

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Hypoplasies Ponto-Cérébelleuses (HPC)

Pontocerebellar hypoplasia

Juillet 2026

Centre de Référence
Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

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



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du Neurodéveloppement DéfiScience



Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant	7
Texte du PNDS	11
1 Introduction.....	11
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	11
3 Diagnostic et évaluation initiale	12
3.1 Objectifs.....	12
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic.....	13
3.4 Confirmation du diagnostic.....	15
3.4.1 Clinique	15
3.4.2 Imagerie	15
3.4.3 Neuropathologie	17
3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic.....	18
3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique	18
3.5.2 Déficience intellectuelle/Évaluation neuropsychologique	18
3.5.3 Manifestations extra-neurologiques	18
3.5.4 Pronostic et mortalité	20
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	20
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	20
3.8 Diagnostic génétique.....	21
3.8.1 L’HPC	21
3.8.2 Techniques de diagnostic moléculaire.....	25
3.8.3 Stratégie du diagnostic génétique	25
3.8.4 Corrélations génotype-phénotype.....	28
3.9 Conseil génétique	31
3.10 Diagnostics différentiels.....	31
4 Prise en charge thérapeutique (PEC)	32
4.1 Objectifs.....	32
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	32
4.3 PEC thérapeutique dans le secteur sanitaire.....	33
4.3.1 Organisation des soins	33
4.3.2 PEC neurologique	33
4.3.3 PEC MPR et orthopédique.....	34

4.3.4	PEC digestive.....	35
4.3.5	PEC pneumologique	37
4.3.6	PEC lors des anesthésies	37
4.3.7	PEC dentaire	38
4.3.8	PEC sensorielle.....	38
4.3.9	Autres.....	38
4.4	PEC dans le secteur médico-social	38
4.5	Recours aux associations de patients.....	39
4.6	Prise en charge d’une grossesse chez une femme enceinte dont le fœtus est à risque d’HPC en raison d’un antécédent familial	40
5	Suivi.....	40
5.1	Objectifs.....	40
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	40
5.3	Modalités d’accès aux soins (consultations longues, télémedecine, hospitalisations).....	41
5.4	Rythme et contenu des consultations	42
5.4.1	Neuropédiatrie	42
5.4.2	MPR/Orthopédie	42
5.4.3	Gastro-entérologie	43
5.4.4	Pneumologie.....	44
5.5	Examens complémentaires	44
5.6	Mesures de protection et allocations.....	45
5.6.1	L’enfant	45
5.6.2	L’adulte	46
5.7	Accompagnement de fin de vie, soins palliatifs.....	47
5.7.1	Nouveaux-nés issus du diagnostic anténatal	47
5.7.2	Polyhandicap et démarche palliative	48
5.7.3	Les ressources.....	49
	Annexe 1. Liste des participants	50
	Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l’association de patients.....	51
	Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique	53
	Annexe 4. Références bibliographiques	54

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap, anciennement Auxiliaire de vie scolaire (AVS)
AG	Anesthésie générale
AJPP	Allocations Journalières de Présence Parentale
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
C2S	Complémentaire Santé Solidaire
CAA	Communication alternative et améliorée
CAA	Chromatographie des acides aminés
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CAO	Chromatographie des acides organiques
COFS	Cérébro-oculo-facio-squelettique
CC	Centre de compétence
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIV	Communication interventriculaire
CMD	Consultation multidisciplinaire
CMI	Carte mobilité inclusion
CNEOF	Conférence nationale d'échographie obstétricale et fœtale
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPK	Créatine phosphokinase
CR	Centre de référence
CRMR	Centre de référence maladies rares
CRP	Protéine C réactive
DAME	Dispositif d'accompagnement médico-éducatif
DIME	Dispositif Intégré Médico Educatif
DMC	Dystrophies musculaires congénitales
DTC	Diamètre transverse du cervelet
DPNI	Diagnostic prénatal non invasif
EEAP	Etablissement pour enfants et adolescents polyhandicapés
EAPA	Enseignant en activités physiques adaptées
EEG	Electroencéphalogramme

EMSP	Equipe mobile soins palliatifs
EMSPP	Equipe mobile soins palliatifs pédiatriques
ENMG	Electroneuromyogramme
ERRSPP	Equipes régionales ressources en soins palliatifs pédiatriques
ETP	Education thérapeutique du patient
FAM	Foyers d'accueil médicalisés
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HC	Hospitalisation conventionnelle
HDJ	Hôpital de jour
HPC	Hypoplasie pontocérébelleuse
IEM	Institut d'éducation motrice
IMC	Indice de masse corporel
IME	Institut médico-éducatif
IMG	Interruption médicale de grossesse
IMP	Institut médico-pédagogique
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LISP	Lits identifiés soins palliatifs
MAS	Maison d'accueil spécialisée
MDA	Maison départementale de l'autonomie
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEB	Muscle-eye-brain
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NFS	Numération formule sanguine
NGS	New generation sequencing (Séquençage de nouvelle génération)
OMIM	Online mendelian inheritance in man
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PCH	Prestation de compensation du handicap
PCO	Plateforme de coordination et d'orientation
PEC	Prise en charge
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTH	Parathormone
QI	Quotient intellectuel
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SA	Semaine d'aménorrhée

SAMU	Service d'aide médicale d'urgence
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
SESSD	Service d'éducation spéciale et de soin à domicile
SMR	Soins médicaux et réadaptation
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TOGD	Transit œso-gastro-duodéal
TDI	Trouble du développement intellectuel
ULIS	Unités localisées pour l'inclusion scolaire
USP	Unité de soins palliatifs

Synthèse à destination du médecin traitant

➤ Caractéristiques du syndrome

L'hypoplasie pontocérébelleuse (HPC) a été décrite pour la première fois en 1917. Elle est définie par l'existence d'un développement insuffisant du cervelet et du tronc cérébral.

Depuis cette première description le phénotype s'est considérablement élargi : avec les 17 types de la classification actuelle et plus d'une vingtaine d'entités rapportées, l'HPC représente un groupe rare et très hétérogène de maladies souvent neurodégénératives d'apparition principalement prénatale. Il existe une variabilité importante entre les différentes HPC mais également au sein d'un même type d'HPC. Cependant la plupart des patients présentent un **polyhandicap** avec des troubles moteurs, cognitifs et souvent une épilepsie avec à l'imagerie cérébrale une hypoplasie sévère et/ou une atrophie du cervelet et du pont. Il peut s'y associer des atteintes variables des structures supratentorielles.

➤ Signes associés

Les atteintes possibles sont multiples, neurologiques centrales, périphériques, sensorielles.

➤ Signes révélateurs et diagnostic positif

- **Au cours d'une grossesse** : anomalies de la biométrie et/ou de la morphologie des structures de la fosse postérieure en imagerie fœtale.
- **En période néonatale ou les premiers mois** (le plus fréquent)
 - ✓ hypotonie axiale précoce (absence de tenue de tête), et/ou hypertonie du plan postérieur, mauvais contact visuel
 - ✓ arthrogrypose
 - ✓ microcéphalie
 - ✓ troubles respiratoires
 - ✓ troubles de la succion-déglutition
 - ✓ épilepsie
- **Chez l'enfant et l'adulte**
 - ✓ retard moteur sévère
 - ✓ trouble du développement intellectuel
 - ✓ polyhandicap
 - ✓ épilepsie
 - ✓ atteintes sensorielles

Ces signes cliniques motivent une consultation de neuropédiatrie pour réalisation d'un bilan étiologique et organiser la prise en charge.

Le diagnostic d'HPC est **radiologique** et nécessite une IRM cérébrale dans un service radiologique, spécialisé en pédiatrie.

➤ **Annonce et prise en charge initiale**

- En cas de mauvaise adaptation néonatale, une hospitalisation en néonatalogie peut être nécessaire, avec alimentation par sonde nasogastrique et éventuellement support ventilatoire.
- L'analyse génétique peut être demandée par le généticien, le neuropédiatre ou le neurologue si le patient est adulte, après information éclairée du patient et de sa famille. A l'heure actuelle en France, le diagnostic moléculaire est concluant chez plus de 70% des patients et augmente avec le développement des nouvelles techniques d'analyse de l'ADN.
- L'annonce du diagnostic d'HPC est faite par le spécialiste référent au décours de l'IRM.
- Une consultation de **conseil génétique** doit être proposée pour information du risque de récurrence (qui est variable selon le diagnostic génétique) pour le couple de parents d'un enfant atteint, discussion des modalités et limites du diagnostic génétique et du diagnostic prénatal en cas de souhait de nouvelle grossesse.
- Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour et la prise en charge est symptomatique consistant en une **prise en charge rééducative** adaptée. Une évaluation des compétences et difficultés de l'enfant dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire permet d'organiser les besoins de prise en charge et de préconiser un parcours rééducatif et éducatif (kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthophonie, psychologue et/ou EAPA enseignant en activités physiques adaptées, ...)
Cette prise en charge pourra s'effectuer dans une structure sanitaire, en libéral ou dans une structure médicosociale.
- L'information des familles sur les différentes prestations et démarches administratives en lien avec la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison Départementale de l'Autonomie MDA ou anciennement Maison Départementale des Personnes Handicapées MDPH) est indispensable.
- Un bilan initial des manifestations extra-neurologiques comportera :
 - ✓ **Bilan malformatif : échographie abdominale, rénale et cardiaque** pour recherche de malformations associées
 - ✓ **Bilan ophtalmologique** complet (acuité visuelle, examen de l'oculomotricité, lampe à fente, fond d'œil +/- électrorétinogramme)
 - ✓ **Bilan auditif**
 - ✓ **Bilan sanguin** (biologique de base)
 - ✓ On recherchera des signes en faveur d'une **hypoventilation pendant le sommeil** en interrogeant sur l'existence d'apnées chez le nourrisson ou sur la qualité du sommeil, et au moindre doute sera demandée une consultation spécialisée du sommeil pour réalisation

d'examens complémentaires (gazométrie au réveil, enregistrement oxymétrie et capnographie du sommeil voire polysomnographie)

- ✓ Bilan nutritionnel, recherche de troubles de la succion-déglutition, d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), d'un trouble du transit.

➤ **Suivi général**

- Dans le suivi, une attention particulière est apportée à :
 - ✓ **La douleur**
 - ✓ **L'épilepsie**
 - ✓ **Les atteintes motrices**
 - ✓ **Les troubles digestifs, l'état nutritionnel, la croissance staturo-pondérale**
 - ✓ **Les troubles neuro-orthopédiques, la fragilité osseuse**
 - ✓ **Les atteintes respiratoires**
 - ✓ **L'état cutané**
 - ✓ **L'état sensoriel**
- En cas de bilan extra-neurologique anormal, il est nécessaire d'adresser le patient à des spécialistes (orthopédiste, médecin MPR, médecin nutritionniste, pneumologue, ophtalmologue, ORL, spécialiste du sommeil, endocrino-pédiatre, ou spécialistes d'adultes).
- Le pronostic neurocognitif très variable justifie des évaluations régulières chez l'enfant afin d'adapter son **orientation médico-éducative et les aménagements pédagogiques nécessaires**.
- Le risque de décès lié à la pathologie est fréquent et est en lien avec le degré de sévérité du polyhandicap. Le pronostic vital peut être engagé initialement, principalement en raison des difficultés respiratoires précoces puis à cause des complications du polyhandicap.

➤ **Rôles du médecin traitant**

- Si le suivi n'est pas organisé dès la maternité, orienter vers un CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) ou une PCO (Plateforme de Coordination et d'Orientation) pour débiter une prise en charge précoce.
- Orienter l'enfant vers un centre de référence ou de compétence (ou un service de neuropédiatrie en l'absence de centre de référence sur le territoire) pour confirmer le diagnostic et coordonner la prise en charge.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance de l'apparition des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) incluant la vérification et mise à jour des vaccinations.

➤ Informations et contacts utiles

○ Centre de Référence « Maladies et malformations congénitales du cervelet - 2M2C »

Site coordonnateur

Paris Armand Trousseau – Dr Lydie Burglen, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université, 26 avenue Dr Netter, 75012 Paris
E-mail : cr.cervelet@trs.aphp.fr
Tél : 01 71 73 81 78 et 01 44 73 61 76

Sites constitutifs

Lille – Dr Odile Gozé-Martineau, CHU de Lille, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, Service de neurologie pédiatrique, Boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille Cedex
E-mail : crmr.2m2c@chru-lille.fr
Tel : 03 20 44 63 85

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

Sites de compétence

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

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

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

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

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

Site internet : <https://anomaliescervelet.aphp.fr/>

○ Filière DéfiScience

Site internet : <http://www.defiscience.fr/>

○ Associations

Enfants CASK France

Email : associationenfantscaskfrance@gmail.com

Site internet : <https://www.aecf-france.fr/>

Connaitre les Syndromes Cérébelleux CSC

Email : contact@csc.asso.fr

Site internet : <https://www.csc.asso.fr/>

1 Introduction

Les hypoplasies pontocérébelleuses (HPC) dont on doit le concept à Peter G. Barth, sont un groupe de pathologies rares, de prévalence inconnue, d'origine génétique et fréquemment neurodégénératives et de début prénatal. Elles sont définies par l'existence d'un développement insuffisant du cervelet et du tronc cérébral, décelé par l'imagerie cérébrale ou l'examen neuropathologique. Il existe une importante hétérogénéité génétique et phénotypique, cependant la plupart des patients présentent un trouble sévère du neurodéveloppement (polyhandicap) avec peu ou pas d'acquisitions psychomotrices, des troubles moteurs, cognitifs, sensoriels, souvent une épilepsie et un risque important de décès précoce.

La première description date de 1917 et la première classification, comprenant 2 types, de 1993. Depuis, la liste s'est considérablement agrandie avec parmi les causes monogéniques, 17 types et une trentaine d'entrées OMIM, auxquelles il faut ajouter les HPC associées à une anomalie chromosomique ainsi que les causes non génétiques. Initialement basée sur les caractéristiques cliniques, radiologiques ou biochimiques, la classification repose désormais sur l'identification des gènes en cause, grâce à l'avènement des techniques de séquençage haut débit de l'ADN. La transmission est autosomique récessive pour 16 des 17 types de la classification, plus rarement dominante avec mutation de novo, dominante liée à l'X pour d'autres entités. Si les premières HPC décrites impliquaient la notion de neurodégénérescence associée au trouble du développement, de nouvelles entités, parfois très proches radiologiquement et cliniquement dans les premières années de vie, ont un caractère non évolutif et sont à considérer comme des pathologies neurodéveloppementales pures. Nous traiterons ici des 17 types d'HPC et de quelques autres entités où l'hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet est un des signes majeurs. Nous n'aborderons pas les pathologies comprenant de façon anecdotique une hypoplasie du pont et du cervelet.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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

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

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en

charge de référence d'un patient atteint d'HPC. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

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

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Etablir un diagnostic

- Positif (clinique et radiologique)
- Etiologique (génétique)
- Fonctionnel (cognitif et moteur)
- Des atteintes associées neurosensorielles et extraneurologiques.

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

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

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

Différents réseaux de centres de référence et compétence prennent en charge les patients selon les conditions locales :

- ✓ Malformations et maladies congénitales du cervelet
- ✓ Polyhandicap
- ✓ Déficience intellectuelle
- ✓ Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Professionnels impliqués	Rôle dans le diagnostic et l'évaluation initiale
Obstétricien, CPDPN, Neuropédiatre, Neurogénéticien	Dépistage anténatal, Diagnostic prénatal
Pédiatre ou médecin généraliste en ville	Dépistage des signes cliniques évocateurs, Adressage au neuropédiatre hospitalier, Suivi de proximité
Neuropédiatre, Neurogénéticien pédiatre puis à l'âge adulte Neurologue ou Neurogénéticien	Diagnostic positif, Annonce du diagnostic, Coordination du diagnostic génétique, Suivi neurodéveloppemental, Recherche et surveillance des complications extra-neurologiques, Conseil génétique
Généticien clinique, Conseiller en génétique, Généticien moléculaire	Conseil génétique, Diagnostic prénatal, Diagnostic moléculaire
Neuroradiologue pédiatrique/adulte	Diagnostic radiologique de l'HPC en IRM cérébrale (ou échographie ou IRM cérébrale fœtale)
MPR/Orthopédiste	Evaluation neuro-orthopédique Coordination des prises en charge rééducatives Appareillage, Réadaptation, Orientation si besoin Prévention de la fragilité osseuse et des fractures
Gastropédiatre/Gastroentérologue	Dépistage et prise en charge des troubles de succion déglutition, du transit, évaluation de l'état nutritionnel
Pédiatres spécialisés (puis spécialistes d'adultes) : ORL, Pneumopédiatre/Pneumologue, Pédopsychiatre/Psychiatre, Cardiopédiatre/Cardiologue, Endocrinopédiatre/Endocrinologue, Ophtalmologue, Dentiste	Dépistage et traitement des complications extra-neurologiques : Dépistage de la surdité, SAOS, Hypertrophie amygdalienne et/ou adénoïdienne, Insuffisance respiratoire, Troubles psychiatriques, Malformations cardiaques, Troubles de la croissance et de la puberté, Dépistage et prise en charge des troubles visuels, Prévention et prise en charge des problèmes bucco-dentaires
Equipe paramédicale : Psychomotricien, Ergothérapeute, Orthophoniste, Orthoptiste, Kinésithérapeute, Orthoprothésiste, EAPA. Neuropsychologue, Psychologue.	Evaluation initiale et suivi neuropsychologique, psychomoteur, orthophonique, ergothérapique, psychologique, orthoptique et enseignant en activités physiques adaptées.
Education nationale, Educateurs spécialisés, Enseignants spécialisés, AESH	Prise en charge éducative, Accompagnement scolaire des patients

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

○ Période anténatale :

Le développement embryologique du cervelet et du tronc cérébral est complexe fait de phases de prolifération, migration et maturation cellulaires qui s'étendent des premières semaines de développement jusqu'aux premiers mois de vie. Le diagnostic d'une hypoplasie ponto-cérébelleuse est fait en moyenne vers 27 semaines d'aménorrhée [Jaillard et al]. Les abaques de mesure avant 24 SA sont moins fiables et il faut rester très prudent et répéter les échographies pour éviter une erreur diagnostique. Plus tard durant la grossesse, le diagnostic prénatal des HPC est rendu difficile par la complexité et la cinétique du développement normal de ces structures qui se poursuit au-delà de la naissance et nécessite une évaluation biométrique du pont et du vermis en plus de la biométrie cérébelleuse. Même dans des mains expertes avec des appareils d'échographie performants, des faux positifs et négatifs sont possibles. Lorsqu'une anomalie cérébelleuse est suspectée en échographie, une IRM cérébrale fœtale est recommandée.

- ✓ Anomalies de la fosse postérieure : hypoplasie et/ou atrophie du cervelet (pouvant prédominer sur les hémisphères et donner un aspect de libellule sur les coupes coronales) et réduction du diamètre antéropostérieur du pont.
- ✓ Plus rarement sont observés : une akinésie fœtale, une arthrogrypose, un hydramnios, un retard de croissance intra-utérin.
- ✓ Souvent, l'association de ces signes d'appel fait évoquer le diagnostic.
- ✓ Cas particulier de la recherche ciblée lors d'une grossesse, par diagnostic moléculaire anténatal ou imagerie (échographie, IRM fœtale) en raison d'un risque connu (antécédent familial).
- ✓ Examen neuropathologique : la suspicion d'une HPC, parfois associée à d'autres malformations fœtales, lors de la surveillance échographique systématique d'une grossesse, peut amener à prendre la décision d'une interruption médicale de grossesse. L'examen neuropathologique peut alors être l'occasion de préciser le diagnostic de la malformation du cervelet et de conduire au diagnostic d'HPC.

○ **Période néonatale jusqu'à 3 mois de vie :**

- ✓ Hypotonie néonatale avec absence de tenue de tête à 3 mois de vie, mauvais suivi oculaire, troubles oculo-moteurs
- ✓ Microcéphalie congénitale ou progressive
- ✓ Arthrogrypose
- ✓ Troubles de succion-déglutition
- ✓ Troubles respiratoires
- ✓ Epilepsie
- ✓ Mouvements anormaux, opisthotonos en lien avec une possible hypertonie du plan postérieur
- ✓ Neuropathie axonale motrice
- ✓ Atteintes sensorielles : ophtalmologiques (atrophie optique, rétinopathie, ...), auditives

○ **Après 3 mois de vie :**

- ✓ Trouble sévère du neurodéveloppement moteur et cognitif
- ✓ Microcéphalie progressive
- ✓ Troubles oculo-moteurs
- ✓ Mouvements anormaux (chorée/dyskinésie, dystonie)
- ✓ Atteintes motrices modérées à sévères
- ✓ Neuropathie axonale motrice
- ✓ Syndrome tétrapyramidal
- ✓ Epilepsie
- ✓ Troubles du sommeil avec ou sans SAOS
- ✓ Atteintes sensorielles : ophtalmologiques (atrophie optique, rétinopathie, ...), auditives

- ✓ Insuffisance respiratoire
- ✓ Troubles de succion-déglutition

○ **A l'âge adulte :**

- ✓ Déficience intellectuelle de modérée à profonde
- ✓ Atteinte motrice sévère
- ✓ Epilepsie
- ✓ Mouvements anormaux
- ✓ Atteintes sensorielles
- ✓ Neuropathie périphérique

3.4 Confirmation du diagnostic

3.4.1 Clinique

L'âge d'apparition des premiers signes est variable de la période anténatale aux premiers mois de vie. Pour la plupart des patients, il est observé une hypotonie néonatale avec un mauvais contact visuel, des troubles de la succion-déglutition, des troubles respiratoires, parfois une épilepsie, des mouvements anormaux. Le trouble du neurodéveloppement est sévère avec une atteinte cognitive et motrice marquée.

L'imagerie cérébrale réalisée du fait de l'atteinte neurologique permettra de retenir le diagnostic positif d'HPC.

3.4.2 Imagerie

➤ **L'IRM cérébrale met en évidence l'HPC**

Les séquences de base pour l'IRM cérébrale en cas de suspicion d'hypoplasie pontocérébelleuse sont : Coupes sagittales, axiales et coronales en T2, 3DT1 et axial ou 3D FLAIR si âge >1 an. Des séquences additionnelles peuvent être réalisées en fonction du contexte : séquences de susceptibilité magnétique, imagerie de tenseur de diffusion, tractographie.

- Les séquences dans les trois plans en T2 permettent d'analyser la morphologie de l'ensemble du tronc cérébral, du vermis, des hémisphères cérébelleux et du corps calleux. Notamment les coupes sagittales en T2 permettent d'apprécier la morphologie du vermis et les coupes axiales T2 permettent d'apprécier la substance blanche, la myélinisation, les noyaux gris centraux. En T1, les biométries et le degré d'atrophie sont mieux appréciés. Les séquences 3DT2 sont utiles pour l'analyse des flux de liquide céphalo-rachidien, mais moins adaptées à l'analyse du signal de la substance blanche et de la substance grise.
- Les séquences de susceptibilité magnétique : elles sont utiles pour le diagnostic différentiel avec les lésions ischémohémorragiques de la fosse postérieure

Les **signes d'hypoplasie pontocérébelleuse** sont une diminution de volume du cervelet, du pont et du tronc cérébral. Le diagnostic radiologique d'hypoplasie ponto-cérébelleuse est subjectif. Des normes biométriques du vermis et du tronc cérébral chez l'enfant, ont été publiées en 2019 par Jandeaux et al.

La coupe sagittale médiane permet d'objectiver la diminution de volume du pont (avec souvent un aspect aplati de la protubérance avec perte du relief protubérantiel), du tronc, et du vermis (figure 1). Les coupes coronales montrent l'hypoplasie des hémisphères et les coupes axiales la forme du mésencéphale.

Il existe une grande variabilité selon les types et pour un même type d'HPC. Il peut être observé une atteinte prédominante du cervelet et un tronc cérébral plus préservé ou inversement. L'atteinte cérébelleuse est globale ou comprend une préservation relative du vermis avec une perte de volume prédominant sur les hémisphères cérébelleux pouvant donner un aspect de libellule au cervelet (« dragonfly pattern ») comme l'illustre la figure 2. Cet aspect est retrouvé notamment dans les HPC de type 2, la forme la plus fréquente d'HPC. Le tableau 1 (page 22) recense certaines caractéristiques radiologiques de l'HPC selon l'étiologie.

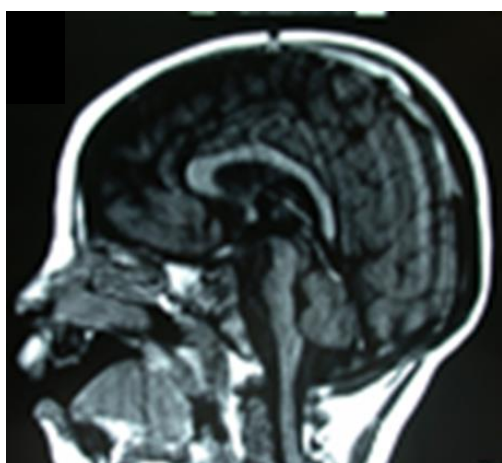


Figure 1 : aspect aplati de la protubérance avec perte du relief protubérantiel

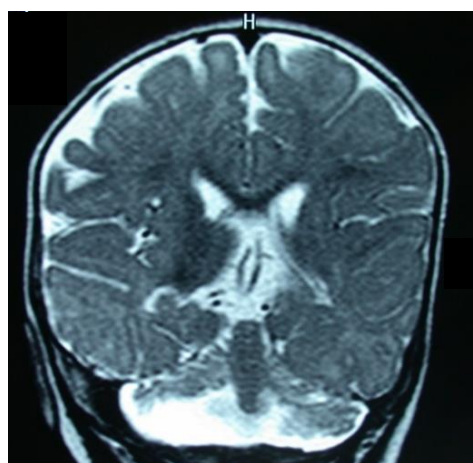


Figure 2 : aspect de libellule du cervelet (« dragonfly pattern »)

Le lien entre la sévérité de l'hypoplasie du pont et du cervelet et l'évolution clinique est encore discuté.

Outre des éléments orientant vers tel ou tel type d'HPC, l'IRM aide également pour le diagnostic différentiel.

L'évolution temporelle de l'hypoplasie du pont et du cervelet dépend de son étiologie. Plusieurs études longitudinales ont montré une majoration de l'hypoplasie avec apparition d'une atrophie cérébrale au cours du temps chez des enfants ayant eu des IRM cérébrales répétées. Cependant, certains types d'hypoplasie ponto-cérébelleuses sont stables sans phénomène dégénératif associé.

Des atteintes sustentorielles peuvent être également observées pour certaines HPC : anomalies de la giration, de la myélinisation, du corps calleux, des noyaux gris centraux, atrophie cérébrale, dilatation ventriculaire, kystes arachnoïdiens.

➤ **Imagerie anténatale**

Dans le cas d'un antécédent familial, en plus d'échographies de référence, une IRM cérébrale fœtale est proposée, en l'absence de point d'appel échographique, à 32SA. L'IRM cérébrale fœtale peut être réalisée un peu plus précocement en cas de signe d'appel échographique (après 26 SA).

En dehors du contexte de cas index, des cas de diagnostic prénatal d'HPC sont rapportés. Le dépistage d'une HPC repose sur la mesure du diamètre transverse du cervelet (DTC) ou un aspect inhabituel du cervelet ou des espaces liquidiens de la fosse postérieure en échographie de dépistage. La mesure du DTC est recommandée par la CNEOF (Conférence Nationale d'Echographie Obstétricale et Fœtale) au 2^{ème} (environ 22 SA) et au 3^{ème} (environ 32 SA) trimestres de la grossesse. En cas d'aspect inhabituel en échographie de dépistage, une échographie diagnostique est réalisée, complétée éventuellement par une IRM cérébrale fœtale. Toutefois, de nombreuses HPC ne sont pas visibles en anténatal y compris en IRM, en particulier dans les formes neurodégénératives, dont la plus fréquente, l'HPC2. Dans une étude publiée en 2007 par Steinlin chez 24 enfants atteints d'HPC2, les échographies anténatales à 22 semaines d'aménorrhée et pour 2 l'IRM en 2^{ème} partie de grossesse, ne mettaient pas en évidence d'anomalie. Des études ont montré des mensurations du pont et du cervelet diminuées pour le terme, certains cas étant diagnostiqués dès le deuxième trimestre de grossesse. Mais plus fréquemment, du fait de la croissance très importante et rapide du cervelet au cours du dernier trimestre de la grossesse, l'anomalie n'est pas décelée et le diagnostic est fait après la naissance.

3.4.3 Neuropathologie

La neuropathologie des HPC est variable selon le type mais pas toujours bien connue.

Dans l'HPC de type 2, 4 et 5 : macroscopiquement, le cervelet et le pont sont hypoplasiques. Sur le plan histologique, la couche des grains internes est peu dense, les noyaux dentelés sont hypoplasiques et fragmentés. Il existe une perte des neurones du pont et des fibres transverses, avec préservation des fibres longues. Les olives sont très faiblement cellulaires. La corne antérieure de la moelle est normale.

La perte des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle est une caractéristique de l'HPC1.

Chez un patient masculin avec mutation du gène *CASK*, la neuropathologie a montré une perte de neurones dans le pont, un cervelet avec des folia peu profonds, mal formés et non ramifiés. La couche cellulaire granulaire externe du cervelet était anormalement épaisse et la couche cellulaire granulaire interne était pratiquement absente. La couche des cellules de Purkinje était désorganisée et il était noté une hypercellularité dans la couche moléculaire.

L'examen neuropathologique de 2 fœtus et un patient avec une HPC liée à *PRDM13* a montré que l'hypoplasie sévère du vermis était associée à une foliation anormale ; les noyaux dentelés étaient dysplasiques et fragmentés, ainsi que les noyaux olivaires qui étaient très hypoplasiques alors que les tractus pyramidaux étaient préservés ; la couche des cellules de Purkinje était désorganisée, avec une densité cellulaire décroissante au cours de l'évolution, et des hétérotopies de cellules de Purkinje dans la substance blanche cérébelleuse.

3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Ce chapitre décrit le spectre des manifestations associées aux HPC. L'évaluation initiale fait appel aux différents professionnels impliqués, sous la coordination du spécialiste référent.

3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique

La durée de vie dépend de l'étiologie, elle est réduite dans les formes neurodégénératives (décès à un âge variable, de la période néonatale jusqu'au début de l'âge adulte pour les formes les plus modérées). Certaines HPC n'ont pas de caractère dégénératif et évoluent comme des pathologies neuro-développementales fixées dont le pronostic est en lien avec le degré de sévérité du polyhandicap.

L'évaluation neurologique initiale permettra d'évaluer l'importance de l'atteinte motrice et des troubles du tonus, l'existence de mouvements anormaux (dyskinésies, myoclonies, dystonie, chorée), de crises d'épilepsie, d'une neuropathie périphérique et d'un trouble visuel cortical.

L'hypotonie et l'altération du contrôle moteur engendrent des troubles de la posture et des déformations orthopédiques à évaluer.

Des troubles du langage et de la communication sont aussi au 1er plan.

3.5.2 Déficience intellectuelle/Évaluation neuropsychologique

Pour proposer aux patients des aides et une éducation dont ils pourront bénéficier pleinement, il est nécessaire d'évaluer leurs compétences cognitives. Différentes échelles de développement et tests cognitifs existent dont le choix doit dépendre de la sévérité de l'atteinte neurologique et des atteintes sensorielles éventuellement associées (Brunet Lézine, Bayley III ou IV – PEP III – voire WPPSI-IV pour les formes moins sévère) et des questionnaires évaluant les compétences adaptatives (Vineland II ; Diagnostic Adaptive Behavior Scale DABS). Pour les patients avec polyhandicap, il est préconisé d'utiliser l'échelle ECP (Evaluation – Cognition – Polyhandicap).

Le guide de l'évaluation fonctionnelle multidimensionnelle dans la déficience intellectuelle peut aider à la sélection du test adéquat (<https://guide-di.defiscience.fr/>).

3.5.3 Manifestations extra-neurologiques

Ce chapitre liste les atteintes extra-neurologiques (variables selon l'étiologie) qui ne sont, pour la plupart, pas spécifiques des HPC mais en lien avec le polyhandicap (conséquence sur de multiples organes et fonctions d'une atteinte cérébrale). Pour plus de détails, il est possible de se référer au PNDS générique polyhandicap.

➤ **Manifestations neuro-orthopédiques et osseuses**

Les troubles neuro-orthopédiques sont très fréquents. Ils s'installent rapidement, parfois dès la période néonatale. Sont à rechercher :

- **Déformation rachidienne**

En lien avec l'hypotonie axiale, les troubles du tonus, une déformation (cypho) scoliotique est souvent signalée.

- **Déformations articulaires notamment luxation de hanche**

- **Troubles de la minéralisation osseuse**

Ils sont fréquemment observés et multifactoriels (manque de mise en charge, immobilisation, dénutrition, carences en calcium et vitamine D, traitements corticoïdes et anticonvulsivants). Ils doivent être dépistés car ils peuvent occasionner des fractures pathologiques, des douleurs osseuses, des troubles du sommeil.

➤ **Manifestations gastro-entérologiques, nutritionnelles**

Il est nécessaire de rechercher des troubles de la succion-déglutition, un RGO, des signes d'œsophagite, des troubles du transit, une dénutrition, des troubles de la croissance staturo-pondérale.

➤ **Manifestations respiratoires**

Il existe une vulnérabilité importante sur le plan respiratoire avec de possibles apnées, infections à répétitions, insuffisance respiratoire... pour de multiples raisons combinées : défaut de développement du parenchyme pulmonaire, troubles neurologiques de la commande respiratoire, étroitesse et rigidité de la cage thoracique, scoliose, inefficacité de la toux, fausses routes alimentaires ou salivaires, reflux gastro-œsophagien.

➤ **Troubles urinaires, vésico-sphinctériens**

Une anomalie du fonctionnement vésico-sphinctérien est possible avec vessie instable et potentiellement des infections urinaires à répétition, vessie de lutte (paroi vésicale épaissie et diverticulaire) et de possibles anomalies du haut appareil urinaire dans ce cas.

➤ **Troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil sont fréquents et leurs retentissements souvent importants sur la personne et sa famille. Ils peuvent être d'origine organique (douleurs, inconfort, épilepsie, apnées du sommeil...), et/ou en lien avec une perturbation du rythme veille-sommeil.

➤ **Troubles sensoriels**

Les troubles neurosensoriels sont source de déficiences secondaires passant souvent au deuxième plan, derrière les problèmes moteurs, cognitifs, épileptiques... Il peut exister pour certaines HPC une atteinte auditive et visuelle. Une consultation ophtalmologique est nécessaire au moment du diagnostic. Un

électrorétinogramme et les examens d'imagerie rétinienne peuvent être utiles pour dépister les atteintes a- ou pauci-symptomatiques. De même, l'évaluation de l'audition sera réalisée au moment du diagnostic.

➤ **Manifestations douloureuses**

L'existence de douleurs est à rechercher par l'interrogatoire des proches (modification inhabituelle du comportement), l'observation minutieuse (surtout en l'absence de communication verbale) et l'examen clinique. Les échelles qui regroupent les différents signes avec la possibilité d'établir des scores de douleur peuvent être utiles. Leurs causes sont multiples (digestives, stomatologiques, ORL, neurologiques, osseuses, cutanés, psychologiques...)

➤ **Malformations viscérales**

De rares cas de malformations viscérales ont été rapportées et sont à rechercher : malformations cardiaques (CIV, tétralogies de Fallot), rénales (hydronéphroses).

➤ **Atteinte musculaire**

Quelques articles rapportent une possible atteinte musculaire chez les patients avec HPC2 se traduisant par une élévation des CPK et se compliquant rarement par une rhabdomyolyse lors d'épisodes infectieux. Il est conseillé pour ces patients une vigilance accrue et une bonne hydratation lors des infections. Il n'a pas été rapporté de surrisque anesthésique particulier chez ces patients.

3.5.4 Pronostic et mortalité

Comme indiqué, la durée de vie dépend de l'étiologie. Elle est réduite dans les formes neurodégénératives du fait de l'atteinte respiratoire (insuffisance respiratoire, infections à répétition), de l'atteinte de la corne antérieure (HPC1), de l'épilepsie, des complications et du degré de sévérité du polyhandicap. Dans les formes neurodéveloppementales elle dépend des complications et du degré de sévérité du polyhandicap.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'y a pas de traitement curatif dans l'HPC à ce jour.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être faite si possible aux deux parents, par le médecin référent connaissant la pathologie (le plus souvent neuropédiatre ou neurogénéticien), après le diagnostic positif (identification de l'HPC sur l'IRM cérébrale).

Sont présentées la symptomatologie et sa cause, la malformation de la fosse postérieure.

Une étude génétique doit être proposée, permettant de mieux préciser le pronostic et le conseil.

Dans un second temps, il est nécessaire d'expliquer le risque de complications extra-neurologiques, notamment nutritionnelles, orthopédiques, respiratoires et la nécessité d'un bilan d'extension initial et d'un suivi paraclinique rapproché.

Les informations doivent être données sur la variabilité du pronostic. L'annonce doit également être accompagnée de l'information du patient et sa famille, sur l'absence de traitement curatif dans l'HPC dont la prise en charge repose sur la rééducation, l'accompagnement et le suivi des complications extra-neurologiques.

Un bilan social doit être prévu avec l'aide de l'assistant(e) social(e), incluant l'évaluation de la situation familiale, les informations sur la Maison Départementale de l'Autonomie (MDA) ou anciennement Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et notamment sur les aides financières (Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) ou le cas échéant Allocation Adulte Handicapé (AAH)) et autres prestations compensatrices du handicap : PCH, CMI..., et pour les adultes la mise en place d'une mesure de protection juridique.

3.8 Diagnostic génétique

3.8.1 L'HPC

Les hypoplasies pontocérébelleuses sont des pathologies habituellement génétiques.

On distingue :

- ✓ les **HPC (pour la plupart) neurodégénératives**, classées en 17 types et liées à des variants de gènes de transmission autosomique récessive (sauf l'HPC1F) (tableau 1).
- ✓ les **HPC neurodéveloppementales, non dégénératives**, liées à des variants d'autres gènes (*CASK*, *SPTAN1*, etc..), avec des modes de transmission variables.

3.8.1.1 Les HPC neurodégénératives (génétiques)

À ce jour, les HPC neurodégénératives sont classées en 17 types, dont la transmission est essentiellement autosomique récessive, à l'exception de l'HPC1F (tableau 1). Cette classification historique était initialement fondée sur les caractéristiques cliniques, neuropathologiques et neuroradiologiques des patients. Avec l'identification progressive des gènes responsables, cette classification a été progressivement enrichie et précisée sur des bases moléculaires.

Il convient de rappeler que certaines maladies métaboliques d'origine génétique peuvent également s'accompagner d'une hypoplasie ponto-cérébelleuse à l'imagerie. Dans un contexte clinique évocateur, un bilan métabolique ciblé (CDG, anomalies du cycle de l'urée, anomalies de la β -oxydation des acides gras, dosage des lactates...) doit donc être réalisé.

Tableau 1 : Classification des HPC en 17 types. La majorité des HPCs de cette classification sont des pathologies neurodégénératives mais il faut noter la présence inattendue d'au moins une HPC développementale, non dégénérative (*TBC1D23*) dans cette classification. Par ailleurs, certaines entités classées en « HPC » sont en réalité des *atrophies* cérébro-cérébelleuses progressives sans *hypoplasie* préexistante (exemple de *SEPSECS*).

Sous-type MIM	Gene /Transmission/ fonction	Caractéristiques		Références
HPC 1A 607596	VRK1 / AR	Clinique	Microcéphalie, retard psychomoteur, marche avec aide 2-5 ans, ataxie puis neuropathie motrice et sensitive d'apparition progressive, décès fin de la 1 ^{ère} décennie	Goutières et al 1977 Renbaum et al 2009
	Migration neuronale	Imagerie	Non évaluable dans la publication (étiquetée « hypoplasie pontocérébelleuse »)	
HPC 1B 614678	EXOSC3 / AR	Clinique	Début néonatal ou premiers mois, hypotonie, détresse respiratoire, neuropathie axonale motrice, décès précoce	Rudnik-Schöneborn 2013 Baas 2014 Eggens 2014
HPC 1C 616081	EXOSC8 / AR			
HPC 1D 618065	EXOSC9 / AR	Imagerie	Hypoplasie pontocérébelleuse	Boczonadi 2014
HPC1F	EXOSC1 / AR			Burns 2018 Bizzari 2020
HPC 1E 610826	SLC25A46 / AR	Clinique	Début prénatal, encéphalopathie sévère, neuropathie sensitivo-motrice	Wan 2016 Van Dijk 2017 Braunisch 2018 Yamada 2022 Guillaume 2022
	Fusion et fission mitochondriale	Imagerie	HPC sévère, atrophie sus tentorielle	
HPC 2A 277470	TSEN54 / AR	Clinique	Début néonatal (type 2) ou anténatal (types 4 et 5), troubles de la déglutition, hypertonie, dyskinésie, chorée, microcéphalie, retard de développement psychomoteur sévère	Barth 1993, 1995, 2020 Van Dijk 2009 Budde 2008, Cassandrini 2010 Sanchez-Albisua 2014 Patel 2006 Namavar 2011 (a et b) Bierhals 2013 Albrecht 1993 Breuss 2016
HPC 4 225753	TSEN2 / AR	Imagerie	Image IRM en « Dragon fly », hypoplasie pontique, atrophie corticale, aggravation progressive avec le temps. Plus rarement : hypoplasie striatale, retard de myélinisation	
HPC 2B 612389	TSEN34 / AR	Anatomo-pathologie	Dégénérescence segmentaire du cortex cérébelleux et fragmentation du noyau dentelé, diminution de la foliation des noyaux olivaires, perte des fibres transverses du pont, atrophie cérébrale corticale progressive	
HPC 2C 612390	TSEN15 / AR			
HPC 2F 617026	Épissage ARNt			
HPC 2D 613811	SEPSECS / AR	Clinique	Début variable, néonatal ou différé, trouble du neurodéveloppement sévère à modéré, microcéphalie progressive, spasticité, parfois épilepsie, atrophie optique	Ben-Zeev 2003 Agamy 2010 Van Dijk 2018 Pavlidou 2016 Zhao 2023
	Synthèse de la sélénocystéine	Imagerie	Atrophie progressive cérébelleuse puis cérébrale, pont relativement préservé, retard de myélinisation	
HPC 2E	VPS53 / AR	Clinique	Trouble du neurodéveloppement sévère, microcéphalie progressive, spasticité	Feinstein 2014 Hady-Cohen 2018
		Imagerie	Atrophie cérébello-cérébrale progressive postnatale	
HPC 3 608027	PCLO / AR	Clinique	Hypotonie néonatale, atrophie optique, microcéphalie, retard psychomoteur sévère	Rajab 2003, Ahmed 2015 Chitre 2018
	Régulation de la formation de protéines et vésicules synaptiques	Imagerie	HPC, atrophie corticale sus et sous-tentorielle, corps calleux fin	

HPC 6 611523	<i>RARS2</i> / AR Arginyl ARNt synthétase	Clinique	Début néonatal, Trouble du neurodéveloppement sévère, microcéphalie progressive, apnée, hyperlactémie	Edvardson 2007 Rankin 2010 Li 2015 Luhl 2016 Namavar 2011 a Cassandrini 2013
		Imagerie	Eventuellement normale à la naissance, hypoplasie ou atrophie progressive du pont et du cervelet, atrophie corticale sus et sous-tentorielle	
HPC 7 614969	<i>TOE1</i> / AR Transcription ARN	Clinique	Micropénis, hypotonie, apnées, difficultés alimentaires, apraxie oculo-motrice	Mahbuhul 2000 Anderson 2011 Siriwadana 2013 Lardelli 2017 Chen 2022
		Imagerie	HPC sévère, atrophie de la substance blanche marquée, agénésie du corps calleux, dilatation ventriculaire importante	
HPC 8 614961	<i>CHMP1A</i> / AR Régulation INK4A	Clinique	Début néonatal, troubles visuels, mouvements choréiques	Mochida 2012
		Imagerie	HPC sévère, absence d'aspect creusé des folia du cervelet, atrophie de la substance blanche, corps calleux fin	
HPC 9 615809	<i>AMPD2</i> / AR Régulation de la synthèse GTP	Clinique	Début néonatal ou dans la petite enfance, cécité corticale, retard sévère de développement psychomoteur	Akizu 2013 Marsh 2015 Kortum 2018
		Imagerie	Dragonfly, agénésie du corps calleux, retard de myélinisation, aspect en 8 du mésencéphale en coupe axiale, élargissement de la grande citerne	
HPC 10 615803	<i>CLP1</i> / AR Épissage ARNt	Clinique	Début néonatal, hypertonie, polyneuropathie, retard sévère de développement psychomoteur	Hanada 2013 Karaca 2014 Schaffer 2014 Wafik 2018
		Imagerie	HPC, retard de giration, dysgénésie corticale temporale, corps calleux fin	
HPC 11 617695	<i>TBC1D23</i> / AR Transport intracellulaire	Clinique	Début dans la petite enfance, traits autistiques, non progressive, troubles auditifs, dysphagie, dysarthrie, ataxie, hypotonie, microcéphalie	Ivanova 2017 Marin-Valencia 2017
		Imagerie	Hypoplasie cérébelleuse proportionnée, hypoplasie parfois agénésie du corps calleux	
HPC 12 618266	<i>COASY</i> / AR Synthèse CoA	Clinique	Début prénatal, arthrogrypose, dystonie, spasticité, épilepsie, décès précoce	Van Dijk 2018
		Imagerie	Atrophie sus et sous tentorielle, dilatation ventriculaire, +/- anomalie de signal en diffusion des noyaux gris centraux	
		Anatomo-pathologie	Hypoplasie cérébelleuse sévère, hypoplasie du tronc cérébral et de la moelle, absence de noyau dentelé, +/- accumulation de fer dans les noyaux gris centraux	
HPC 13 618606	<i>VPS51</i> / AR Transport rétrograde des endosomes vers Golgi	Clinique	Début dans l'enfance, Trouble sévère du neurodéveloppement, microcéphalie, épilepsie, cécité corticale, retard de croissance, dysfonction hépatique, œdème des membres inférieurs.	Gershlick 2019
		Imagerie	Hypoatrophie vermienne, du tronc et du pont, corps calleux fin, hypoplasie hippocampique, anomalie de signal de la substance blanche périventriculaire	
HPC 14 619301	<i>PPIL1</i> / AR Epissage ARN	Clinique	Début dans la petite enfance, microcéphalie progressive sévère, retard de développement sévère	Chai 2021
		Imagerie	Retard de giration, agénésie +/- partielle du corps calleux	
HPC 15 619302	<i>CDC40</i> / AR Épissage ARN	Clinique	Microcéphalie, hypertonie, spasticité	Chai 2021
		Imagerie	Agénésie partielle du corps calleux	
HPC 16 619527	<i>MINPP1</i> / AR Régulation synthèse IP(6)	Clinique	Début en prénatal, microcéphalie, micropénis, troubles visuels (cécité corticale, cataracte...)	Ucuncu 2020 Appelhof 2021 Abdel-Ghafar 2026
		Imagerie	HPC, hypersignal T2 et hypoplasie des noyaux gris centraux, des thalami, hydrocéphalie, corps calleux fin, anomalie de signal de la substance blanche	
HPC 17 619909	<i>PRDM13</i> /AR Transcription ARN	Clinique	Début en prénatal, insuffisance respiratoire, décès précoce	Coolen 2022
		Imagerie	HPC sévère	

3.8.1.2 Les HPC neurodéveloppementales génétiques

D'autres entités ne relèvent pas de la classification historique des HPC neurodégénératives et ne sont pas répertoriées dans la classification OMIM comme des HPC. Nous avons néanmoins choisi de les regrouper ici, car l'hypoplasie ponto-cérébelleuse constitue un signe neuroradiologique majeur de leur présentation, bien qu'elles ne présentent pas le caractère neurodégénératif des formes décrites précédemment. Il s'agit principalement d'HPC neurodéveloppementales, sans régression neurologique, généralement d'évolution plus stable et souvent de sévérité clinique moindre.

Ce groupe est très hétérogène et comprend principalement des maladies monogéniques (tableau 2). La plus fréquente est liée au gène **CASK**, responsable du syndrome **MICPCH** (*Microcephaly with Pontine and Cerebellar Hypoplasia*). Les anomalies du gène **SPTAN1** sont beaucoup plus rares. Les variants bialléliques des gènes **RELN** et **VLDLR** sont responsables d'atteintes neurodéveloppementales de sévérité variable, associées à un aspect d'HPC à l'imagerie, caractérisé par une hypoplasie extrême et une absence de foliation du vermis et des anomalies corticales (figure 3).

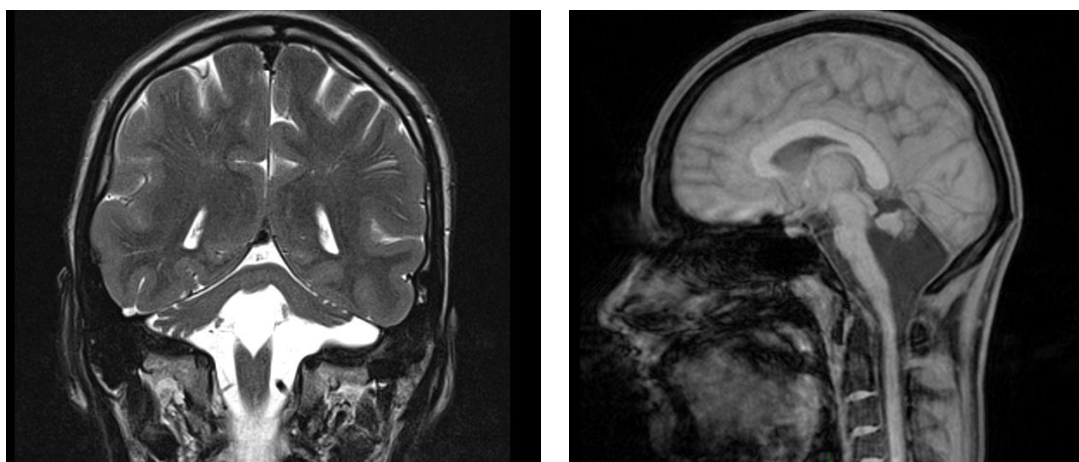


Figure 3 : Patient porteur de variants pathogènes de *VLDLR* à 21 ans.

Enfin, un nombre important de troubles du neurodéveloppement peut comporter, de manière inconstante, une hypoplasie du cervelet et du tronc cérébral parmi d'autres anomalies. Dans ces situations, le diagnostic repose davantage sur le contexte syndromique global ou sur une analyse pangénomique non ciblée que sur la présence de l'HPC elle-même. Certaines de ces pathologies sont listées dans le chapitre "diagnostic différentiel"

Tableau 2 : principales causes d'HPC neurodéveloppementales

Sous-type MIM	Caractéristiques		Références
CASK Dominant lié à l'X	Clinique	En grande majorité des filles pour le phénotype hypoplasie pontocérébelleuse. Plus rarement des garçons avec des formes très sévères. Retard psychomoteur variable, souvent moins sévère que dans les HPCs des 17 types, dystonie, microcéphalie +/- épilepsie Cause la plus fréquente d'HPC chez la fille	Hayashi 2008 Najm 2008 Burglen 2012 Martin 2025 Takanashi 2010
	Imagerie	Hypoplasie harmonieuse du vermis et des hémisphères sans image de dragon-fly, hypoplasie du tronc, avec protubérance petite et haut située mais habituellement bien dessinée	
SPTAN1 Autosomique dominant	Clinique/ imagerie	Encéphalopathie sévère, épilepsie fréquente, imagerie variable (Hypomyélinisation, atrophie cérébello-cérébrale progressive)	Saitsu 2010 Hamdan 2012 Syrbe 2017
VLDLR Autosomique récessif	Clinique/ imagerie	CARMQ1 : Ataxie congénitale non progressive avec TDI de modéré à sévère, atteinte marquée du langage. Imagerie : HPC avec hypoplasie cérébelleuse marquée +/- anomalie de la giration.	Turkmen 2008 Valence 2016 Wilker 2019
RELN Autosomique récessif	Clinique/ imagerie	TDI sévère, épilepsie IRM : lissencéphalie et atteinte de la fosse postérieure avec hypoplasie cérébelleuse +/- du tronc cérébral	Valence 2016 Di Donato 2022

3.8.2 Techniques de diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire a été accéléré ces dernières années, grâce aux avancées technologiques génétiques, notamment le séquençage de nouvelle génération (NGS) et la réalisation de panels multigéniques. L'analyse complémentaire par séquençage d'exome ou de génome en trio en l'absence de diagnostic positif à la suite du panel permet d'augmenter le nombre de diagnostics.

3.8.3 Stratégie du diagnostic génétique

❖ Séquençage NGS d'un panel de gènes d'HPC :

Les causes génétiques des 17 types d'HPC ainsi que les causes développementales les plus fréquentes, CASK, SPTAN1... sont très facilement accessibles à l'aide d'un panel NGS dédié.

Cette approche de première intention d'analyse NGS d'un panel de gènes permet un diagnostic génétique dans près de 60% des cas dans la cohorte du centre de référence (figure 4).

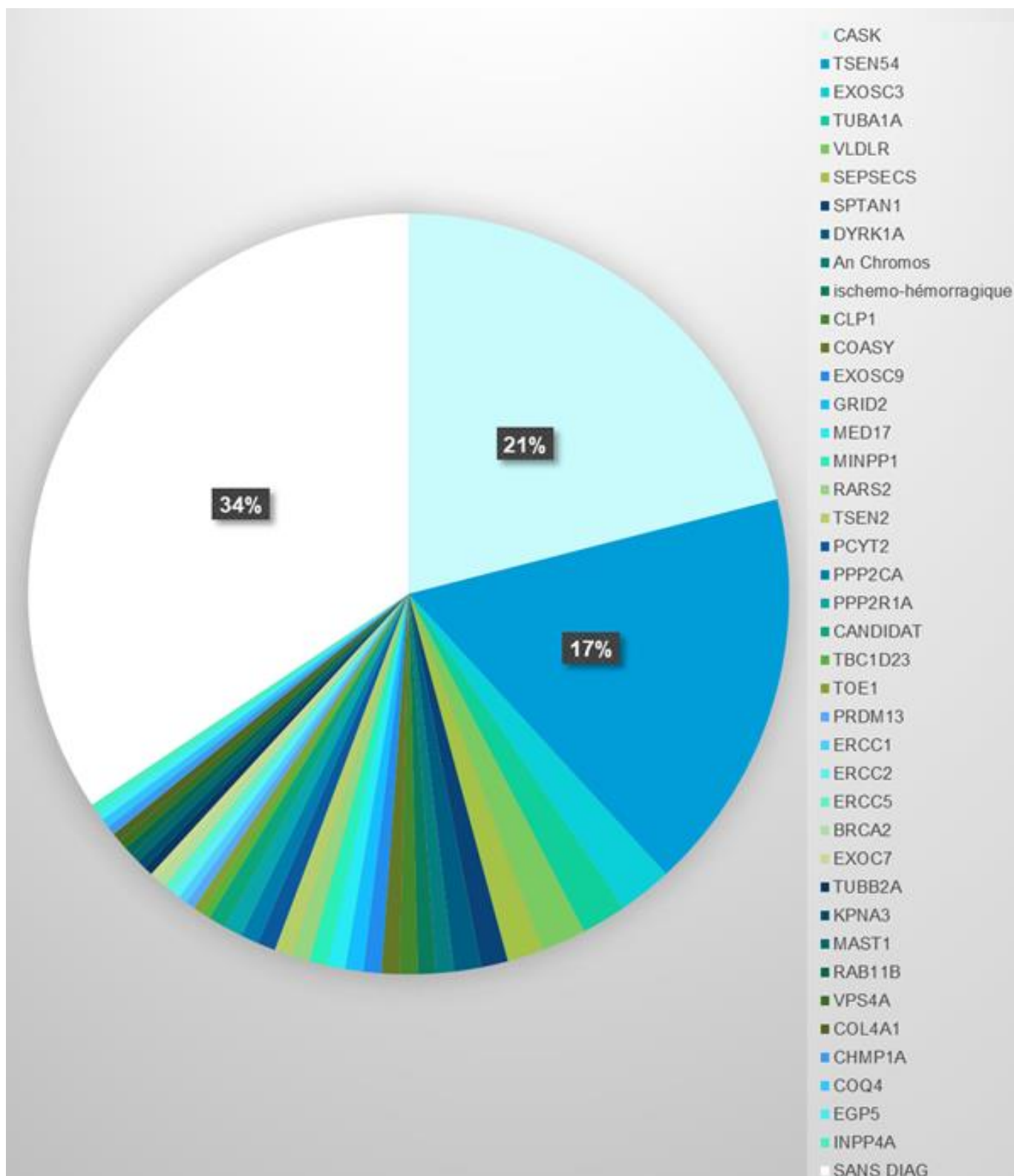


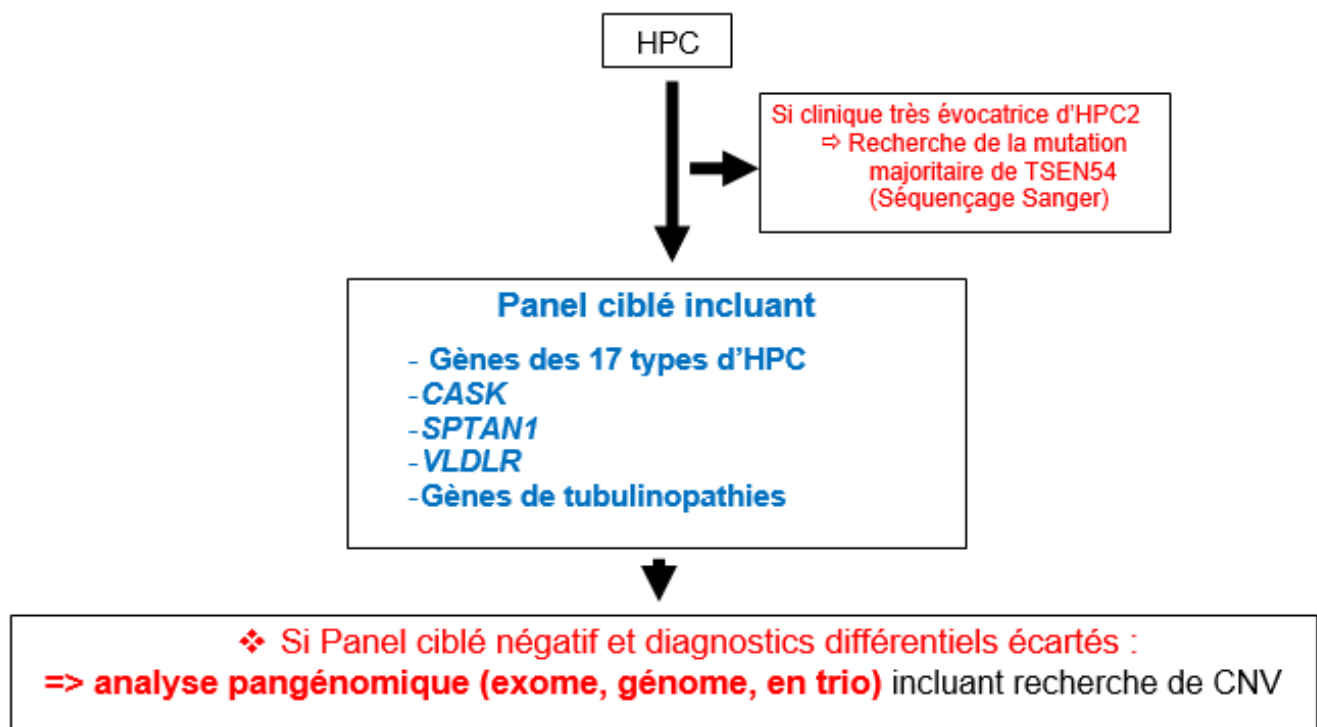
Figure 4 : Répartition des causes génétiques d'après l'expérience du CRMR des malformations et maladies congénitales du cervelet à partir de 260 patients : Les gènes *CASK* et *TSEN54* sont les plus fréquemment impliqués, puis le gène *EXOSC3*. L'analyse du panel ciblé permet près de 60% des diagnostics.

❖ Séquençage NGS d'exome ou de génome

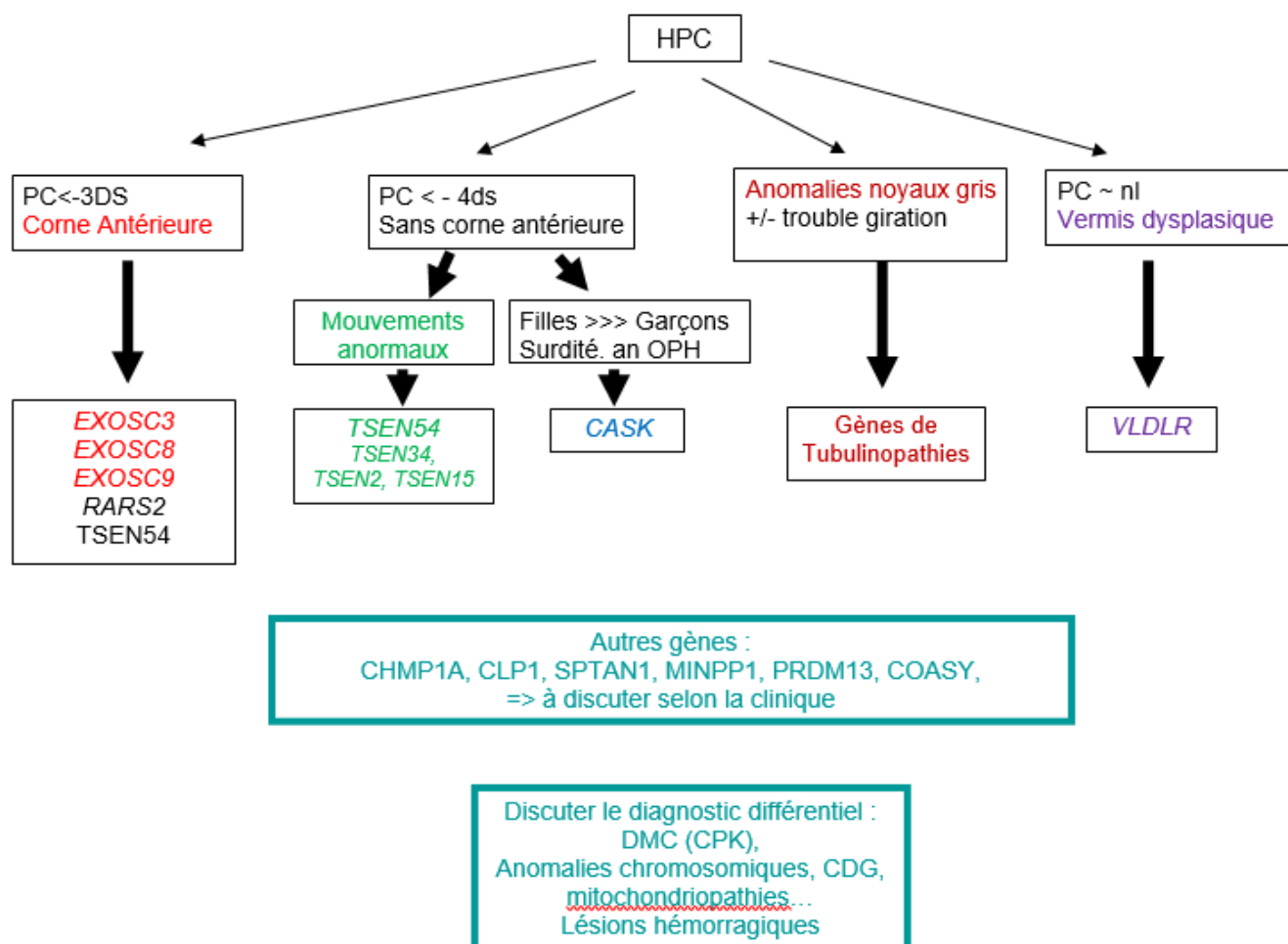
A la suite d'un panel négatif ou d'emblée devant un tableau très atypique, un séquençage d'exome ou de génome sera réalisé. L'analyse en trio, avec le prélèvement génétique des 2 parents permet d'optimiser le rendement de l'analyse.

L'analyse de génome permet également le diagnostic des grands remaniements structuraux et donc la mise en évidence des anomalies chromosomiques pouvant comporter une HPC. Si l'analyse pangénomique n'a pas permis l'analyse de variants structuraux, la recherche d'anomalies chromosomiques (CNV) sera réalisée par ACPA.

❖ L'arbre décisionnel ci-dessous indique la stratégie d'exploration génétique proposée dans le CRMR des Malformations et Maladies congénitales du cervelet devant une HPC



- ❖ L'interprétation des analyses génétiques nécessite une bonne corrélation avec les données cliniques, et d'imagerie cérébrale. L'arbre d'orientation clinique présenté ci-dessous est une aide indispensable à cette interprétation.



3.8.4 Corrélations génotype-phénotype

3.8.4.1 Généralités

Le tableau 1 présente les différentes caractéristiques cliniques des HPC en fonction du génotype.

3.8.4.2 HPC type 2 (TSEN54) versus CASK

Ces 2 HPC sont les plus fréquentes et bien que très différentes sur le plan physiopathologique et de l'évolution, elles peuvent présenter des similitudes dans les premiers mois de vie.

Il existe un certain nombre de différences qui permettent d'orienter le diagnostic étiologique et de les distinguer.

Les patientes filles présentant une HPC en lien avec le gène CASK, ont généralement une évolution moins sévère que les patients avec une HPC de type 2. La présence d'un trouble neurosensoriel (rétinopathie,

atrophie optique, glaucome, mégalocornée, surdité), de particularités morphologiques faciales (visage rond, arcades sourcilières bien dessinées, racine du nez large), peut aussi orienter davantage vers *CASK*. Sur le plan neuroradiologique, une atteinte harmonieuse du vermis et des hémisphères est en faveur d'une HPC *CASK*, alors que dans l'HPC2, le vermis est relativement épargné, donnant l'image de libellule (« dragon-fly ») sur les coupes coronales d'IRM (figure 5). A l'inverse chez le garçon, la présence d'une atteinte très sévère d'emblée avec épilepsie, atrophie optique et HPC majeure à l'imagerie plaide en faveur de l'implication de *CASK*.

Dans les cas douteux il est simple d'effectuer une recherche de la mutation majoritaire de *TSEN54*, ou l'analyse du panel de gènes des HPC.

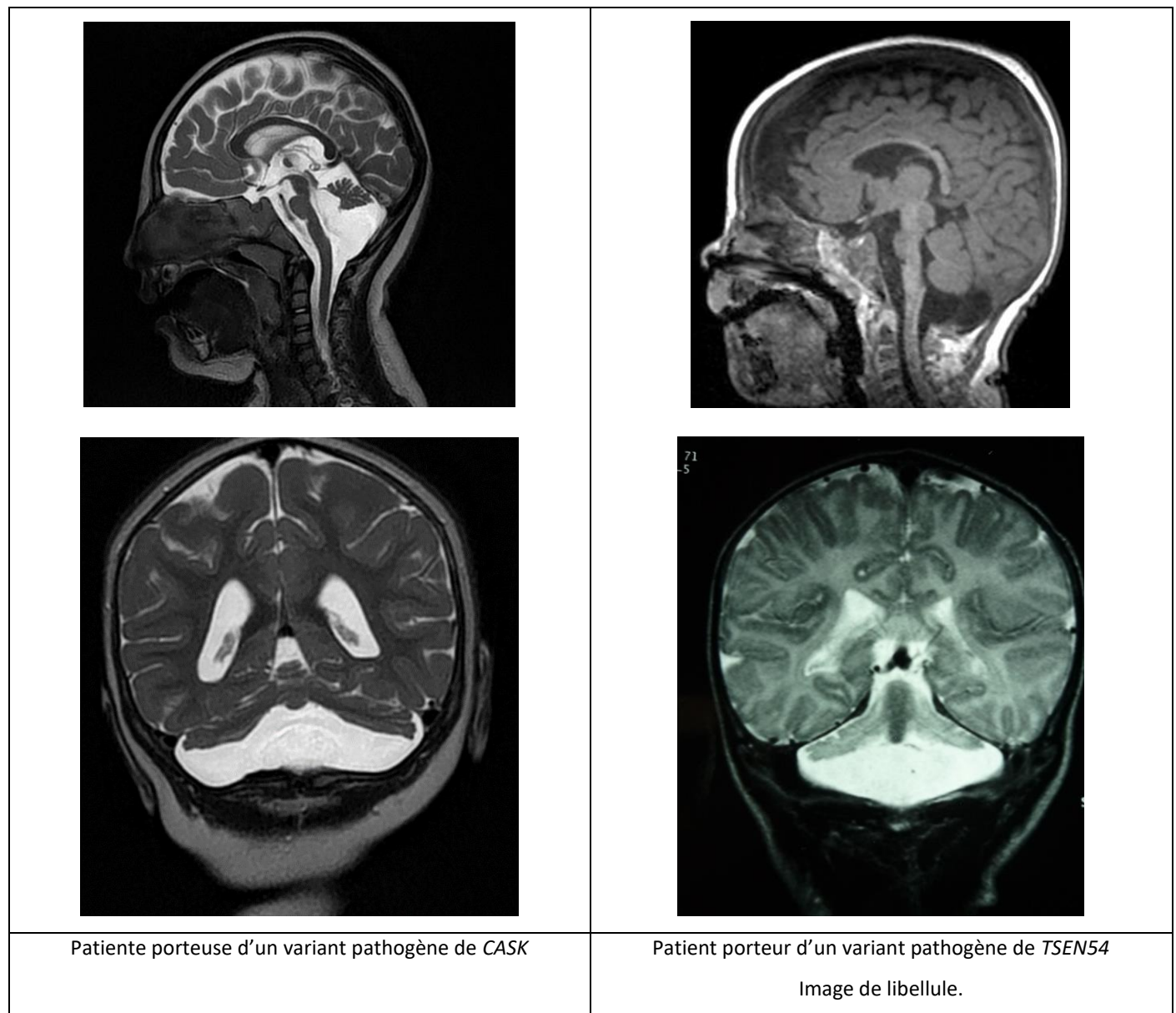


Figure 5 : aspects neuroradiologiques des HPC liées à *CASK* et des HPC2

3.8.4.3 Spectre clinique au sein d'une même cause génétique

Comme pour de nombreuses pathologies génétiques, un certain nombre de gènes peut être à l'origine d'un spectre clinique large, allant ici de l'hypoplasie ponto-cérébelleuse à d'autres formes de pathologie précoce du cervelet. Cette variabilité clinique est le plus souvent liée à la nature de la mutation plus ou moins sévère. Cette situation de spectre clinique variable est retrouvée notamment pour les gènes *EXOSC3*, *TSEN54*, *CASK* ou *SEPSECS*.

Selon la nature de la mutation *EXOSC3*, il peut s'agir d'une hypoplasie pontocérébelleuse de type 1 dans laquelle l'anomalie du cervelet est détectée très précocement dès la naissance ou dans les premiers mois de vie, avec des caractéristiques morphologiques d'HPC à l'IRM, et cliniquement une grande hypotonie en lien avec l'anomalie cérébelleuse mais aussi avec une atteinte associée de la corne antérieure de la moelle responsable d'un déficit moteur et de troubles respiratoires. Il s'agit d'une forme très sévère avec un pronostic très réservé dès la 1^{ère} année de vie.

En revanche, d'autres enfants, en particulier ceux qui portent la mutation majoritaire *p.Asp132A/a* à l'état homozygote, présentent une pathologie qui n'est pas une hypoplasie pontocérébelleuse : cliniquement l'hypotonie prédomine dans les premiers mois, avec ultérieurement un syndrome cérébelleux, l'IRM montre plutôt un aspect d'atrophie du cervelet qui peut être absent dans les premières années. Ultérieurement et à un âge très variable, des signes en rapport avec une atteinte de la corne antérieure peuvent apparaître, déficit musculaire, difficultés respiratoires demandant une prise en charge spécifique.

Des tableaux cliniques variables sont également décrits avec le gène *TSEN54*. La majorité des patients présentent une hypoplasie ponto-cérébelleuse et quelques patients ont un trouble du neurodéveloppement moins sévère, avec ataxie cérébelleuse.

C'est le cas également avec le gène *SEPSECS* responsable de l'HPC2D et pour lequel quelques patients ont été rapportés avec une atteinte moins sévère sans polyhandicap, une ataxie cérébelleuse avec à l'imagerie pas d'HPC mais une atrophie cérébelleuse inconstante.

Enfin la variabilité clinique associée au gène *CASK* est liée à la fois à la nature des variants pathogènes et au fait qu'il s'agit d'une pathologie liée au chromosome X. Pour un même variant, les garçons ont une atteinte plus sévère que les filles. Le spectre clinique s'étend de l'hypoplasie pontocérébelleuse (variants tronquants), à d'autres troubles du neurodéveloppement, déficience intellectuelle isolée, ataxie congénitale avec atteinte cognitive variable (pour les variants faux-sens) sortant du cadre de ce PNDS.

Pour ces patients présentant des formes plus modérées, le PNDS générique hypoplasies ponto-cérébelleuses n'est pas totalement adapté, certains relèvent davantage du PNDS générique « Ataxies congénitales », voire de PNDS spécifiques à venir.

3.9 Conseil génétique

A la suite du diagnostic d'hypoplasie ponto-cérébelleuse chez un patient, il est recommandé d'adresser le couple de parents à une consultation de conseil génétique (généticien clinicien ou conseiller en génétique). Le conseil génétique est affiné secondairement si un diagnostic moléculaire est établi. Dans ce cas, les informations complémentaires concerneront :

- La confirmation du mode de transmission : Pour les HPC autosomiques récessives, le risque de récurrence est de 25% à chaque nouvelle grossesse du couple. Pour les HPC dominantes liées à une mutation de novo, le risque est faible, il est celui de la mosaïque germinale.
- Les possibilités de prise en charge d'une future grossesse du couple

Lors d'une nouvelle grossesse, en l'absence de diagnostic moléculaire, une surveillance morphologique rapprochée (échographies anténatales, IRM cérébrale fœtale) sera proposée, en connaissant les limites dans certaines étiologies d'HPC progressives.

Si au contraire un diagnostic moléculaire a permis l'identification d'un variant génétique responsable de l'HPC, l'élaboration d'un diagnostic prénatal est possible via une analyse génétique chez le fœtus en début de grossesse, à partir d'une biopsie de trophoblaste (diagnostic anténatal moléculaire) ou d'une ponction de liquide amniotique. Le DPNI est possible dans certaines situations (HPC autosomiques récessives avec un variant paternel différent du variant maternel, HPC dominante avec variant de novo) Des limitations techniques à sa faisabilité existent et le laboratoire qui le réalise doit être consulté dans chaque situation. D'autres approches peuvent être envisagées devant un nouveau projet parental : diagnostic préimplantatoire, don de sperme (de gamètes), adoption.

3.10 Diagnostics différentiels

Nous avons regroupé dans cette catégorie les affections pour lesquelles l'hypoplasie ponto-cérébelleuse n'est pas une caractéristique constante, mais peut être observée de façon variable au sein d'un phénotype plus large. Cette liste, non exhaustive, est fondée à la fois sur les données de la littérature et sur l'expérience de notre centre de référence. Dans ces situations, l'HPC constitue un signe neuroradiologique parmi d'autres et n'est généralement pas l'élément central orientant le diagnostic.

Un certain nombre de pathologies génétiques peuvent ainsi être associées à une hypoplasie du tronc cérébral, du cervelet ou à un aspect d'hypoplasie ponto-cérébelleuse, dans le cadre d'atteintes syndromiques plus complexes. Le diagnostic repose alors davantage sur l'ensemble des manifestations cliniques, neuroradiologiques et génétiques que sur la seule présence de l'HPC.

- ✓ Les tubulinopathies.
- ✓ Syndromes génétiques comportant une hypoplasie du pont et du cervelet qui n'est pas un signe cardinal de ces syndromes mais est observée parfois avec une fréquence non négligeable (gènes *DYRK1A*, *PPP2CA*, syndrome « COFS », ...).
- ✓ Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) (MEB : muscle-eye-brain).

- ✓ Les lissencéphalies avec hypoplasie pontocérébelleuse.
- ✓ Les malformations prédominant sur le tronc cérébral (cap dysplasia, syndrome de Irahara).
- ✓ Les anomalies chromosomiques avec atteinte fréquente de la fosse postérieure (Trisomie 18, délétion du chromosome 5, délétion 19p13.12...).
- ✓ Des pathologies métaboliques des acides aminés ou organiques, mitochondriopathies.

Des **accidents ischémo-hémorragiques anténataux** peuvent poser la question du diagnostic différentiel avec une HPC génétique. Des séquences particulières de l'IRM cérébrale seront utiles pour rechercher la persistance d'hemosidérine témoignant d'une hémorragie antérieure (séquences T2*, SWI). La grande prématurité est également une autre cause acquise d'hypoplasie du pont et du cervelet.

4 Prise en charge thérapeutique (PEC)

4.1 Objectifs

Le phénotype clinique des patients avec HPC est variable mais les patients présentent un trouble du neuro-développement sévère pouvant aller jusqu'à un état de polyhandicap.

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique. La prise en charge et les traitements sont symptomatiques.

Les objectifs de la prise en charge et des thérapeutiques sont :

- ✓ D'accompagner de façon précoce les troubles du neuro-développement,
- ✓ De prévenir et/ou dépister les potentielles complications médicales qui peuvent en découler afin d'en minimiser les conséquences cliniques.

Il est important que cet accompagnement se fasse en cohérence avec le vécu familial et qu'il s'intègre dans une dynamique systémique autour de l'enfant, notamment par un soutien aux aidants.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence, le plus souvent le neuropédiatre, le neurologue, le neurogénétiicien ou le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des symptômes. Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont possiblement les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et le bilan initial de la maladie (selon l'âge et les atteintes d'organe présentées par le patient), mais également de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Les professionnels sont médicaux, paramédicaux, psychologues et travailleurs sociaux, exerçant en ville, au sein des établissements sanitaires (hôpital, SMR, ...), médico-sociaux (CAMSP, EEAP, IME, IEM, SESSAD, ...) et de l'éducation nationale.

Les associations de patients ont toute leur place pour accompagner un patient et sa famille dans sa prise en charge.

4.3 PEC thérapeutique dans le secteur sanitaire

4.3.1 Organisation des soins

Une prise en charge précoce et pluridisciplinaire est préconisée. Il n'y a pas d'étude prouvant formellement l'efficacité d'une telle prise en charge mais l'expérience en montre les bénéfices.

En effet, du fait du trouble du neuro-développement sévère qu'ils présentent, ces enfants nécessitent différentes consultations de surspécialités. S'ils sont souvent adressés en bas âge en consultation de neuro-pédiatrie pour un retard de développement global avec hypotonie axiale et/ou hypertonie périphérique, les complications en lien avec cet état vont avoir des répercussions diverses : respiratoires, digestives, orthopédiques..., au cours de l'évolution.

En fonction des possibilités de chaque centre hospitalier il est préconisé de privilégier les PEC en HDJ ou HC afin de limiter les venues hospitalières de patients fragiles et de favoriser les consultations pluridisciplinaires pour une PEC holistique du patient.

Cette organisation permet également de rédiger un projet de soin du patient avec une synthèse médicale commune à destination du médecin traitant ou du médecin du secteur médico-éducatif, décrivant l'état actuel du patient, les thérapeutiques médicamenteuses mises en place et leur surveillance ainsi que les points de vigilance à avoir afin d'éviter d'autres complications médicales.

Il est important de s'assurer que l'information des familles sur les différentes prestations et démarches administratives en lien avec la compensation de la situation de handicap (à réaliser auprès de la MDPH) a bien été faite.

4.3.2 PEC neurologique

L'évaluation neurologique initiale permettra d'apprécier l'importance de l'atteinte motrice, des troubles du tonus axial et périphérique, de rechercher l'existence de mouvements anormaux, de crises d'épilepsie, d'une neuropathie périphérique, d'un trouble visuel et de troubles de la déglutition. Puis le suivi consiste en une surveillance du développement psychomoteur et un dépistage des complications neurologiques en lien avec la maladie ou le handicap.

- La recherche d'un syndrome pyramidal est systématique dans l'examen clinique de ces enfants et peut toucher les 4 membres et le tronc. Elle peut être cotée par l'échelle d'Ashworth modifiée ou par l'échelle de Tardieu. Des traitements médicamenteux luttant contre la spasticité pourront être prescrits mais leur efficacité est inconstante, ainsi que de la rééducation. L'hypotonie et l'altération du contrôle moteur engendrent des troubles de la posture et nécessiteront un suivi en MPR en complément du suivi neuropédiatrique.
- Le médecin recherchera lors des consultations et à l'interrogatoire de la famille la présence de mouvements anormaux. Ils sont de plusieurs types : dystonie, choréo-athétose, dyskinésies, myoclonies. Il faudra en premier lieu s'assurer de leur origine non épileptique par la réalisation d'un EEG, puis évaluer leur fréquence, intensité et répercussion en termes de gêne, d'inconfort, de douleur. Des traitements pourront être proposés en fonction des facteurs cités ci-dessus et suivis lors

des consultations. Il n'y a pas d'étude évaluant les traitements des mouvements anormaux dans les HPC. Des articles rapportent l'efficacité pour de rares patients de traitements tel que la Dopamine, la Tetrabenazine, les Benzodiazépines.

- Des crises d'épilepsie peuvent survenir précocement ou au cours de l'évolution. Un électroencéphalogramme sera demandé au moindre doute et renouvelé en fonction de l'évolution. Des traitements anti-épileptiques pourront être prescrits, en fonction du type de crises, sans spécificité particulière liée à la maladie.
- Un ENMG pourra être réalisé si des signes d'atteintes neuromusculaires (corne antérieure, neuropathie) existent.
- L'imagerie cérébrale (IRM) est systématique chez l'enfant pour le diagnostic et un contrôle pourra être discuté en fonction de l'évolution clinique ou de l'apparition de nouveaux signes neurologiques, mais sa surveillance, imposant souvent une AG, n'est pas indispensable à la prise en charge de ces patients.
- La PEC neurologique débute chez l'enfant et se poursuit chez l'adulte.

4.3.3 PEC MPR et orthopédique

Les déformations orthopédiques en lien avec l'état neurologique sont fréquentes et nécessitent des consultations régulières de MPR et d'orthopédie afin de surveiller l'état orthopédique et prévenir ces déformations qui vont pouvoir être sources de douleur, d'inconfort, de perte de fonction et de conséquences viscérales. L'évaluation MPR permettra de poser l'indication des besoins rééducatifs, des appareillages et des aides techniques.

Des radiographies seront prescrites pour vérifier l'état des hanches et/ou du rachis jusqu'à la fin de la puberté, de façon annuelle ou bi-annuelle, en raison du potentiel évolutif des complications orthopédiques de ces sites en lien avec le pic de croissance pubertaire.

Chez l'enfant la prise en charge doit être la plus précoce possible. Les objectifs sont de canaliser la croissance, de permettre des installations assise et couchée non douloureuses, et d'éduquer également les aidants. Chez l'adulte, les objectifs visent à améliorer le confort dans les installations, à faciliter les transferts, ainsi que les soins de nursing et d'hygiène, à optimiser les conditions relationnelles, à minimiser les impacts respiratoires, digestifs et cutanés.

- La scoliose sévère retentit sur le confort, la capacité respiratoire et les fonctions digestives. La prise en charge rééducative vise à conserver la souplesse rachidienne, thoracique, à entretenir la capacité respiratoire, à apporter du confort. La mise en place d'un corset, souvent de type garchois, freine l'évolution de la scoliose. Si cette prise en charge est insuffisante, le médecin MPR peut solliciter un avis orthopédique pour une PEC chirurgicale de la scoliose (tige de croissance ou arthrodèse vertébrale).

Les indications d'interventions chirurgicales doivent être posées en équipe pluridisciplinaire. L'état clinique du patient doit être le meilleur possible. La correction d'une éventuelle dénutrition est

essentielle. Il est parfois nécessaire de traiter en amont une ostéoporose. De même la gestion post-opératoire nécessite des équipes entraînées.

- Le risque d'excentration de hanche augmente avec la croissance. Le risque d'évolution vers la luxation doit être évalué et contrôlé annuellement cliniquement et par des radiographies. La prise en charge MPR consiste à adapter la rééducation et à adapter les installations assise et couchée afin d'éviter la position luxante. Des prises en charge chirurgicales orthopédiques spécifiques peuvent parfois être nécessaires.
- Des traitements de la spasticité peuvent être discutés par le médecin MPR (et/ou le neuropédiatre) avec notamment les traitements anti spastiques (Baclofène par voie orale ou intrathécale) les injections de toxines botuliques et/ou un avis neurochirurgical pour chirurgie spécifique de la spasticité.
- La mobilité réduite, sans marche autonome ou aidée, augmente le risque d'ostéopénie et d'ostéoporose, d'autant plus s'il s'y associe un état de dénutrition ou une malnutrition. La prévention de la fragilité osseuse et des fractures est donc indispensable dès le plus jeune âge et tout au long de la vie. La prévention repose sur la rééducation avec activité motrice en kinésithérapie, la verticalisation quand elle est possible, un apport protidique et calcique suffisant pour l'âge et une supplémentation en vitamine D selon les recommandations pour personne, enfant ou adulte avec facteurs de risque. Les signes cliniques en rapport avec une carence vitamino-calcique, hormis les fractures spontanées, sont peu spécifiques, fatigues, douleur osseuse, trouble du sommeil. La surveillance du bilan phospho-calcique en cas de signes d'appel ou de façon systématique peut aider à guider la prévention. Une consultation spécialisée pourra être réalisée notamment suite à un épisode de fracture, avec bilan spécifique (ostéodensitométrie) et discussion de traitement par perfusions de biphosphonates.

4.3.4 PEC digestive

Un dépistage et une prise en charge des troubles digestifs, sont recommandés tout au long de la vie de la personne avec HPC. Ces troubles peuvent être pris en charge par le médecin traitant, par le médecin qui coordonne les soins ou en consultation de gastro-pédiatrie en cas d'échec des traitements de base. Un suivi spécifique est nécessaire chez le patient porteur d'une gastrostomie, au moins une fois par an.

- Le dépistage et la prise en charge des **troubles de la déglutition** sont primordiaux dès l'enfance et passent souvent par une évaluation pluri disciplinaire (orthophoniste, ORL, gastropédiatre, pneumopédiatre...). En effet ces troubles vont entrainer des fausses-routes alimentaires ou salivaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital et générer des complications diverses avec risque de dénutrition, d'infections respiratoires... Ils sont souvent associés à un reflux gastro-oesophagien, peu ou pas symptomatique. On dépiste ces troubles tout d'abord par un bon interrogatoire de la famille ou des aidants ; la réalisation de bilans complémentaires peut s'avérer utile : naso-fibroscopie, radio-

cinéma de la déglutition... La prévention repose en fonction des patients sur la rééducation en orthophonie, une adaptation de la texture de l'alimentation et de l'hydratation, une bonne installation du patient lors du repas. Lorsque ces fausses-routes sont quotidiennes il peut y avoir une décision d'arrêt de l'alimentation orale et indication d'une alimentation entérale. Une réévaluation régulière chez l'adulte est nécessaire car les difficultés peuvent persister et/ou augmenter. La diminution de sécrétion salivaire par un anticholinergique peut être utile pour diminuer l'encombrement salivaire (cf paragraphe incontinence salivaire).

- Le **RGO** est d'autant plus fréquent que la personne est hypotonique. Il majore les fausses routes et peut générer des infections ORL et respiratoires, des douleurs lors des repas ou lors du décubitus et une dénutrition. Le dépistage passe également par un interrogatoire de l'entourage. Au vu de la fréquence élevée et des conséquences possibles, un traitement d'épreuve par IPP peut être tenté en première intention. On réservera la réalisation de bilans complémentaires en cas d'échec, pour les situations plus complexes et avant une gastrostomie : TOGD, Ph métrie, endoscopie digestives...Un RGO sera recherché avant mise en place d'une gastrostomie afin de déterminer si un montage anti-reflux est nécessaire ou non.
- La fréquence de la **dénutrition** est élevée chez les personnes polyhandicapées. La surveillance de l'état nutritionnel est systématique et doit être réévaluée en cas d'amaigrissement ou de prise de poids excessive, mais doit tenir compte de l'état d'équilibre propre à chaque personne et s'intégrer dans le projet de soins. La dénutrition est le résultat de difficultés d'alimentation, de troubles de déglutition, d'un mauvais état bucco-dentaire, d'un RGO...L'évaluation de l'état nutritionnel repose surtout sur la mesure régulière du poids, du pli cutané tricipital et le calcul de l'IMC. Les conséquences sont une fatigabilité, une fragilité cutanée, une baisse des défenses immunitaires et une prédisposition aux infections. La prise en charge peut débuter par un enrichissement de l'alimentation guidé par une PEC diététique, la prise de compléments alimentaires puis une alimentation entérale de complément ou exclusive.
- La **constipation** est également une complication digestive fréquente chez les personnes avec HPC d'autant plus que leur mobilité est réduite. Les facteurs de risque sont le manque de mobilisation et de verticalisation, l'importance de l'hypotonie axiale, l'hydratation insuffisante, certaines déformations orthopédiques comme la scoliose, et l'iatrogénie de certains médicaments. Elle est source d'inconfort au quotidien et peut se compliquer au maximum d'un syndrome occlusif. La prévention passe par une alimentation riche en fibres, une hydratation suffisante, une mobilisation et verticalisation régulière si possible et la prescription de traitements laxatifs quotidien, ponctuée si besoin de lavement et/ou gouttes à gouttes rectaux.

- **L'incontinence salivaire** est favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire, un RGO et les troubles de la déglutition. Une origine iatrogène est à éliminer en premier lieu. Des traitements peuvent être mis en place afin de l'éviter ou de la limiter. Les patchs de scopolamine, placés derrière l'oreille visent à réduire la production salivaire durant 3 jours. Ils ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires : somnolence, épaississement des sécrétions bronchiques, constipation, rétention urinaire (pour les principaux). Les injections de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires, de façon bilatérale, se font sous contrôle échographique. Leur durée d'action est de 3 à 6 mois et il faudra les renouveler si besoin. Depuis 2025 un anticholinergique, le bromure de glycopyrronium (Sialanar®) solution buvable est disponible, avec une bonne efficacité et bonne tolérance en respectant une titration lente [Fayoux et al., 2024]. Une vigilance s'impose concernant le transit (constipation) et le risque de rétention urinaire en cas de trop forte dose.

4.3.5 PEC pneumologique

Du fait de l'hypotonie axiale, ces enfants présentent une hypotonie des muscles respiratoires avec des difficultés à expectorer lorsqu'ils sont encombrés et une mauvaise ventilation des bases des poumons. Ceci associé aux troubles de la déglutition, à une éventuelle scoliose, un RGO, etc ... les prédisposent aux surinfections pulmonaires lors de tout épisode ORL viral banal. La morbidité respiratoire est proportionnelle au degré de l'atteinte neuro-motrice et constitue la première cause de décès chez les patients polyhandicapés.

Dans ce contexte, une évaluation pneumologique doit être demandée. Des moyens de prévention existent et seront proposés en fonction de cette évaluation par les spécialistes : alpha 300, cough assist, protocole d'antibiothérapie, protocole ventoline, kinésithérapie respiratoire.

A côté de cette PEC pneumologique spécifique, on veillera dans le cadre d'une PEC globale du patient mais également à visée préventive respiratoire : à une bonne installation du patient afin d'éviter les fausses-routes, avec une vigilance particulière lors des repas, à une surveillance et PEC de la scoliose qui peut aggraver le syndrome restrictif pulmonaire, à éviter l'usage de certains médicaments qui vont majorer la production de sécrétions ORL et à s'assurer d'une bonne couverture vaccinale (grippe...).

En cas de décompensation respiratoire aigüe, le patient sera hospitalisé et une PEC adaptée à son état de santé global et si possible établie au préalable dans le cadre de son projet de soin sera mise en place.

Il est préconisé un suivi minimum annuel tout au long de la vie, dès qu'une symptomatologie pulmonaire se manifeste.

4.3.6 PEC lors des anesthésies

Il n'y aurait pas de sur-risque anesthésique dans les HPC. Les précautions à prendre sont celles en rapport avec le polyhandicap. Un seul article propose un protocole adapté chez les patients avec HPC 1E en lien avec le gène *SLC25A46* en raison de sa fonction mitochondriale [Nguyen et al. 2023].

4.3.7 PEC dentaire

Le suivi bucco-dentaire consiste en une consultation annuelle de dépistage, suivie de soins dentaires si besoin (détartrage, soins de caries...). Les complications dentaires sont d'autant plus fréquentes que le handicap de la personne est important et à l'origine de douleurs très importantes parfois révélées par des modifications du comportement. Ce suivi reste souhaitable tous les ans chez l'adulte.

4.3.8 PEC sensorielle

Les aspects cliniques, le dépistage et la prise en charge des troubles neurosensoriels ont été précisément décrits dans le PNDS générique polyhandicap auquel il faut se référer afin d'éviter les sur-handicaps résultant des troubles visuels et auditifs.

4.3.9 Autres

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

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

4.4 PEC dans le secteur médico-social

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

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

- La kinésithérapie motrice cherchera à aider au renforcement musculaire des muscles de l'axe et à la détente des muscles périphériques afin de lutter contre la spasticité. En fonction, un travail sera proposé pour améliorer le schéma de marche et conduire si possible vers une marche avec aide ou autonome. Le travail des niveaux d'évolution motrice et la prévention d'éventuelles déformations orthopédiques sont les axes prioritaires de la prise en charge. Dans les cas les plus sévères, la verticalisation avec d'éventuelles aides techniques sera préconisée
- La psychomotricité accompagnera l'enfant dans ses expériences sensorimotrices. La coordination globale, le travail de l'équilibre, une stimulation répétitive d'expériences sensori-motrices adaptées sont des axes de prise en charge appréhendés dans les séances en lien avec les autres rééducateurs intervenant auprès de l'enfant.
- L'intervention en ergothérapie agit afin de relever les défis du quotidien et pour optimiser la fonction et la communication en proposant des aides-techniques pour le confort de l'enfant/adulte et de son entourage, pour soutenir les activités de la vie quotidienne et en adaptant l'environnement.
- L'orthophonie prend en charge les troubles oro myo faciaux et du langage et de la communication en proposant des conseils aux familles pour les repas ainsi que des stimulations de la zone orale.
- En lien avec l'ergothérapeute, l'éducateur et les autres professionnels, une CAA (communication Alternative et Améliorée) sera proposée à l'enfant et à sa famille en tenant comptes de ses capacités et de ses besoins.
- La prise en charge éducative soutient l'enfant et sa famille dans leur quotidien dans les différents lieux de vie de l'enfant.
- Le psychologue accompagne l'enfant et ses parents dans le parcours de vie.

4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être proposé aux familles. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et/ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence (projet de recherche, ETP...). Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par le soutien, les informations, les aides qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles (forum de discussion, organisation de journée ou week-end de rencontre), peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence. Il existe une association nationale pour les patients présentant une HPC par mutation du gène CASK : « Association Enfant CASK France» (site internet : <https://www.aecf-france.fr> ; adresse mail : associationenfantscaskfrance@gmail.com), et une association destinée aux syndromes cérébelleux au sens large, l'association CSC « Connaître les Syndromes Cérébelleux », avec son antenne pédiatrique « les enfants CSC », adresse mail : contact@csc.asso.fr.

4.6 Prise en charge d'une grossesse chez une femme enceinte dont le fœtus est à risque d'HPC en raison d'un antécédent familial

Lors d'une nouvelle grossesse, en l'absence de diagnostic moléculaire, une surveillance morphologique rapprochée (échographies anténatales, IRM cérébrale fœtale) sera proposée, en en connaissant les limites dans de nombreuses étiologies d'HPC. En plus d'échographies de référence, une IRM cérébrale fœtale est proposée, si les échographies sont normales, à 32SA. L'IRM cérébrale fœtale peut être réalisée un peu plus précocement en cas de signe d'appel échographique (après 26 SA).

Si au contraire un diagnostic moléculaire a permis l'identification d'un variant génétique responsable de l'HPC, l'élaboration d'un diagnostic prénatal est possible soit via une analyse génétique chez le fœtus en début de grossesse, à partir d'une biopsie de trophoblaste (diagnostic anténatal moléculaire) ou d'une ponction de liquide amniotique soit via un DPNI. Celui-ci est possible dans certaines situations ; HPC autosomiques récessives avec un variant paternel différent du variant maternel, HPC dominante avec variant de novo. Des limitations techniques à sa faisabilité existent et le laboratoire qui le réalise doit être consulté dans chaque situation.

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

5 Suivi

5.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique aux HPC. La prise en charge et les traitements sont symptomatiques.

Les objectifs du suivi sont donc :

- de prévenir, dépister et traiter les complications, dont celles liées aux traitements ;
- d'adapter la prise en charge et les traitements à l'évolution ;
- d'évaluer le retentissement psychologique, familial et social de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives ;
- d'évaluer l'évolution du handicap et adapter les besoins en rééducation et en appareillage ;
- d'accompagner l'enfant et sa famille en optimisant le bien-être sous toutes ses composantes, y compris dans le cadre d'une démarche palliative.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme pour la prise en charge globale, le suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence prenant en charge les maladies et malformations congénitales du cervelet, le plus souvent le neuropédiatre, le neurologue, le neurogénétiicien ou le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des symptômes.

Le suivi est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les différents médecins spécialistes en fonction des atteintes ou des comorbidités présentes.

Le suivi implique aussi des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative, notamment des structures médico-sociales.

Le suivi fait intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines, le plus souvent hospitaliers : pédiatre, neuropédiatre, neurologue, généticien, gastro-entérologue, pneumologue, chirurgien orthopédiste, médecin MPR, réanimateur, neurophysiologiste, spécialiste du sommeil, ophtalmologiste, ORL, endocrinologue, pédopsychiatre, psychiatre.
- D'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, éducateur, psychologue, infirmier, orthoprothésistes, dentiste et orthodontiste, orthoptiste, assistant social, aide médico-psychologique, enseignant en activités physiques adaptées.

Ces professionnels exercent en ville, dans le secteur médico-social (CAMSP, SESSAD, IME, EEAP, IEM, IMP, MAS, FAM) ou le secteur sanitaire.

Les établissements sanitaires et médico-sociaux sont concernés à tous niveaux du parcours, et les liens entre secteur sanitaire, de la ville et médico-social doivent rester très forts pour apporter au patient les soins et l'accompagnement qui lui conviennent.

5.3 Modalités d'accès aux soins (consultations longues, télémédecine, hospitalisations)

Le parcours de santé des patients porteurs d'une HPC, du fait de leur handicap sévère (souvent polyhandicap), est marqué par de nombreuses interactions entre les soins à domicile, l'accompagnement en structures médico-sociales et les consultations ou hospitalisations dans des hôpitaux de courts séjours et de SSR.

Ces patients expriment rarement leur volonté de soins. Le rôle de l'entourage, familial ou professionnel, est de les aider à y parvenir au mieux en fonction de leurs capacités de compréhension et d'expression. Les représentants légaux (parents d'un enfant mineur) ou tuteurs ou proches pour un adulte doivent être entendus et participer aux consultations. Les accompagnants professionnels ont également souvent un rôle à jouer, s'ils connaissent la personne au quotidien, et peuvent aider le personnel hospitalier et les médecins à comprendre les demandes du patient.

Le temps dédié lors des consultations doit être suffisamment long pour permettre aux accompagnants d'apporter leurs observations, de poser leurs questions, d'exprimer leurs inquiétudes et pour permettre également un examen clinique complet et correct en tenant compte du temps nécessaire au déshabillage et à la réinstallation de la personne avec polyhandicap.

Les locaux doivent également être adaptés et accessibles à l'accueil d'une personne polyhandicapée en fauteuil, accompagnée.

Afin de limiter les déplacements multiples, les consultations pluridisciplinaires doivent être favorisées au maximum. Des consultations délocalisées dans le secteur médico-social peuvent être organisées (et doivent être favorisées) et peuvent s'appuyer sur la technologie de la télémédecine.

Certaines régions ont mis en place des dispositifs de consultations dédiées à l'accueil de personnes avec polyhandicap (handi-consultations dédiées à la prise en charge des soins somatiques des personnes en situation de handicap en échec de soins dans le système de soins courant).

5.4 Rythme et contenu des consultations

5.4.1 Neuropédiatrie

La consultation neuropédiatrique est annuelle ou pluriannuelle. La fréquence est déterminée individuellement selon les symptômes rencontrés et le suivi nécessaire des traitements et prises en charge proposés.

Idéalement, elle peut être réalisée une ou deux fois par an avec un médecin de médecine physique et réadaptation, lorsque cela est possible.

Elle comprend systématiquement :

- Un examen clinique complet avec mesures du périmètre crânien, poids, taille reportées sur les courbes
- Un examen neurologique avec évaluation des mouvements anormaux (chorée/dyskinésie), du tonus (spasticité, dystonies), l'évaluation des déformations orthopédiques secondaires, l'évaluation du développement psychomoteur et de son évolution
- La recherche d'éléments évocateurs de crises d'épilepsie
- L'évaluation de la qualité du sommeil
- La recherche d'éventuels troubles du comportement
- La recherche d'éléments évocateurs de troubles sensoriels associés (vision, audition)
- La recherche de difficultés alimentaires, de troubles du transit, d'encombrement respiratoire
- L'évaluation du confort et la recherche de points douloureux (articulations, rachis, fragilité osseuse, abdomen, reflux gastro-oesophagien, constipation, état bucco-dentaire...), L'utilisation d'une échelle de la douleur adaptée aux enfants polyhandicapés peut être proposée (GED-DI par exemple)
- La vérification du calendrier vaccinal, de la supplémentation en vitamine D
- L'évaluation du retentissement psychologique, familial et social de la pathologie du patient

5.4.2 MPR/Orthopédie

La consultation de MPR est au moins annuelle et peut être réalisée sur le lieu de vie de la personne lorsqu'elle est accueillie en établissement médico-social ou en SSR, avec l'aide des professionnels non médicaux de la structure (kinésithérapeute, ergothérapeute, éducateur). Elle peut être couplée avec une consultation de chirurgie orthopédique lorsque cela est nécessaire.

Elle comprend systématiquement :

- Un examen au repos qui permet d'évaluer les contractions basales, leur répartition et les postures anormales
- L'évaluation de la motricité active spontanée, dirigée ou non ou provoquée dans les différents niveaux d'évolution motrice
- L'examen analytique de la mobilité articulaire
- L'évaluation de la spasticité
- L'analyse des mouvements involontaires
- L'analyse quantifiée de la marche pour les personnes marchantes
- Un bilan orthopédique avec bilan des déformations (rachis, bassin, membres inférieurs)
- Une évaluation de la fragilité osseuse, de l'ostéopénie, de l'ostéoporose et une évaluation des risques de luxations articulaires, de fractures spontanées et de déformations corporelles
- Une évaluation de l'installation de la personne au quotidien la journée et pendant le sommeil
- Une évaluation de l'appareillage, déjà existant ou non, nécessaire à une bonne installation, en lien avec l'orthoprothésiste
- Une évaluation de la prise en charge rééducative mise en place

La consultation en orthopédie n'est pas systématique et est indiquée en cas de déformation orthopédique sévère et évolutive malgré des appareillages adaptés. Elle est accompagnée de radiographies (bassin couché, rachis de face et de profil couché et assis tenu avec d'autres imageries ostéo-articulaires en fonction des points d'appel cliniques). Elle comporte une évaluation neuro-orthopédique et fonctionnelle. Elle permet de discuter d'éventuelles chirurgies : ténotomie, chirurgies osseuses (correction des déformations des membres inférieurs ou du rachis).

5.4.3 Gastro-entérologie

La consultation en gastro-entérologie pédiatrique n'est pas systématique mais fréquemment nécessaire. Idéalement, elle peut s'inscrire dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire, notamment avec un(e) diététicien(ne), un(e) orthophoniste, un(e) ORL.

L'avis du gastro-entérologue est justifié en cas de :

- a) stagnation pondérale majeure depuis plus de 6 mois et dénutrition sévère ;
- b) troubles sévères et précoces de la succion déglutition nécessitant la mise en place d'une alimentation entérale par sonde nasogastrique puis d'une gastrostomie
- c) reflux gastro-oesophagien résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ;
- d) fausses routes et/ou complications respiratoires faisant discuter une gastrostomie
- e) constipation résistante aux traitements usuels.

La consultation comprend systématiquement :

- Une mesure du poids, de la taille, de l'état nutritionnel (pli cutané tricipital, circonférence brachiale, IMC)
- Un examen clinique complet et notamment la palpation abdominale, l'examen de l'orifice de gastrostomie et de la sonde lorsqu'il y en a
- Une évaluation des apports alimentaires et une estimation des dépenses caloriques
- Une évaluation des troubles de déglutition
- Une évaluation du transit
- La prescription éventuelle d'un bilan biologique à la recherche d'éventuelles carences

Le suivi est adapté ensuite à chaque cas, le plus souvent pluriannuel.

Les explorations digestives non systématiques (pHmétrie, TOGD, fibroscopie digestive) sont discutées au cas par cas.

5.4.4 Pneumologie

La consultation de pneumologie n'est pas systématique, et peut s'inscrire dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire. Elle est nécessaire :

- En cas de pneumopathies de déglutition, d'inhalation à répétition,
- D'insuffisance respiratoire chronique sur une déformation thoraco-rachidienne majeure ;
- En cas d'encombrement bronchique chronique résistant au traitement, pour discuter la nécessité de mettre en place un appareillage de désencombrement ou d'autres thérapeutiques au long cours

Elle comprendra systématiquement :

- La recherche de troubles de déglutition, d'un RGO
- La recherche d'éléments évocateurs d'un SAOS
- Une prévention vaccinale (grippe...)

5.5 Examens complémentaires

La demande d'examens complémentaires sera toujours guidée par la clinique et la lourdeur de ces examens sera toujours prise en compte pour ne pas imposer d'examen inutile ou superflu à des patients déjà lourdement handicapés.

Certains examens seront répétés régulièrement selon la sévérité du tableau clinique :

- En cas d'épilepsie : **EEG** régulier, dosage sérique des médicaments antiépileptiques si nécessaire
- **IRM cérébrale** : nécessaire au diagnostic, sa répétition sera parfois nécessaire en cas de forme évolutive pour évaluer les modifications sur le plan neuroradiologique. Cependant du fait de la sédation,

voire de l'anesthésie nécessaire pour cet examen, son indication et les bénéfices qui en sont attendus seront mûrement réfléchis.

- **Radiographie de bassin, de rachis** annuellement pour évaluer les complications orthopédiques du polyhandicap (scoliose, luxation de hanche)
- **Bilan biologique** annuel à la recherche de carences et anomalies favorisant l'ostéoporose : calcémie, phosphorémie, 25OH-vit D3, PTH, urée, créatinine, CRP, albuminémie, préalbumine, NFS, ferritinémie
- **Densitométrie osseuse** à discuter en cas d'antécédent de fracture suspecte d'être liée à une ostéoporose, ou en cas de risque élevé de fracture (chutes, traumatismes répétés) ou de facteurs de risque avérés d'ostéoporose (dénutrition, carence en vitamine D) et si inconfort/douleurs inexplicables
- **Radiographie de thorax** en cas de surinfection pulmonaire, de suspicion de pneumopathie d'inhalation
- En cas de suspicion de RGO ou de suivi de ce dernier, le diagnostic se fera le plus souvent sur la clinique et la mise en place d'un traitement d'épreuve par IPP – si nécessaire sera mûrement réfléchi l'indication éventuelle à une **pH métrie, une fibroscopie oesogastroduodénale, un TOGD**
- **Polysomnographie** si nécessaire en cas de SAOS ou de troubles sévères du sommeil
- **Electroneuromyogramme** en cas de suspicion de neuropathie associée

5.6 Mesures de protection et allocations

5.6.1 L'enfant

Il est peu fréquent qu'un enfant justifie d'une mesure légale de protection, puisque ses parents sont naturellement ses représentants légaux.

Concernant les aides financières, les patients porteurs d'une HPC peuvent bénéficier :

- **Par la sécurité sociale :**

D'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à la prise en charge de leur pathologie, au titre de la prise en charge d'une Affection de Longue durée (ALD) (ALD 30 exonérante : forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer une Complémentaire Santé Solidaire (C2S) pour le remboursement de la part complémentaire des dépenses de santé.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile peuvent être pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

- **Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) :**

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP) (non cumulable avec un complément ou majoration de l'AEEH, avec l'AAH ou avec une PCH liée à un besoin d'aide humaine)

Le congé de proche aidant permet aux salariés de bénéficier, sous certaines conditions, d'une indemnisation pour cesser temporairement leur activité professionnelle afin de s'occuper d'un patient ou proche porteur d'une HPC (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Sa durée maximale est de 3 mois, fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

- **Par la MDA/MDPH :**

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) à laquelle peut se rajouter un complément (pour frais, réduction du temps de travail des parents, ou pour la présence active d'une tierce-personne requise la nuit selon certaines conditions). La Prestation de Compensation du Handicap (PCH), versée par le département, ne peut être attribuée que si l'enfant ouvre droit au complément d'AEEH et si certaines dépenses s'avèrent liées au handicap et avec reste à charge important, et/ou dépenses de garde d'enfant à domicile. C'est souvent le cas de l'enfant polyhandicapé qui grandit. En ce qui concerne les surcoûts d'aménagement du logement ou du véhicule, cela constitue le volet 3 de la PCH, qui peut être attribué en sus du complément pour frais ou réduction du temps de travail.

Il est primordial pour le patient que le médecin qui connaît l'enfant et sa pathologie remplisse le certificat MDA/MDPH avec le maximum de détails, le médecin de la MDA/MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de toutes les maladies rares. L'aide d'une assistante sociale auprès des parents pour le remplissage du dossier MDPH est souvent nécessaire.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance télévisuelle, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant dans certaines situations.

Les patients ayant un périmètre de marche limité, ce qui est souvent le cas des enfants porteurs d'une HPC peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

5.6.2 L'adulte

La protection juridique des majeurs en situation de handicap est un devoir des familles et de la collectivité publique. Dès l'âge de 18 ans, la nécessité d'une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle simple ou renforcée ou habilitation familiale), s'impose donc en principe.

Le tuteur doit à la fois respecter l'autonomie et la volonté de la personne protégée, tout en prenant des décisions à sa place sans risquer de l'infantiliser plus que nécessaire.

La mesure de protection doit être demandée au juge des tutelles qui la confie le plus souvent aux parents, parfois à des mandataires professionnels d'une association spécifique.

Comme l'enfant, l'adulte en situation de handicap et ses proches aidants peuvent bénéficier d'un certain nombre d'aides :

- Par la **sécurité sociale** : ALD 30, C2S, prise en charge des transports notamment vers le centre de référence/compétence, congé de proche aidant
- Par la **MDPH** : Allocation Adulte Handicapé (AAH), Prestation de Compensation du Handicap (PCH), carte d'invalidité, carte de stationnement

5.7 Accompagnement de fin de vie, soins palliatifs

Les soins palliatifs sont régis par un cadre légal : la loi Léonetti de 2005 qui définit l'obstination déraisonnable et la disproportion des soins et la loi Claeys Léonetti de 2016 qui ouvre le droit à la sédation profonde et continue jusqu'au décès en cas de souffrance réfractaire aux traitements ou de limitation des traitements qui engage le pronostic vital à court terme. Ils concernent tous les enfants dont la vie est menacée ou limitée par une maladie. Ce sont des soins actifs et complets, englobant les dimensions physique, psychologique, sociale et spirituelle de l'enfant et de sa famille. Le but des soins palliatifs est d'aider à maintenir la meilleure qualité de vie possible à l'enfant et d'offrir du soutien à sa famille. Cela inclut le soulagement des symptômes, des services de répit pour la famille et des soins jusqu'au moment du décès et durant la période de deuil (fait partie des soins palliatifs). En 2006, le groupe d'experts québécois (Normes en matière de soins palliatifs pédiatriques. Santé et Services Sociaux, Québec 2006) a porté à six le nombre de groupe d'enfants atteints de pathologies nécessitant des soins palliatifs. Concernant les enfants porteurs de maladie neurologique à l'origine d'un polyhandicap comme l'HPC, les enfants peuvent être répartis soit dans le groupe 3 ou le groupe 4, mais aussi dans le groupe 5 (nouveau-nés dont l'espérance de vie est très limitée).

5.7.1 Nouveaux-nés issus du diagnostic anténatal

Une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être envisagée et se discute au cas par cas, en fonction du type d'HPC, de l'atteinte neuroradiologique, des données génétiques et de ce que les parents expriment comme acceptable ou non.

Faisant suite à l'expertise complète de la pathologie (échographies de référence, prélèvements pour analyses fœtales, IRM...), à l'information complète des parents concernant la pathologie fœtale (entretiens obstétricaux et pédiatriques, conseil génétique...), le CPDPN peut délivrer une attestation de l'éligibilité de la pathologie fœtale à une IMG.

Certains couples ne souhaitent pas s'orienter vers une IMG. La demande parentale est de poursuivre la grossesse malgré la pathologie fœtale incurable, et d'accueillir le bébé dans le cadre d'une démarche palliative. Celle-ci s'élabore comme un projet à construire avec les parents et l'équipe périnatale, sous forme de soins palliatifs tels qu'ils sont encadrés par la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des patients et à la fin de vie inscrite au Code de la Santé publique (article L1110-10). Il s'agit de préparer une naissance où

l'objectif n'est pas de guérir mais d'assurer confort, lien et accompagnement des parents tout au long du processus.

La mise en œuvre des soins palliatifs a lieu en période post natale, après confirmation des éléments diagnostiques et pronostiques suspectés avant la naissance.

5.7.2 Polyhandicap et démarche palliative

La prise en charge de l'enfant polyhandicapé dans le contexte de l'HPC est le plus souvent d'emblée palliative, dans la mesure où il n'existe pas de traitement curatif de la pathologie neurologique. Les complications engendrées par le polyhandicap peuvent toucher plusieurs organes, ce sont les déficiences associées (respiratoires, digestives, orthopédiques...) qui grèvent le pronostic vital. La démarche palliative dont relèvent ces patients vise à atteindre les meilleurs confort et qualité de vie possibles. Il s'agit, à chaque étape de la vie de l'enfant polyhandicapé, de questionner et d'ajuster le juste niveau de traitements.

En l'absence de traitement curatif, les traitements de type palliatif sont ainsi dits « actifs ». Il s'agit en première intention de lutter contre les symptômes physiques tels que la douleur, l'inconfort, la dyspnée, prévenir et traiter les décompensations. La souffrance psychologique, de l'enfant et de l'entourage, les besoins sociaux, émotionnels, culturels et spirituels seront pris en compte.

Cette démarche palliative intègre cette incertitude du devenir de l'enfant pour qu'elle ne soit pas paralysante, mais qu'elle aboutisse à la co-construction d'un projet de soins et de vie avec la famille. Une des préoccupations principales autour de l'enfant polyhandicapé sera la réflexion sur sa qualité de vie, notion qui va inviter à croiser les regards.

La difficulté du repérage du moment où les patients seront susceptibles d'être en situation de phase palliative et/ou fin de vie, peut rendre complexe la prise de décision faisant basculer les soins uniquement en palliatif. La décision, **en toute collégialité**, de ne pas instaurer ou d'interrompre un traitement soutenant une fonction vitale, n'est pas faite dans l'intention de provoquer la mort mais dans l'intention de ne pas s'opposer de façon déraisonnable au cours naturel de la maladie.

L'interrogation sur la notion d'obstination déraisonnable se pose lorsqu'il s'agit d'éviter un traitement qui prolonge une fin de vie douloureuse, des actes médicaux disproportionnés, inutiles ou prolongeant artificiellement la vie sans bénéfice pour l'enfant. L'objectif est alors de faire émerger un projet de soins qui permette d'accompagner la vie qui s'achève avec des thérapeutiques qui ont pour seule visée le confort.

La fiche SAMU pédiatrique ou Fiche Patient Remarquable est un document essentiel pour anticiper et coordonner les urgences chez l'enfant en soins palliatifs, en évitant les gestes disproportionnés et en respectant le projet de soins familial. Cette fiche est rédigée par un médecin s'occupant de l'enfant (médecin hospitalier référent, médecin d'hospitalisation à domicile HAD, médecin d'équipes mobiles de soins palliatifs EMSP, médecin d'équipes ressources régionales de soins palliatifs pédiatriques ERRSPP, médecin traitant).

Elle est destinée à transmettre des informations à un autre médecin qui serait amené à intervenir auprès de l'enfant ou adolescent lors une situation d'urgence, (régulateurs et effecteurs SAMU, médecin de garde, service d'accueil des urgences). Elle permet une aide à la prise de décision dans le contexte du projet de soins élaboré en anticipation

5.7.3 Les ressources

Les équipes ressources régionales de soins palliatifs pédiatriques (ERRSPP) sont des équipes multidisciplinaires et pluriprofessionnelles, en général rattachées à un établissement ou un réseau de santé. L'ERRSPP intervient à l'échelle régionale, à travers une activité intra et extra-hospitalière, en deuxième ligne, selon le principe de non-substitution à l'équipe référente.

Ses missions sont :

- Acculturer des équipes traitantes pédiatriques à la démarche palliative (identification d'une situation palliative, aide à l'évaluation et prise en charge des symptômes, aide au retour et au maintien à domicile d'un enfant, recherche de ressources complémentaires pour l'accompagnement de la famille pendant la phase palliative et près le décès...)
- Sensibiliser les équipes de soins palliatifs (équipes mobiles de soins palliatifs EMSP, unités de soins palliatifs USP, lits identifiés soins palliatifs LISP, HAD) aux spécificités des prises en charge pédiatriques
- Aider à la structuration de parcours de soins personnalisés, gradués et coordonnés avec les professionnels pour s'assurer de la prise en charge à la fois des patients, de leur entourage. Aide à l'articulation entre l'hôpital et la ville, mise en lien entre les services hospitaliers, HAD, institutions, réseaux de soins
- Le soutien des professionnels (nécessité d'un soutien extérieur pour l'équipe, interrogation sur la cohérence du projet de soins, questionnements éthiques...)
- Contribuer à trouver des solutions de répit pour l'enfant et la famille
- Le soutien des parents, fratrie et proches endeuillés
- La formation des professionnels
- Contribuer à la recherche clinique dans le domaine des soins palliatifs pédiatriques

Les ERRSPP travaillent en liens très étroits avec les équipes mobiles de soins palliatifs pédiatriques EMSP intra-hospitalières. L'EMSP agit en intra-hospitalier sur le suivi direct des enfants hospitalisés ou en consultation. Elle met en œuvre des actions en lien avec l'équipe référente (conseils concernant les symptômes, réunion collégiale, et de concertation, prise en charge conjointe de la famille notamment sur les aspects psychologies, socio-familiaux et spirituels, soutien à l'équipe...). Leurs interventions visent le bénéfice de l'enfant et de sa famille, ainsi qu'une acculturation des équipes de première ligne.

Annexe 1. Liste des participants

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Rédacteurs coordonnateurs

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

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

Dr Odile Gozé-Martineau, Neuropédiatre, CHU Lille

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

Groupe de rédaction multidisciplinaire

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

Pr Béatrice Dubern, Pédiatre nutritionniste, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

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

Dr Sylvie Joriot, Neuropédiatre, CHU Lille

Dr Robin Pouyau, Réanimateur pédiatrique, CHU Lyon, HCL

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

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

Groupe de relecteurs

Pr Vincent des Portes, Neuropédiatrie, CHU Lyon, HCL

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

Dr Kim Maincent, Neuropédiatre, Paliped

Dr Tom Toin, Pneumologue, CHU Lyon - HCL

Dr Stéphanie Valence, Neuropédiatre, Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université

Associations de patients

M Thierry Kervella, Association Enfants CASK France AECF

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

► Centres de Référence et de Compétence Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

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

Centres de Référence

Site coordonnateur

Paris-Hôpital Armand Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université – Médecin Coordonnateur : Dr Lydie Burglen

Coordonnateur paramédical : M Théo Teng

Secrétariat de coordination : Mme Marie Joelle Le Beugle

E-mail : cr.cervelet@trs.aphp.fr Tél : 01 71 73 81 78 et 01 44 73 61 76 Fax : 01 44 73 53 51

Hôpital Armand Trousseau, AP-HP.Sorbonne Université, 26 avenue Dr Netter, 75012 Paris

Sites constitutifs

Lille-CHU – Médecin Coordonnateur : Dr Odile Gozé-Martineau

Coordonnatrice paramédicale : Stéphanie Thibaut

Secrétariat de coordination : Mme Virginie Pecqueur

E-mail : crmr.2m2c@chru-lille.fr Tel : 03 20 44 63 85 Fax : 03 20 44 63 08

CHU de Lille, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, Service de neurologie pédiatrique, Boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille Cedex

Lyon-HCL – Médecin Coordonnateur : Dr Christelle Rougeot-Jung

Coordonnatrice : Elodie Morel

E-mail : ghe.2m2c@chu-lyon.fr Tél : 04 27 85 53 80

CHU de Lyon HCL, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex.

Sites de compétence

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

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

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

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

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

DéfiScience – Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Site de la filière : www.defiscience.fr

► Association de patients

Association Enfant CASK France – AECF

Siège : 3 allée des Peupliers, 29290 Milizac-Guipronvel

E-mail : associationenfantscaskfrance@gmail.com

Site internet : <https://www.aecf-france.fr/>

Président : Mr KERVELLA Thierry, Tél : 06.82.97.45.93

Association CSC – Connaître les Syndromes Cérébelleux

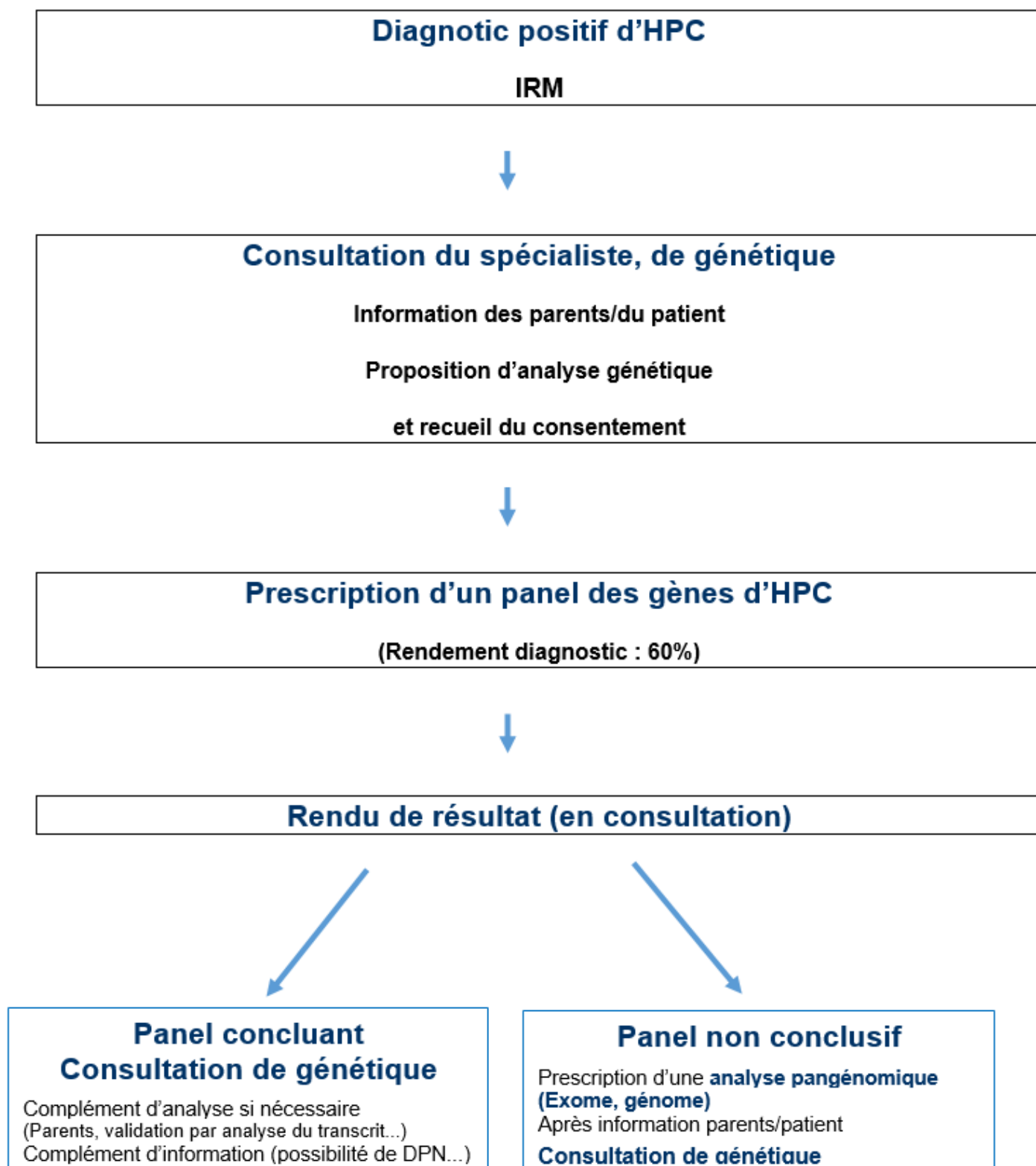
Siège : 16 rue des Sorbiers, 31120 Portet sur Garonne

E-mail : contact@csc.asso.fr

Site internet : <https://www.csc.asso.fr/>

Tél : 06.84.54.21.96

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique



Annexe 4. Références 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, Faqeh 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, Wiczorek 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, Waternberg 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, Fluiters K, te Beek ET, Aronica E, van der Knaap MS, Höhne W, Toliat 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, Iosif 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, Boddart 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 SEPSECS 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, Tarasov 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.

Eggers 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, Alpighiani 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. **Pontocerebellar 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, Dobrzyńska 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 neuropediatrician: 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 neuropediatrician: 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, Afejar 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, Trattng 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, Tuschi 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, Hebbar 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, Malinger G. **Fetal cerebellar disorders.** Handb Clin Neurol. 2018;155:3-23.

Li Z, Schonberg R, Guidugli L, Johnson AK, Arnovitz 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, Kremsky 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, Saggat 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, Wiczorek 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, Eggers 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, Mojzisořva M, Pavlickova K, Haberlova J, Mrazkova L, Hedvicakova P, Hornofova L, Kaluzova M, Fencľ 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-Feyssot 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, Klapcecki 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, Amsallem 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- β 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).