

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Hypoplasies Ponto-Cérébelleuses (HPC) Argumentaire

Juillet 2026

Centre de Référence  
Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

*Hôpital Trousseau, AP-HP. Sorbonne Université  
CHU Lyon - CHU Lille*



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du Neurodéveloppement



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence  
Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet  
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS hypoplasies ponto-cérébelleuses  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) et sur le site de la  
filiale et du centre de référence

## Sommaire

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Recherche documentaire.....                                     | 7  |
| 1. Sources .....                                                | 7  |
| 2. Sélection de mots clés ou descripteurs .....                 | 7  |
| 3. Critères de sélection des articles .....                     | 7  |
| Chapitres - Thèmes de recherche.....                            | 8  |
| 4. Descriptions cliniques.....                                  | 8  |
| 5. IRM .....                                                    | 19 |
| 6. Diagnostic neuroradiologique anténatal .....                 | 21 |
| 7. Neuropathologie.....                                         | 22 |
| 8. Fonction du gène .....                                       | 23 |
| 9. Diagnostic différentiel.....                                 | 24 |
| 10. Evolution générale, complications et prises en charge ..... | 26 |
| Références bibliographiques .....                               | 30 |

---

# 1 LISTE DES ABREVIATIONS

---

|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| DMC  | Dystrophie musculaire congénitale            |
| HAS  | Haute Autorité de Santé                      |
| HPC  | Hypoplasie Pontocérébelleuse                 |
| IRM  | Imagerie par Résonance Magnétique            |
| PNDS | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| TND  | Trouble du neurodéveloppement                |
| TDI  | Trouble du développement intellectuel        |
| SHU  | Syndrome hémolytique et urémique             |

---

## 2 PREAMBULE

---

Le PNDS sur les Hypoplasies Ponto-Cérébelleuses HPC 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 la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent Argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS.

---

### 3 METHODE DE TRAVAIL

---

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a reposé, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale internationale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Un groupe de rédaction a été constitué par le centre de référence Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet de Paris, Lille et Lyon, sous la coordination des Dr Alexandra Afenjar, Odile Gozé-Martineau et Christelle Rougeot-Jung.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé, une première version du PNDS. Cette version complétée par un panel d'experts français multidisciplinaire, a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Ce groupe est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse, et d'un représentant d'association de patients. Il a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés par le groupe de travail qui a rédigé la version finale du PNDS. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collégial.

---

## 4 ARGUMENTAIRE

---

### Recherche documentaire

#### 1. Sources

##### Recherche documentaire et sélection des articles

La littérature concernant les hypoplasies pontocérébelleuses est conséquente depuis la première description en 1917 et n'a cessé de croître depuis l'identification des premiers gènes d'autant plus depuis l'avènement des techniques de séquençage à haut débit. L'expertise du CRMR sous la forme de données non publiées mais diffusées lors de communications dans des congrès et journées scientifiques a été retenue comme source pour un certain nombre de thèmes (épidémiologie, analyses génétiques).

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sources consultées   | Bases de données bibliographiques :<br>Medline - <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez</a><br>Portail Orphanet - <a href="https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR">https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR</a><br>OMIM - <a href="https://www.omim.org">https://www.omim.org</a><br>Genereviews - <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a> |
| Période de recherche | Période de recherche : 1917-2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Langues retenues     | Français, Anglais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### 2. Sélection de mots clés ou descripteurs

##### Mots clés utilisés

##### Mot clé majeur :

Hypoplasies Pontocérébelleuses, cervelet, tronc cérébral ; hypoplasie cérébelleuse, atrophie cérébelleuse ; hypotonie néonatale, syndrome cérébelleux ; déficience intellectuelle, polyhandicap, neurodégénératif ; Génétique et l'ensemble des gènes impliquées dans les HPC.

**Mots clés additionnels** utilisés pour la répartition des articles en chapitres (/= or) :

Review

Diagnostic criteria

Radiologic/radiological/ Magnetic resonance imaging/neuroimaging/

Rehabilitation, care

Follow up/outcomes

Adult/adulthood

Gene/genetics

Physiopathology

Treatment

#### 3. Critères de sélection des articles

Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le groupe de rédaction ont été sélectionnés.

## Chapitres - Thèmes de recherche

### 4. Descriptions cliniques

| Thème                          | Source<br>Référence article                            | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 types de la classification  |                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |
| Premières descriptions des HPC | Brun R. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1917            | 1ère description                                                                                                                                                                                                |
|                                | Norman RM et al. Arch Dis Child. 1961                  | 1ère description d'une HPC avec atteinte de la corne antérieure (HPC1)                                                                                                                                          |
|                                | Goutières F et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977 | HPC1A<br>Description d'une hypoplasie ponto-cérébelleuse avec atteinte du motoneurone, suggérant une entité distincte de syndrome de Werdnig-Hoffmann.                                                          |
|                                | Barth PG et al. J Neurol Sci. 1990                     | 1ère description d'une HPC avec microcéphalie, dyskinésie (HPC2) et absence d'acquisition psychomotrice.                                                                                                        |
|                                | Barth PG. Brain Dev. 1993                              | 1ère classification incluant 2 types d'HPC cliniquement différenciables et avec pronostic sévère                                                                                                                |
|                                | Barth PG et al. Neurology. 1995                        | Description d'une première série de patients HPC2 avec microcéphalie, trouble sévère du développement psychomoteur et dyskinésie extrapyramidale                                                                |
| HPC1                           | Barth PG et al. Brain Dev. 1993                        | Comparaison HPC1/HPC2 à partir de données cliniques et neuropathologiques, en définissant les caractéristiques diagnostiques et l'évolution.                                                                    |
|                                | Renbaum P, et al. Am J Hum Genet. 2009                 | HPC1 liée à <i>VRK1</i> : HPC1A<br>Migration neuronale<br>Autosomique récessif<br>Identification d'une mutation de <i>VRK1</i> comme cause d'amyotrophie spinale avec hypoplasie pontocérébelleuse.             |
|                                | Rudnik-Schöneborn S et al. Neurology. 2013             | HPC1 lié à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>Dégradation ARNm<br>Autosomique récessif<br>Corrélation génotype-phénotype                                                                                                  |
|                                | Biancheri R et al. J Neurol. 2013                      | HPC1 liée à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>Phénotype modéré<br>Identification d'un variant homozygote de <i>EXOSC3</i> associée à une forme modérée de HPC1, avec survie prolongée et hypoplasie cérébelleuse isolée. |
|                                | Schwabova J et al. J Neurogenet. 2013                  | HPC1 liée à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>Identification d'un variant de <i>EXOSC3</i> commun à 3 patients tchèques avec phénotype sévère HPC1                                                                       |
|                                | Eggens VR et al. Orphanet J Rare Dis. 2014             | HPC1 lié à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>Description clinique, Imagerie, neuropathologie, corrélation génotype-phénotype chez des patients avec une HPC1 et porteurs de variants <i>EXOSC3</i> .                     |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baas F et al. GeneReviews. 2014 [updated 2020] | HPC1 lié à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>GeneReviews : description clinique, prise en charge, diagnostic différentiel                                                                                                                    |
| Ivanov I et al. Eur J Paediatr Neurol. 2018    | HPC1 lié à <i>EXOSC3</i> : HPC1B<br>Description clinique d'une cohorte de patients bulgare avec HPC1 en lien avec le variant p.G31A <i>EXOSC3</i> homozygote                                                                        |
| Boczonadi V et al. Nat Commun. 2014            | HPC1 liée à <i>EXOSC8</i> : HPC1C<br>Dégradation ARNm<br>Autosomique récessif<br>Analyse de patients HPC1 porteurs de variants <i>EXOSC8</i> , protéine essentielle de l'exosome                                                    |
| Burns DT et al. Am J Hum Genet. 2018           | HPC1 liée à <i>EXOSC9</i> : HPC1D<br>Dégradation ARNm<br>Autosomique récessif<br>Description de patients HPC1 porteurs de variants <i>EXOSC9</i> et de l'effet des variants in vitro et in vivo. Phénotype sévère et précoce        |
| Bizzari S et al. Eur J Med Genet. 2020         | HPC1 liée à <i>EXOSC9</i> : HPC1D<br>Description clinique et moléculaire de patients porteurs de variants <i>EXOSC9</i> présentant un phénotype plus modéré de HPC1D                                                                |
| Wan J et al. Brain. 2016                       | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> : HPC1E<br>Fusion et fission mitochondriale<br>Autosomique récessif<br>Etudes fonctionnelles confirmant la localisation mitochondriale, les propriétés et l'implication dans HPC1E de <i>SLC25A46</i> . |
| van Dijk T et al. Brain. 2017                  | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> : HPC1E<br>Identification de variants de <i>SLC25A46</i> dans la famille PCH1 décrite par Barth et al.1993                                                                                              |
| Braunisch MC, et al. Clin Genet. 2018          | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> : HPC1E<br>Identification de variants bialléliques de <i>SLC25A46</i> dans deux familles avec HPC létale néonatale, confirmant l'élargissement du spectre phénotypique.                                 |
| Yamada M et al. BMC Neurol. 2022               | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> : HPC1E<br>Description clinique et génétique de 2 cas familiaux d'HPC liée à <i>SLC25A46</i> , mettant en évidence une maladie dégénérative à début prénatal.                                           |
| Guillaume A et al. Front Pediatr. 2024         | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> : HPC1E<br>Présentation d'un cas néonatal de HPC1E liée à <i>SLC25A46</i> .                                                                                                                             |
| Somashekar PH et al Clin Genet. 2021           | HPC1 liée à <i>EXOSC1</i> : HPC1F<br>Dégradation ARNm<br>Autosomique récessif<br>Description d'un nourrisson atteint d'HPC1 liée à <i>EXOSC1</i> , nouveau gène causal.                                                             |
| Damseh NS et al Am J Med Genet A. 2023         | HPC1 liée à <i>EXOSC1</i> : HPC1F<br>Description d'un deuxième cas d'HPC1 liée à <i>EXOSC1</i> , avec nouveau variant homozygote, et démonstration, d'une altération de la fonction de l'exosome.                                   |

|      |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPC2 | Barth PG et al. Neurology. 1995                    | HPC2<br>Description clinique et radiologique d'une série de patients issue de 10 familles afin de mieux caractériser le phénotype HPC2, confirmant qu'il s'agit d'une pathologie autosomique récessive distincte.                                                                                                                                                          |
|      | Budde BS et al. Nat Genet. 2008                    | HPC2 liée à<br><i>TSEN54</i> : HPC2A<br><i>TSEN2</i> : HPC2B<br><i>TSEN34</i> : HPC2C<br>Epissage ARNt<br>Autosomique récessif<br>Identification de variants dans trois sous-unités du complexe endonucléases d'épissage des ARNt chez des patients atteints d'HPC2 et HPC4, mettant en évidence un défaut de maturation des ARN dans la physiopathologie de ces maladies. |
|      | Namavar Y et al. Brain. 2011                       | HPC2 liée à<br><i>TSEN54</i> : HPC2A,<br><i>TSEN2</i> : HPC2B<br><i>TSEN34</i> : HPC2C<br>HPC6 liée à <i>RARS2</i><br>Description clinique et neuroradiologique de patients HPC. Mise en évidence de corrélations entre les phénotypes observés et les mutations de <i>TSEN</i> et <i>RARS2</i> , élargissement du spectre clinique associé à <i>RARS2</i> .               |
|      | van Dijk T et al. GeneReviews. 2009 [updated 2020] | HPC2 liée à <i>TSEN54</i> : HPC2A<br>Description Clinique, prise en charge, diagnostic différentiel<br>Epissage ARNt<br>Autosomique récessif                                                                                                                                                                                                                               |
|      | Cassandrini D et al. Neurology. 2010               | HPC liées à <i>TSEN54</i> : HPC2A et HPC4<br>Mise en évidence de variants <i>TSEN</i> chez des patients atteints d'HPC2 et HPC4, variant majoritaire p.A307S                                                                                                                                                                                                               |
|      | Sánchez-Albisua I et al. Orphanet J Rare Dis. 2014 | HPC2 liée à <i>TSEN54</i> : HPC2A<br>Histoire naturelle<br>Evolution d'une cohorte d'enfants HPC2 <i>TSEN54</i> , démontrant une maladie sévère avec forte mortalité, un développement limité et une stabilisation après une dégénérescence précoce.                                                                                                                       |
|      | Bierhals T et al. Eur J Med Genet. 2013            | HPC2 liée à <i>TSEN2</i> : HPC2B<br>Epissage ARNt<br>Autosomique récessif<br>Description d'un patient porteur de variants <i>TSEN2</i> avec un phénotype intermédiaire entre HPC2 et HPC4. Elargissement du spectre clinique associé aux mutations de <i>TSEN2</i> .                                                                                                       |
|      | Ben-Zeev B et al. J Med Genet. 2003                | HPC2 liée à <i>SEPSECS</i> : HPC2D<br>Synthèse selenocysteine<br>Autosomique récessif<br>Description de 7 enfants avec atteinte neurologique sévère, progressive spasticité et microcéphalie, épilepsie.                                                                                                                                                                   |

|      |                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | Agamy O et al. Am J Hum Genet. 2010                                     | HPC2 liée à <i>SEPSECS</i> : HPC2D<br>Identification de variants de <i>SEPSECS</i> responsables d'une atrophie cérébello-cérébrale progressive autosomique récessive, avec un défaut de biosynthèse de la sélénocystéine et des sélénoprotéines en cause.                                                               |
|      | Pavlidou E et al. Eur J Paediatr Neurol. 2016                           | HPC2 liée à <i>SEPSECS</i> : HPC2D<br>Description d'un patient avec variant homozygote de <i>SEPSECS</i> . Extension du phénotype et suggestion d'une dysfonction mitochondriale secondaire. Mise en évidence de l'importance biologique des sélénoprotéines dans la régulation neuronale et l'homéostasie métabolique. |
|      | van Dijk T et al. J Inherit Metab Dis. 2018                             | HPC2 liée à <i>SEPSECS</i> : HPC2D<br>Description d'une patiente avec ataxie cérébelleuse et d'un TDI d'évolution lente et porteuse d'un variant homozygote de <i>SEPSECS</i> , montrant qu'un déficit en biosynthèse des sélénoprotéines peut entraîner une forme plus modérée et tardive d'atrophie cérébelleuse.     |
|      | Zhao R et al. Cerebellum. 2023                                          | HPC2 liée à <i>SEPSECS</i> : HPC2D<br>Description d'un nouveau patient HPC2D lié à <i>SEPSECS</i> et comparaison des caractéristiques cliniques et radiologiques des formes précoces et tardives.                                                                                                                       |
|      | Feinstein M et al. J Med Genet. 2014                                    | HPC2 liée à <i>VPS53</i> : HPC2E<br>Description de 10 patients avec TND, microcéphalie et spasticité progressive, épilepsie. Atrophie cérébelleuse puis cérébrale progressive en postnatal<br>Démonstration de l'impact sur le trafic vésiculaire cellulaire.                                                           |
|      | Hady-Cohen R et al. Eur J Paediatr Neurol. 2018                         | HPC2 liée à <i>VPS53</i> : HPC2E<br>Identification des variants de <i>VPS53</i> chez deux patients PEHO avec encéphalopathie progressive œdème, hysarythmie et atrophie optique, montrant que ce syndrome et l'atrophie progressive cérébello-cérébrale appartiennent probablement à un même spectre clinique.          |
|      | Breuss MW et al. Am J Hum Genet. 2016. Erratum in: Am J Hum Genet. 2016 | HPC2 liée à <i>TSEN15</i> : HPC2F<br>Epissage ARNt<br>Autosomique récessif<br>Identification de trois variants homozygotes de <i>TSEN15</i> responsables d'une forme plus modérée de HPC2, avec altération de l'activité de clivage des ARNt du complexe TSEN.                                                          |
| HPC3 | Rajab A et al. Neurology. 2003                                          | HPC3<br>Description clinique, radiologique<br>Linkage<br>Analyse<br>Description de 3 enfants d'une même fratrie atteints d'HPC. Nouvelle forme autosomique récessive d'HPC, appelée atrophie cérébelleuse avec microcéphalie progressive, et association au locus génétique 7q11-21.                                    |

|      |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | Ahmed MY et al. Neurology. 2015          | HPC3 liée à <i>PCLO</i><br>Autosomique récessif<br>Régulation de la formation de protéines et vésicules synaptiques<br>Identification d'un variant homozygote de <i>PCLO</i> , protéine de la matrice du cytosquelette présynaptique, dans une famille HPC3, établissant <i>PCLO</i> comme gène responsable de cette forme d'HPC. |
|      | Chitre M et al. J Med Genet. 2018        | Syndrome PEHO :<br>Hétérogénéité clinique et génétique.<br>1 famille avec variant <i>PCLO</i> homozygote<br>Analyse de 19 patients atteints de syndrome PEHO/PEHO-like et démonstration d'une forte hétérogénéité clinique et génétique, impliquant au moins sept gènes différents.                                               |
| HPC4 | Albrecht S et al. Acta Neuropathol. 1993 | HPC4<br>Description phénotypique et neuropathologique de 3 enfants d'une fratrie atteints d'une encéphalopathie néonatale létale avec hypoplasie olivopontocérébelleuse, suggérant l'existence d'une nouvelle forme familiale de neurodégénérescence infantile.                                                                   |
|      | Budde BS et al. Nat Genet. 2008          | HPC4 liée à <i>TSEN54</i><br>Epissage ARNt<br>Autosomique récessif<br>Identification de variants dans trois sous-unités du complexe endonucléases d'épissage des ARNt chez des patients atteints de HPC2 et HPC4, mettant en évidence un défaut de maturation des ARN dans la physiopathologie de ces maladies.                   |
|      | Cassandrini D et al. Neurology. 2010     | HPC2 et HPC4 liée à <i>TSEN54</i><br>Description clinique, corrélation génotype-phénotype<br>Mise en évidence de variants des gènes <i>TSEN</i> chez des patients atteints de HPC2 et HPC4, confirmant le rôle majeur de <i>TSEN54</i> et décrivant une nouvelle forme clinique d'HPC.                                            |
| HPC5 | Patel MS et al. Am J Med Genet A. 2006   | HPC5<br>Description clinique et neuropathologique de trois fœtus issus d'une même fratrie atteints d'une forme sévère d'hypoplasie olivopontocérébelleuse. Proposition d'une classification des hypoplasies pontocérébelleuses.                                                                                                   |
|      | Namavar Y et al. Eur J Hum Genet. 2011   | HPC5 liée à <i>TSEN54</i><br>Implication de <i>TSEN54</i> chez les patients décrits par Patel et al.<br>Identification chez l'unique famille décrite avec HPC5 de variants du gène <i>TSEN54</i> et démonstration que HPC5, HPC4 et HPC2 sont liés aux variants <i>TSEN</i> .                                                     |
| HPC6 | Edvardson S et al. Am J Hum Genet. 2007  | HPC6 liée à <i>RARS2</i><br>Identification du gène Arginyl ARNt synthétase<br>Autosomique récessif                                                                                                                                                                                                                                |

|      |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                              | Identification d'un variant du gène <i>RARS2</i> responsable d'une encéphalopathie infantile avec HPC, et démonstration d'une altération de l'épissage et d'une réduction de l'ARNt mitochondrial.                                                                                                                                                                                                            |
|      | Rankin J et al. Am J Med Genet A. 2010       | HPC6 liée à <i>RARS2</i><br>Cas clinique, PEHO-like<br>Description d'un 2ème cas de PCH6 dû à deux nouveaux variants du gène <i>RARS2</i> et démonstration que des anomalies de la chaîne respiratoire ne sont pas indispensables au diagnostic, malgré un phénotype évocateur.                                                                                                                               |
|      | Namavar Y et al. Brain. 2011                 | HPC6 liée à <i>RARS2</i><br>Description clinique et neuroradiologique<br>Mise en évidence d'une corrélation entre les variants de <i>TSEN54</i> et <i>RARS2</i> et de profils cliniques et neuroradiologiques spécifiques chez des patients atteints d'HPC. Identification de 10 nouveaux variants et mise en évidence que des variants de <i>RARS2</i> peuvent aussi causer un HPC1 avec hyperlactatorachie. |
|      | Cassandrini D et al. J Inher Metab Dis. 2013 | HPC6 liée à <i>RARS2</i> Description clinique, neuro radiologique et moléculaire de 5 patients porteurs de variants récessifs de <i>RARS2</i> , avec encéphalopathie épileptique et atrophie pontocérébelleuse progressive.                                                                                                                                                                                   |
|      | Li Z et al. J Hum Genet. 2015                | HPC6 liée à <i>RARS2</i><br>Description clinique, neuroradiologique et moléculaire de 2 patients d'une même fratrie. Identification d'un variant du promoteur de <i>RARS2</i> réduisant son expression, démontrant qu'une altération régulatrice de <i>RARS2</i> constitue un nouveau mécanisme causal de HPC6.                                                                                               |
|      | Lühl S et al. Orphanet J Rare Dis. 2016      | <i>RARS2</i><br>Phénotype atypique<br>Description de 2 patients d'une même fratrie porteurs d'un nouveau variant homozygote de <i>RARS2</i> et sans HPC, élargissant ainsi son spectre clinique.                                                                                                                                                                                                              |
| HPC7 | Anderson C et al. Am J Med Genet A. 2011     | HPC7<br>Première description d'un nourrisson présentant une HPC sévère associée à une atteinte testiculaire et un hypogonadisme primaire, suggérant une nouvelle forme syndromique d'HPC sévère d'apparition fœtale.                                                                                                                                                                                          |
|      | Siriwardena K et al. Am J Med Genet A. 2013  | HPC7<br>Cas clinique<br>Description d'une femme 46, XY présentant une HPC et TDI, renforçant l'existence d'un gène impliqué à la fois dans la détermination gonadique et le développement cérébelleux                                                                                                                                                                                                         |
|      | Lardelli RM et al. Nat Genet. 2017           | HPC7 liée à <i>TOE1</i><br>Transcription ARN<br>Mise en évidence de variants bialléliques de <i>TOE1</i> responsable d'HPC7 et perturbant la maturation                                                                                                                                                                                                                                                       |

|          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                            | des extrémités 3' des snARN, établissant un lien entre défaut d'épissage et neurodégénérescence.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|          | Chen H et al. Neurogenetics. 2022          | HPC7 liée à <i>TOE1</i><br>Forme modérée<br>Nouveaux variants du gène <i>TOE1</i> chez une patiente atteinte d'HPC7 atypique, démontrant la variabilité clinique.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| HPC1 à 7 | Namavar Y et al. Orphanet J Rare Dis. 2011 | Revue HPC1 à 7<br>Description clinique, radiologique, neuropathologique<br>Revue des sous-types d'HPC (1 à 7), montrant que des variants touchant les voies de maturation des ARNt (gènes <i>TSEN</i> , <i>RARS2</i> , <i>VRK1</i> ) perturbent la synthèse protéique et expliquent les différentes formes cliniques et neuroradiologiques de la maladie.                                                                                     |
| HPC8     | Mochida GH et al. Nat Genet. 2012          | HPC8 lié à <i>CHMP1A</i><br>Régulation INK4A<br>Autosomique récessif<br>TND sévère avec spasticité et microcéphalie.<br>Mise en évidence de variants perte de fonction de <i>CHMP1A</i> responsables d'une HPC et microcéphalie avec perturbation de la prolifération neuronale via la dérégulation de l'axe BMI1–INK4A.                                                                                                                      |
| HPC9     | Akizu N et al. Cell. 2013                  | HPC9 liée à <i>AMPD2</i><br>Régulation de la synthèse GTP<br>Autosomique récessif<br>Première description de patients atteints d'HPC avec variants du gène <i>AMPD2</i> . Démonstration du rôle d' <i>AMPD2</i> dans la synthèse des nucléotides guanyliquesine, son altération entraînant un défaut d'initiation de la traduction protéique dépendante de GTP. Ce défaut pourrait être corrigé par l'administration de précurseurs puriques. |
|          | Marsh AP et al. Neurol Genet. 2015         | HPC 9 liée à <i>AMPD2</i><br>Description clinique et neuroradiologique d'une famille atteinte de HPC9 avec agénésie complète du corps calleux et neuropathie axonale périphérique.                                                                                                                                                                                                                                                            |
|          | Kortüm F et al. Eur J Hum Genet. 2018      | HPC 9 liée à <i>AMPD2</i><br>Description clinique et neuroradiologique de 8 patients atteints de HPC9 avec TND sévère, microcéphalie et cécité corticale et identification de 8 variants bialléliques de <i>AMPD2</i> . L'altération des différents isoformes expliqueraient la variabilité entre HPC9 et <i>SPG63</i> .                                                                                                                      |
| HPC10    | Karaca E et al. Cell. 2014                 | <i>CLP1</i><br>Épissage ARNt<br>Autosomique récessif<br>Première description Identification d'un variant homozygote de <i>CLP1</i> altérant l'épissage des ARNt et responsable d'un TND sévère, une microcéphalie progressive, une épilepsie, un                                                                                                                                                                                              |

|             |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                              | retard de croissance et une neuropathie sensori-motrice axonale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|             | Schaffer AE et al. Cell. 2014                | HPC10 liée à <i>CLP1</i><br>Identification d'un variant de <i>CLP1</i> altérant la maturation des ARNt et démonstration de son rôle dans la neurodégénérescence par défaut d'épissage des pré-ARNt.                                                                                                                                                                                                                    |
|             | Wafik M et al. Eur J Med Genet. 2018         | HPC10 liée à <i>CLP1</i><br>Description phénotypique, variabilité intrafamiliale<br>Description phénotypique d'une famille atteinte de HPC10 en lien avec <i>CLP1</i> . Mise en évidence d'une variabilité phénotypique intrafamiliale.                                                                                                                                                                                |
| HPC11       | Ivanova EL et al. Am J Hum Genet. 2017       | HPC 11 liée à <i>TBC1D23</i><br>Transport intracellulaire<br>Autosomique récessif.<br>Première description de variants tronquants homozygotes de <i>TBC1D23</i> responsables d'une nouvelle forme d'HPC (HPC11). Démonstration de l'implication dans le positionnement des neurones corticaux et le trafic vésiculaire intracellulaire.                                                                                |
|             | Marin-Valencia I et al. Am J Hum Genet. 2017 | HPC 11 liée à <i>TBC1D23</i><br>Description clinique et radiologique de 6 patients atteints d'une forme non dégénérative d'HPC responsable d'un retard psychomoteur avec ataxie et microcéphalie. Identification de variants homozygotes de <i>TBC1D23</i> et démonstration de son rôle dans le développement du tronc cérébral et le trafic trans-Golgi.                                                              |
| HPC12       | van Dijk T et al. Eur J Hum Genet. 2018      | HPC12 liée à <i>COASY</i><br>Synthèse CoA<br>Autosomique récessif<br>Identification de variants perte de fonction de <i>COASY</i> responsables d'une HPC létale avec microcéphalie prénatale et arthrogrypose, démontrant qu'une perte quasi complète d'activité de CoA synthase en est la cause.                                                                                                                      |
| HPC13       | Gershlick DC et al. Hum Mol Genet. 2019      | HPC13 liée à <i>VPS51</i><br>Transport rétrograde des endosomes vers Golgi<br>Autosomique récessif<br>Identification de variants bialléliques de <i>VPS51</i> responsables de TND sévère, microcéphalie, épilepsie, cécité corticale, retard de croissance, dysfonction hépatique, œdème des membres inférieurs. Ces variants altèrent les complexes GARP/EARP et le transport rétrograde des endosomes vers le Golgi. |
| HPC14/HPC15 | Chai G et al. Neuron. 2021                   | HPC14 liée à <i>PPIL1</i><br>Épissage ARN<br>Autosomique récessif<br>Première description<br><br>HPC15 liée à <i>CDC40/PRP17</i><br>Épissage ARN                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                 |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                                   | <p>Autosomique récessif</p> <p>HPC et microcéphalie</p> <p>Identification de variants bialléliques de <i>PPIL1</i> et <i>PRP17</i> chez 10 familles atteintes d'HPC neurodégénérative avec microcéphalie, impliquant un défaut d'épissage de l'ARN dans sa physiopathologie.</p>                                                                                                                                           |
|                                                 | Zhang Y et al. Am J Med Genet A. 2023                             | <p>HPC14 liée à <i>PPIL1</i></p> <p>Cas prénataux</p> <p>Description du premier diagnostic prénatal de HPC14 par séquençage de l'exome, identifiant deux nouveaux variants faux-sens hétérozygotes composites de <i>PPIL1</i>.</p>                                                                                                                                                                                         |
| HPC16                                           | Ucuncu E et al. Nat Commun. 2020                                  | <p>HPC16 liée à <i>MINPP1</i> Régulation synthèse IP(6)</p> <p>Autosomique récessif</p> <p>Première description de variants perte de fonction de <i>MINPP1</i> responsables d'une forme précoce d'HPC, avec perturbation du métabolisme des inositol-phosphates, entraînent une accumulation d'IP6, une chélation excessive des cations (fer, calcium) et altérant la différenciation neuronale.</p>                       |
|                                                 | Appelhof B et al. Eur J Hum Genet. 2021                           | <p>HPC16 liée à <i>MINPP1</i></p> <p>Description de huit patients porteurs de variants bialléliques de <i>MINPP1</i>, nouveau gène responsable d'HPC autosomique récessive.</p>                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                 | Abdel-Ghafar SF et al. Clin Genet. 2026                           | <p>HPC16 liée à <i>MINPP1</i></p> <p>Description clinique et neuroradiologique de 5 patients porteurs de variants bialléliques de <i>MINPP1</i>. Mise en évidence d'un phénotype sévère, avec atteinte ophtalmologique (cécité corticale, cataracte) et dysmorphie faciale, corps calleux fin, anomalie de signal de la substance blanche et hypoplasie et anomalie de signal des noyaux gris centraux.</p>                |
| HPC17                                           | Coolen M et al. Am J Hum Genet. 2022                              | <p>HPC17 liée à <i>PRDM13</i></p> <p>Transcription ARN</p> <p>Première description</p> <p>Neuropathologie</p> <p>Première description de patients atteints d'une nouvelle forme d'HPC avec variants bialléliques de <i>PRDM13</i>, gène impliqué dans la transcription de l'ARN. La perte de fonction perturbe la spécification des neurones GABAergiques, notamment des cellules de Purkinje et des noyaux olivaires.</p> |
| Revue HPC                                       | Rudnik-Schöneborn S et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 | Revue clinique, neuroradiologique et génétique des HPC 1 à 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                 | Van Dijk T et al. Orphanet J Rare Dis. 2018                       | Revue des HPC 1 à 11 et diagnostic différentiel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Principales causes d'HPC neurodéveloppementales |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Revue                                           | Nuovo S et al. J Med Genet. 2022                                  | <p>Caractérisation du spectre clinique, radiologique et génétique des HPC et corrélations génotype-phénotype dans une cohorte de patients.</p> <p>Identification des principaux gènes impliqués :</p>                                                                                                                                                                                                                      |

|        |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                            | CASK (45%), TSEN54, EXOSC3, VLDLR, TOE1 et RARS2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CASK   | Hayashi S et al. Am J Med Genet A. 2008    | Description d'une délétion hétérozygote de novo emportant le gène <i>CASK</i> responsable d'un TND sévère avec microcéphalie.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|        | Najm J et al. Nat Genet. 2008              | Hypoplasie pontocérébelleuse liée à <i>CASK</i> . (MICPH)<br>Première description de variants <i>CASK</i> responsables d'un nouveau syndrome lié à l'X avec microcéphalie, hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet, ainsi qu'un trouble du développement intellectuel sévère.                                                                                                                                 |
|        | Hackett A et al. Eur J Hum Genet. 2010     | Variants non tronquants de <i>CASK</i> responsables de TDI lié à l'X +/- associé à un nystagmus chez le garçon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|        | Burglen L et al. Orphanet J Rare Dis. 2012 | <i>CASK</i><br>Liée à l'X<br>Mise en évidence d'une fréquence élevée de variants <i>CASK</i> de novo chez les patients avec HPC. Définition d'un phénotype clinique et radiologique reconnaissable, description de formes sévères chez le garçon mais aussi d'un patient mâle légèrement atteint porteur d'un variant en mosaïque.                                                                                |
|        | Valayannopoulos V et al. Brain. 2012       | Comparaison clinique et neuroradiologique de patients avec HPC2 et HPC4 et étude de la prévalence de <i>TSEN54</i> et <i>CASK</i> dans ces populations.<br>Confirmation de l'association des variants de <i>TSEN54</i> aux HPC2 et HPC4, identification de nouveaux variants de <i>CASK</i> dans des phénotypes HPC2 et démonstration que le signe IRM en « libellule » ne distingue pas toujours ces étiologies. |
|        | Martin J et al. J Neurodev Disord. 2025    | Cohorte de patient <i>CASK</i> et revue de la littérature<br>Comparaison de 151 patients porteurs d'un variant <i>CASK</i> à une cohorte récente.<br>Démonstration d'une grande variabilité phénotypique.                                                                                                                                                                                                         |
| SPTAN1 | Saitsu H et al. Am J Hum Genet. 2010       | 1 <sup>ère</sup> description de patients avec encéphalopathie épileptique et HPC lié à <i>SPTAN1</i> . Identification de variants de <i>SPTAN1</i> responsables d'une encéphalopathie épileptique infantile. Ces variants déstabilisent les hétérodimères de spectrine, provoquent leur agrégation et altèrent l'intégrité du segment initial de l'axone, perturbant l'excitabilité neuronale.                    |
|        | Hamdan FF et al. Eur J Hum Genet. 2012     | HPC liée à <i>SPTAN1</i><br>Identification d'un nouveau variant de novo de <i>SPTAN1</i> associé à une épilepsie généralisée et une atrophie ponto-cérébelleuse. Les variants du domaine C-terminal provoquent une agrégation anormale des spectrines                                                                                                                                                             |
|        | Syrbe S et al. Brain. 2017                 | Corrélation Génotype-Phénotype<br>Elargissement du spectre des pathologies neurodéveloppementales liées à <i>SPTAN1</i> , de sévérité légère à sévère et progressive. Les                                                                                                                                                                                                                                         |

|               |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                       | variants du domaine de dimérisation $\alpha/\beta$ entraînent des agrégats de spectrine, associés aux formes les plus sévères avec atrophie progressive et hypomyélinisation.                                                                                                                                                                                                               |
|               | Wilson M et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2025 | A partir d'une enquête auprès de familles de patients porteurs d'un variant du gène <i>SPTAN1</i> . Confirmation du spectre neurologique connu et mise en évidence d'atteintes multisystémiques supplémentaires, élargissant le phénotype.                                                                                                                                                  |
| VLDLR         | Turkmen S et al. Eur J Hum Genet. 2008                | HPC liée à <i>VLDLR</i><br>1ère description.<br>Hypoplasie cérébelleuse avec marche quadrupédale (CAMRQ1)<br>Première description d'une famille atteinte d'HPC avec marche quadrupède, porteuse d'un variant homozygote du gène <i>VLDLR</i> , et mise en évidence du rôle probable de facteurs environnementaux dans la marche quadrupède.                                                 |
|               | Wilker M et al. Neuropediatrics. 2019                 | Patient avec une HPC à l'imagerie et une ataxie congénitale non progressive en lien avec le gène <i>VLDLR</i> .<br>Description d'un nouveau variant homozygote du gène <i>VLDLR</i> chez un enfant présentant HPC congénitale, avec caractérisation des manifestations cliniques, radiologiques et génétiques associées.                                                                    |
| VLDLR<br>RELN | Valence S et al. Clin Genet. 2016                     | HPC avec hypoplasie extrême du vermis et anomalies corticales liée à 2 gènes : <i>VLDLR</i> et <i>RELN</i> .<br>Caractérisation des phénotypes cliniques et radiologiques associés à des variants de <i>RELN</i> et <i>VLDLR</i> chez des patients présentant une hypoplasie extrême du vermis et anomalies corticales, permettant de distinguer les atteintes liées à chacun de ces gènes. |
| RELN          | Di Donato N et al. Brain. 2022                        | Description d'une cohorte de patients avec des variants bialléliques de <i>RELN</i> responsables d'un TND sévère avec lissencéphalie et HPC et des variants monoalléliques responsables d'une atteinte neurologique variable avec lissencéphalie moins sévère                                                                                                                               |

## 5. IRM

| Thème          | Source<br>Référence article                             | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biométrie      | Jandeaux C et al. Am J Neuroradiol. 2019                | Références biométriques du vermis et du tronc cérébral chez l'enfant<br>Établissement de valeurs de référence en IRM pour les dimensions du vermis cérébelleux et du tronc cérébral chez l'enfant, à partir d'une large cohorte, afin d'améliorer l'évaluation des hypoplasies cérébelleuses.                                                                                                                                                                   |
| HPC            | Goasdoué P et al. Pediatr Radiol. 2001                  | Description des caractéristiques radiologiques de l'HPC chez cinq patients, avec proposition de critères diagnostiques et mise en évidence de l'intérêt du diagnostic prénatal.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                | Poretti A et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 | Description des différentes causes, des caractéristiques neuroradiologiques et de la classification des HPC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                | Rüsch CT et al. Cerebellum. 2020                        | Description de profils, principalement radiologiques, des différentes HPC et des diagnostics différentiels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| HPC2           | Steinlin M et al. Eur J Paediatr Neurol. 2007           | Description clinique et neuroradiologique de 24 enfants atteints d'HPC2, comparaison des formes typiques et atypiques et évaluation des corrélations entre imagerie et sévérité clinique.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                | Ekert K et al. Orphanet J Rare Dis. 2016                | HPC 2A : Description d'une hypoplasie sévère du cervelet, du pont et du tronc cérébral avec une croissance postnatale très limitée associée à une croissance réduite en supratentoriel.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| HPC2A          | Pretzel P et al. Eur J Paediatr Neurol. 2025            | Hypoplasie sévère du pont et du cervelet avec atteinte vermienne moindre : aspect de libellule : dragonfly + atrophie progressive sustentorielle.<br>Quantification de la croissance cérébrale et caractérisation du développement psychomoteur chez des patients atteints d'HPC2. Mise en évidence d'une croissance cérébelleuse limitée durant la petite enfance, qui se stabilise par la suite, alors qu'on observe une atrophie sustentorielle progressive. |
| HPC1/2 et CASK | van Dijk T et al. Neuropediatrics. 2021                 | Analyse des IRMs et comparaison des profils de croissance cérébrale des HPC1 /HPC2/CASK montrant un caractère évolutif pour HPC1 et 2 avec atteinte des noyaux caudés.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| HPC2D          | Ben-Zeev B et al. J Med Genet. 2003                     | HPC2D :<br>Description d'un nouveau syndrome neurodégénératif autosomique récessif associant atrophie cérébelleuse puis cérébrale progressive, avec caractérisation clinique et neuroradiologique permettant de le distinguer des hypoplasies ponto-cérébelleuses.                                                                                                                                                                                              |
| HPC2E          | Feinstein M et al J Med Genet. 2014                     | HPC2 liée à <i>VPS53</i> :<br>HPC2E Identification de variants du gène <i>VPS53</i> responsables d'une atrophie cérébello-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                           | cérébrale progressive, et mise en évidence d'anomalies du trafic vésiculaire intracellulaire.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| HPC8        | Mochida GH et al. Nat Genet. 2012         | HPC8 lié à <i>CHMP1A</i><br>Atrophie ponto-cérébelleuse et de la substance blanche cérébrale avec corps calleux fin. Non progressif<br>Mise en évidence de variants perte de fonction de <i>CHMP1A</i> responsables d'une HPC et microcéphalie avec perturbation de la prolifération neuronale via la dérégulation de l'axe BMI1–INK4A.                                   |
| HPC9        | Akizu N et al. Cell. 2013                 | Hypoplasie cérébelleuse, méga-grande citerne et aplatissement ventral du pont responsable d'un aspect caractéristique en « 8 » sur les coupes axiales, avec respect relatif du vermis, atrophie corticale diffuse et hypoplasie sévère ou agénésie du corps calleux.                                                                                                      |
| HPC12       | Rosati J et al. Am J Med Genet A. 2023    | Atrophie progressive cérébrale, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Restriction de la diffusion au niveau des noyaux gris centraux. Description de deux nouveaux cas liés à des variants bialléliques de <i>COASY</i> , avec caractérisation d'un phénotype clinique et neuroradiologique progressif élargissant le spectre des atteintes associées à ce gène. |
| HPC13       | Gershlick DC et al. Hum Mol Genet. 2019   | HPC13 liée à <i>VPS51</i><br>Hypoatrophie vermienne et du pont, corps calleux fin, hypoplasie hippocampique, anomalie de signal de la substance blanche périventriculaire.                                                                                                                                                                                                |
| HPC14 et 15 | Chai G et al. Neuron. 2021                | HPC, anomalie du corps calleux, giration simplifiée<br>Identification de variants bialléliques de <i>PPIL1</i> et <i>PRP17</i> chez 10 familles atteintes d'HPC neurodégénérative avec microcéphalie, impliquant un défaut d'épissage de l'ARN dans sa physiopathologie.                                                                                                  |
| HPC16       | Abdel-Ghafar SF et al. Clin Genet. 2026   | HPC16 liée à <i>MINPP1</i><br>HPC, corps calleux fin, anomalie de signal de la substance blanche et hypoplasie et anomalie de signal des noyaux gris centraux.                                                                                                                                                                                                            |
| IRM CASK    | Takanashi J et al. Am J Neuroradiol. 2010 | Caractéristiques neuroradiologiques de 5 patientes avec HPC liée à <i>CASK</i> . Hypoplasie du pont et du cervelet sans atteinte du corps calleux.                                                                                                                                                                                                                        |

## 6. Diagnostic neuroradiologique anténatal

| Thème                                       | Source<br>Référence article                   | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anomalie anténatale de la fosse postérieure | Friszer S et al. Fetal Diagn Ther. 2018       | Dépistage anténatal des anomalies du cervelet. Importance de la mesure du diamètre transverse du cervelet.                                                                                                                                                                   |
|                                             | Lerman-Sagie T et al. Handb Clin Neurol. 2018 | Etapas du développement de la fosse postérieure fœtale, aspects normaux et spectre des malformations cérébelleuses et de leurs présentations cliniques.<br>Revue des méthodes d'imagerie prénatale, apport complémentaire de l'échographie et de l'IRM fœtale au diagnostic. |
| HPC                                         | Goasdoué P et al. Pediatr Radiol. 2001        | Description des caractéristiques radiologiques de l'HPC chez cinq patients, avec proposition de critères diagnostiques et intérêt du diagnostic prénatal dans cette affection à transmission autosomique récessive.                                                          |
| HPC                                         | Ajibola AJ et al. Am J Perinatol. 2010        | HPC décelées par l'imagerie anténatale<br>Difficultés du diagnostic prénatal et intérêt du diagnostic génétique en anténatal pour le conseil génétique.                                                                                                                      |
| HPC                                         | Jaillard A et al. Prenat Diagn. 2024          | Série d'HPC décelées par l'imagerie anténatale soulignant l'importance de l'IRM fœtale pour le diagnostic et les signes évoquant une HPC classique.                                                                                                                          |
| HPC2                                        | Graham JM Jr et al. Am J Med Genet A. 2010    | Limites de l'échographie anténatale dans le diagnostic de l'HPC2 et intérêt potentiel de l'IRM + tractographie pour le diagnostic prénatal.                                                                                                                                  |
| HPC1E                                       | Wan J et al. Brain. 2016                      | Polyhydramnios, Microcéphalie et hypoplasie cérébelleuse à 20 SA et 22SA chez des patients avec HPC liée à <i>SLC25A46</i>                                                                                                                                                   |
| HPC12                                       | van Dijk T et al. Eur J Hum Genet. 2018       | HPC liée à <i>COASY</i> avec en anténatal, arthrogrypose, polyhydramnios, hypoplasie cérébelleuse +/- microcéphalie.                                                                                                                                                         |
| HPC17                                       | Coolen M et al. Am J Hum Genet. 2022          | IRM prénatale chez des patients avec HPC17<br>Première description de patients atteints d'une nouvelle forme d'HPC avec variants bialléliques de <i>PRDM13</i> .                                                                                                             |

## 7. Neuropathologie

| Thème | Source<br>Référence article                  | Commentaires et résultats                                                                                                                                    |
|-------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPC1  | Eggens VR Et al. Orphanet J Rare Dis. 2014   | Description clinique, Imagerie, neuropathologie, corrélation génotype-phénotype chez des patients HPC1 et porteurs de variants <i>EXOSC3</i> .               |
| HPC2  | Barth PG et al. Acta Neuropathol. 2007       | Caractérisation des lésions neuropathologiques de l'HPC2, Critères anatomopathologiques diagnostiques spécifiques.                                           |
| HPC4  | Albrecht S et al. Acta Neuropathol. 1993     | Description phénotypique et neuropathologique de d'une fratrie de 3, atteints d'une encéphalopathie néonatale létale avec HPC.                               |
| HPC5  | Patel MS et al. Am. J. Med. Genet. 2006      | Cas fœtaux d'HPC, avec caractérisation neuropathologique, définition d'une fenêtre diagnostique prénatale.                                                   |
| HPC6  | Lax NZ et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 | Description de deux nouveaux cas d'HPC6 liés à des mutations de <i>RARS2</i> , avec élargissement du spectre clinique, neuroradiologique, neuropathologique. |
| HPC17 | Coolen M et al. Am J Hum Genet. 2022         | Première description de patients atteints d'une nouvelle forme d'HPC avec variants bialléliques de <i>PRDM13</i>                                             |

## 8. Fonction du gène

| Thème    | Source<br>Référence article                    | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPC1     | Vinograd-Byk H et al. J Neurosci. 2015         | HPC1 liée à <i>VRK1</i> : démontre un rôle de VRK1 dans la migration neuronale et la prolifération des cellules souches neuronales avec mise en évidence des mécanismes responsables de l'amyotrophie spinale avec HPC.                                                                                                       |
| HPC1 à 7 | Namavar Y et al. Orphanet J Rare Dis. 2011     | Revue HPC1 à 7<br>Description clinique, radiologique, neuropathologique, physiopathologique.<br>Les variants touchant les voies de maturation des ARNt (gènes <i>TSEN</i> , <i>RARS2</i> , <i>VRK1</i> ) perturbent la synthèse protéique et expliquent les différentes formes cliniques et neuroradiologiques de la maladie. |
| HPC1B    | Morton DJ et al. PLoS Genet. 2020;16:e1008901. | Les variants <i>EXOSC3</i> responsables de la PCH1B altèrent la fonction de l'exosome entraînant une dérégulation du métabolisme de certains ARN essentiels au fonctionnement neuronal.                                                                                                                                       |
| HPC2     | Budde BS et al. Nat Genet. 2008                | Identification d'un défaut de maturation des ARNt comme mécanisme des HPC2 et 4, soulignant le rôle central des anomalies du métabolisme des ARN dans les HPC.                                                                                                                                                                |
| HPC7     | Lardelli RM et al. Nat Genet. 2017             | Variants bialléliques de <i>TOE1</i> responsable d'HPC7 avec perturbation de la maturation des extrémités 3' des snARN indispensable à l'épissage des ARN et au maintien de l'intégrité neuronale.                                                                                                                            |
| HPC8     | Mochida GH et al. Nat Genet. 2012              | Variants perte de fonction de <i>CHMP1A</i> responsables d'une HPC et microcéphalie avec perturbation de la prolifération neuronale via la dérégulation de l'axe BMI1–INK4A.                                                                                                                                                  |
| HPC9     | Akizu N et al. Cell. 2013                      | Rôle d' <i>AMPD2</i> dans la synthèse des nucléotides guanyliques, son altération entraînant un défaut d'initiation de la traduction protéique dépendante du GTP. Ce défaut pourrait être corrigé par l'administration de précurseurs puriques.                                                                               |
| HPC10    | Karaca E et al. Cell. 2014                     | Variant homozygote de <i>CLP1</i> altérant l'épissage des ARNt                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HPC16    | Ucuncu E et al. Med Sci (Paris). 2021          | <i>MINPP1</i> nouveau gène responsable d'HPC, avec caractérisation des mécanismes biochimiques et cellulaires impliquant l'accumulation d'acide phytique, la perturbation de l'homéostasie calcique et l'altération de la différenciation neuronale.                                                                          |
| HPC17    | Coolen M et al. Am J Hum Genet. 2022           | Variants bialléliques de <i>PRDM13</i> , gène impliqué dans la transcription de l'ARN dont la perte de fonction perturbe la spécification                                                                                                                                                                                     |

|                         |                               |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                               | des neurones GABAergiques, (cellules de Purkinje et des noyaux olivaires).                                                                                                                                                                      |
| Rôle potentiel des ARNt | Tian H et al. Aging Dis. 2022 | Mise en évidence de l'implication potentielle des ARN dérivés des ARNt (ARNts) dans le développement neuronal et diverses maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives. Proposition de leur potentiel thérapeutique dans ces maladies. |
| Modèle animal           | Hanada T et al. Nature. 2013  | Rôle de <i>CLP1</i> dans le traitement des ARNt et la survie des motoneurones, avec identification d'un mécanisme reliant l'accumulation de fragments d'ARNt à une neurodégénérescence dépendante de p53.                                       |

## 9. Diagnostic différentiel

| Thème                   | Source<br>Référence article                      | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostic différentiel | Rüsch CT et al. Cerebellum. 2020                 | Rapporte les diagnostics différentiels des HPC dégénératives et les caractéristiques radiologiques de chaque entité.                                                                                                                                                                                                      |
|                         | Zakaria RBM et al. Cerebellum. 2024              | Étude des caractéristiques cliniques, radiologiques et génétiques d'une cohorte de patients présentant une HPC, mettant en évidence l'hétérogénéité des étiologies et l'intérêt d'une approche diagnostique génétique élargie.                                                                                            |
| Tubulinopathies         | Bahi-Buisson N et al. Brain. 2014                | Groupe hétérogène cliniquement et sur l'imagerie associant +/- anomalies corticales, du corps calleux, dysmorphie des noyaux gris centraux, hypoplasie cérébelleuse, malformation du tronc cérébral.                                                                                                                      |
|                         | Gonçalves FG et al. Top Magn Reson Imaging. 2018 | Revue des tubulinopathies, avec mécanismes impliqués et des principaux profils radiologiques permettant d'orienter le diagnostic et les investigations génétiques des malformations cérébrales.                                                                                                                           |
|                         | Arrigoni F et al. Eur Radiol. 2019               | Caractérisation des malformations du tronc cérébral associées aux mutations des gènes de tubuline, à l'aide de l'IRM et de l'imagerie en tenseur de diffusion, avec description de profils radiologiques spécifiques.                                                                                                     |
| DMC                     | Voit T et al. Neuromuscul Disord. 1999           | Nouvelle forme de DMC avec expression normale de la laminine $\alpha 2$ , associée à une hypoplasie ponto-cérébelleuse, une dysmyélinisation transitoire et un trouble du développement intellectuel.                                                                                                                     |
|                         | Clement E et al. Ann Neurol. 2008                | Mise en évidence de la grande variabilité des atteintes cérébrales dans les dystroglycanopathies liées à <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>Fukutin</i> et <i>LARGE</i> , allant d'une absence d'anomalie ou d'anomalies non spécifiques, à des anomalies pontiques et infratentorielles caractéristiques. |

|                                               |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Bönnemann CG et al. Neuromuscul Disord. 2014  | Démarche diagnostique des DMC, proposant un consensus international fondé sur les données cliniques, histologiques, radiologiques et génétiques afin d'orienter les examens et d'optimiser le diagnostic moléculaire.                                 |
| Causes métaboliques                           | Biancheri R et al. J Inherit Metab Dis. 2011  | Description d'une encéphalomyopathie mitochondriale létale due à une délétion de l'ADN mitochondrial mimant une HPC6 en IRM. Importance d'un bilan diagnostique approfondi en cas d'anomalies de la substance blanche et des noyaux gris centraux.    |
|                                               | Feraco P et al. Am J Neuroradiol. 2012        | CDG syndrome<br>Mise en évidence d'un profil radiologique caractéristique du syndrome CDG-1a, associant hypoplasie et atrophie cérébelleuse et pontique avec hypersignal diffus T2/FLAIR du cervelet, utile pour orienter le diagnostic différentiel. |
|                                               | Barone R et al. Semin Neurol. 2014            | CDG syndrome<br>Revue de l'atteinte neurologique CDG, mettant l'accent sur l'atteinte cérébelleuse, les avancées diagnostiques, l'élargissement du spectre des CDG et les limites actuelles des traitements.                                          |
| ITPR1                                         | van Dijk T et al. Am J Med Genet Part A. 2017 | Description d'un variant faux-sens de novo du gène <i>ITPR1</i> chez un patient présentant une HPC, élargissant le spectre phénotypique des atteintes neurologiques liées à <i>ITPR1</i> .                                                            |
| GRID2                                         | Coutelier M et al. Neurology. 2015            | Identification de variants faux-sens de <i>GRID2</i> responsables d'ataxies cérébelleuses d'expressivité variable, de la forme congénitale avec HPC à la forme progressive de l'adulte.                                                               |
| PPP2CA                                        | Reynhout S et al. Am J Hum Genet. 2019        | Patients avec TDI de degrés variable, difficultés comportementales +/- épilepsie et anomalies cérébrales (anomalies du corps calleux, ventriculomégalie +/- hypoplasie du pont et du cervelet)                                                        |
| Anomalies de réparation de l'ADN : Gènes ERCC | Baer S et al. Clin Genet. 2020                | Description de patient avec atteinte précoce et sévère et anomalie de réparation de l'ADN (par excision de nucléotides) dont certains avec anomalie de la fosse postérieure. Implication des gènes ERCC1, ERCC5.                                      |
| Lissencéphalie et hypoplasie cérébelleuse     | Ross ME et al. Neuropediatrics. 2001          | Cohorte de patients avec lissencéphalie et anomalies de la fosse postérieure en lien avec des variants LIS1, DCX et RELN                                                                                                                              |
| LIS1                                          | Uyanik G et al. Neurology. 2007               | Cohorte de patients lissencéphalie en lien avec des variants Lis1 dont certains avec anomalies de la fosse postérieure.                                                                                                                               |
| Anomalies chromosomiques                      | Jensen DR et al. Am J Med Genet A. 2009       | 19p13.12 délétion<br>Description clinique, neuropathologique et génétique d'un patient avec de multiples anomalies congénitales et porteur d'une délétion de novo en 19p13.12                                                                         |

|                                                            |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Gallant NM et al. Am J Med Genet A. 2011      | 19p13.11p13.12 microdélétion<br>Description d'un patient avec HPC porteur de microdélétions chromosomiques, 19p13.12, et 16p13.2 au niveau du gène <i>RBF1</i> . Proposition de <i>DDX39</i> comme gène candidat impliqué dans le développement cérébral. |
| Cause acquise                                              | Johnsen SD et al. J Child Neurol. 2005        | Mise en évidence de la fréquence élevée des lésions cérébelleuses chez les grands prématurés, associées à un pronostic fonctionnel plus sévère, avec prédominance d'atteintes du cervelet inférieur évoquant un infarctus.                                |
|                                                            | Messerschmidt A et al. Am J Neuroradiol. 2005 | Mise en évidence d'une réduction symétrique du volume cérébelleux chez les grands prématurés, associée à des anomalies du tronc cérébral et de la substance blanche.                                                                                      |
|                                                            | Zafeiriou DI et al. Pediatr Neurol. 2013      | Description d'une HPC acquise chez des grands prématurés, caractérisée par des anomalies neuroradiologiques et un handicap moteur et développemental variable.                                                                                            |
| Autre malformation de la fosse postérieure : Cap dysplasia | Blondiaux E et al. Fetal Diagn Ther. 2019     | Etude rétrospective rapportant des cas de diagnostic anténatal de « pontine cap dysplasia »                                                                                                                                                               |
|                                                            | Gafner M et al. Am J Neuroradiol. 2023        | Etude rapportant 13 patients avec « medullary tegmental cap dysplasia ». Groupe hétérogène sur le plan clinique, radiologique et étiologique.                                                                                                             |

## 10. Evolution générale, complications et prises en charge

| Thème               | Source<br>Référence article                        | Commentaires et résultats                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypersialorrhée     | Fayoux P et al. Dev Med Child Neurol. 2024         | Démonstration de l'efficacité et de la bonne tolérance d'une formulation orale de glycopyrronium à 320 µg/mL pour réduire la sialorrhée et améliorer la qualité de vie des enfants présentant des handicaps neurologiques. |
| Mouvements anormaux | Grosso S et al. J Neurol. 2002                     | Description de deux phénotypes distincts d'HPC2 et mise en évidence d'une réponse spectaculaire à la lévodopa chez une patiente présentant une dystonie.                                                                   |
|                     | García-Cazorla A et al. Dev Med Child Neurol. 2007 | Un traitement par dopa chez des patients présentant des mouvements anormaux peut être envisagé en cas de baisse de la dopamine dans le LCR retrouvée dans le cadre de déficit secondaire en neurotransmetteurs             |
|                     | Molero-Luis M et al. Dev Med Child Neurol. 2013    | Analyse de 1388 échantillons de LCR montrant que les anomalies de l'acide homovanillique sont fréquentes dans diverses maladies neurologiques pédiatriques. Dans                                                           |

|                                     |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                 | les HPC 2, une baisse de la dopamine dans le LCR a été retrouvée chez 4 patients sur 6                                                                                                                                                                                                                        |
|                                     | Gupta HV et al. Acta Neurol Belg. 2015          | Myoclonie, dystonie et chorée chez un patient HPC2. Effet bénéfique de la Tetrabenazine.                                                                                                                                                                                                                      |
|                                     | Kuster A et al. J Inherit Metab Dis. 2018       | HPC type 1 / <i>CASK</i><br>Élaboration de profils cliniques et biochimiques des neurotransmetteurs du LCR permettant d'orienter le diagnostic moléculaire de maladies neurologiques rares, en identifiant des déficits primaires et secondaires ainsi que leurs causes génétiques.                           |
| Hyperthermie maligne, rhabdomyolyse | Balbi KE Et al. Paediatr Anaesth. 2016          | Absence de risque d'hyperthermie maligne lors d'anesthésie.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                     | Barth PG et al. Neuromuscul Disord. 2008        | Mise en évidence d'une myopathie subclinique associée à l'HPC2, avec anomalies musculaires histologiques, élévation des CPK et risque de rhabdomyolyse lors d'affections intercurrentes.                                                                                                                      |
|                                     | Zafeiriou DI et al. Neuromuscul Disord. 2013    | Description d'un cas d'HPC2 associée à des rhabdomyolyses récidivantes, renforçant l'association entre cette affection et une atteinte musculaire sous-jacente.                                                                                                                                               |
| Anesthésie                          | Nguyen T et al. Cureus. 2023                    | HPC1 liée à <i>SLC25A46</i> :<br>Description de la première prise en charge anesthésique d'un enfant porteur d'un variant de <i>SLC25A46</i> , montrant qu'une stratégie adaptée aux maladies mitochondriales permet une intervention orthopédique sans complication postopératoire.                          |
| Cardiologie                         | Calame DG et al. Am J Med Genet A. 2021         | Anomalies de conduction cardiaque et arythmies chez des patients avec variants bialléliques d' <i>EXOSC5</i> responsable d'un trouble du neurodéveloppement justifiant un dépistage cardiologique systématique.                                                                                               |
| Microangiopathie thrombotique       | Van Quekelberghe C et al. Pediatr Nephrol. 2022 | SHU chez des nourrissons avec mutation <i>EXOSC3</i> dans un contexte d'infection SARS-CoV2 suggérant un mécanisme inédit de microangiopathie lié à un défaut de l'exosome à ARN plutôt qu'à une activation du complément.                                                                                    |
|                                     | Brocklebank V et al. Blood. 2023                | Cohorte de patients avec SHU. Effet des traitements<br>2 patients <i>EXOSC3</i> et 1 <i>TSEN2</i><br>Démonstration d'une efficacité dépendante du génotype, avec identification de formes non répondeuses à l'eculizumab liées à des mutations bialléliques de gènes de l'exosome à ARN comme <i>EXOSC3</i> . |
|                                     | Wijnsma KL et al. Int J Mol Sci. 2024           | SHU chez un patient avec mutation <i>EXOSC5</i> suggérant que les anomalies de l'exosome à ARN prédisposent à cette complication indépendamment de la voie du complément et avec une réponse limitée à l'eculizumab.                                                                                          |
| Suivi                               | Baas F et al. GeneReviews. 2014 [updated 2020]  | Revue HPC liée à <i>EXOSC3</i> , caractéristiques cliniques, neuroradiologiques et génétiques, et recommandations diagnostiques, de prise                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                                                                                                                              | en charge, de surveillance et de conseil génétique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | Martin J et al. J Neurodev Disord. 2025                                                                                                                                                                                      | Revue de la littérature et nouvelle cohorte de patients porteurs de variants CASK. Description des différentes atteintes dont l'épilepsie.                                                                                                                                                                                                              |
|  | Camberlein P et al CESAP 2021 – partie IV : les soins médicaux, pluridisciplinaires et en réseau, éléments d'un projet de vie global                                                                                         | Ouvrage conçu comme un état des savoirs et des pratiques autour du polyhandicap. Il propose une présentation complète des connaissances, de leurs fondements, de leur mise en œuvre concrète ou de leur mobilisation dans la formation et la recherche. Il aborde également les dimensions institutionnelles et les politiques sociales mises en œuvre. |
|  | Billette de Villemeur T et al. Arch Pediatr. 2012                                                                                                                                                                            | Description et état des lieux (en 2011) du parcours de soins des enfants polyhandicapés notamment dans le champs médico-social et sanitaire.                                                                                                                                                                                                            |
|  | Recommandations de bonnes pratiques HAS sur « L'accompagnement de la personne polyhandicapée dans sa spécificité » 13 octobre 2020 (volet santé)                                                                             | Ces recommandations portent sur tous les domaines de vie de la personne polyhandicapée et abordent les différents besoins et les axes d'accompagnement, à tous les âges.                                                                                                                                                                                |
|  | Centre de référence Polyhandicap et Déficiences intellectuelles de causes rares. PNDS polyhandicap. 2020                                                                                                                     | Protocole soulignant les points de vigilance les plus importants dans la vie quotidienne de l'enfant ou de l'adulte polyhandicapé.                                                                                                                                                                                                                      |
|  | Association ressources polyhandicap hauts de France – site : <a href="https://ressourcespolyhandicap.org/">https://ressourcespolyhandicap.org/</a>                                                                           | Site ressource avec des fiches d'aide pour l'accompagnement de personne polyhandicapé : audition, bavage, alimentation, hydratation, état nutritionnel, transit, ...                                                                                                                                                                                    |
|  | Fiche de Bonne Pratique Surveillance de l'état nutritionnel des enfants polyhandicapés Dr Cécile Holenweg, Dr Elisabeth André, HCL, service de rééducation pédiatrique - elisabeth.andre@chu-lyon.fr l'Escale - octobre 2006 | Recommandations pratiques sur la surveillance de l'état nutritionnel des enfants polyhandicapés élaborées par le Réseau Régional Réanimation et Réadaptation de la région Rhône-Alpes.                                                                                                                                                                  |
|  | Fayoux P et al. Perfectionnement en Pédiatrie. 2019                                                                                                                                                                          | Chez l'enfant polyhandicapé, les complications respiratoires représentent la première cause de décès et sont généralement liées aux troubles de déglutition. Cet article oriente sur la prise en charge (prévention et traitement) des troubles de la déglutition et des risques associés.                                                              |
|  | Aumar M et al. Perfectionnement en pédiatrie. 2018                                                                                                                                                                           | Recommandations d'un groupe de travail de 15 experts de la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) pour la prise en charge des problèmes digestifs et nutritionnels chez les patients atteints de handicap d'origine neurologique.                                                                     |
|  | Joriot S, Hully M, Gottrand P et al. Perfectionnement en pédiatrie. 2020                                                                                                                                                     | Description des mécanismes à l'origine des difficultés alimentaires et propositions de                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                                                                                                                                                          | mesure d'intervention et de prévention nutritionnelles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  | Romano C et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017                                                                                                                                                                                                       | Recommandations uniformes pour la prise en charge des problèmes gastroentérologiques et nutritionnels chez les enfants atteints de troubles neurologiques.<br>Elaboration par la Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|  | Normes en matière de soins palliatifs pédiatriques. Santé et Services Sociaux, Québec 2006.<br><a href="https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2006/06-902-05.pdf">https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2006/06-902-05.pdf</a> | Définitions des six groupes d'enfants et de familles visées par les soins palliatifs, en fonction de l'état du patient et des besoins.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | Note de cadrage HAS. Recommander les bonnes pratiques. Parcours de soins palliatifs pédiatriques. 16 avril 2025.                                                                                                                                         | Définitions, cadres législatifs, enjeux et recommandations dans les soins palliatifs spécifiques à l'enfant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE.<br><br>Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 Loi n°2016-87 du 2 février 2016                                                                                                                                      | Réglementation et définition du terme « déraisonnable » :<br>« Art. L. 1110-5-1.-Les actes mentionnés à l'article L. 1110-5 ne doivent pas être mis en œuvre ou poursuivis lorsqu'ils résultent d'une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou lorsqu'ils n'ont d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris, conformément à la volonté du patient et, si ce dernier est hors d'état d'exprimer sa volonté, à l'issue d'une procédure collégiale définie par voie réglementaire. » |

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Abdel-Ghafar SF, Ahmed AE, Mohammed ET, Abdel-Salam GMH, Zaki MS, Abdel-Hamid MS. **MINPP1 -Related Pontocerebellar Hypoplasia in Five New Patients: Identification of Three Novel Variants and Further Phenotype Delineation.** Clin Genet. 2026;109:754-761.
- Agamy O, Ben Zeev B, Lev D, Marcus B, Fine D, Su D, Narkis G, Ofir R, Hoffmann C, Leshinsky-Silver E, Flusser H, Sivan S, Söller D, Lerman-Sagie T, Birk OS. **Mutations disrupting selenocysteine formation cause progressive cerebello-cerebral atrophy.** Am J Hum Genet. 2010;87:538-44.
- Ahmed MY, Chioza BA, Rajab A, Schmitz-Abe K, Al-Khayat A, Al-Turki S, Baple EL, Patton MA, Al-Memar AY, Hurles ME, Partlow JN, Hill RS, Evrony GD, Servattalab S, Markianos K, Walsh CA, Crosby AH, Mochida GH. **Loss of PCLO function underlies pontocerebellar hypoplasia type III.** Neurology. 2015;84:1745-50.
- Ajibola AJ, Netzloff M, Samaraweera R, Omar SA. **Two cases of pontocerebellar hypoplasia: ethical and prenatal diagnostic dilemma.** Am J Perinatol. 2010;27:181-7.
- Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, Cai N, Vaux K, McCloskey D, Naviaux RK, Van Vleet J, Fenstermaker AG, Silhavy JL, Scheliga JS, Toyama K, Morisaki H, Sonmez FM, Celep F, Oraby A, Zaki MS, Al-Baradie R, Faqeih EA, Saleh MA, Spencer E, Rosti RO, Scott E, Nickerson E, Gabriel S, Morisaki T, Holmes EW, Gleeson JG. **AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder.** Cell. 2013;154:505-17.
- Albrecht S, Schneider MC, Belmont J, Armstrong DL. **Fatal infantile encephalopathy with olivopontocerebellar hypoplasia and micrencephaly. Report of three siblings.** Acta Neuropathol. 1993;85:394-9.
- Anderson C, Davies JH, Lamont L, Foulds N. **Early pontocerebellar hypoplasia with vanishing testes: A new syndrome?** Am J Med Genet A. 2011;155A:667-72.
- Appelhof B, Wagner M, Hoefele J, Heinze A, Roser T, Koch-Hogrebe M, Roosendaal SD, Dehghani M, Mehrjardi MYV, Torti E, Houlden H, Maroofian R, Rajabi F, Sticht H, Baas F, Wieczorek D, Jamra RA. **Pontocerebellar hypoplasia due to bi-allelic variants in MINPP1.** Eur J Hum Genet. 2021;29:411-421.
- Arrigoni F, Romaniello R, Peruzzo D, Poretti A, Bassi MT, Pierpaoli C, Valente EM, Nuovo S, Boltshauser E, Huisman TAGM, Triulzi F, Borgatti R. **The spectrum of brainstem malformations associated to mutations of the tubulin genes family: MRI and DTI analysis.** Eur Radiol. 2019;29:770-782.
- Aumar M, Nguyen S, Gottrand et al. **Problèmes digestifs et nutritionnels des enfants atteints de handicap d'origine neurologique : résumé du consensus de la société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN).** Perfectionnement en pédiatrie. Volume 1, Issue 2, June 2018, Pages 82-88.
- Baas F, van Dijk T. **EXOSC3 Pontocerebellar Hypoplasia.** 2014[updated 2020]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 25144110.
- Baer S, Obringer C, Julia S, Chelly J, Capri Y, Gras D, Baujat G, Felix TM, Doray B, Sanchez Del Pozo J, Ramos LM, Burglen L, Laugel V, Calmels N. **Early-onset nucleotide excision repair disorders with neurological impairment: Clues for early diagnosis and prognostic counseling.** Clin Genet. 2020;98:251-260.

Bahi-Buisson N, Poirier K, Fourniol F, Saillour Y, Valence S, Lebrun N, Hully M, Bianco CF, Boddaert N, Elie C, Lascelles K, Souville I; LIS-Tubulinopathies Consortium; Beldjord C, Chelly J. **The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis?** Brain. 2014;137:1676-700.

Balbi KE, Taicher BM, Litman RS. **Pontocerebellar hypoplasia, malignant hyperthermia, and inappropriate use of secondary references.** Paediatr Anaesth. 2016;26:857-8.

Barone R, Fiumara A, Jaeken J. **Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement.** Semin Neurol. 2014;34:357-66.

Barth PG. **Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset.** Brain Dev. 1993;15:411-22.

Barth PG, Aronica E, de Vries L, Nikkels PG, Scheper W, Hoozemans JJ, Poll-The BT, Troost D. **Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update.** Acta Neuropathol. 2007;114:373-86.

Barth PG, Blennow G, Lenard HG, Begeer JH, van der Kley JM, Hanefeld F, Peters AC, Valk J. **The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia type 2): compiled data from 10 pedigrees.** Neurology. 1995;45:311-7.

Barth PG, Ryan MM, Webster RI, Aronica E, Kan A, Ramkema M, Jardine P, Poll-The BT. **Rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH-2).** Neuromuscul Disord. 2008;18:52-8.

Barth PG, Vrensen GF, Uylings HB, Oorthuys JW, Stam FC. **Inherited syndrome of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset.** J Neurol Sci. 1990 ;97:25-42.

Ben-Zeev B, Hoffman C, Lev D, Watemberg N, Malinger G, Brand N, Lerman-Sagie T. **Progressive cerebellocerebral atrophy: a new syndrome with microcephaly, mental retardation, and spastic quadriplegia.** J Med Genet. 2003;40:e96.

Biancheri R, Cassandrini D, Pinto F, Trovato R, Di Rocco M, Mirabelli-Badenier M, Pedemonte M, Panicucci C, Trucks H, Sander T, Zara F, Rossi A, Striano P, Minetti C, Santorelli FM. **EXOSC3 mutations in isolated cerebellar hypoplasia and spinal anterior horn involvement.** J Neurol. 2013;260:1866-70.

Biancheri R, Bruno C, Cassandrini D, Bertini E, Santorelli FM, Rossi A. **Cerebellar hypoplasia and brainstem thinning associated with severe white matter and basal ganglia abnormalities in a child with an mtDNA deletion.** J Inherit Metab Dis. 2011;34:1225-7.

Bierhals T, Korenke GC, Uyanik G, Kutsche K. **Pontocerebellar hypoplasia type 2 and TSEN2: review of the literature and two novel mutations.** Eur J Med Genet. 2013;56):325-30.

Billette de Villemeur T, Mathieu S, Tallot M, Grimont E, Brisse C. **Le parcours de santé de l'enfant polyhandicapé** [The healthcare project of the child with polyhandicap (multiple disabilities)]. Arch Pediatr. 2012;19:105-8.

Bizzari S, Hamzeh AR, Mohamed M, Al-Ali MT, Bastaki F. **Expanded PCH1D phenotype linked to EXOSC9 mutation.** Eur J Med Genet. 2020 Jan;63:103622

Blondiaux E, Valence S, Friszer S, Rodriguez D, Burglen L, Ducou le Pointe H, Blouet M, Garel C. **Prenatal Imaging Findings of Pontine Tegmental Cap Dysplasia: Report of Four Cases.** Fetal Diagn Ther. 2019;45:197-204.

Boczonadi V, Müller JS, Pyle A, Munkley J, Dor T, Quartararo J, Ferrero I, Karcagi V, Giunta M, Polvikoski T, Birchall D, Princzinger A, Cinnamon Y, Lützkendorf S, Piko H, Reza M, Florez L, Santibanez-Koref M, Griffin H, Schuelke M, Elpeleg O, Kalaydjieva L, Lochmüller H, Elliott DJ, Chinnery PF, Edvardson S, Horvath R. **EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia.** Nat Commun. 2014;5:4287.

Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, Muntoni F, Sewry C, Bérout C, Mathews KD, Moore SA, Bellini J, Rutkowski A, North KN; Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. **Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies.** Neuromuscul Disord. 2014;24:289-311.

Braunisch MC, Gallwitz H, Abicht A, Diebold I, Holinski-Feder E, Van Maldergem L, Lammens M, Kovács-Nagy R, Alhaddad B, Strom TM, Meitinger T, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, Haack TB. **Extension of the phenotype of biallelic loss-of-function mutations in SLC25A46 to the severe form of pontocerebellar hypoplasia type I.** Clin Genet. 2018;93:255-265.

Breuss MW, Sultan T, James KN, Rosti RO, Scott E, Musaev D, Furia B, Reis A, Sticht H, Al-Owain M, Alkuraya FS, Reuter MS, Abou Jamra R, Trotta CR, Gleeson JG. **Autosomal-Recessive Mutations in the tRNA Splicing Endonuclease Subunit TSEN15 Cause Pontocerebellar Hypoplasia and Progressive Microcephaly.** Am J Hum Genet. 2016;99:228-35.. Erratum in: Am J Hum Genet. 2016;99:785.

Brocklebank V, Walsh PR, Smith-Jackson K, Hallam TM, Marchbank KJ, Wilson V, Bigirimurame T, Dutt T, Montgomery EK, Malina M, Wong EKS, Johnson S, Sheerin NS, Kavanagh D. **Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal complement inhibition: an observational cohort study.** Blood. 2023;142:1371-1386.

Brun R. **Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. Epikritische Bemerkungen zur Entwicklungspathologie, Morphologie und Klinik der Umschriebenen Entwicklungshemmungen des Neocerebellums.** Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1917;1:48-105.

Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Weterman MA, Fluiter K, te Beek ET, Aronica E, van der Knaap MS, Höhne W, Toliaat MR, Crow YJ, Steinling M, Voit T, Roelenso F, Brussel W, Brockmann K, Kyllerman M, Boltshauser E, Hammersen G, Willemsen M, Basel-Vanagaite L, Krägeloh-Mann I, de Vries LS, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie CD, Battini R, Hennekam RC, Grillo E, Beemer FA, Stoets LM, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F. **tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia.** Nat Genet. 2008;40:1113-8.

Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Garel C, Milh M, Touraine R, Zanni G, Petit F, Afenjar A, Goizet C, Barresi S, Coussement A, Ioos C, Lazaro L, Joriot S, Desguerre I, Lacombe D, des Portes V, Bertini E, Siffroi JP, de Villemeur TB, Rodriguez D. **Spectrum of pontocerebellar hypoplasia in 13 girls and boys with CASK mutations: confirmation of a recognizable phenotype and first description of a male mosaic patient.** Orphanet J Rare Dis. 2012;7:18.

Burns DT, Donkervoort S, Müller JS, Knierim E, Bharucha-Goebel D, Fageih EA, Bell SK, AlFaifi AY, Monies D, Millan F, Retterer K, Dyack S, MacKay S, Morales-Gonzalez S, Giunta M, Munro B, Hudson G, Scavina M, Baker L, Massini TC, Lek M, Hu Y, Ezzo D, Alkuraya FS, Kang PB, Griffin H, Foley AR, Schuelke M, Horvath R, Bönnemann CG. **Variants in EXOSC9 Disrupt the RNA Exosome and Result in Cerebellar Atrophy with Spinal Motor Neuronopathy.** Am J Hum Genet. 2018;102:858-873.

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.

Camberlein P, Ponsot G. **La personne polyhandicapée, la connaître, l'accompagner, la soigner**. Paris : Dunod édition CESAP 2021 – partie IV : les soins médicaux, pluridisciplinaires et en réseau, éléments d'un projet de vie global – p. 757- 1047

Cassandrini D, Biancheri R, Tessa A, Di Rocco M, Di Capua M, Bruno C, Denora PS, Sartori S, Rossi A, Nozza P, Emma F, Mezzano P, Politi MR, Laverda AM, Zara F, Pavone L, Simonati A, Leuzzi V, Santorelli FM, Bertini E. **Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies**. *Neurology*. 2010;75:1459-64.

Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, Doimo M, Balestri M, Tessa A, Rizza T, Sartori G, Meschini MC, Nesti C, Tozzi G, Petruzzella V, Piemonte F, Bisceglia L, Bruno C, Dionisi-Vici C, D'Amico A, Fattori F, Carrozzo R, Salviati L, Santorelli FM, Bertini E. **Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in RARS2: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients**. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:43-53.

Chai G, Webb A, Li C, Antaki D, Lee S, Breuss MW, Lang N, Stanley V, Anzenberg P, Yang X, Marshall T, Gaffney P, Wierenga KJ, Chung BH, Tsang MH, Pais LS, Lovgren AK, VanNoy GE, Rehm HL, Mirzaa G, Leon E, Diaz J, Neumann A, Kalverda AP, Manfield IW, Parry DA, Logan CV, Johnson CA, Bonthron DT, Valleley EMA, Issa MY, Abdel-Ghaffar SF, Abdel-Hamid MS, Jennings P, Zaki MS, Sheridan E, Gleeson JG. **Mutations in Spliceosomal Genes PPIL1 and PRP17 Cause Neurodegenerative Pontocerebellar Hypoplasia with Microcephaly**. *Neuron*. 2021;109:241-256.e9.

Chen H, Li N, Xu Y, Li G, Song C, Yao RE, Yu T, Wang J, Yang L. **Novel compound heterozygous variant of TOE1 results in a mild type of pontocerebellar hypoplasia type 7: an expansion of the clinical phenotype**. *Neurogenetics*. 2022;23:11-17.

Chitre M, Nahorski MS, Stouffer K, Dunning-Davies B, Houston H, Wakeling EL, Brady AF, Zuberi SM, Suri M, Parker APJ, Woods CG. **PEHO syndrome: the endpoint of different genetic epilepsies**. *J Med Genet*. 2018;55:803-813.

Clement E, Mercuri E, Godfrey C, Smith J, Robb S, Kinali M, Straub V, Bushby K, Manzur A, Talim B, Cowan F, Quinlivan R, Klein A, Longman C, McWilliam R, Topaloglu H, Mein R, Abbs S, North K, Barkovich AJ, Rutherford M, Muntoni F. **Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation**. *Ann Neurol*. 2008;64:573-82.

Coolen M, Altin N, Rajamani K, Pereira E, Siquier-Pernet K, Puig Lombardi E, Moreno N, Barcia G, Yvert M, Laquerrière A, Pouliet A, Nitschké P, Boddaert N, Rausell A, Razavi F, Afenjar A, Billette de Villemeur T, Al-Maawali A, Al-Thihli K, Baptista J, Beleza-Meireles A, Garel C, Legendre M, Gelot A, Burglen L, Moutton S, Cantagrel V. **Recessive PRDM13 mutations cause fatal perinatal brainstem dysfunction with cerebellar hypoplasia and disrupt Purkinje cell differentiation**. *Am J Hum Genet*. 2022;109:909-927.

Coutelier M, Burglen L, Mundwiller E, Abada-Bendib M, Rodriguez D, Chantot-Bastaraud S, Rougeot C, Cournelle MA, Milh M, Toutain A, Bacq D, Meyer V, Afenjar A, Deleuze JF, Brice A, Héron D, Stevanin G, Durr A. **GRID2 mutations span from congenital to mild adult-onset cerebellar ataxia**. *Neurology*. 2015;84:1751-9

Damseh NS, Obeidat AN, Ahammed KS, Al-Ashhab M, Awad MA, van Hoof A. **Pontocerebellar hypoplasia associated with p.Arg183Trp homozygous variant in EXOSC1 gene: A case report**. *Am J Med Genet A*. 2023;191:1923-1928.

Di Donato N, Guerrini R, Billington CJ, Barkovich AJ, Dinkel P, Freri E, Heide M, Gershon ES, Gertler TS, Hopkin RJ, Jacob S, Keedy SK, Kooshavar D, Lockhart PJ, Lohmann DR, Mahmoud IG, Parrini E, Schrock E, Severi G, Timms AE, Webster RI, Willis MJH, Zaki MS, Gleeson JG, Leventer RJ, Dobyns WB. **Monoallelic and biallelic mutations in RELN underlie a graded series of neurodevelopmental disorders**. *Brain*. 2022;145:3274-3287.

- van Dijk T, Baas F. **TSEN54 Pontocerebellar Hypoplasia**. GeneReviews® [Internet]. 2009 [updated 2020]
- van Dijk T, Barth P, Baas F, Reneman L, Poll-The BT. **Postnatal Brain Growth Patterns in Pontocerebellar Hypoplasia**. Neuropediatrics. 2021;52:163-169.
- van Dijk T, Barth P, Reneman L, Appelhof B, Baas F, Poll-The BT. **A de novo missense mutation in the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene causing severe pontine and cerebellar hypoplasia: expanding the phenotype of ITPR1-related spinocerebellar ataxia's**. Am J Med Genet Part A. 2017;173:207–12.
- van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. **What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes**. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:92.
- van Dijk T, Ferdinandusse S, Ruiter JPN, Alders M, Mathijssen IB, Parboosingh JS, Innes AM, Meijers-Heijboer H, Poll-The BT, Bernier FP, Wanders RJA, Lamont RE, Baas F. **Biallelic loss of function variants in COASY cause prenatal onset pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and arthrogryposis**. Eur J Hum Genet. 2018;26:1752-1758.
- van Dijk T, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Hajmoussa G, Mei H, Dusl M, Aronica E, Barth P, Baas F. **Pontocerebellar hypoplasia with spinal muscular atrophy (PCH1): identification of SLC25A46 mutations in the original Dutch PCH1 family**. Brain. 2017;140:e46.
- van Dijk T, Vermeij JD, van Koningsbruggen S, Lakeman P, Baas F, Poll-The BT. **A SEPECS mutation in a 23-year-old woman with microcephaly and progressive cerebellar ataxia**. J Inher Metab Dis. 2018;41:897-898.
- Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, Tarassov I, Einbinder T, Saada A, Elpeleg O. **Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia**. Am J Hum Genet. 2007;81:857-62.
- Eggens VR, Barth PG, Niermeijer JM, Berg JN, Darin N, Dixit A, Fluss J, Foulds N, Fowler D, Hortobágyi T, Jacques T, King MD, Makrythanasis P, Máté A, Nicoll JA, O'Rourke D, Price S, Williams AN, Wilson L, Suri M, Sztriha L, Dijns-de Wissel MB, van Meegen MT, van Ruissen F, Aronica E, Troost D, Majoie CB, Marquering HA, Poll-Thé BT, Baas F. **EXOSC3 mutations in pontocerebellar hypoplasia type 1: novel mutations and genotype-phenotype correlations**. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:23.
- Ekert K, Groeschel S, Sánchez-Albisua I, Frölich S, Dieckmann A, Engel C, Krägeloh-Mann I. **Brain morphometry in Pontocerebellar Hypoplasia type 2**. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:100.
- Fayoux P, Dinomais M, Shaw H, Villain F, Schwartz D, Rondeau S, Letellier G, Auvin S. **Glycopyrronium 320 µg/mL in children and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. Dev Med Child Neurol. 2024;66:910-918.
- Fayoux P, Maltezeanu A, Thumerelle C. **Évaluation et prise en charge des troubles de déglutition et des troubles respiratoires chez l'enfant polyhandicapé**. Perfectionnement en Pédiatrie. Volume 2, Issue 4, December 2019, Pages 288-293.
- Feinstein M, Flusser H, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B, Lev D, Agamy O, Cohen I, Kadir R, Sivan S, Leshinsky-Silver E, Markus B, Birk OS. **VPS53 mutations cause progressive cerebello-cerebral atrophy type 2 (PCCA2)**. J Med Genet. 2014;51:303-8.
- Feraco P, Mirabelli-Badenier M, Severino M, Alpigiani MG, Di Rocco M, Biancheri R, A Rossi. **The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a**. AJNR Am J

Neuroradiol. 2012;33:2062-7.

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.

Gafner M, Garel C, Leibovitz Z, Valence S, Krajden Haratz K, Oegema R, Mancini GMS, Heron D, Bueltmann E, Burglen L, Rodriguez D, Huisman TAGM, Lequin MH, Arad A, Kidron D, Muqary M, Gindes L, Lev D, Boltshauser E, Lerman-Sagie T. **Medullary Tegmental Cap Dysplasia: Fetal and Postnatal Presentations of a Unique Brainstem Malformation.** AJNR Am J Neuroradiol. 2023;44:334-340.

Gallant NM, Baldwin E, Salamon N, Dipple KM, Quintero-Rivera F. **Pontocerebellar hypoplasia in association with de novo 19p13.11p13.12 microdeletion.** Am J Med Genet A. 2011;155A:2871-8.

García-Cazorla A, Serrano M, Pérez-Dueñas B, González V, Ormazábal A, Pineda M, Fernández-Alvarez E, Campistol JM, Artuch RM. **Secondary abnormalities of neurotransmitters in infants with neurological disorders.** Dev Med Child Neurol. 2007;49:740-4.

Gershlick DC, Ishida M, Jones JR, Bellomo A, Bonifacino JS, Everman DB. **A neurodevelopmental disorder caused by mutations in the VPS51 subunit of the GARP and EARP complexes.** Hum Mol Genet. 2019;28:1548-1560.

Goasdoué P, Rodriguez D, Moutard ML, Robain O, Lalande G, Adamsbaum C. **Pontoneocerebellar hypoplasia: definition of MR features.** Pediatr Radiol. 2001;31:613-8.

Goutières F, Aicardi J, Farkas E. **Anterior horn cell disease associated with pontocerebellar hypoplasia in infants.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977;40:370-8.

Gonçalves FG, Freddi TAL, Taranath A, Lakshmanan R, Goetti R, Feltrin FS, Mankad K, Teixeira SR, Hanagandi PB, Arrigoni F. **Tubulinopathies.** Top Magn Reson Imaging. 2018;27:395-408.

Graham JM Jr, Spencer AH, Grinberg I, Niesen CE, Platt LD, Maya M, Namavar Y, Baas F, Dobyns WB. **Molecular and neuroimaging findings in pontocerebellar hypoplasia type 2 (PCH2): is prenatal diagnosis possible?** Am J Med Genet A. 2010;152A:2268-76.

Grosso S, Mostadini R, Cioni M, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P. **Pontocerebellar hypoplasia type 2: further clinical characterization and evidence of positive response of dyskinesia to levodopa.** J Neurol. 2002;249:596-600.

Guillaume A, Stejskal V, Smits G, Kelen D. **A novel homozygous variant in SLC25A46 gene associated with pontocerebellar hypoplasia type 1E: a case report.** Front Pediatr. 2024;12:1303772.

Gupta HV, Ramakrishnaiah RH, Sharp GB, Lee RW, Walters WD. **A combination of chorea, myoclonus, and dystonia in a patient with pontocerebellar hypoplasia type 2: a video case presentation.** Acta Neurol Belg. 2015;115:783-5.

Hackett A, Tarpey PS, Licata A, Cox J, Whibley A, Boyle J, Rogers C, Grigg J, Partington M, Stevenson RE, Tolmie J, Yates JR, Turner G, Wilson M, Futreal AP, Corbett M, Shaw M, Gecz J, Raymond FL, Stratton MR, Schwartz CE, Abidi FE. **CASK mutations are frequent in males and cause X-linked nystagmus and variable XLMR phenotypes.** Eur J Hum Genet. 2010;18:544-52.

Hady-Cohen R, Ben-Pazi H, Adir V, Yosovich K, Blumkin L, Lerman-Sagie T, Lev D. **Progressive cerebello-**

**cerebral atrophy and progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy may be allelic syndromes.** Eur J Paediatr Neurol. 2018;22:1133-1138.

Hamdan FF, Saitsu H, Nishiyama K, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Spiegelman D, Lacaille JC, Décarie JC, Matsumoto N, Rouleau GA, Michaud JL. **Identification of a novel in-frame de novo mutation in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy.** Eur J Hum Genet. 2012;20:796-800.

Hanada T, Weitzer S, Mair B, Bernreuther C, Wainger BJ, Ichida J, Hanada R, Orthofer M, Cronin SJ, Komnenovic V, Minis A, Sato F, Mimata H, Yoshimura A, Tamir I, Rainer J, Kofler R, Yaron A, Eggan KC, Woolf CJ, Glatzel M, Herbst R, Martinez J, Penninger JM. **CLP1 links tRNA metabolism to progressive motor-neuron loss.** Nature. 2013;495:474-80.

Hayashi S, Mizuno S, Migita O, Okuyama T, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. **The CASK gene harbored in a deletion detected by array-CGH as a potential candidate for a gene causative of X-linked dominant mental retardation.** Am J Med Genet A. 2008;146A:2145-51.

Ivanov I, Atkinson D, Litvinenko I, Angelova L, Andonova S, Mumdjiev H, Pacheva I, Panova M, Yordanova R, Belovejdov V, Petrova A, Bosheva M, Shmilev T, Savov A, Jordanova A. **Pontocerebellar hypoplasia type 1 for the neuropaediatrician: Genotype-phenotype correlations and diagnostic guidelines based on new cases and overview of the literature.** Eur J Paediatr Neurol. 2018;22:674-681.

Ivanov I, Atkinson D, Litvinenko I, Angelova L, Andonova S, Mumdjiev H, Pacheva I, Panova M, Yordanova R, Belovejdov V, Petrova A, Bosheva M, Shmilev T, Savov A, Jordanova A. **Pontocerebellar hypoplasia type 1 for the neuropaediatrician: Genotype-phenotype correlations and diagnostic guidelines based on new cases and overview of the literature.** Eur J Paediatr Neurol. 2018;22:674-681.

Ivanova EL, Mau-Them FT, Riazuddin S, Kahrizi K, Laugel V, Schaefer E, de Saint Martin A, Runge K, Iqbal Z, Spitz MA, Laura M, Drouot N, Gérard B, Deleuze JF, de Brouwer APM, Razzaq A, Dollfus H, Assir MZ, Nitchké P, Hinckelmann MV, Ropers H, Riazuddin S, Najmabadi H, van Bokhoven H, Chelly J. **Homozygous Truncating Variants in TBC1D23 Cause Pontocerebellar Hypoplasia and Alter Cortical Development.** Am J Hum Genet. 2017;101:428-440.

Jaillard A, Valence S, Vande Perre S, Dhombres F, Héron D, Billette de Villemeur T, Keren B, Afenjar A, Qebibo L, Harion M, Quenum-Miraillet G, Rodriguez D, Jouannic JM, Burglen L, Garel C. **Prenatal diagnosis of pontocerebellar hypoplasia with postnatal follow-up.** Prenat Diagn. 2024;44:35-48.

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.

Jensen DR, Martin DM, Gebarski S, Sahoo T, Brundage EK, Chinault AC, Otto EA, Chaki M, Hildebrandt F, Cheung SW, Lesperance MM. **A novel chromosome 19p13.12 deletion in a child with multiple congenital anomalies.** Am J Med Genet A. 2009;149A:396-402.

Johnsen SD, John B Bodensteiner JB, Lotze TE. **Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy.** J Child Neurol. 2005;20:60-4.

Joriot S, Hully M, Gottrand P et al. **Alimentation et polyhandicap chez l'enfant : mise au point de la commission handicap de la Société française de neurologie pédiatrique.** Perfectionnement en pédiatrie. Volume 3, Issue 1, March 2020, Pages 91-96.

Karaca E, Weitzer S, Pehlivan D, Shiraishi H, Gogakos T, Hanada T, Jhangiani SN, Wiszniewski W, Withers M,

Campbell IM, Erdin S, Isikay S, Franco LM, Gonzaga-Jauregui C, Gambin T, Gelowani V, Hunter JV, Yesil G, Koparir E, Yilmaz S, Brown M, Briskin D, Hafner M, Morozov P, Farazi TA, Bernreuther C, Glatzel M, Trattinig S, Friske J, Kronnerwetter C, Bainbridge MN, Gezdirici A, Seven M, Muzny DM, Boerwinkle E, Ozen M; Baylor Hopkins Center for Mendelian Genomics; Clausen T, Tuschl T, Yuksel A, Hess A, Gibbs RA, Martinez J, Penninger JM, Lupski JR. **Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function.** Cell. 2014;157:636-50.

Kortüm F, Jamra RA, Alawi M, Berry SA, Borck G, Helbig KL, Tang S, Huhle D, Korenke GC, Hebbbar M, Shukla A, Girisha KM, Steinlin M, Waldmeier-Wilhelm S, Montomoli M, Guerrini R, Lemke JR, Kutsche K. **Clinical and genetic spectrum of AMPD2-related pontocerebellar hypoplasia type 9.** Eur J Hum Genet. 2018;26:695-708.

Kuster A, Arnoux JB, Barth M, Lamireau D, Houcinat N, Goizet C, Doray B, Gobin S, Schiff M, Cano A, Amsallem D, Barnerias C, Chaumette B, Plaze M, Slama A, Ioos C, Desguerre I, Lebre AS, de Lonlay P, Christa L; Individual contributors who contributed to this work. **Diagnostic approach to neurotransmitter monoamine disorders: experience from clinical, biochemical, and genetic profiles.** J Inher Metab Dis. 2018;41:129-139.

Lardelli RM, Schaffer AE, Eggens VR, Zaki MS, Grainger S, Sathe S, Van Nostrand EL, Schlachetzki Z, Rosti B, Akizu N, Scott E, Silhavy JL, Heckman LD, Rosti RO, Dikoglu E, Gregor A, Guemez-Gamboa A, Musaev D, Mande R, Widjaja A, Shaw TL, Markmiller S, Marin-Valencia I, Davies JH, de Meirleir L, Kayserili H, Altunoglu U, Freckmann ML, Warwick L, Chitayat D, Blaser S, Çağlayan AO, Bilguvar K, Per H, Fagerberg C, Christesen HT, Kibaek M, Aldinger KA, Manchester D, Matsumoto N, Muramatsu K, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Foulds N, Dobyns WB, Chi NC, Traver D, Spaccini L, Bova SM, Gabriel SB, Gunel M, Valente EM, Nassogne MC, Bennett EJ, Yeo GW, Baas F, Lykke-Andersen J, Gleeson JG. **Biallelic mutations in the 3' exonuclease TOE1 cause pontocerebellar hypoplasia and uncover a role in snRNA processing.** Nat Genet. 2017;49:457-464.

Lax NZ, Alston CL, Schon K, Park SM, Krishnakumar D, He L, Falkous G, Ogilvy-Stuart A, Lees C, King RH, Hargreaves IP, Brown GK, McFarland R, Dean AF, Taylor RW. **Neuropathologic Characterization of Pontocerebellar Hypoplasia Type 6 Associated With Cardiomyopathy and Hydrops Fetalis and Severe Multisystem Respiratory Chain Deficiency due to Novel RARS2 Mutations.** J Neuropathol Exp Neurol. 2015;74:688-703.

Lerman-Sagie T, Prayer D, Stöcklein S, Malinge G. **Fetal cerebellar disorders.** Handb Clin Neurol. 2018;155:3-23.

Li Z, Schonberg R, Guidugli L, Johnson AK, Aronovitz S, Yang S, Scafidi J, Summar ML, Vezina G, Das S, Chapman K, del Gaudio D. **A novel mutation in the promoter of RARS2 causes pontocerebellar hypoplasia in two siblings.** J Hum Genet. 2015;60:363-9.

Lühl S, Bode H, Schlötzer W, Bartsakoulia M, Horvath R, Abicht A, Stenzel M, Kirschner J, Grünert SC. **Novel homozygous RARS2 mutation in two siblings without pontocerebellar hypoplasia - further expansion of the phenotypic spectrum.** Orphanet J Rare Dis. 2016;11:140.

Marin-Valencia I, Gerondopoulos A, Zaki MS, Ben-Omran T, Almureikhi M, Demir E, Guemez-Gamboa A, Gregor A, Issa MY, Appelhof B, Roosing S, Musaev D, Rosti B, Wirth S, Stanley V, Baas F, Barr FA, Gleeson JG. **Homozygous Mutations in TBC1D23 Lead to a Non-degenerative Form of Pontocerebellar Hypoplasia.** Am J Hum Genet. 2017;101:441-450.

Marsh AP, Lukic V, Pope K, Bromhead C, Tankard R, Ryan MM, Yiu EM, Sim JC, Delatycki MB, Amor DJ, McGillivray G, Sherr EH, Bahlo M, Leventer RJ, Lockhart PJ. **Complete callosal agenesis, pontocerebellar hypoplasia, and axonal neuropathy due to AMPD2 loss.** Neurol Genet. 2015;1:e16.

Martin J, Mavrogalou-Foti A, Eck J, Hattersley L, Baker K. **The neurodevelopmental spectrum of CASK-related**

**disorder.** J Neurodev Disord. 2025;17:60.

Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Walter Sterniste W, Birnbacher R, Prayer D. **Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity.** AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26:1659-67.

Mochida GH, Ganesh VS, de Michelena MI, Dias H, Atabay KD, Kathrein KL, Huang HT, Hill RS, Felie JM, Rakiec D, Gleason D, Hill AD, Malik AN, Barry BJ, Partlow JN, Tan WH, Glader LJ, Barkovich AJ, Dobyns WB, Zon LI, Walsh CA. **CHMP1A encodes an essential regulator of BMI1-INK4A in cerebellar development.** Nat Genet. 2012;44:1260-4.

Molero-Luis M, Serrano M, Ormazábal A, Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pons R, Artuch R; **Neurotransmitter Working Group. Homovanillic acid in cerebrospinal fluid of 1388 children with neurological disorders.** Dev Med Child Neurol. 2013;55:559-66.

Morton DJ, Jalloh B, Kim L, Kremisky I, Nair RJ, Nguyen KB, Rounds JC, Sterrett MC, Brown B, Le T, Karkare MC, McGaughey KD, Sheng S, Leung SW, Fasken MB, Moberg KH, Corbett AH. **A Drosophila model of Pontocerebellar Hypoplasia reveals a critical role for the RNA exosome in neurons.** PLoS Genet. 2020;16:e1008901.

Najm J, Horn D, Wimplinger I, Golden JA, Chizhikov VV, Sudi J, Christian SL, Ullmann R, Kuechler A, Haas CA, Flubacher A, Charnas LR, Uyanik G, Frank U, Klopocki E, Dobyns WB, Kutsche K. **Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum.** Nat Genet. 2008;40:1065-7.

Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, Writzl K, Ventura K, Cheng EY, Ferriero DM, Basel-Vanagaite L, Eggens VR, Krägeloh-Mann I, De Meirleir L, King M, Graham JM Jr, von Moers A, Knoers N, Sztriha L, Korinthenberg R; PCH Consortium; Dobyns WB, Baas F, Poll-The BT. **Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia.** Brain. 2011;134:143-56.

Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. **Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia.** Orphanet J Rare Dis. 2011;6:50.

Namavar Y, Chitayat D, Barth PG, van Ruissen F, de Wissel MB, Poll-The BT, Silver R, Baas F. **TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5.** Eur J Hum Genet. 2011;19:724-6.

Nguyen T, Shabot S, Yngve D, Abouleish A. **Anesthetic Management for a Child With a Newly Identified Mitochondrial Disease SLC25A46 Mutation: A Case Report.** Cureus. 2023;15:e47076.

Norman RM. **Cerebellar hypoplasia in Werdnig-Hoffmann disease.** Arch Dis Child. 1961;36:96-101.

Nuovo S, Micalizzi A, Romaniello R, Arrigoni F, Ginevrino M, Casella A, Serpieri V, D'Arrigo S, Briguglio M, Salerno GG, Rossato S, Sartori S, Leuzzi V, Battini R, Ben-Zeev B, Graziano C, Mirabelli Badenier M, Brankovic V, Nardocci N, Spiegel R, Petković Ramadža D, Vento G, Marti I, Simonati A, Dipresa S, Freri E, Mazza T, Bassi MT, Bosco L, Travaglini L, Zanni G, Bertini ES, Vanacore N, Borgatti R, Valente EM. **Refining the mutational spectrum and gene-phenotype correlates in pontocerebellar hypoplasia: results of a multicentric study.** J Med Genet. 2022;59:399-409.

Patel MS, Becker LE, Toi A, Armstrong DL, Chitayat D. **Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs: PCH type 5?** Am J Med Genet A. 2006;140:594-603.

Pavlidou E, Salpietro V, Phadke R, Hargreaves IP, Batten L, McElreavy K, Pitt M, Mankad K, Wilson C, Cutrupi

MC, Ruggieri M, McCormick D, Saggari A, Kinali M. **Pontocerebellar hypoplasia type 2D and optic nerve atrophy further expand the spectrum associated with selenoprotein biosynthesis deficiency.** Eur J Paediatr Neurol. 2016;20:483-8.

Poretti A, Boltshauser E, Doherty D. **Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach.** Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014;166C:211-26.

Pretzel P, Herrmann A, Kuhn A, Klauser AL, Matilainen J, Kellner E, Hackenberg M, Mayer S, Laugwitz L, Uhl M, Groeschel S, Janzarik WG. **Brain morphometry and psychomotor development in children with PCH2A.** Eur J Paediatr Neurol. 2025;56:58-66.

Rajab A, Mochida GH, Hill A, Ganesh V, Bodell A, Riaz A, Grant PE, Shugart YY, Walsh CA. **A novel form of pontocerebellar hypoplasia maps to chromosome 7q11-21.** Neurology. 2003;60:1664-7.

Rankin J, Brown R, Dobyns WB, Harington J, Patel J, Quinn M, Brown G. **Pontocerebellar hypoplasia type 6: A British case with PEHO-like features.** Am J Med Genet A. 2010;152A:2079-84.

Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, Geiger D, Segel R, Lee M, King MC, Levy-Lahad E. **Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene.** Am J Hum Genet. 2009;85:281-9.

Reynhout S, Jansen S, Haesen D, van Belle S, de Munnik SA, Bongers EMHF, Schieving JH, Marcelis C, Amiel J, Rio M, McLaughlin H, Ladda R, Sell S, Kriek M, Peeters-Scholte CMPCD, Terhal PA, van Gassen KL, Verbeek N, Henry S, Scott Schwoerer J, Malik S, Revencu N, Ferreira CR, Macnamara E, Braakman HMH, Brimble E, Ruzhnikov MRZ, Wagner M, Harrer P, Wiecezorek D, Kuechler A, Tziperman B, Barel O, de Vries BBA, Gordon CT, Janssens V, Vissers LELM. **De Novo Mutations Affecting the Catalytic Alpha Subunit of PP2A, PPP2CA, Cause Syndromic Intellectual Disability Resembling Other PP2A-Related Neurodevelopmental Disorders.** Am J Hum Genet. 2019;104:139-156.

Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, Mis NF, Hojsak I, Orel R, Papadopoulou A, Schaeppi M, Thapar N, Wilschanski M, Sullivan P, Gottrand F. **European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65:242-264.

Rosati J, Johnson J, Stander Z, White A, Tortorelli S, Bailey D, Fong CT, Lee BH. **Progressive brain atrophy and severe neurodevelopmental phenotype in siblings with biallelic COASY variants.** Am J Med Genet A. 2023;191:842-845.

Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. **Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations.** Neuropediatrics. 2001;32:256-63.

Rudnik-Schöneborn S, Barth PG, Zerres K. **Pontocerebellar hypoplasia.** Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014;166C:173-83.

Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Jen JC, Houge G, Seeman P, Puchmajerová A, Graul-Neumann L, Seidel U, Korinthenberg R, Kirschner J, Seeger J, Ryan MM, Muntoni F, Steinlin M, Sztriha L, Colomer J, Hübner C, Brockmann K, Van Maldergem L, Schiff M, Holzinger A, Barth P, Reardon W, Yourshaw M, Nelson SF, Eggermann T, Zerres K. **Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations.** Neurology. 2013;80:438-46.

Rüsch CT, Bölsterli BK, Kottke R, Steinfeld R, Boltshauser E. **Pontocerebellar Hypoplasia: a Pattern**

**Recognition Approach.** Cerebellum. 2020;19:569-582.

Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, Mizuguchi T, Osaka H, Miyata R, Furukawa T, Haginoya K, Hoshino H, Goto T, Hachiya Y, Yamagata T, Saitoh S, Nagai T, Nishiyama K, Nishimura A, Miyake N, Komada M, Hayashi K, Hirai S, Ogata K, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. **Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay.** Am J Hum Genet. 2010;86:881-91.

Sánchez-Albisua I, Frölich S, Barth PG, Steinlin M, Krägeloh-Mann I. **Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A.** Orphanet J Rare Dis. 2014;9:70.

Schaffer AE, Eggens VR, Caglayan AO, Reuter MS, Scott E, Coufal NG, Silhavy JL, Xue Y, Kayserili H, Yasuno K, Rosti RO, Abdellateef M, Caglar C, Kasher PR, Cazemier JL, Weterman MA, Cantagrel V, Cai N, Zweier C, Altunoglu U, Satkin NB, Aktar F, Tuysuz B, Yalcinkaya C, Caksen H, Bilguvar K, Fu XD, Trotta CR, Gabriel S, Reis A, Gunel M, Baas F, Gleeson JG. **CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration.** Cell. 2014;157:651-63.

Schwabova J, Brozkova DS, Petrak B, Mojzisova M, Pavlickova K, Haberlova J, Mrazkova L, Hedvicakova P, Hornofova L, Kaluzova M, Fencel F, Krutova M, Zamecnik J, Seeman P. **Homozygous EXOSC3 mutation c.92G→C, p.G31A is a founder mutation causing severe pontocerebellar hypoplasia type 1 among the Czech Roma.** J Neurogenet. 2013;27:163-9.

Siriwardena K, Al-Maawali A, Guerin A, Blaser S, Chitayat D. **XY sex reversal, pontocerebellar hypoplasia and intellectual disability: confirmation of a new syndrome.** Am J Med Genet A. 2013;161A:1714-7.

Somashekar PH, Kaur P, Stephen J, Guleria VS, Kadavigere R, Girisha KM, Bielas S, Upadhyai P, Shukla A. **Bi-allelic missense variant, p.Ser35Leu in EXOSC1 is associated with pontocerebellar hypoplasia.** Clin Genet. 2021 ;99:594-600.

Steinlin M, Klein A, Haas-Lude K, Zafeiriou D, Strozzi S, Müller T, Gubser-Mercati D, Schmitt Mechelke T, Krägeloh-Mann I, Boltshauser E. **Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings.** Eur J Paediatr Neurol. 2007;11:146-52.

Syrbe S, Harms FL, Parrini E, Montomoli M, Mütze U, Helbig KL, Polster T, Albrecht B, Bernbeck U, van Binsbergen E, Biskup S, Burglen L, Denecke J, Heron B, Heyne HO, Hoffmann GF, Hornemann F, Matsushige T, Matsuura R, Kato M, Korenke GC, Kuechler A, Lämmer C, Merckenschlager A, Mignot C, Ruf S, Nakashima M, Saitsu H, Stamberger H, Pisano T, Tohyama J, Weckhuysen S, Werckx W, Wickert J, Mari F, Verbeek NE, Møller RS, Koeleman B, Matsumoto N, Dobyns WB, Battaglia D, Lemke JR, Kutsche K, Guerrini R. **Delineating SPTAN1 associated phenotypes: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy.** Brain. 2017;140:2322-2336.

Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. **Neuroradiologic features of CASK mutations.** AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:1619-22.

Tian H, Hu Z, Wang C. **The Therapeutic Potential of tRNA-derived Small RNAs in Neurodegenerative Disorders.** Aging Dis. 2022;13:389-401.

Turkmen S, Hoffmann K, Demirhan O, Aruoba D, Humphrey N, Mundlos S. **Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene.** Eur J Hum Genet. 2008;16:1070-4.

Ucuncu E, Rajamani K, Burglen L, Boddaert N, Saiardi A, Cantagrel V. **Une hypoplasie ponto-cérébelleuse**

**causée par l'accumulation d'un inositol phosphate [A disruption of inositol phosphates metabolism causes pontocerebellar hypoplasia].** Med Sci (Paris). 2021;37:572-574.

Ucuncu E, Rajamani K, Wilson MSC, Medina-Cano D, Altin N, David P, Barcia G, Lefort N, Banal C, Vasilache-Dangles MT, Pitelet G, Lorino E, Rabasse N, Bieth E, Zaki MS, Topcu M, Sonmez FM, Musaev D, Stanley V, Bole-Feysot C, Nitschké P, Munnich A, Bahi-Buisson N, Fossoud C, Giuliano F, Colleaux L, Burglen L, Gleeson JG, Boddaert N, Saiardi A, Cantagrel V. **MINPP1 prevents intracellular accumulation of the chelator inositol hexakisphosphate and is mutated in Pontocerebellar Hypoplasia.** Nat Commun. 2020;11:6087.

Uyanik G, Morris-Rosendahl DJ, Stiegler J, Klapceki J, Gross C, Berman Y, Martin P, Dey L, Spranger S, Korenke GC, Schreyer I, Hertzberg C, Neumann TE, Burkart P, Spaich C, Meng M, Holthausen H, Adès L, Seidel J, Mangold E, Buyse G, Meinecke P, Schara U, Zeschnigk C, Muller D, Helland G, Schulze B, Wright ML, Kortge-Jung S, Hehr A, Bogdahn U, Schuierer G, Kohlhase J, Aigner L, Wolff G, Hehr U, Winkler J. **Location and type of mutation in the LIS1 gene do not predict phenotypic severity.** Neurology. 2007;69:442-7.

Valayannopoulos V, Michot C, Rodriguez D, Hubert L, Saillour Y, Labrune P, de Laveaucoupet J, Brunelle F, Amiel J, Lyonnet S, Enza-Razavi F, Attié-Bitach T, Lacombe D, Bahi-Buisson N, Desguerre I, Chelly J, Burglen L, Boddaert N, de Lonlay P. **Mutations of TSEN and CASK genes are prevalent in pontocerebellar hypoplasias type 2 and 4.** Brain. 2012;135:e199; author reply e200.

Valence S, Garel C, Barth M, Toutain A, Paris C, Amsellem D, Barthez MA, Mayer M, Rodriguez D, Burglen L. **RELN and VLDLR mutations underlie two distinguishable clinico-radiological phenotypes.** Clin Genet. 2016;90:545-549.

Van Quekelberghe C, Latta K, Kunzmann S, Grohmann M, Hansen M. **Atypical hemolytic uremic syndrome induced by SARS-CoV2 infection in infants with EXOSC3 mutation.** Pediatr Nephrol. 2022;37:2781-2784.

Vinograd-Byk H, Sapir T, Cantarero L, Lazo PA, Zeligson S, Lev D, Lerman-Sagie T, Renbaum P, Reiner O, Levy-Lahad E. **The spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia gene VRK1 regulates neuronal migration through an amyloid- $\beta$  precursor protein-dependent mechanism.** J Neurosci. 2015;35:936-42.

Voit T, Cohn RD, Sperner J, Leube B, Sorokin L, Toda T, Herrmann R. **Merosin-positive congenital muscular dystrophy with transient brain dysmyelination, pontocerebellar hypoplasia and mental retardation.** Neuromuscul Disord. 1999;9:95-101.

Wafik M, Taylor J, Lester T, Gibbons RJ, Shears DJ. **2 new cases of pontocerebellar hypoplasia type 10 identified by whole exome sequencing in a Turkish family.** Eur J Med Genet. 2018;61:273-279.

Wan J, Steffen J, Yourshaw M, Mamsa H, Andersen E, Rudnik-Schöneborn S, Pope K, Howell KB, McLean CA, Kornberg AJ, Joseph J, Lockhart PJ, Zerres K, Ryan MM, Nelson SF, Koehler CM, Jen JC. **Loss of function of SLC25A46 causes lethal congenital pontocerebellar hypoplasia.** Brain. 2016;139:2877-2890.

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 HJ, Schuster S, Abicht A, Boltshauser E. **VLDLR-associated Pontocerebellar hypoplasia with nonprogressive congenital Ataxia and a diagnostic neuroimaging pattern.** Neuropediatrics. 2019;50:404-405.

Wilson M, Wong F. **SPTAN1-Results of a Caregiver Survey.** J Child Adolesc Psychopharmacol. 2025;35:353-358.

Yamada M, Suzuki H, Adachi H, Noguchi A, Miya F, Takahashi T, Kosaki K. **Diagnosis of SLC25A46-related pontocerebellar hypoplasia in two siblings with fulminant neonatal course: role of postmortem CT and whole genomic analysis: a case report.** BMC Neurol. 2022;22:20.

Zakaria RBM, Malta M, Pelletier F, Addour-Boudrahem N, Pinchevsky E, Martin CS, Srour M. **Classic "PCH" Genes are a Rare Cause of Radiologic Pontocerebellar Hypoplasia.** Cerebellum. 2024;23:418-430

Zafeiriou DI, Ververi A, Anastasiou A, Soubasi V, Vargiami E. **Pontocerebellar hypoplasia in extreme prematurity: clinical and neuroimaging findings.** Pediatr Neurol. 2013;48:48-51.

Zafeiriou DI, Ververi A, Tsitlakidou A, Anastasiou A, Vargiami E. **Recurrent episodes of rhabdomyolysis in pontocerebellar hypoplasia type 2.** Neuromuscul Disord. 2013;23:116-9.

Zhang Y, Yan L, Xie M, Xue J, Yang X, Xue Y, Tian L, Li H. **Report of new variants in PPIL1 underlying type 14 pontocerebellar hypoplasia and their associated phenotypic manifestations in two fetuses.** Am J Med Genet A. 2023;191:2193-2197.

Zhao R, Zhang L, Lu H. **Analysis of the Clinical Features and Imaging Findings of Pontocerebellar Hypoplasia Type 2D Caused by Mutations in SEPSECS Gene.** Cerebellum. 2023;22:938-946.

Fiche de Bonne Pratique. Surveillance de l'état nutritionnel des enfants polyhandicapés. Dr Cécile Holenweg, Dr Elisabeth André, HCL, service de rééducation pédiatrique - elisabeth.andre@chu-lyon.fr l'Escale - octobre 2006.

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Loi n°2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie

Normes en matière de soins palliatifs pédiatriques. Santé et Services Sociaux, Québec 2006. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2006/06-902-05.pdf>

Note de cadrage HAS. Recommander les bonnes pratiques. Parcours de soins palliatifs pédiatriques. 16 avril 2025.

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Générique Polyhandicap - PIMD (Profound intellectual and multiple disabilities), Hôpital Trousseau La Roche Guyon, APHP - Sorbonne Université, Centre de Référence Polyhandicap et Déficiences intellectuelles de causes rares, Centre de Référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet, DéfiScience Filière de Santé des maladies rares du neurodéveloppement, 11 Mai 2020.

Recommandations de bonnes pratiques HAS sur « L'accompagnement de la personne polyhandicapée dans sa spécificité » 13 octobre 2020 (volet santé).