (DPNI) par prélèvement de sang maternel peut dans certains cas être proposée. Dans les situations de mutation génétique en mosaïque, un diagnostic prénatal peut être proposé bien que le risque soit très faible.

4.6.2 Le gène causal n'est pas identifié chez le cas index

Le diagnostic génétique n'est par définition pas possible dans cette situation. Le suivi de la grossesse est compliqué par le fait que les ACNP ne sont habituellement pas accessibles à un diagnostic anténatal morphologique du fait de la croissance du cervelet en fin de grossesse et de l'installation tardive des anomalies (atrophie décelable parfois seulement après plusieurs années malgré le caractère congénital des signes cliniques).

Selon l'imagerie du cas index, une surveillance pourra parfois être proposée et repose sur les examens morphologiques, échographies et IRM cérébrale fœtales.

Il est alors souhaitable de rajouter aux échographies habituelles (22 et 32 SA), deux échographies à 18 et 26 SA environ (à adapter selon l'antécédent familial). Ces échographies doivent toutes être réalisées par un échographiste référent d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Il s'agit d'un diagnostic difficile reposant sur des signes subtils. Une récurrence est suspectée en cas d'anomalie du vermis. Il peut s'y associer un élargissement des espaces liquidiens de la fosse postérieure, Par ailleurs, l'échographie doit rechercher des signes extra-cérébraux.

L'IRM fœtale est systématique dans cette indication car elle permet une meilleure analyse des structures de la fosse postérieure. Elle peut être réalisée dès 25-26 SA, plus souvent autour de 32 SA et peut être répétée plus tardivement au cours de la grossesse. Les coupes sagittales sont particulièrement importantes pour analyser le vermis (coupe médiane), les pédoncules cérébelleux supérieurs (coupes paramédianes) et le tronc cérébral.

Cette analyse morphologique peut permettre d'identifier une récurrence mais sa normalité ne permet pas de l'exclure avec certitude.

Si une anomalie est détectée, et que la grossesse est poursuivie, une IRM post natale peut être proposée en fonction de l'évolution clinique.

5. Suivi

5.1 Objectifs

L'objectif du suivi des patients est de surveiller leur évolution sur le plan neurologique, tant sur le plan du développement psychomoteur, puis des apprentissages que du syndrome cérébelleux et de ses conséquences cliniques. Il a également pour but de détecter l'apparition de nouvelles lésions d'organes ou de nouvelles conséquences, afin d'ajuster la prise en charge. Il s'agit d'assurer la continuité des soins, d'assurer la transition entre l'enfance et l'âge adulte, et d'accompagner les patients dans leurs parcours afin d'éviter autant que possible qu'ils soient en situation de sur handicap.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels médicaux intervenant dans le suivi des patients sont ceux impliqués dans le diagnostic et le suivi thérapeutique au long cours. S'y ajoutent d'autres professionnels, médicaux et non-médicaux, répondant à des besoins spécifiques dans le contexte de la situation de handicap cognitif, psychologique, social, ou de l'orientation scolaire, professionnelle. Il peut s'agir de professionnels de structures sociales et médico-sociales, du médecin scolaire, du travail, de l'orthophoniste, du psychologue, de l'ergothérapeute...

Etant donné l'aspect multi systémique, il est important que les patients puissent bénéficier d'une coordination globale de leur prise en charge. Le médecin référent a une fonction déterminante dans cette coordination. Aussi, il est préconisé que chaque patient puisse bénéficier de consultations au sein de Centre de Référence (CR) ou Centre de Compétence (CC) maladies rares. Ces consultations sont l'occasion de rencontrer des professionnels ayant une expertise dans le diagnostic et le suivi des patients. Elles doivent être menées plus ou moins régulièrement, selon la situation médicale du patient mais à minima à des âges clefs du parcours. Le suivi peut bénéficier d'une organisation sous la forme de consultation multidisciplinaire (CMD), rassemblant sur un même jour et dans un même lieu les différents intervenants autour de l'enfant et de sa famille (médecins de différentes spécialités, personnel de la rééducation, assistant social), et permettant la réalisation des examens complémentaires.

Au sein des CR et CC, des RCP sont régulièrement organisées. Elles constituent un espace d'échanges entre tous les professionnels impliqués dans la prise en charge (internes mais également externes au centre de référence). L'organisation de RCP peut également être sollicitée par des professionnels extérieurs au centre.

5.3 Suivi clinique

Un suivi régulier, fonction de l'âge et de la spécialité médicale, est commun à tous les patients. Une surveillance spécifique peut s'y ajouter selon notamment l'anomalie génétique retrouvée.

5.3.1 Suivi neuropédiatrique et rééducatif

Les enfants atteints d'ACNP ont un profil de développement variable en fonction notamment de l'étiologie même si l'ataxie a tendance à s'améliorer avec le temps pour tous les patients.

Le suivi neuropédiatrique débute au moment du diagnostic du syndrome et doit se poursuivre jusqu'à l'âge adulte, tous les 6 mois initialement puis de façon annuelle pour tous les patients. Lors de la consultation le neuropédiatre devra assurer différents dépistages (cf tableaux 2 et 3) :

Dépistage des troubles du neurodéveloppement

Le suivi neuropédiatrique consiste dans un premier temps à suivre l'évolution du développement psychomoteur de l'enfant, avec une évaluation neuropédiatrique deux fois par an environ pendant les deux premières années de vie. La consultation a pour but de dépister précocement les troubles neurologiques afin de mettre en place les rééducations nécessaires. Le profil développemental des enfants étant variable, il en est de même pour le type de rééducation préconisé, le nombre et la durée des séances dans le temps.

Dépistage de l'épilepsie

Certains enfants peuvent présenter des crises d'épilepsie à dépister par l'interrogatoire. Lorsque la pathologie présente un tel risque, le médecin expliquera aux proches du patient les manifestations/signes auxquels il faut prêter attention de façon à les reconnaître et d'assurer les actions à mener par la suite (prescription d'un EEG, d'un traitement éventuel, et des actions à mener par la suite)

Dépistage des complications orthopédiques secondaires

Les enfants présentant une importante hypotonie axiale peuvent nécessiter des appareillages adaptés pour aider à leur installation assise et/ou debout et une surveillance régulière et spécifique de leur état neuro-orthopédique (rachis, articulations). Le neuropédiatre pourra alors adresser l'enfant en consultation de médecine physique et de réadaptation et d'orthopédie.

Coordination du suivi médical global

Il revient souvent au neuropédiatre le rôle de coordonnateur du suivi médical global. Il devra dans ce cas, lors des consultations, s'assurer que le suivi extra-neurologique est bien réalisé et/ou prescrire les examens paracliniques nécessaires à ce suivi, selon les recommandations d'usage

(tableaux 2 et 3). Cette consultation est aussi l'occasion de vérifier, comme lors de toute consultation de suivi pédiatrique, la croissance, la puberté, la tension artérielle.

5.3.2 Suivi des troubles ophtalmologiques

Le dépistage des troubles de la vision nécessite une consultation ophtalmologique au moment du diagnostic. Après le bilan initial, les patients seront évalués lors d'une consultation systématique 2 fois par an puis annuelle. En cas d'atteinte ophtalmologique et en fonction de l'atteinte (strabisme avec amblyopie nécessitant une rééducation), le suivi sera plus rapproché selon les préconisations du spécialiste.

Spécialités	Nourrisson	Enfant/ado
Consultation de Neuropédiatrie	2 fois par an	1 fois par an
Consultation de Génétique	Au diagnostic puis lors du diagnostic génétique, et à la demande (projet parental, grossesse)	
Consultation d'Ophtalmologie	2 fois par an	1 fois par an

Tableau 2. Consultations de suivi proposées et leur fréquence.

5.4 Rythme des examens complémentaires

L'IRM cérébrale aura été faite dans la phase initiale du diagnostic. Si elle est normale, on préconise de la refaire au bout deux ans à la recherche d'une atrophie cérébelleuse, même si l'enfant continue de faire de progrès. Il n'y a pas de corrélation clinico-radiologique ni de valeur pronostique de l'imagerie.

Le premier bilan biologique initial vise surtout à éliminer d'autres causes d'ataxies précoces. Après l'annonce du diagnostic positif du syndrome, le bilan ultérieur dépend de la clinique et de l'étiologie génétique.

Le prélèvement à visée génétique est habituellement réalisé précocement après l'annonce du diagnostic positif du syndrome. Des prélèvements ultérieurs peuvent être nécessaires pour la poursuite de l'analyse génétique si l'identification du gène causal n'a pu être obtenue lors des premières analyses.

Examens complémentaires	Au moment du diagnostic	Ponctuel ou si besoin
IRM cérébrale	X	Contrôle après 2 ans si normale initialement

Bilan génétique	X	X
Bilan ophtalmologique +/- ERG PEV	X	X
Bilan auditif	X	X
ENMG		X

Tableau 3 : Suivi-examens complémentaires

ANNEXES

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Diane Doummar et Dr Lydie Burglen, Centre de Référence Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs coordonnateurs

Dr Lydie Burglen, Généticienne, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Dr Diane Doummar, Neuropédiatre, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Dr Odile Gozé-Martineau, Neuropédiatre, CHU Lille

Dr Audrey Riquet, Neuropédiatre, CHU Lille

Dr Christelle Rougeot-Jung, Neuropédiatre, CHU Lyon, HCL

M Khaled Alasaad Alwekyan, Assistant de recherche clinique, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Groupe de rédaction multidisciplinaire

Dr Alexandra Afenjar, Généticienne, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Dr Valeria Della Valle, Radiologue, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Dr Nguyen Diem-Trang, Ophtalmologue, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Dr Claire Ewencyk, Neurologue adulte, Pitié-Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Université

Dr Florence Guillou, Médecin MPR, Hôpital Trousseau, Hôpital La Roche-Guyon, AP-HP Sorbonne Université

Mme Caroline Frys, Ergothérapeute, CHU Lille

Mme Cécilia Galbiati, Ergothérapeute, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Mme Emmanuelle Lacaze, Neuropsychologue, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Mme Alice Mary, Neuropsychologue, CHU Lille

Groupe de relecteurs

Pr Eléonore Blondiaux, Radiologue, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Pr Vincent des Portes, Neuropédiatre, CHU Lyon, HCL

Dr Perrine Charles, Neurologue adulte, Pitié-Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Université

Dr Abdel Cherifi, Pédiatre de ville, Paris

Dr Caroline Pâris, Neuropédiatre, CHU Besançon

Dr Christine Surig, Médecin MPR, IEM Château de Bailly

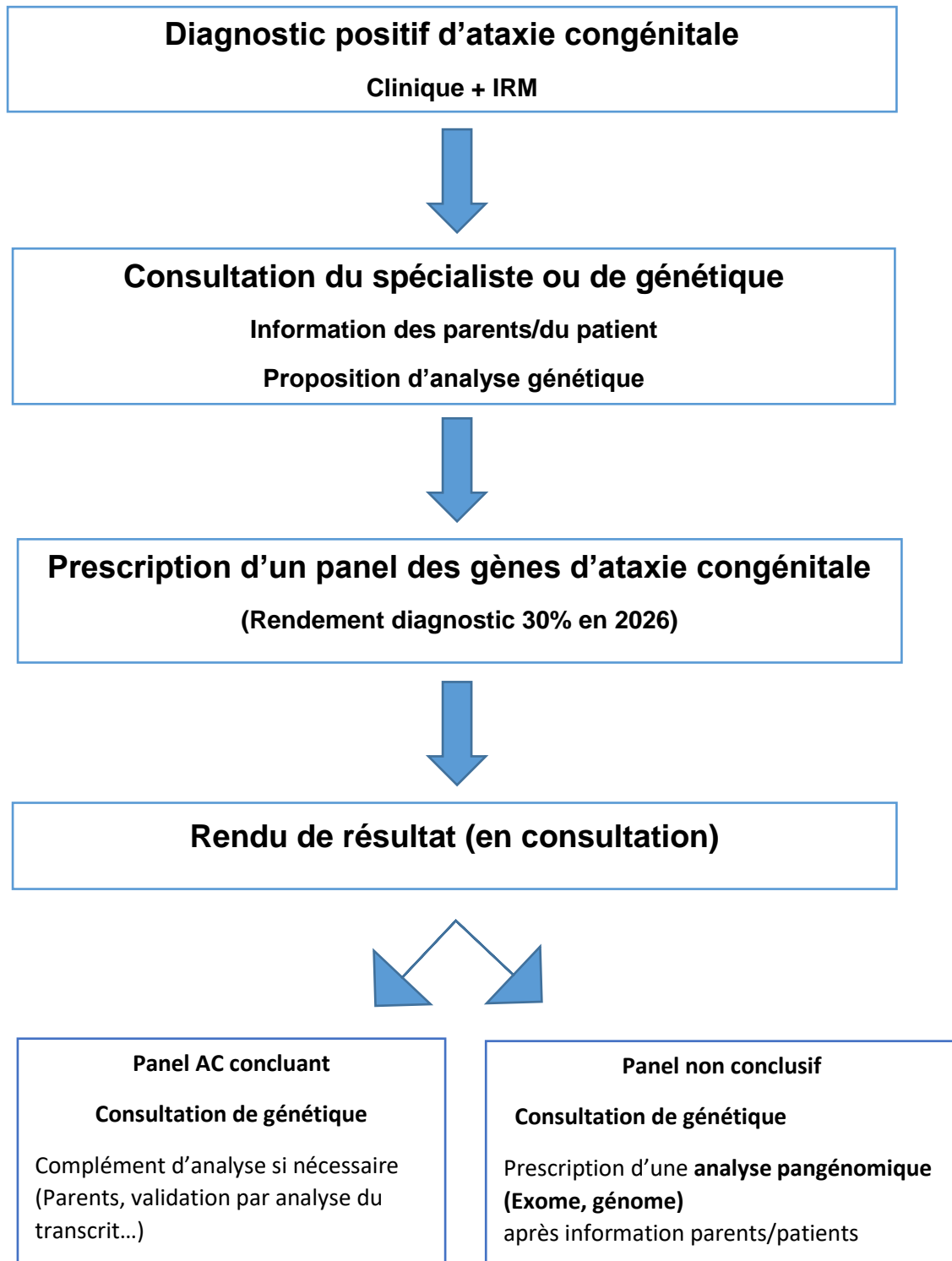
Mme Elise Faivre, Neuropsychologue, CHU Besançon

Associations de patients

M Pierre Goaziou, Association KIF1A France

M Benjamin Marasli, Association Comprendre les Syndromes Cérébelleux – CSC

Annexe 2. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique d'ataxie congénitale



Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, compétence et associations de patients

► Centres de Référence et de Compétence Malformations et Maladies congénitales du cervelet

Le Réseau de Référence Malformations et Maladies congénitales du cervelet de la Filière de Santé Maladies Rares DéfiScience est composé de 3 Centres de Référence et de 5 Centres de Compétence.

Centres de Référence

Site coordonnateur

Paris-Hôpital Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université – Médecin Coordonnateur : Dr Lydie Burglen
Coordonnateur paramédical : M Théo TENG.
Secrétariat de coordination : Mme Marie Joelle Le Beugle
E-mail : cr.cervelet@trs.aphp.fr Tél : 01 71 73 81 78 et 01 44 73 61 76 Fax : 01 44 73 53 51
Hôpital Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université, 26 avenue Dr Netter, 75012 Paris

Sites constitutifs

Lille-CHU – Médecin Coordonnateur : Dr Odile Gozé-Martinaud
Coordinatrice paramédicale : Stéphanie Thibaut
Secrétariat de coordination : Mme Virginie Pecqueur
E-mail : crmr.2m2c@chru-lille.fr Tel : 03 20 44 63 85 Fax : 03 20 44 63 08
CHU de Lille, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, Service de neurologie pédiatrique, Boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille Cedex

Lyon-HCL – Médecin Coordonnateur : Dr Christelle Rougeot-Jung
Coordonnatrice : Elodie Morel
Email : ghe.2m2c@chu-lyon.fr Tél : 04 27 85 53 80
CHU de Lyon HCL, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex.

Sites de compétence

Besançon - Dr Caroline Pâris, CHRU Saint-Jacques de Besançon, Handicap de l'Enfant, 3 bd Fleming, 25030 - Besançon Cedex.

Montpellier - Pr François Rivier, CHRU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Pôle Femme Mère Enfant, Service de neurologie pédiatrique, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5.

Paris Pitié Salpêtrière - Dr Cyril Mignot, AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, UF Génétique Médicale, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

Reims - Dr Marie Thibaud, CHU de Reims, Service de pédiatrie générale et spécialisée, 47 Rue Cognacq Jay, 51100 Reims

Tours – Dr Stéphanie Arpin, CHU de Tours, Service de Génétique, 37044 Tours cedex 9

DéfiScience – Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

DéfiScience : Téléphone : 04 27 85 54 58 : courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <https://defiscience.fr/>

► Association de patients

Association Comprendre les Syndromes Cérébelleux – CSC - Site internet : <https://csc.asso.fr/>

Association KIF1A France - Site internet : <https://kif1a.fr/association-kif1a-france/>

Annexe 4. Références bibliographiques

- Accogli A, Addour-Boudrahem N, Srour M. Diagnostic Approach to Cerebellar Hypoplasia. *Cerebellum*. 2021 ;20:631-658.
- D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, Bhide A, Thilaganathan B, Manzoli L, Papageorgiou AT. Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal ultrasound imaging (part 1): nomenclature, diagnostic accuracy and associated anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:690-7.
- Bainbridge MN, Mazumder A, Ogasawara D, Abou Jamra R, Bernard G, Bertini E, Burglen L, Cope H, Crawford A, Derksen A, Dure L, Gantz E, Koch-Hogrebe M, Hurst ACE, Mahida S, Marshall P, Micalizzi A, Novelli A, Peng H; Rady Children's Institute for Genomic Medicine; Rodriguez D, Robbins SL, Rutledge SL, Scalise R, Schließke S, Shashi V, Srivastava S, Thiffault I, Topol S; Undiagnosed Disease Network; Qebibo L, Wieczorek D, Cravatt B, Haricharan S, Torkamani A, Friedman J, Endocannabinoid dysfunction in neurological disease: neuro-ocular DAGLA-related syndrome. *Brain*. 2022, 21;145:3383-3390.
- Barresi, S. et al. Infantile-Onset Syndromic Cerebellar Ataxia and CACNA1G Mutations. *Pediatr Neurol* 2020;104:40–45.
- Batten F.E. Congenital cerebellar ataxia. *Clin J*. 1903;22:81-88.
- Bertini E, Zanni G, Boltshauser E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:91-103.
- Boycott, K. M., MacDonald, S. K. & Parboosingh, J. S. VLDLR Cerebellar Hypoplasia. in *GeneReviews*® (eds. Adam, M. P. et al.) (University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993).
- Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, Amrom D, Barisic N, Baxter P, Bertini E, Blumkin L, Brankovic-Sreckovic V, Brouwer OF, Bürk K, Catsman-Berrevoets CE, Craiu D, de Coo IFM, Gburek J, Kennedy C, de Koning TJ, Kremer HPH, Kumar R, Macaya A, Micalizzi A, Mirabelli-Badenier M, Nemeth A, Nuovo S, Poll-The B, Lerman-Sagie T, Steinlin M, Synofzik M, Tijssen MAJ, Vasco G, Willemsen MAAP, Zanni G, Valente EM, Boltshauser E, Sival DA. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23:692-706.
- Bresack B, Kohl LR, Afenjar A, Audic F, Burglen L, Charles P, Dundar NO, van de Kamp J, Machol K, Magoulas P, Goze-Martineau O, Motazacker M, Philippi H, Reyes A, Tutakhel OAZ, Bertoli-Avella A, Sticht H, Abou Jamra R, Oppermann H. Genetic variants in ESRRG are associated with a dominant non-progressive congenital movement disorder with ataxia. *Am J Hum Genet*. 2025;112:2961-2972.
- Bruck I, Antoniuk SA, Carvalho Neto AD, Spessatto A. Cerebellar vermis hypoplasia - non progressive congenital ataxia: clinical and radiological findings in a pair of siblings. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:897-900.
- Burglen L. Ataxies cérébelleuses congénitales. *EMC neurologie*, 2026.
- Burglen L, Van Hoeymissen E, Qebibo L, Barth M, Belnap N, Boschann F, Depienne C, De Clercq K, Douglas AGL, Fitzgerald MP, Foulds N, Garel C, Helbig I, Held K, Horn D, Janssen A, Kaindl AM, Narayanan V, Prager C, Rupin-Mas M, Afenjar A, Zhao S, Ramaekers VT, Ruggiero SM, Thomas S, Valence S, Van Maldergem L, Rohacs T, Rodriguez D, Dymment D, Voets T, Vriens J. Gain-of-function variants in the ion channel gene TRPM3 underlie a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Elife*. 2023;12:e81032.
- Calame DG, Herman I, Fatih JM, Du H, Akay G, Jhangiani SN, Coban-Akdemir Z, Milewicz DM, Gibbs RA, Posey JE, Marafi D, Hunter JV, Fan Y, Lupski JR, Miyake CY. Risk of sudden cardiac death in EXOSC5-related disease. *Am J Med Genet A*. 2021;185:2532-2540.
- Cascajo-Almenara MV, Juliá-Palacios N, Urreiziti R, Sánchez-Cuesta A, Fernández-Ayala DM, García-Díaz E, Oliva C, O Callaghan MDM, Paredes-Fuentes AJ, Moreno-Lozano PJ, Muchart J, Nascimento A, Ortez CI, Natera-de Benito D, Pineda M, Rivera N, Fortuna TR, Rajan DS, Navas P, Salviati L, Palau F, Yubero D, García-Cazorla A, Pandey UB, Santos-Ocaña C, Artuch R. Mutations of GEMIN5 are associated with coenzyme Q10 deficiency: long-term follow-up after treatment. *Eur J Hum Genet*. 2024;32:426-434.
- Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Lashley S, Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: a comparison with previously published nomograms. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1021-5.
- Clement MC, Briard ML, Ponsot G, Arthuis M. Ataxies cérébelleuses congénitales non progressives [Non-progressive congenital cerebellar ataxia]. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41:695-700.

- Damásio, J. et al. Congenital ataxia due to novel variant in ATP8A2. *Clin Genet* 2021;100:79–83.
- Esscher E, Flodmark O, Hagberg G, Hagberg B. Non-progressive ataxia: origins, brain pathology and impairments in 78 swedish children. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:285-96.
- Engel C, Valence S, Delplancq G, et al. BRAT1-related disorders: phenotypic spectrum and phenotype-genotype correlations from 97 patients. *Eur J Hum Genet*. 2023;31:1023-1031.
- Friszer S, Dhombres F, Blondiaux E, Moutard ML, Garel C, Jouannic JM. Patterns of Detection of Fetal Posterior Fossa Anomalies: Analysis of 81 Cases in the Second Half of Gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44:247-255.
- Garel C. Posterior fossa malformations: main features and limits in prenatal diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1038-45.
- Gaymard B. Les mouvements oculaires: intérêt de l'enregistrement des mouvements oculaires en clinique neurologique. *Neurologie Libérale*. 2013 ; 4 :18-23.
- Gerber S, Alzayady KJ, Burglen L, Brémond-Gignac D, Marchesin V, Roche O, Rio M, Funalot B, Calmon R, Durr A, Gil-da-Silva-Lopes VL, Ribeiro Bittar MF, Orssaud C, Héron B, Ayoub E, Berquin P, Bahi-Buisson N, Bole C, Masson C, Munnich A, Simons M, Delous M, Dollfus H, Boddaert N, Lyonnet S, Kaplan J, Calvas P, Yule DI, Rozet JM, Fares Taie L. Recessive and Dominant De Novo ITPR1 Mutations Cause Gillespie Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2016;98:971-980.
- González-Mingot C, López-Ortega R, Brieva-Ruiz L. The efficacy of combining topiramate and 4-aminopyridine to reduce relapses and interictal progression in two cases of episodic ataxia type 2. *Neurol Sci*. 2022; 43:5099-5101.
- Gur-Hartman, T. et al. Clinical phenotypes of infantile onset CACNA1A-related disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2021;30 :144–154.
- Huang L, Chardon JW, Carter MT, Friend KL, Dudding TE, Schwartzenuber J, Zou R, Schofield PW, Douglas S, Bulman DE, Boycott KM. Missense mutations in ITPR1 cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:67. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:143.
- Imbrici, P. et al. A Novel KCNA2 Variant in a Patient with Non-Progressive Congenital Ataxia and Epilepsy: Functional Characterization and Sensitivity to 4-Aminopyridine. *Int J Mol Sci* 2021;22:9913.
- Ingram TTS. Congenital ataxic syndromes in cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1962;51:209–21.
- Izquierdo-Serra, M., Fernández-Fernández, J. M. & Serrano, M. Rare CACNA1A mutations leading to congenital ataxia. *Pflugers Arch* 2020;472:791–809.
- Jandeaux C, Kuchcinski G, Ternynck C, Riquet A, Leclerc X, Pruvo JP, Soto-Ares G. Biometry of the Cerebellar Vermis and Brain Stem in Children: MR Imaging Reference Data from Measurements in 718 Children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40:1835-1841.
- Jolitz L, Helbig I, Fitzgerald MP, McKeown Ruggiero S, Cohen S, Angelini C, Vallespin E, Michaud V, Gerasimenko A, Cogne B, Isidor B, Keren B, Dymont D, Heron D, Karstensen HG, Cuppen I, Christodoulou J, Wilson M, Lake NJ, Biskup S, Syrbe S, Mori T, Becker LL, Kaindl AM. Phenotype Spectrum of TRPM3-Associated Disorders. *Ann Neurol*. 2025;97:561-570.
- Keehan L, Jiang MM, Li XL et al. A novel de novo intronic variant in ITPR1 causes Gillespie syndrome. *Am J Med Genet*. 2021;185:2315-2324.
- Kipfer S, Jung S, Lemke JR, et al. Novel CACNA1A mutation(s) associated with slow saccade velocities. *J Neurol*. 2013; 260:3010-4.
- Krügel U, Straub I, Beckmann H, Schaefer M. Primidone inhibits TRPM3 and attenuates thermal nociception in vivo. *Pain* 2017;158:856-867.
- Li, X.-L. et al. CACNA1A Mutations Associated With Epilepsies and Their Molecular Sub-Regional Implications. *Front Mol Neurosci* 2022;15:860662.
- Leibovitz Z, Guibaud L, Garel C, Massoud M, Karl K, Malinger G, Haratz KK, Gindes L, Tamarkin M, Ben-Sira L, Lev D, Shalev J, Brasseur-Daudruy M, Contreras Gutierrez de Piñeres CA, Lerman-Sagie T. The cerebellar "tilted telephone receiver sign" enables prenatal diagnosis of PHACES syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:900-909.
- Lines MA, Goldenberg P, Wong A, Srivastava S, Bayat A, Hove H, Karstensen HG, Anyane-Yeboah K, Liao J, Jiang N, May A, Guzman E, Morleo M, D'Arrigo S, Ciaccio C, Pantaleoni C, Castello R; TUDP Study Group; McKee S, Ong J, Zibdeh-Lough H,

- Tran-Mau-Them F, Gerasimenko A, Heron D, Keren B, Margot H, de Sainte Agathe JM, Burglen L, Voets T, Vriens J, Innes AM, Dyment DA. Phenotypic spectrum of the recurrent TRPM3 p.(Val837Met) substitution in seven individuals with global developmental delay and hypotonia. *Am J Med Genet A*. 2022;188:1667-1675.
- Lipman, A. R., Fan, X., Shen, Y. & Chung, W. K. Clinical and genetic characterization of CACNA1A-related disease. *Clin Genet*. 2022;102:288-295.
- Martínez-Monseny, A. F. et al. CACNA1A Mutations Causing Early Onset Ataxia: Profiling Clinical, Dysmorphic and Structural-Functional Findings. *Int J Mol Sci* 2021;22:5180.
- Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, Bastian AJ. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology*. 2014;82:80-9.
- Nicita, F. et al. Heterozygous missense variants of SPTBN2 are a frequent cause of congenital cerebellar ataxia. *Clin Genet* 2019;96:169–175.
- Papaioannou G, Klein W, Cassart M, Garel C. Indications for magnetic resonance imaging of the fetal central nervous system: recommendations from the European Society of Paediatric Radiology Fetal Task Force. *Pediatr Radiol*. 2021;51:2105-2114.
- Pearson TS, Pons R, Engelstad k, et al. Paroxysmal eye–head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*. 2017; 88: 1666–1673.
- Pilliod J, Moutton S, Lavie J, et al. New practical definitions for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Ann Neurol*. 2015;78:871-86.
- Poretti A, Wolf NI, Boltshauser E. Differential Diagnosis of Cerebellar Atrophy in Childhood: An Update. *Neuropediatrics*. 2015;46:359-70.
- Qebibo L, Davakan A, Nesson-Dauphin M, Boulali N, Siquier-Pernet K, Afenjar A, Amiel J, Bartholdi D, Barth M, Blondiaux E, Cristian I, Frazier Z, Goldenberg A, Good JM, Salussolia CL, Sahin M, McCullagh H, McDonald K, McRae A, Morrison J, Pinner J, Shinawi M, Toutain A, Vyhnáková E, Wheeler PG, Wilnai Y, Hausman- Kedem M, Coolen M, Cantagrel V, Burglen L, Lory P. The characterization of new de novo CACNA1G variants affecting the intracellular gate of Cav3.1 channel broadens the spectrum of neurodevelopmental phenotypes in SCA42ND. *Genet Med*.2025;27:101337.
- Rajan DS, Kour S, Fortuna TR, Cousin MA, Barnett SS, Niu Z, Babovic-Vuksanovic D, Klee EW, Kirmse B, Innes M, Rydning SL, Selmer KK, Vigeland MD, Erichsen AK, Nemeth AH, Millan F, DeVile C, Fawcett K, Legendre A, Sims D, Schnekenberg RP, Burglen L, Mercier S, Bakhtiari S, Francisco-Velilla R, Embarc-Buh A, Martinez-Salas E, Wigby K, Lenberg J, Friedman JR, Kruer MC, Pandey UB. Autosomal Recessive Cerebellar Atrophy and Spastic Ataxia in Patients With Pathogenic Biallelic Variants in GEMIN5. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:783762.
- Raslan, I. R., Barsottini, O. G. & Pedroso, J. L. A Proposed Clinical Classification and a Diagnostic Approach for Congenital Ataxias. *Neurol Clin Pract* 2021;11:e328–e336.
- Rivaud-Pechoux s, Dürr A, Gaymard B et al. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol*. 1998;43:297-302
- Sancho, P. et al. Expanding the β -III Spectrin-Associated Phenotypes toward Non-Progressive Congenital Ataxias with Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2021;22:2505.
- Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*. 1991;48:1178-87.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 1998;121:561-579.
- Schouwstra KJ, S.S.Polet SS, Hbrahimgel S, et al. Application of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia in toddlers. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;40:28-33.
- Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. *Brain Dev*. 1998;20:199-208.
- Steinlin M. Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems. *Cerebellum*. 2008;7:607-10.
- Steinlin M, Zangger B, E Boltshauser. Non-progressive congenital ataxia with or without cerebellar hypoplasia: a review of 34 subjects. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:148-54.

Stendel C, Wagner M, Rudolph G, et al. Gillespie's Syndrome with Minor Cerebellar Involvement and No Intellectual Disability Associated with a Novel ITPR1 Mutation: Report of a Case and Literature Review. *Neuropediatrics*. 2019;50:382-386.

Stoodley CJ, Limperopoulos C. Structure-function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:356-64.

Tantsis EM, Gill D, Griffiths L, et al. Eye movement disorders are an early manifestation of CACNA1A mutations in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016;58:639-44.

Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., & Borgatti, R. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 2007;130:2646-2660.

Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, Armoogum P, Oury JF, Cabrol D, Sebag G, Kalifa G, Garel C. Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):173-81. doi: 10.1002/uog.6276. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:254.

Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, Robinson RG. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*. 2007;45:1331-41.

Valence S, Cochet E, Rougeot C, Garel C, Chantot-Bastarud S, Lainey E, Afenjar A, Barthez MA, Bednarek N, Doummar D, Faivre L, Goizet C, Haye D, Heron B, Kemlin I, Lacombe D, Milh M, Moutard ML, Riant F, Robin S, Roubertie A, Sarda P, Toutain A, Villard L, Ville D, Billette de Villemeur T, Rodriguez D, Burglen L. Exome sequencing in congenital ataxia identifies two new candidate genes and highlights a pathophysiological link between some congenital ataxias and early infantile epileptic encephalopathies. *Genet Med*. 2019;21:553-563.

Vecchia, S. D. et al. Monoallelic KIF1A-related disorders: a multicenter cross sectional study and systematic literature review. *J Neurol* 2022; 269:437–450.

Vedolin L, Gonzalez G, Souza CF, Lourenço C, Barkovich AJ. Inherited cerebellar ataxia in childhood: a pattern-recognition approach using brain MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:925-34, S1-2.

Ventura P, Presicci A, Perniola T, Campa MG, Margari L. Mental retardation and epilepsy in patients with isolated cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol*. 2006; 21:776-81.

Verriello L, Pez S, Pualetto G, Valente M. Efficacy and safety of 4-aminopyridine in episodic ataxia type 2: a case series. *J Neurol*. 2025;272:205.

Walker, M. A., Lerman-Sagie, T., Swoboda, K., Lev, D. & Blumkin, L. Refining the phenotype of the THG1L (p.Val55Ala mutation)-related mitochondrial autosomal recessive congenital cerebellar ataxia. *Am J Med Genet A* 2019;179:1575–1579.

Wijnen, I. G. M. et al. De novo variants in CAMTA1 cause a syndrome variably associated with spasticity, ataxia, and intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 2020;28:763–769.

Wijnsma KL, Schijvens AM, Bouwmeester RN, Aarts LAM, van den Heuvel LBP, Haaxma CA, van de Kar NCAJ. Mutations in Genes Encoding Subunits of the RNA Exosome as a Potential Novel Cause of Thrombotic Microangiopathy. *Int J Mol Sci*.2024;25:7604.

Wilker, M., Christen, H.-J., Schuster, S., Abicht, A. & Boltshauser, E. VLDLR-associated Pontocerebellar Hypoplasia with Nonprogressive Congenital Ataxia and a Diagnostic Neuroimaging Pattern. *Neuropediatrics* 2019;50:404–405.

Zanni, G. et al. Biallelic Variants in the Nuclear Pore Complex Protein NUP93 Are Associated with Non-progressive Congenital Ataxia. *Cerebellum* 2019;18:422–432.

Zanni, G. et al. PIGQ-Related Glycophosphatidylinositol Deficiency Associated with Nonprogressive Congenital Ataxia. *Cerebellum* 2022;21:525-530.

Zanni G, Hsiao CT, Fu SJ, Tang CY, Capuano A, Bosco L, Graziola F, Bellacchio E, Servidei S, Primiano G, Soong BW, Jeng CJ. Novel KCND3 Variant Underlying Nonprogressive Congenital Ataxia or SCA19/22 Disrupt K V 4.3 Protein Expression and K+ Currents with Variable Effects on Channel Properties. *Int J Mol Sci*. 2021 ;22:4986.

Zonta A, Brussino A, Dentelli P & Brusco A. A novel case of congenital spinocerebellar ataxia 5: further support for a specific phenotype associated with the p.(Arg480Trp) variant in SPTBN2. *BMJ Case Rep*, 2020; 13, e238108.