

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Rentabilité diagnostique du bilan de première intention d'un
syndrome cérébelleux chez l'enfant : étude rétrospective à partir de
100 patients et perspectives de stratégie diagnostique**

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 2024 à 18h00
au Pôle Formation
par **Héloïse CHOSSELER**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PETIT

Madame le Docteur Eugénie MUTEZ

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Odile GOZE-MARTINEAU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ADN	Acide désoxyribonucléique
AOA	<i>Ataxia with Oculomotor Apraxia</i>
CCAS	<i>Cerebellar Cognitive Affective Syndrome</i>
CDG	<i>Congenital Disorders of Glycosylation</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLN	Céroïdes lipofuscinose neuronale
HTIC	Hypertension intracrânienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
SARA	<i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>
SCA	<i>Spinocerebellar ataxia</i>
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
WES	<i>Whole Exome Sequencing</i>
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

Sommaire

INTRODUCTION	6
I. Généralités.....	6
1. Macroanatomie	6
2. Microanatomie	7
3. Anatomie fonctionnelle.....	8
II. Reconnaître un syndrome cérébelleux.....	11
1. Syndrome cérébelleux moteur	11
2. Syndrome vestibulo-cérébelleux.....	20
3. Syndrome cognitivo-affectif cérébelleux	24
4. Syndrome cérébelleux chez l'enfant	25
5. Échelles d'évaluation	27
III. Place de l'imagerie cérébrale	28
1. Caractéristiques techniques.....	28
2. Terminologie	29
3. Anomalies caractéristiques	31
IV. Etiologies.....	32
1. Ataxies aiguës.....	33
2. Ataxies chroniques.....	38
3. Ataxies associées aux maladies métaboliques	49
V. Démarche diagnostique	67
1. Attitude générale.....	67
2. Place de la génétique	68
VI. Objectifs de l'étude.....	72
MATERIELS ET METHODE.....	74
I. Population	74
II. Recueil de données	74
1. Sélection des dossiers	74
2. Recueil de données	75
3. Analyse statistique.....	76
4. Cadre réglementaire	76

RESULTATS	78
I. Population étudiée	78
II. Bilan de première intention.....	81
III. Diagnostics positifs	86
IV. Données génétiques	88
V. Bilans de seconde et troisième intention.....	90
VI. Aspect économique.....	94
DISCUSSION	96
I. Discussion des résultats	96
1. Rendement diagnostique	96
2. Diagnostics finaux.....	97
3. Forces du bilan	98
4. Limites du bilan.....	98
II. Discussion de la méthode	100
1. Limites de l'étude	100
2. Forces de l'étude	100
III. Perspectives.....	101
1. Démarche diagnostique	101
2. Autres perspectives	111
CONCLUSION	116
Liste des tableaux	118
Liste des figures	118
Références	119

INTRODUCTION

I. Généralités

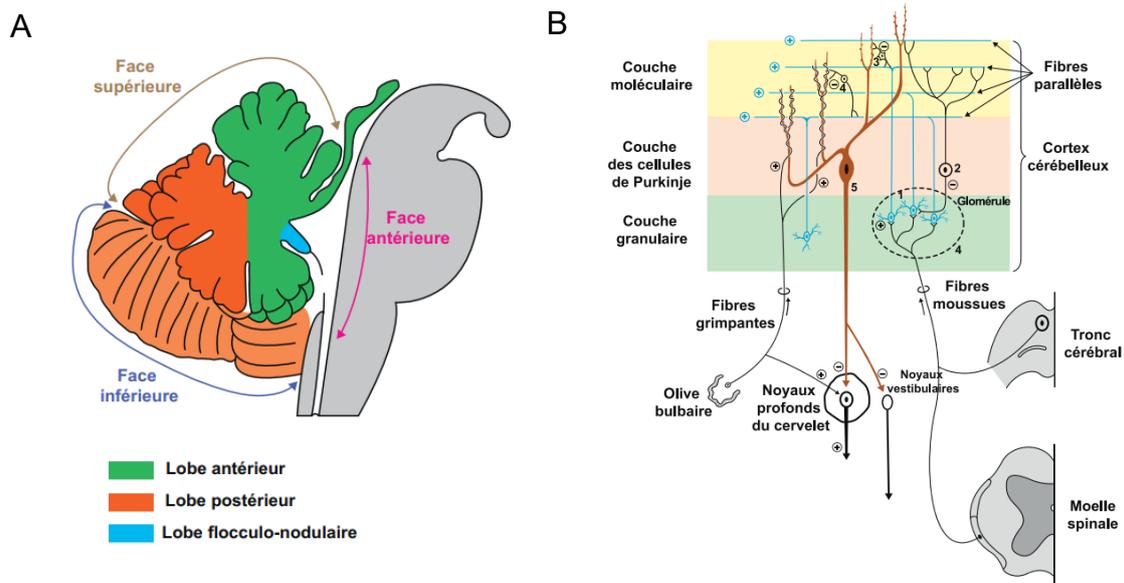
Le cervelet (*cerebellum* : « *petit cerveau* » en latin) est une formation nerveuse encéphalique qui contribue à la régulation de l'équilibre, du tonus musculaire, de la coordination de mouvements volontaires et des mouvements oculaires, mais qui est désormais aussi considéré comme un acteur du domaine plus large de la cognition, des émotions et du langage.(1)

Macroanatomie

Le cervelet représente en moyenne un dixième du cerveau en taille et poids mais contient à lui seul 60 à 80% des neurones encéphaliques. Il est situé dans la fosse postérieure, sous une extension de dure-mère (la tente du cervelet) et connecté en arrière du tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs. À l'instar du cerveau, il présente une écorce de substance grise superficielle recouvrant une substance blanche interne dans laquelle sont présentes trois paires de noyaux gris centraux (de médial à latéral) : noyau fastigial, noyaux interposés (globuleux et emboliforme) et noyau denté.(2–4)

Il est composé d'un vermis médian et de deux hémisphères latéraux, et présente trois faces : supérieure, inférieure et ventrale (figure 1). À la partie inférieure se trouvent les deux flocculus reliés par le nodule, et l'amygdale cérébelleuse située au-dessus du foramen magnum. Le lobe antérieur est séparé du lobe postérieur par la fissure primaire, le lobe flocculo-nodulaire est séparé du lobe postérieur par la fissure postérolatérale. Chaque lobe est sous-divisé en lobules : lobules I à V pour le lobe antérieur, VI à IX pour le lobe postérieur, et X pour le lobe flocculo-nodulaire.(1–5)

Figure 1 - Anatomie (A) et organisation cellulaire (B) du cervelet selon Vuillier & al. (2011)



Microanatomie

Le cortex cérébelleux est un cortex ancien sur le plan phylogénétique et n'est composé que de trois couches : moléculaire, intermédiaire et granulaire. Il contient six populations neuronales principales (cellules de Purkinje, étoilées, à corbeille, de Lugaro, de Golgi et granulaires), toutes inhibitrices (GABAergiques) à l'exception des cellules granulaires qui sont excitatrices (glutamatergiques). La couche intermédiaire est au centre de l'organisation fonctionnelle du cortex, puisque les axones des cellules de Purkinje qu'elle contient constituent l'unique efférence cérébelleuse.(1,3,4)

La substance blanche du cervelet est formée d'un ensemble de fibres myélinisées dont les circuits sont très complexes. Les fibres afférentes sont de deux types : les fibres grimpantes et les fibres moussues, toutes deux excitatrices. Elles se ramifient directement ou via des interneurons avec les cellules de Purkinje et émettent des collatérales excitatrices pour les noyaux profonds du cervelet. Il existe également des afférences modulatrices noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

Les afférences sont uniquement représentées par les cellules de Purkinje dont l'influx axonal inhibe les noyaux gris centraux cérébelleux et vestibulaires.(1,3,4)

1. Anatomie fonctionnelle

Plusieurs descriptions anatomo-fonctionnelles du cervelet ont été proposées au fil du temps et permettent une compréhension moderne de son organisation structurelle (figure 2).(3)

La description phylogénique initiale divisait le cervelet en trois parties correspondant aux trois grandes étapes de l'évolution. L'archéo-cervelet, présent chez les vertébrés inférieurs, est représenté par la partie inférieure du vermis (le nodule) associée aux deux flocculus et assure le maintien de l'équilibre. Le paléo-cervelet, présent chez les reptiles et oiseaux, est représenté par la partie ventrale du vermis et des hémisphères ainsi que par l'amygdale cérébelleuse et assure le tonus statique. Le néo-cervelet, présent chez les mammifères, est représenté par la partie dorsale du vermis et des hémisphères et assure le tonus dynamique.(1,2)

Une description plus moderne fondée sur l'origine des afférences cérébelleuses et sur l'organisation cortico-nucléaire divise le cervelet selon le plan sagittal en 4 zones corticales : médiane (vermis), intermédiaire (cortex hémisphérique médian), latérale (cortex hémisphérique latéral) et flocculo-nodulaire (nodule et vermis inférieur) ; chacune associée à un noyau gris (respectivement noyau fastigial, noyaux interposés, noyau denté et noyaux vestibulaires). Trois grandes zones fonctionnelles ressortent de cette organisation : le vestibulocérébellum, le spinocérébellum et le cérébrocérébellum. Le vestibulocérébellum, représenté par le lobe flocculo-nodulaire, reçoit des afférences vestibulaires et visuelles, envoie des informations aux noyaux vestibulaires pour assurer le contrôle de l'équilibre axial ainsi que les mouvements de

poursuite oculaire et de coordination de la tête et des yeux. Le spinocérébellum, représenté par les cervelets médian et intermédiaire, reçoit des afférences spinales, auditives, visuelles et vestibulaires, et envoie des informations au tronc cérébral, au thalamus et au cortex pour assurer le contrôle du mouvement volontaire des membres, le maintien de l'équilibre et de la station debout. Le cérébrocérébellum, représenté par le cervelet latéral, reçoit des afférences exclusivement corticales d'origine motrices, sensorielles et associatives, et envoie des informations au thalamus et noyau rouge controlatéraux à destination du cortex cérébral pour assurer la programmation du mouvement à venir et l'apprentissage de nouveaux mouvements.(1,3).

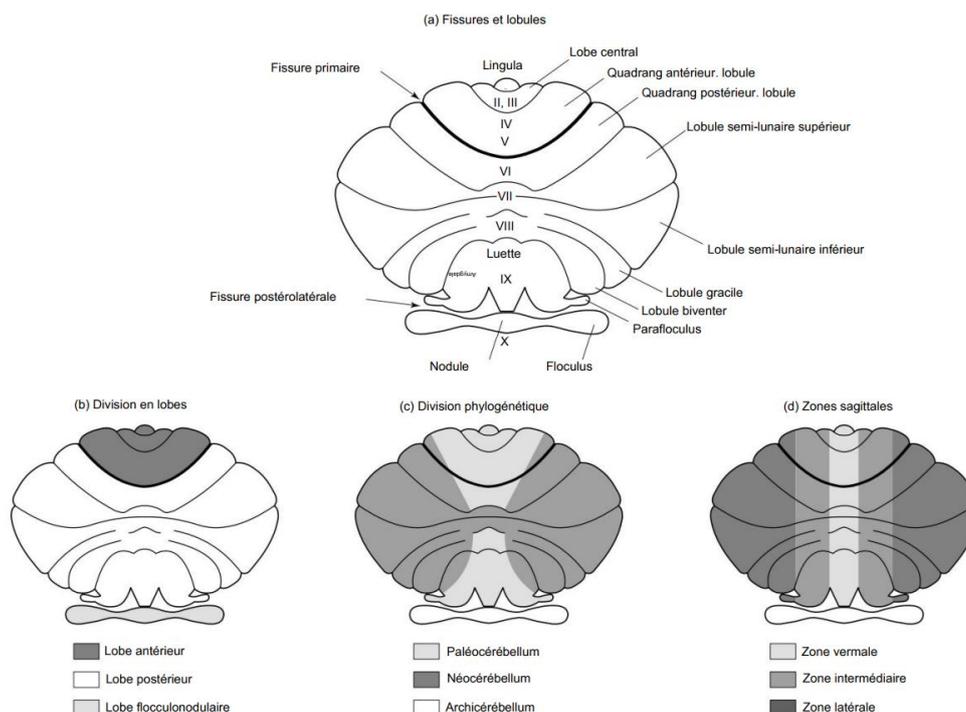
Ce schéma de découpage n'était suffisant que lorsqu'on pensait que le cervelet était exclusivement impliqué dans le contrôle moteur. On sait désormais que, malgré une cytoarchitecture très homogène, l'organisation des voies d'entrée-sortie diffère selon la région cérébelleuse. On distingue alors des zones sensorimotrices, associatives et paralimbiques, en lien avec le cortex cérébral, le tronc cérébral et la moelle épinière, formant des circuits fermés parallèles, en liaison directe avec les noyaux gris centraux cérébraux. Le cervelet est considéré comme une machine informatique composée d'un grand nombre de modules presque indépendants, similaires en termes de structure interne et qui effectuent un même calcul sur tout type d'entrée, motrice ou non motrice, qu'ils reçoivent. Ces circuits jouent un rôle clé dans la génération et la maintenance des modèles internes neuronaux, qui permettent des calculs prédictifs pour les opérations motrices, cognitives, sociales et affectives et qui sont dotés d'une plasticité remarquable.(3,4,6,7)

Ces mécanismes permettent de cartographier les fonctions motrices et non motrices du cervelet en se basant sur le découpage en 10 lobules de Larsell. De façon très schématique :

- le cervelet sensorimoteur, représenté par le lobe antérieur et une partie des lobules VI et VIII, participe au syndrome cérébelleux moteur ;
- le cervelet cognitif/limbique, représenté par le lobe postérieur (lobules VI, VII et IX), participe au syndrome cognitivo-affectif cérébelleux ;
- le lobe flocculo-nodulaire (lobules IX et X) et le vermis oculomoteur dorsal (lobules V à VII) participe au syndrome vestibulo-cérébelleux.(4,5)

De nombreuses études de neuroimagerie confirment cette hypothèse en démontrant l'absence de chevauchement entre les zones motrices et cognitivo-affectives, à l'exception des tâches qui incluent à la fois des caractéristiques motrices et non motrices, comme le langage et le traitement social.(8)

Figure 2 - Division du cervelet en lobes et lobules, phylogénique et sagittale selon Manto & al. (2018)



II. Reconnaître un syndrome cérébelleux

On distingue trois catégories de syndromes cérébelleux. Le syndrome cérébelleux moteur associe à des degrés divers dysarthrie, ataxie des membres, de la posture et de la démarche. Le syndrome vestibulo-cérébelleux se manifeste par des troubles de la stabilisation de l'image et des saccades. Le syndrome cognitivo-affectif cérébelleux, plus récemment décrit, est caractérisé par un trouble des fonctions exécutives, du traitement visuo-spatial, des compétences linguistiques et de la régulation affective.

Ces syndromes peuvent s'associer ou être associés à d'autres symptômes tels que des signes pyramidaux, extrapyramidaux, sensoriels ou autonomes, modifiant et complexifiant alors davantage la présentation clinique.(4)

1. Syndrome cérébelleux moteur

Le terme général d'ataxie, dérivé du Grec « *ataxia* » signifiant « sans ordre », a été défini par Garcin (1969) comme « *un trouble de la coordination qui, indépendamment de toute faiblesse motrice, altère la direction et l'étendue du mouvement volontaire, et altère les contractions musculaires volontaires ou réflexes soutenues nécessaires au maintien de la posture et de l'équilibre* ».

Schématiquement, le syndrome cérébelleux moteur est lié à un défaut de mesure des mouvements volontaires et à un manque de coordination. Il s'explique par l'incapacité du cervelet à gérer les signaux de retour lors de mouvements lents et à créer, sélectionner, et mettre à jour des modèles internes lors de mouvements rapides.(9)

Il est régi par cinq principes fondamentaux :

- les lésions focales provoquent généralement des signes homolatéraux ;
- les lésions diffuses provoquent généralement des signes symétriques ;

- face à un trouble non évolutif, les symptômes ont tendance à s'atténuer, voire à disparaître avec le temps (mécanisme de compensation) ;
- les lésions affectant les voies cérébelleuses afférentes ou efférentes imitent une lésion cérébelleuse ;
- les symptômes sont davantage influencés par la localisation et la vitesse de progression de la maladie que par les caractéristiques pathologiques.(9,10)

Les symptômes et signes moteurs comprennent des troubles de la parole, des troubles des mouvements des membres et des anomalies de posture/démarche.

a. Troubles de la parole

La dysarthrie cérébelleuse s'explique par une incoordination de la parole, un timing moteur altéré et un séquençage déformé. Les principales caractéristiques cliniques sont un discours, une respiration et une tonalité irréguliers avec rythme *staccato*, inspirations soudaines, tremblement de la voix, une voix nasonnée et des autocorrections rares.

Le mutisme cérébelleux, absence totale de parole, est plus fréquent chez les enfants et survient le plus souvent après résection d'une volumineuse tumeur médiane. Sa pathogenèse n'est pas clairement élucidée.(4,9)

b. Troubles des mouvements des membres

1) Dysmétrie

La dysmétrie des membres est définie comme une erreur de trajectoire due à une amplitude, une vitesse et/ou une force de mouvement anormale. Cinq principales caractéristiques sont décrites :

- la dysmétrie est sensible à la vitesse ;
- l'inertie augmente la dysmétrie pour les mouvements à vitesse rapide ;

- il existe une grande variabilité d'un essai à l'autre ;
- le mouvement présente une courbure accrue ;
- l'initiation du mouvement est retardée.

Les mouvements proximaux et distaux sont affectés. L'hypermétrie est plus fréquente que l'hypométrie. Elle est généralement suivie de mouvements correctifs pour atteindre l'objectif.(4,9)

2) *Dysdiadococinésie*

La dysdiadococinésie (ou adiadococinésie) fait référence à l'incapacité d'effectuer rapidement une succession de mouvements, tels que la pronosupination alternée. Les mouvements séquentiels successifs sont généralement lents et irréguliers. Elle est souvent associée à une dysrythmocinésie (rythme de mouvement perturbé).(9,10)

3) *Asynergie*

L'asynergie correspond à une mauvaise coordination des mouvements multi-articulaires. Elle est accompagnée d'une « décomposition » du mouvement : les mouvements multi-articulaires sont divisés en une série de mouvements uni-articulaires. Elle est mise en évidence par l'absence de décollement du talon au passage de position debout à la position accroupie.(11)

4) *Tremblement*

Les tremblements cérébelleux sont caractérisés par des oscillations involontaires des membres, et sont réduits par l'inertie du mouvement, contrairement à la dysmétrie. Ils peuvent survenir lors d'un mouvement et être augmentés lors de l'approche d'une cible (tremblement cinétique ou intentionnel), lors de tâches nécessitant de la précision (tremblement d'action) ou plus rarement lors du maintien d'une position (tremblement

postural). Ils sont mis en évidence lors du test doigt-nez, du test doigt-doigt et du test genou-tibia.(9–11)

Le tremblement palatin (ou myoclonie palatine rythmique) est un tremblement d'origine olivo-cérébelleuse retrouvé dans certaines ataxies progressives comme l'ataxie spinocérébelleuse 20.(7)

5) *Isométrataxie*

L'isométrataxie fait référence aux difficultés rencontrées par le patient lors de tâches manuelles nécessitant la production de forces constantes comme la préhension, et se produit lors de légères contractions, sans fréquence dominante (contrairement aux oscillations de tremblement).(7,9)

6) *Trouble du tonus*

L'hypotonie est observée lors de lésions cérébelleuses sévères et étendues, notamment chez l'enfant et le nouveau-né où un retard moteur et une hypotonie peut anticiper les mouvements ataxiques. Elle est généralement associée à des réflexes ostéotendineux pendulaires.

Le tonus peut être normal ou augmenté en cas d'ataxie spastique.

Il est également décrit des crises cérébelleuses toniques, qui se présentent sous la forme d'opisthotonos intermittents ou de contractions faciales paroxystiques. Elles sont généralement associées à des tumeurs de la fosse postérieure et peuvent être fatales.(9)

7) *Altération du contrôle et du rebond*

L'altération du contrôle se manifeste lorsque le patient se tient debout, bras tendus en pronation : une tape soudaine sur son poignet entraîne un grand déplacement du membre, immédiatement suivi d'un dépassement de la position initiale et d'oscillations.

Cela peut également être apprécié par la manœuvre de Stewart-Holmes : il est demandé au patient d'effectuer une flexion forcée du coude pendant que l'examineur tente d'étendre l'articulation. Lorsque l'examineur libère brusquement l'avant-bras, la flexion du bras continue sans opposition et le patient est à risque de se frapper à l'épaule, la poitrine ou le visage.(9)

8) Trouble de l'écriture

L'écriture manuscrite d'un patient avec syndrome cérébelleux est irrégulière, les lettres sont de taille inégale et irrégulièrement espacées, avec parfois une mégalographie (écriture anormalement grande). Il peut y avoir des omissions ou répétitions de lettres à la dictée ou au recopiage.(9)

9) Myoclonie

La myoclonie est dite positive lorsqu'il s'agit d'une contraction musculaire brève ou négative lors d'un bref arrêt du tonus musculaire.

Le syndrome ataxo-opso-myoclonique est caractérisé par une ataxie, des secousses myocloniques et une opsoclonie, et est en lien avec un neuroblastome dans environ 50% des cas.(9)

c. Trouble de la démarche et de la posture

Le contrôle postural est sensible aux informations visuelles, vestibulaires, proprioceptives, ainsi qu'aux capacités attentionnelles. L'ataxie positionnelle est caractérisée par un écartement des pieds et une titubation. Elle est aggravée à la manœuvre de Romberg par la fermeture des yeux, mais de façon moins prononcée que dans l'ataxie proprioceptive ou vestibulaire. Le tronc peut avoir tendance à dériver d'un côté (latéropulsion), généralement celui de la lésion.(4,9,10) La réalisation de la

manœuvre de Romberg peut donc être utile, mais sa sensibilité est discutée du fait d'une variabilité dans sa réalisation et dans son interprétation.(12)

La titubation (« danse des tendons ») correspond à des oscillations rythmiques de la tête, du tronc ou du corps entier dans le plan antéro-postérieur. Les patients sont généralement incapables d'adapter l'amplitude de leurs réponses lorsqu'une force externe est appliquée au corps : ils réagissent par des réponses musculaires exagérées, provoquant une chute dans la direction opposée. Cette hypermétrie posturale contribue en partie aux chutes dans la vie quotidienne.

La démarche cérébelleuse est caractérisée par un balancement corporel accru avec un élargissement du polygone de sustentation, un pas irrégulier et large, de multiples corrections et une vitesse réduite.(4,9,10)

La base de soutien élargie, que ce soit en position debout ou dans la démarche, n'est pas spécifique des troubles cérébelleux et est également retrouvée dans d'autres pathologies neurologiques, orthopédiques ou sensorielles. Cependant, l'élargissement de la base uniquement pendant les virages ou le fait de décomposer le demi-tour par des pas supplémentaires peut être un premier signe caractéristique d'ataxie cérébelleuse.(13) La marche en tandem est probablement le test le plus sensible pour détecter un dysfonctionnement cérébelleux. Elle peut être altérée sans anomalie évidente de la posture et de la marche.(4,9,10)

d. Diagnostics différentiels

L'examen clinique doit pouvoir différencier une ataxie d'un déficit moteur, d'une apraxie ou de perturbations du geste en rapport avec des mouvements anormaux ou des troubles orthopédiques. Cependant, il est parfois difficile de distinguer si une ataxie est bien d'origine cérébelleuse, vestibulaire, sensorielle, frontale ou psychogène.

1) *Ataxie vestibulaire*

L'ataxie peut être liée à une atteinte des vestibules, des noyaux vestibulaires ou des voies vestibulo-cérébelleuses.

En station debout, on observe une tendance à la chute latéralisée (manœuvre de Romberg d'allure vestibulaire), ainsi qu'une déviation lente latéralisée des index lorsque les bras sont tendus. La marche est ébrieuse avec des embardées latéralisées, corrigée par un aspect de marche festonnante. Ces troubles sont bien plus aggravés par la fermeture des yeux que dans le syndrome cérébelleux. La marche aveugle, c'est-à-dire la réalisation de trois pas en avant et trois pas en arrière les yeux fermés, forme une étoile.

Les vertiges sont le maître symptôme du syndrome vestibulaire, pouvant être décrits comme « une tête qui tourne », des sensations de rotation, de déplacement, d'instabilité ou de tangage. Lorsque le syndrome vestibulaire est en lien avec une atteinte périphérique, les vertiges sont bien plus marqués que l'ataxie et peuvent s'accompagner de signes cochléaires (acouphènes, hypoacousie). Les déviations lors de la manœuvre de Romberg et la secousse lente du nystagmus vont dans le sens de la lésion causale (syndrome harmonieux).

Lorsque le syndrome vestibulaire est en lien avec une atteinte centrale, la symptomatologie se mêle à celle du syndrome cérébelleux. L'ataxie et le nystagmus sont alors les signes prédominants, et peuvent s'associer à d'autres signes en lien avec des lésions du tronc cérébral ou du cervelet.(14)

2) *Ataxie sensorielle*

L'ataxie sensorielle est liée à une atteinte des voies proprioceptives, des nerfs périphériques à travers les cordons postérieurs de la moelle épinière jusqu'au cortex pariétal.

La marche est talonnante, en lien avec une mauvaise perception du sol. Il n'y a pas de titubation. Les mouvements sont brusques dans les épreuves de coordinations, pouvant mimer une dysmétrie cérébelleuse. On peut observer une « main instable ataxique » ou « pseudo-athétose » caractérisée par des mouvements des doigts d'allure reptatoires atténués lorsque la main est posée. La fermeture des yeux aggrave les symptômes et peut provoquer une chute brutale, immédiate et non latéralisée (manœuvre de Romberg d'allure proprioceptive). Les réflexes ostéotendineux peuvent être diminués ou absents. La sensibilité vibratoire et le sens de position d'un segment de membre sont altérés.

Elle doit être considérée chez tout patient ataxique qui ne présente ni nystagmus ni dysarthrie.

L'ataxie cérébelleuse peut s'associer à une ataxie sensorielle, ou plus largement à une neuropathie sensitivo-motrice classiquement retrouvée dans de nombreuses causes d'ataxies notamment les ataxies spinocérébelleuses.(14,15)

3) *Ataxie frontale*

L'ataxie frontale est une forme « d'apraxie de la marche » liée à une atteinte des régions préfrontales, corticales et sous-corticales. La rétropulsion (ou tendance à la chute en arrière) est la caractéristique principale et est très aggravée par la fermeture des yeux. La marche est hésitante, incoordonnée avec pieds collés au sol (dite « magnétique »), et améliorée par le simple accompagnement sans soutien.

Lorsqu'elle est sévère, on peut observer une astasie-abasie, c'est-à-dire l'incapacité de se tenir debout et de marcher en l'absence de déficit moteur. Elle est associée à des troubles comportementaux et cognitifs. Il n'y a pas d'atteinte motrice des membres supérieurs, de nystagmus, de tremblement ni de dysarthrie.(14,16)

4) Ataxie psychogène

L'ataxie psychogène est une des manifestations les plus courantes de troubles psychogènes de la marche. Les caractéristiques comprennent entre autres la variabilité de la démarche, en particulier sous l'effet de la suggestion ou de la distraction, une lenteur excessive et une hésitation à marcher, une marche en tandem avec de nombreux mouvements des bras et des périodes prolongées d'équilibre sur le pied d'appui, des disparités de l'examen neurologique, des rémissions spontanées ou avec placebo, et d'autres signes historiques et neurologiques suggérant un trouble psychogène. Néanmoins, la comorbidité avec une véritable ataxie cérébelleuse n'est pas exceptionnelle.(7,13)

5) Trouble du développement de la coordination

Le trouble du développement de la coordination est défini par le DSM-V comme une incoordination motrice non progressive à type de « dyspraxie motrice » qui interfère avec les activités quotidiennes. Il n'est pas attribuable à une lésion neurologique et le mécanisme physiopathologique n'est pas entièrement compris à ce jour. Il peut se manifester sous forme de maladresse, d'un défaut d'acquisitions motrices ou de troubles des apprentissages. Il est souvent associé à d'autres troubles du neurodéveloppement, comme le TDAH, ou à des troubles psycho-affectifs. Le diagnostic ne peut être confirmé que si les troubles moteurs ne sont pas attribuables à une affection sous-jacente, mais que l'enfant obtient un score faible aux tests moteurs standardisés et présente des troubles moteurs dès le début de son

développement. Il repose donc sur un faisceau d'arguments associant une anamnèse, des examens clinique, ophtalmologique et orthophonique, une évaluation cognitive et une évaluation en psychomotricité avec tests standardisés.

Les formes sévères peuvent s'associer à une ataxie ou une hypotonie à minima, rendant la distinction avec une ataxie organique difficile. De plus, le diagnostic ne peut être posé qu'à partir de l'âge de 5 ans, âge à partir duquel le système perceptivo-moteur peut être considéré comme suffisamment établi, rendant le diagnostic d'autant plus difficile avant cet âge.(17–20)

2. Syndrome vestibulo-cérébelleux

Le syndrome vestibulo-cérébelleux est lié à une atteinte du vermis postérieur, du noyau fastigial ou du lobe flocculo-nodulaire. Le cervelet joue un rôle essentiel dans la précision et l'exactitude des mouvements oculaires. Leur évaluation est un élément essentiel de l'examen clinique car elle peut avoir une valeur tant localisatrice que diagnostique.(4,21)

Le système visuel efférent vise à orienter et maintenir l'angle du regard sur un objet et garantir la meilleure acuité visuelle possible. Pour atteindre cet objectif, les mouvements oculaires sont principalement divisés en deux catégories : les mouvements de stabilisation de l'image (la fixation, la poursuite, et les réflexes vestibulo-oculaire et optocinétique), et les mouvements de capture de l'image (les saccades).(21–23)

La fixation du regard, associée au système de vergence, permet la fixation d'un objet immobile avec alignement des axes visuels. Si la tête se déplace, c'est le réflexe oculo-vestibulaire qui détecte les mouvements de la tête afin de déclencher des mouvements compensateurs des yeux (même amplitude mais direction opposée). Si l'objet bouge,

c'est la poursuite qui déclenche un mouvement des yeux adapté à la vitesse de déplacement de la cible. Le réflexe optocinétique (ou nystagmus optocinétique) quant à lui est déclenché par le défilement d'un large panorama (un paysage par exemple), et comprend une alternance de mouvements lents qui suivent le paysage et de mouvements rapides qui replacent les yeux en amont.(21,23)

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides qui redirigent le regard d'un objet à un autre. Pour les analyser lors de l'examen clinique, le patient doit alterner la fixation d'une cible à une autre (par exemple, les index de l'examineur). Les saccades sont rapides, précises, et s'arrêtent de façon nette. Elles sont générées par une commande (verbale, visuelle ou de mémoire) qui engendre une impulsion. Le cervelet est essentiel dans leur adaptation et leur précision. Il permet de propulser, accélérer puis bloquer l'impulsion des yeux sur une cible précise.(21,22)

a. Troubles de la stabilisation de l'image

Les troubles de stabilisation de l'image sont liés à des lésions du lobe flocculo-nodulaire.(12,13)

Deux grandes catégories de mouvements oculaires anormaux peuvent être observées lors de la fixation chez un patient cérébelleux : des intrusions saccadiques, c'est-à-dire des saccades en surnombre, et des nystagmus.

Les intrusions saccadiques les plus courantes sont les ondes carrées. Il s'agit de mouvements de petite amplitude composés d'un aller et retour à partir du point de fixation. Elles sont fréquemment retrouvées dans l'ataxie de Friedreich et dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 8. Les autres intrusions saccadiques sont les oscillations macrosaccadiques, le flutter (purement horizontales) et l'opsoclonus (omnidirectionnelles). Il s'agit de saccades involontaires en bouffées, qui se

distinguent du nystagmus par l'absence de phase lente et des ondes carrées par l'absence de pause entre deux saccades. Leur origine est le plus souvent cérébelleuse, mais leur contexte d'apparition est très différent de celui des ondes carrées puisqu'il s'agit généralement de syndromes post-infectieux ou de syndromes paranéoplasiques.(22–25)

Les nystagmus sont des mouvements anormaux des yeux relativement réguliers et comprenant au moins une phase lente. Ils sont dits « à ressort » lorsque la phase lente est suivie d'une saccade de retour rapide, ou « pendulaires » s'ils ne sont composés que de phases lentes.(25) Les nystagmus verticaux sont la plupart du temps d'origine centrale. Les deux nystagmus rencontrés le plus souvent dans les pathologies du cervelet sont le nystagmus battant vers le bas (phase rapide vers le bas, phase lente vers le haut, parfois mieux visible dans le regard excentré), et le nystagmus du regard latéral (ou « *gaze evoked nystagmus* »). Ils ne sont pas spécifiques d'une atteinte d'origine cérébelleuse. Il existe d'autres nystagmus plus rares mais plus spécifiques, comme le nystagmus alternant périodique lié à une atteinte du nodule et caractérisé par une inversion de direction régulière (en moyenne toutes les 2 minutes), ou le nystagmus de rebond qui survient lors du retour à une position primaire après avoir maintenu un regard excentré. En revanche, certaines caractéristiques ne sont pas en faveur d'une atteinte cérébelleuse, comme le nystagmus pendulaire retrouvé dans les déficits visuels.(23–25)

Des troubles de vergence peuvent également être décrits, comme une ésodéviatation ou une *skew deviation* (désalignement vertical des yeux). (22) Les troubles de la poursuite peuvent amener à observer une poursuite saccadée ayant perdu sa fluidité, et peuvent être retrouvés au stade présymptomatique de certaines ataxies, sans pour autant être spécifiques d'un trouble cérébelleux.(7,21)

La paralysie supranucléaire du regard, en particulier dans le plan vertical, est une anomalie caractéristique de l'ataxie spinocérébelleuse de type 2 et de la maladie de Niemann Pick de type C. Les saccades vers le bas sont les premières affectées, suivies des saccades vers le haut. Une forme d'ophtalmoplégie supranucléaire verticale avec saccades horizontales normales est aussi retrouvée dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 3 donnant un aspect d'« yeux globuleux ».(21)

b. Troubles des saccades

Les troubles des saccades sont liés à des lésions du vermis oculomoteur et du noyau fastigial.(12,13)

La dysmétrie de l'impulsion des saccades, hypo- ou hypermétrie, est fréquemment retrouvée dans les pathologies cérébelleuses. L'hypométrie des saccades peut se rencontrer dans des pathologies corticales et/ou sous-corticales, alors que l'hypermétrie des saccades est plus spécifique d'un dysfonctionnement du cervelet.(7,23)

L'apraxie oculo-motrice est définie comme l'incapacité à déclencher volontairement une saccade horizontale, alors que les mouvements oculaires verticaux, le réflexe vestibulo-oculaire, la vergence et la poursuite oculaire fluide sont encore possibles. Des manœuvres compensatoires peuvent apparaître, telles qu'une poussée de la tête ou un clignement des yeux, pour aider à rompre la fixation et initier la saccade. L'observation simple du patient permet de mettre ce phénomène en évidence : lors du regard spontané, le patient bouge d'abord la tête puis les yeux. Elle a initialement été décrite dans sa forme congénitale chez des enfants mais peut être liée à plusieurs causes d'ataxies autosomiques, notamment dans les ataxies autosomiques

récessives avec apraxie oculomotrice de type 1 et 2, mais dans lesquelles elle est absente dans presque la moitié des cas.(8,21)

Par ailleurs, des anomalies plus spécifiques du fond d'œil à l'origine d'anomalies oculomotrices ou de troubles de la vision peuvent être retrouvées, comme la présence d'une rétinite pigmentaire dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 et certaines maladies mitochondriales (abétalipoprotéïnémie, déficit en vitamine E, maladie de Refsum), d'une hypertrophie des fibres péripapillaires dans l'ataxie de Charlevoix-Saguenay, d'une dystrophie rétinienne dans les céréoïdes lipofuscinoses, ou encore d'une macula « rouge cerise » dans les gangliosidoses.(21)

c. Vertiges

Enfin, des vertiges et étourdissements sont possibles, de façon brutale, récurrente ou permanente, et sont associés au trouble de l'équilibre ou au système vestibulo-cérébelleux.(8)

Syndrome cognitivo-affectif cérébelleux

Le syndrome cognitivo-affectif cérébelleux (ou syndrome de Schmahmann) est lié à une atteinte du lobe postérieur et reflète une « *dysmétrie de la pensée* », analogue à la dysmétrie du contrôle moteur lors de lésions du cervelet sensorimoteur. Il peut survenir séparément ou conjointement aux syndromes cérébelleux moteur et vestibulo-cérébelleux. Les symptômes touchent les domaines des fonctions exécutives (planification, flexibilité mentale, raisonnement abstrait, fluence verbale, mémoire de travail), du traitement visuo-spatial, des compétences linguistiques (dysprosodie, agrammatisme) et de la régulation des émotions. Ces perturbations cognitives sont à la base d'une diminution générale des fonctions intellectuelles.

Le dysfonctionnement cognitivo-affectif regroupe 5 catégories : des troubles du contrôle attentionnel (inattention, hyperactivité, ruminations, obsessions), des troubles du contrôle émotionnel (désinhibition, anhédonie, dysphorie), des troubles du spectre psychotique (pensées illogiques, émoussement émotionnel, affect sourd), des troubles des compétences sociales (irritabilité, immaturité, difficultés dans les interactions sociales), et chez l'enfant des troubles du spectre autistique (stéréotypies, difficultés sensorielles).

Une échelle d'évaluation du syndrome cognitivo-affectif, l'échelle CCAS, a été validée pour les patients adultes atteints de troubles cérébelleux.(26,27)

3. Syndrome cérébelleux chez l'enfant

a. Symptômes moteurs

Les signes cliniques d'un syndrome cérébelleux chez l'enfant peuvent être plus difficilement identifiables que chez l'adulte et varient avec l'âge. Les fonctions cérébelleuses ne sont acquises que pendant les premières années de la vie et certaines caractéristiques d'une mauvaise coordination motrice sont physiologiques aux premiers stades de développement. De plus, le défaut de maturation attentionnelle, cérébrale et visuelle peut modifier les réponses attendues aux tests moteurs et oculomoteurs.(28)

Amore et al. (2021) a classé, à partir d'une revue de la littérature, l'importance des symptômes dans les malformations cérébelleuses selon l'âge (tableau 1). Chez le nourrisson et le jeune enfant présentant une malformation cérébelleuse, l'hypotonie, le retard de développement et des mouvements oculaires anormaux sont fréquemment observés. Les difficultés d'alimentation et le retard de croissance sont généralement liés à l'hypotonie ou à des fonctions oro-motrices non coordonnées.

Néanmoins, identifier l'origine centrale précise d'une hypotonie s'avère difficile lorsque celle-ci paraît isolée.

Chez les enfants d'âge scolaire, les symptômes moteurs les plus courants comprennent l'asynergie, la dysmétrie, la dysdiadococinésie et l'ataxie.(8,29)

Tableau 1 - Symptômes liés à l'âge dans les malformations cérébelleuses selon Amore & al.

Age d'apparition	Hypotonie	Signes oculaires	Trouble de la coordination	Apraxie oculomotrice	Troubles de l'équilibre	Ataxie	Autres
Néonatal	+++	++	+++	+/-	/	/	/
Infantile	++	+++	+++	+++	/	+/-	/
Pré-scolaire	+/-	+++	++	++	+/-	+++	++
Scolaire	+/-	+++	+/-	+/-	+++	+++	+++

Avant 8 ans, les tests cérébelleux peuvent être physiologiquement affectés par le degré de maturation cérébelleuse ainsi que par la coopération du patient. Après 8 ans, un examen neurologique complet semblable à l'examen d'un adulte peut être réalisé.(8)

b. Symptômes non moteurs

Plusieurs études ont démontré que le syndrome cognitivo-affectif cérébelleux chez l'enfant pouvait apparaître sous une forme neurodéveloppementale. Cependant, l'échelle CCAS n'est pas encore adaptée pour les enfants de moins de 18 ans.(26,29)

Les troubles du neurodéveloppement en lien avec une pathologie cérébelleuse les plus étudiés sont le trouble du spectre autistique et le TDAH. L'hypothèse d'un lien entre cervelet et dyslexie a également été proposée. Néanmoins, il apparaîtrait plutôt que chez certains patients dyslexiques, le cervelet fait partie d'un réseau de régions qui ne parviennent pas à se développer ou à se connecter correctement.(29)

4. Échelles d'évaluation

Les échelles d'évaluation de l'ataxie les plus souvent utilisées sont les échelles ICARS (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*), BARS (*Brief Ataxia Rating Scale*) et SARA (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*). Ce sont des échelles semi-quantitatives. L'addition des scores permet d'obtenir un score total qui mesure l'importance de l'ataxie.

L'utilisation d'une même échelle chez un patient, de l'enfance à l'âge adulte, facilite l'évaluation longitudinale de l'évolution naturelle de la maladie. Mais ces échelles n'ont pas été conçues pour une population pédiatrique et doivent être utilisées prudemment.

L'échelle SARA est la plus couramment utilisée en pratique en pédiatrie. Sa réalisation est rapide, ne nécessite pas de formation particulière et possède une grande fiabilité inter-évaluation. Son score n'est pas seulement corrélé à la sévérité de l'ataxie mais aussi à l'âge de l'enfant, de façon continue et décroissante, se rapprochant des scores adultes à partir de 16 ans. Elle est évaluable de manière fiable à partir de 4 ans. Des scores prédictifs en fonction de l'âge chez les enfants sains sont disponibles dans l'article de Lawerman & al. (2017). Sa faisabilité chez les enfants de 2 à 4 ans a plus récemment été démontrée par un groupe de travail de la société européenne de neurologie pédiatrique, sous réserve de deux prérequis : intégrer des compensations d'âge pour deux sous-scores de tâches irréalisables à cet âge, et s'aider d'enregistrements vidéo à domicile, si les parents et/ou l'enfant le souhaitent. Cependant, dans le cadre des ataxies comme symptôme d'une entité plus complexe, les scores ne sont pas seulement influencés par l'ataxie mais par d'autres troubles du mouvement.(30–33)

III. Place de l'imagerie cérébrale

L'identification d'un syndrome cérébelleux, quel qu'il soit, doit amener à réaliser une imagerie cérébrale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix. C'est un examen non invasif et non irradiant. Elle permet la caractérisation anatomique et morphologique du cervelet, l'orientation des diagnostics différentiels et parfois le suivi de l'évolution de la maladie. Dans certains cas, des anomalies caractéristiques à l'IRM permettent d'orienter voire de poser d'emblée un diagnostic étiologique, comme dans le syndrome de Joubert, la malformation de Dandy-Walker ou encore l'hypoplasie ponto-cérébelleuse.(34)

1. Caractéristiques techniques

Les séquences utilisées habituellement sont les séquences conventionnelles pondérée T1, pondérée T2, T2* ou SWI et T2 FLAIR. La spectroscopie et les séquences de diffusion peuvent également être utiles. La spectroscopie permet de détecter des altérations biochimiques spécifiques. Elle n'est pas couramment utilisée dans l'analyse de la fosse postérieure en raison des artefacts liés aux structures osseuses entourant le cervelet, mais peut tout de même s'avérer utile dans l'évaluation des tumeurs, des infections, des troubles métaboliques, des maladies de la substance blanche et des infarctus ischémiques cérébelleux. La séquence de diffusion est indispensable dans la caractérisation des accidents vasculaires cérébraux, mais est aussi utilisée dans l'identification d'anomalies subtiles de la substance blanche et de la microarchitecture du cervelet.(35)

Il faut cependant garder à l'esprit que la réalisation d'une IRM nécessite une sédation voire une anesthésie générale chez les enfants qui ne seraient pas en mesure de rester immobile pendant la durée de l'examen, et perd alors son caractère non invasif.

De plus, avant 4 ans, les processus de myélinisation rendent plus délicat l'analyse des structures cérébrales.

2. Terminologie

La juste terminologie des malformations cérébelleuses est essentielle car leur confusion peut amener à une mauvaise orientation diagnostique. La classification de Poretti & al. distingue 6 entités : l'hypoplasie cérébelleuse, l'atrophie cérébelleuse, l'agénésie cérébelleuse, la dysplasie cérébelleuse, la dysmorphie cérébelleuse et l'hypoplasie ponto-cérébelleuse.(36)

L'hypoplasie cérébelleuse désigne un cervelet de volume réduit, tout ou en partie, mais de forme normale et stable dans le temps. C'est une constatation courante qui est associée à un groupe de maladies très hétérogènes comprenant des affections prénatales, des troubles chromosomiques, génétiques, des affections métaboliques ou encore des malformations cérébrales. L'hypoplasie peut également se manifester par une hypertrophie des sillons cérébelleux, mimant alors une atrophie cérébelleuse, mais qui reste stable dans le temps.

L'atrophie cérébelleuse est définie comme un cervelet ayant initialement des structures normales dans une fosse postérieure de taille normale, qui présente des fissures élargies en lien avec une perte irréversible de tissu. Elle peut résulter d'une maladie en cours d'évolution ou d'une séquelle, par exemple, à la suite d'une intoxication ou un événement infectieux. C'est une découverte non spécifique associée à longue liste d'étiologies de causes génétiques et acquises. La distinction entre atrophie cérébelleuse et hypoplasie cérébelleuse est simple en théorie, mais peut s'avérer problématique, voire impossible en pratique, sur la base d'un seul examen.

L'agénésie cérébelleuse est définie par l'absence presque complète du tissu cérébelleux. Il s'agit d'un terme descriptif qui ne suggère pas d'agent causal particulier.

Le terme « **hypoplasie ponto-cérébelleuse** » est souvent utilisé pour laisser entendre que les volumes du cervelet et du pont sont réduits. On retrouve parfois un aspect en « libellule » quand les hémisphères cérébelleux sont plus réduits que le vermis. Il est aussi spécifiquement utilisé pour désigner les hypoplasies ponto-cérébelleuses héréditaires dégénératives d'apparition précoce. Ce terme peut alors être utilisé dans des troubles héréditaires d'apparition prénatale (incluant le groupe des hypoplasies ponto-cérébelleuses et des troubles congénitaux de la glycosylation), des troubles acquis secondaires à des lésions prénatales (telles que l'agénésie cérébelleuse, la myéloméningocèle ou l'anencéphalie), ou des séquelles de grande prématurité.

La dysplasie cérébelleuse est caractérisée par des anomalies de foliation cérébelleuse, d'arborisation de la substance blanche et de la jonction substance grise-substance blanche, et peut être associée à des kystes corticaux/sous-corticaux. Elle peut concerner l'ensemble du cervelet ou ne toucher qu'un hémisphère. La description de la localisation de la dysplasie et des kystes associés peut permettre d'orienter le diagnostic.

La dysmorphie cérébelleuse est un terme plus récent et spécifique utilisé pour désigner des anomalies morphologiques particulières retrouvées dans la neurofibromatose de type 1 : agrandissement d'un hémisphère cérébelleux qui traverse la ligne médiane et élargissement des espaces interfoliaires de sa partie postérieure.(36,37)

3. Anomalies caractéristiques

Certaines anomalies retrouvées à l'IRM permettent une orientation diagnostique précoce. On peut citer comme exemple les tumeurs de fosse postérieure, les accidents vasculaires, ou des aspects malformatifs spécifiques comme pour le syndrome de Joubert, la malformation de Dandy-Walker ou encore l'hypoplasie ponto-cérébelleuse.

Le « signe de la molaire » est pathognomonique du syndrome de Joubert. Il est caractérisé par une fosse inter-pédonculaire profonde avec pédoncules cérébelleux supérieurs allongés et épaissis, et associé à une hypoplasie vermiennne de degré variable. Le syndrome de Joubert peut être associée à plus de 40 gènes différents, et les nombreuses anomalies retrouvées en neuroimagerie ne sont pas corrélées au génotype retrouvé. Cependant elles orientent la plupart du temps vers la réalisation d'une analyse génétique dédiée, comme un panel de gènes.

La malformation de Dandy-Walker est caractérisée par une rotation vers le haut d'un vermis cérébelleux hypoplasique et de la tente du cervelet, associée à une dilation du quatrième ventricule. La partie inférieure du vermis apparaît linéaire et hypointense en T2, donnant un aspect de « queue » (signe de la queue). Elle est le plus souvent isolée, mais peut s'associer à un syndrome PHACES ou une anomalie chromosomique.

Il existe d'autres anomalies caractéristiques plus rares. Des bandes hypointense T2 médianes associées à des hypersignaux T2 bilatéraux du pont fusionnant dans un pédoncule cérébelleux moyen épaissi peuvent constituer un marqueur diagnostique notable du syndrome de Charlevoix-Saguenay (ARSACS). La présence d'un rhombencéphalosynapsis, caractérisé par l'absence de vermis et la fusion des hémisphères cérébelleux, est très souvent isolé mais aussi retrouvé dans le syndrome de Gomez-Lopez-Hernandez ou une association VACTERL.(34,38)

IV. Etiologies

La prévalence mondiale de l'ataxie chez l'enfant est estimée à 26/100000.(39) Les causes sont innombrables et il n'en existe pas de classification générale. On peut notamment les distinguer par :

- le mode de présentation : aigu (heures ou jours), subaigu (semaines), ou chronique (plus de 2 mois) (40) ;
- l'âge d'apparition des symptômes ;
- le caractère inné ou acquis ;
- le mode de transmission des ataxies innées : autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l'X, lié à l'ADN mitochondrial ;
- le caractère évolutif : progressif, fixé, intermittent.

Le mode de présentation, l'âge d'apparition des symptômes et le caractère évolutif de l'ataxie peuvent être variables pour une même entité donnée. Etablir une démarche diagnostique peut alors devenir un véritable défi et doit être orienté par un interrogatoire détaillé - comprenant antécédents familiaux, personnels et anamnèse précise - et un examen clinique (neurologique et extra-neurologique) minutieux. L'examen ophtalmologique et la réalisation d'une IRM cérébrale sont essentiels en première intention, au regard des éléments cités précédemment.

Lorsqu'une étiologie est identifiée ou fortement suspectée – devant un antécédent familial ou néonatal, la mise en évidence d'une caractéristique clinique, ophtalmologique ou d'une anomalie IRM spécifique – celle-ci doit être explorée en priorité.

Dans le cas contraire, plusieurs algorithmes décisionnels ont été proposés. La première étape consiste la plupart du temps à orienter la démarche selon le mode

d'apparition aigu ou chronique. Puis la plupart des auteurs s'accordent à dire qu'il convient d'éliminer les causes acquises d'ataxie, et de ne pas omettre de rechercher les causes héritables qui donneraient lieu à un traitement ou une surveillance spécifique.(41)

1. Ataxies aiguës

Chez l'enfant, les ataxies aiguës sont liées à des causes acquises dans la majorité des cas. Cependant, certaines causes d'ataxies génétiques épisodiques ou intermittentes peuvent également se présenter sur un mode aigu.(34)

a. Causes acquises

Le terme « acquis » fait référence à une anomalie secondaire d'une structure qui avait un potentiel de développement normal. Les causes les plus courantes sont les causes infectieuses, post-infectieuses, à médiation immunitaire, les intoxications et les accidents vasculaires cérébraux. Les examens de première intention à réaliser a minima sont la recherche de toxiques sanguins et urinaires, d'une inflammation dans le LCR et une IRM cérébrale.(38,42)

1) Causes infectieuses et post-infectieuses

L'ataxie aiguë post-infectieuse est définie comme une ataxie isolée survenant quelques jours ou semaines après une infection virale, bactérienne ou une vaccination. C'est la forme la plus courante des ataxies aiguës chez l'enfant. Divers agents infectieux ont été identifiés comme le virus de la varicelle, l'Epstein Barr virus, l'entérovirus et le *Mycoplasma Pneumoniae*. Les symptômes se limitent à des signes cérébelleux. L'IRM cérébrale est le plus souvent normale. Elle est spontanément résolutive et le pronostic est excellent.

Elle est à différencier de **la cérébellite aiguë**, liée à une infection directe du cervelet ou à une infection systémique. Les symptômes cérébelleux s'accompagnent de céphalées, vomissements, d'anomalie des nerfs crâniens ou plus largement d'une encéphalopathie. L'IRM retrouve un aspect de cérébellite avec des modifications de signal corticaux et/ou de substance blanche. Les formes graves peuvent engager le pronostic vital ou engendrer des séquelles irréversibles. Il est très probable que l'ataxie aiguë post-infectieuse et la cérébellite aiguë représentent un continuum.(37,38)

2) Causes toxiques

L'intoxication est la deuxième cause la plus fréquente d'ataxie aiguë de l'enfant. Elle peut être accidentelle, notamment chez les jeunes enfants, ou volontaire. Elle est souvent accompagnée de troubles de conscience, de crises convulsives ou de vomissements. Il existe une grande variété d'agents possiblement en cause comme les benzodiazépines, les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, vigabatrine, lamotrigine), les chimiothérapies (5-fluorouracile, cytarabine, vincristine), les antibiotiques (métronidazole), l'alcool (éthanol), les métaux lourds ou les produits chimiques organiques.

Elle est dépistée par la recherche urinaire et sanguine de toxiques. Certaines anomalies IRM peuvent orienter le diagnostic, comme la présence d'hyperintensités des noyaux dentés lors des intoxications au vigabatrin et au métronidazole.(38,42,43)

3) Causes à médiation immunitaire

L'ataxie cérébelleuse à médiation immunitaire regroupe des maladies rares et traitables, pour beaucoup encore incomplètement décrites et probablement sous-diagnostiquées. L'origine auto-immune est suspectée devant une ataxie suivant une infection récente, avec signes inflammatoires du LCR, détection d'autoanticorps et amélioration clinique sous immunosuppresseurs. Elles sont principalement

déclenchées par des agents infectieux chez l'enfants, telles que HHV6, *Mycoplasma pneumoniae* ou plus récemment le COVID-19, mais essentiellement d'origine paranéoplasique chez l'adulte. Les entités les plus fréquemment rencontrées chez l'adulte sont l'ataxie liée au gluten (mais controversée), l'ataxie associée aux anticorps anti-GAD65, l'ataxie cérébelleuse auto-immune primaire, la forme cérébelleuse de l'encéphalopathie de Hashimoto (anticorps anti-TPO), la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (anticorps anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri...), le syndrome de Miller-Fisher et le syndrome ataxo-opso-myoclonique. Ce dernier est la forme la plus décrite chez l'enfant.(38,44,45)

Le syndrome ataxo-opso-myoclonique est un trouble neuro-immunologique très rare du jeune enfant lié à la liaison d'auto-anticorps sur les cellules cérébelleuses. Il est caractérisé par une opsoclonie (mouvements oculaires saccadés irréguliers), une myoclonie (secousses non épileptiques des membres), une ataxie et des troubles neurodéveloppementaux et du comportement. Les signes neurologiques peuvent être très variables et ne sont pas nécessairement tous présents simultanément. L'IRM cérébrale est souvent normale en phase initiale et le LCR présente des signes d'inflammation. Bien que la plupart des cas soient considérés comme d'origine auto-immune, les anticorps anti-neuronaux ne sont retrouvés que chez moins de 25 % des patients. Chez les enfants, un neuroblastome est retrouvé dans 50 % des cas, généralement de bas grade et de bon pronostic. Néanmoins, seul un petit sous-groupe d'enfants atteints d'un neuroblastome développe un syndrome ataxo-ospo-myoclonique, et le neuroblastome peut n'apparaître que secondairement au syndrome. Les anticorps anti-Hu, anti-Ri et anti-Yo sont les anticorps les plus souvent rapportés chez les patients adultes mais sont rarement retrouvés chez les enfants.(38,44)

4) *Causes vasculaires*

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ischémiques et hémorragiques, sont des causes rares d'ataxie aiguë chez les enfants. Ils doivent être recherchés systématiquement par la réalisation d'une IRM cérébrale avec séquences dédiées afin de débiter une prise en charge urgente.(37,38)

Les AVC de fosse postérieure représentent 30 à 40 % de tous les AVC de l'enfant et sont significativement plus fréquents que chez l'adulte. Les symptômes sont néanmoins moins spécifiques et peuvent associer une faiblesse des membres, une ataxie, une dysarthrie, des vertiges, de nausées et des céphalées. L'absence de signes neurologiques focaux prononcés et la difficulté accrue de l'examen clinique en raison de symptômes non spécifiques compliquent le diagnostic précoce. Les causes sont principalement la dissection vertébrale, l'artériopathie transitoire focale et de la maladie de Moyamoya. La dissection artérielle est difficile à diagnostiquer chez les enfants, ce qui renforce l'importance d'une imagerie vasculaire approfondie chez tous les enfants présentant des signes d'atteinte de la circulation postérieure.(46)

b. Causes génétiques

Les ataxies épisodiques et intermittentes d'origine génétique et métabolique peuvent se présenter sous un mode aigu lors des premiers épisodes. Leur recherche n'apparaît souvent qu'en seconde intention, lorsque la recherche des causes courantes évoquées précédemment est négative ou que les épisodes d'ataxie se répètent. Certaines peuvent donner lieu à un traitement ou régime spécifique.

1) *Ataxies épisodiques héréditaires*

Les ataxies épisodiques sont un ensemble de troubles héréditaires rares caractérisés par des épisodes d'ataxie paroxystiques, la plupart du temps lié à un

facteur déclenchant comme le stress, et parfois associés à une ataxie progressive et d'autres caractéristiques cliniques intercritiques comme l'épilepsie, des céphalées, des vertiges, un nystagmus ou encore une déficience intellectuelle. A ce jour, au moins 9 formes autosomique dominantes ont été décrites, et autant de caractéristiques phénotypiques différentes. Les plus fréquentes sont l'ataxie épisodique de type 1 et de type 2. L'âge de début se situe en général à l'âge scolaire ou à l'adolescence. La durée des crises peut varier de quelques minutes à plusieurs jours. L'IRM cérébrale peut être normale (ataxie épisodique de type 1) ou montrer une atrophie vermienne (ataxie épisodique de type 2).(38) Les mutations connues impliquent des gènes codant pour des canaux ioniques neuronaux et d'autres protéines membranaires importantes dans la régulation de l'excitabilité neuronale, notamment CACNA1A, KNCA1, SLC1A3, CACNB4 et SCN2A. Certains gènes sont en lien avec plusieurs phénotypes, notamment CACNA1A associé à l'ataxie épisodique de type 2 mais aussi à la migraine hémiplésique familiale de type 1, à l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 et à des formes d'ataxie congénitale et d'encéphalopathie développementale, avec un possible chevauchement phénotypique qui complexifie d'autant plus la caractérisation diagnostique. Plusieurs traitements permettent d'améliorer les symptômes, comme la carbamazépine, l'acide valproïque, l'acétazolamide, la flunarizine ou encore la 4-aminopyridine. (47–50)

2) Erreurs innées du métabolisme

Des erreurs innées du métabolisme peuvent se manifester par des épisodes d'ataxie intermittents, associés à d'autres symptômes neurologiques ou extraneurologiques. Les causes sont rares mais nombreuses. Parmi elles nous pouvons citer la leucinoase, la maladie de Hartnup, le déficit en pyruvate déshydrogénase et le déficit en GLUT1 qui sont détaillées dans les paragraphes dédiés ci-après.(51)

c. Autres causes d'ataxie aiguë

De nombreuses autres pathologies peuvent se manifester ou mimer une ataxie aiguë. On peut notamment citer les syndromes migraineux et apparentés comme la migraine basilaire ou le torticolis paroxystique bénin, le vertige paroxystique bénin, l'ataxie psychogène, les encéphalites notamment l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), la sclérose en plaques, le syndrome de Miller-Fisher, l'épilepsie, ou encore les complications hémorragiques ou obstructives de processus expansifs. Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique doivent pouvoir permettre de les différencier d'une véritable ataxie cérébelleuse. (42,43,50)

2. Ataxies chroniques

Chez l'enfant, les causes d'ataxie chronique sont majoritairement innées. Elles sont innombrables et un même génotype peut s'associer à plusieurs phénotypes. Bien que chaque entité soit rare individuellement, la prévalence globale des ataxies héréditaires chez l'enfant varie entre 0,1 et 10 cas pour 100 000 individus.(39) Peu d'entre elles bénéficient d'un traitement spécifique, mais l'établissement d'un diagnostic étiologique est crucial pour la gestion de la maladie, l'évaluation pronostique et le conseil génétique apporté à la famille. Les causes les plus fréquentes et celles pouvant amener à un traitement spécifique (tableau 2) doivent être recherchées en priorité.

Les causes acquises sont largement dominées par les **tumeurs cérébrales**. Les manifestations neurologiques peuvent tant se révéler sur un mode chronique, qu'aigu ou subaigu lors de complications vasculaires ou obstructives comme l'HTIC. Elles représentent la première cause de tumeurs solides chez l'enfant, et la seconde cause de cancer pédiatrique tout confondu après les leucémies. La fosse postérieure est la localisation la plus fréquente chez l'enfant. Elles justifient largement la réalisation d'une

imagerie cérébrale devant toute apparition secondaire d'une ataxie. Les autres causes retrouvées chez l'adulte, comme la sidérose, les pathologies paranéoplasiques, auto-immunes ou les carences vitaminiques acquises sont plus rares.

Tableau 2 - Principales causes d'ataxie chronique de l'enfant pouvant bénéficier d'un traitement

Pathologie	Gène	Dosages biochimiques	Traitement
Ataxie de Friedreich	FXN		Omaveloxolone
Ataxie-télangiectasie	ATM	Alpha-foetoprotéine ↑	Mesures préventives (soleil) Immunologique
Ataxie avec carence en vitamine E	TTPA	Vitamine E ↓	Vitamine E
Abétalipoprotéïnémie	MTTP	Cholestérol, triglycérides, apolipoprotéine B, lipoprotéine C, vitamines ADEK ↓ Acanthocytes au frotti sanguin	Régime pauvre en graisse Supplémentation en vitamines ADEK
Déficit en coenzyme Q10	APTX	Coenzyme Q10 musculaire ↓	Coenzyme Q10
Déficit en GLUT1		Rapport glycorachie/glycémie ↓	Régime cétogène
Maladie de Niemann-Pick de type C	NPC1 NPC2	Biomarqueurs des oxystérols	Miglustat
Maladie de Refsum	PEX7	Acide phytanique ↑ Dissociation albumonicytologique	Régime pauvre en acide phytanique Plasmaphérèse (accès aigu)
Xanthomatose cérébrotendineuse	CYP27A1	Cholestérol ↑	Acide chénodésoxycholique
Déficit en Biotinidase	BTD	Activité biotinidase ↓	Biotine

a. Ataxies congénitales

Les ataxies congénitales sont cliniquement définies par la présence avant 2 ans et à des degrés variables d'une hypotonie et de troubles moteurs qui précèdent l'ataxie, le plus souvent visible au moment de l'acquisition de la marche (mais parfois visible avant en position assise par exemple). La marche est d'emblée ataxique. L'ensemble des symptômes moteurs sont le plus souvent associés à des troubles cognitifs, parfois à d'autres symptômes neurologiques comme de l'épilepsie. Elles sont en général non progressives (à l'exception de l'hypoplasie ponto-cérébelleuse). et représentent 10% des encéphalopathies infantiles non progressives, souvent diagnostiquées à tort comme des paralysies cérébrales.

Plus de 30 gènes ont été décrits et la plupart des variants sont transmis sur un mode autosomique récessif. Les mécanismes physiopathologiques en cause intéressent le fonctionnement cérébelleux, avec notamment le métabolisme du glutamate, des canaux ioniques, des mitochondries, la migration neuronale, ou encore des régulateurs de l'autophagie... Mais de nombreux mécanismes restent à ce jour indéterminés.(52,53) Raslan & al. (2021) propose une classification des ataxies congénitales en 4 catégories :

- les malformations cérébelleuses : malformation de Dandy Walker, rhombencéphalosynapsis, macrocérébellum, dysplasie cérébelleuse... ;
- les ataxies congénitales syndromiques : syndrome de Joubert, syndrome de Gillespie, syndrome COACH, ataxie de Caïmans... ;
- l'hypoplasie cérébelleuse congénitale : de causes génétiques ou secondaires ;
- l'hypoplasie ponto-cérébelleuse : divisée en 13 sous-types (PCH 1 à 13).(52)

Certaines malformations sont bien définies, comme la malformation de Dandy-Walker ou le rhombencéphalosynapsis ; d'autres en revanche sont moins spécifiques d'un trouble particulier comme l'hypoplasie cérébelleuse.(38) L'imagerie cérébrale, associée aux données cliniques et anamnestiques, permet donc dans un premier temps d'orienter le diagnostic.

b. Ataxies autosomiques dominantes

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD) sont essentiellement représentées par les ataxies spinocérébelleuses (SCA, pour *spinocerebellar ataxia*).(54–56) Il existe à ce jour plus de 48 SCA et une dizaine de troubles apparentés identifiés.(57) Leur prévalence est de 1 à 5 pour 100 000

individus. Parmi les plus courants, SCA3 est la plus fréquente dans le monde, suivie par SCA1, SCA2, SCA6 et SCA7.(55)

1) Clinique

Le terme « **ataxie spinocérébelleuse** » ne signifie pas nécessairement que la dégénérescence implique la moelle épinière ou se limite aux systèmes spinocérébelleux. Certains sous-types de SCA sont limités à la dégénérescence cérébelleuse tandis que, pour d'autres, les modifications se propagent aux noyaux pontiques, aux noyaux gris centraux, à la rétine, au cortex cérébral, aux voies rachidiennes... Tous les patients atteints de SCA présentent donc une ataxie cérébelleuse, associée à d'autres symptômes plus ou moins spécifiques de la maladie.(55) La triade principale comprend l'ataxie de la marche, le nystagmus et la dysarthrie. La classification de Harding de 1982 reste encore aujourd'hui utile en pratique clinique et propose 3 catégories (54) :

ACAD I	Ataxie cérébelleuse associée à d'autres signes variables	SCA 1-4, SCA8, SCA10, SCA 12-14, SCA15, SCA17-22, SCA25, SCA27, SCA28, SCA31, SCA32, SCA 34-37, SCA38, SCA 42-44, SCA46, SCA47, DNMT1, DRPLA
ACAD II	Ataxie cérébelleuse avec dégénérescence maculaire pigmentaire	SCA7
ACAD III	Ataxie cérébelleuses « pure »	SCA5, SCA6, SCA11, SCA23, SCA26, SCA30, SCA37, SCA41 et SCA45

Le déséquilibre de la marche est généralement la première manifestation de la maladie. Dans la plupart des cas les symptômes apparaissent entre 30 et 50 ans, mais l'âge d'apparition est variable, en particulier pour les SCA à expansion de triplets CAG qui peuvent avoir une apparition infantile (SCA2 et SCA7 en particulier). L'IRM retrouve de façon variable une atrophie cérébelleuse, du tronc cérébral, supratentorielle et médullaire. La spectroscopie peut également montrer des profils anormaux. (58)

Les signes cliniques associés à l'ataxie cérébelleuse peuvent permettre de distinguer certains sous-types. Il peut s'agir d'une neuropathie périphérique, de signes pyramidaux, d'une dystonie, de myoclonies, de tremblements, d'un déficit cognitif, de symptômes psychiatriques, de convulsions, de déficit visuel ou auditif... Aucun de ces signes n'est néanmoins pathognomonique d'un sous-type particulier, à l'exception de la dégénérescence maculaire pigmentaire retrouvée dans SCA7. Plusieurs auteurs ont tenté d'établir des listes exhaustives des caractéristiques cliniques de chaque sous-type, comme Mundwiler & al. dans son article de 2018.(56)

Le phénotype pédiatrique et adolescent de SCA a tendance à avoir une présentation plus sévère et plus précoce que les autres membres de la famille. Les manifestations comprennent l'hypotonie, les difficultés respiratoires et l'apnée en période néonatale, et dans certains cas de SCA2 une rétinopathie. Les phénotypes pédiatriques reconnus sont : SCA2, SCA3, SCA5, SCA7, SCA8, SCA10, SCA11, SCA12, SCA13, SCA14, SCA15, SCA18, SCA21, SCA22, SCA25, SCA27, SCA28, SCA29, SCA35, SCA42, SCA44 et DRPLA.(55)

2) Causes

Un éventail de mécanismes génétiques sont en cause dans la pathogénicité des SCA. Le principal mécanisme connu est l'expansion répétée de nucléotides.

L'expansions d'un triplet CAG, codant pour la polyglutamine, est en cause dans plus de la moitié des cas, notamment les plus courants. Les expansions de triplets CAG engendrent une protéine toxique : la polyglutamine « polyQ ».(54) Ce mécanisme est associé à un phénomène d'anticipation dans lequel l'apparition de la maladie a tendance à survenir plus tôt au cours des générations successives, lié à l'instabilité des répétitions CAG dans la lignée germinale. Les variations à longues expansions sont corrélées avec une apparition plus précoce de la maladie et une instabilité

intergénérationnelle plus grande. Elle peut être extrême, avec des cas infantiles apparaissant alors que les parents sont encore asymptomatiques.(58)

Les autres mécanismes connus sont, entre autres, l'expansion de répétitions de régions transcrites mais non traduites, le dysfonctionnement des canaux ioniques, qu'il s'agisse d'une mutation impliquant directement le canal ionique ou de protéines régulatrices, de mutations des gènes impliqués dans la transduction du signal, d'une altération de l'autophagie cellulaire ou encore d'altérations des voies de réparation de l'ADN.(54–56)

3) *Traitement*

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif efficace pour les SCA. Certains essais sont en cours et les progrès scientifiques qui ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques permettent l'émergence de pistes thérapeutiques ciblées telles que les thérapies géniques ou les oligonucléotides antisens, qui permettraient de réduire les niveaux de protéines toxiques.(54,56,59)

c. Ataxies autosomiques récessives

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives comprennent un peu plus de 50% de toutes les ataxies génétiques, avec environ 4 cas pour 100 000 individus, et représentent un vaste groupe de troubles hétérogènes pouvant survenir à tout âge.(60) Bien que des antécédents familiaux soient souvent absents, la présence de plusieurs frères et sœurs atteints et/ou d'une consanguinité parentale peut suggérer cette forme d'hérédité.

Le chevauchement phénotypique de ces pathologies peut rendre le diagnostic basé sur la clinique difficile voire impossible. La présence d'une polyneuropathie et d'autres affections neurologiques ou extraneurologiques sont fréquentes. L'âge d'apparition a

souvent été utilisé comme moyen pour distinguer les affections dominantes et récessives, étant donné la tendance à une apparition plus précoce des troubles récessifs, mais il existe désormais de nombreux exemples d'ataxies dominantes à présentation précoce et d'ataxies récessives à présentation tardive. Ainsi, à l'instar de l'examen clinique, l'âge d'apparition ne doit être utilisé que pour aider à orienter davantage l'évaluation diagnostique.(60,61)

Les principaux mécanismes physiopathologiques mis en lumière agissent à différents niveaux de l'organisme cellulaire, comme l'ADN génomique ou mitochondrial, la transduction du signal, la fonction des organites (lysosome, peroxysome), le contrôle de la qualité des protéines, le métabolisme des lipides et lipoprotéines...(60)

La classification « classique » repose sur l'âge d'apparition qui, bien que variable, permet de fournir un aperçu de la présentation typique de la maladie :

- classe I : ataxie de Friedreich ;
- classe II : ataxies autosomiques récessives précoces (avant 5 ans) ;
- classe III : ataxies autosomiques récessives apparaissant à l'adolescence ;
- classe IV : ataxies autosomiques récessives apparaissant à l'âge adulte.

Par ailleurs, la dénomination « SCAR » pour *spinocerebellar ataxia autosomal recessive*, permet de nommer les ataxies autosomiques récessives nouvellement identifiées. (60,61)

Quelques listes exhaustives de ces pathologies ont été proposées : par classe dans l'article de Fogel & al. (2018) (60), par fréquence dans l'article de Manto & al. (2019) (45), ou encore de façon plus détaillée et globale dans l'article de Rossi & al. (2018) (62). Nous nous appliquerons ici à détailler les causes les plus fréquentes et/ou traitables.

1) *Ataxie de Friedreich*

L'ataxie de Friedreich est l'ataxie héréditaire la plus courante avec 1 personne atteinte sur 30 000 à 50 000 individus chez les caucasiens, et un taux d'hétérozygotie de 1 sur 85 à 100 individus. L'âge d'apparition se situe généralement à l'adolescence mais varie de 2 à plus de 70 ans.(60,63)

La maladie est causée par des variations du gène de la frataxine (FXN) situé sur le chromosome 9. La frataxine est une protéine mitochondriale impliquée dans le métabolisme cellulaire du fer, y compris dans la biogenèse des amas fer-souffre nécessaires à de nombreuses fonctions telles que le transport d'électrons et la réparation/réplication de l'ADN. Une carence en frataxine entraîne une accumulation de fer mitochondrial et engendre un stress oxydatif cellulaire.(47,60,63)

Dans 98% des cas, la variation causale est une expansion de nucléotides GAA dans l'intron 1 des deux allèles du gène FXN. L'expansion de nucléotides entraîne une transcription réduite du gène et une diminution de l'expression de la frataxine. Le nombre de répétitions GAA peut varier de 60 à plus de 1000 répétitions. Des corrélations génotype/phénotype sont observées entre la taille des répétitions et plusieurs caractéristiques cliniques, y compris l'âge d'apparition plus précoce pour les expansions les plus larges. Contrairement aux ataxies autosomiques dominantes où ce mécanisme est majoritaire, l'ataxie de Friedreich est la seule ataxie récessive liée à une expansion de nucléotides.(60,63)

Dans de plus rares cas, il peut d'agir de variations hétérozygotes composites avec une répétition GAA sur un allèle et une mutation ponctuelle ou une délétion de l'autre allèle. Ce mécanisme est associé à une variabilité phénotypique plus importante et des présentations atypiques avec un âge d'apparition retardé.(60)

La présentation clinique typique comprend une ataxie progressive à l'adolescence avec dépendance au fauteuil roulant au bout d'environ 10 ans, une dysarthrie, une dysphagie, une polyneuropathie avec aréflexie et déficit sensitif, une cardiomyopathie hypertrophique, une scoliose chez près de 80% des patients ainsi qu'une intolérance au glucose ou diabète chez près de 30% des patients. Dans une moindre mesure, on peut retrouver un déficit auditif ou visuel, un léger dysfonctionnement exécutif et des apnées centrales du sommeil. Le pronostic est généralement lié à l'atteinte cardiaque.(47,60)

L'IRM retrouve en général une atrophie de la moelle épinière, tandis que l'atrophie du cervelet survient plus tard dans la maladie. La présence d'une atrophie cérébelleuse au début de l'évolution de la maladie permet pratiquement d'exclure le diagnostic.(58,60)

Un traitement spécifique, l'Omaveloxolone, est autorisé par la *Food and Drug Administration* pour les patients de 16 ans et plus depuis février 2023 et bénéficie d'une autorisation d'accès précoce (AAP) en France depuis novembre 2023. Les études sur l'efficacité de l'Idébénone, notamment concernant l'atteinte cardiaque, sont mitigées. Des essais sur des chélateurs du fer et de thérapies géniques sont également en cours.(60,63)

2) *Ataxie télangiectasie*

L'ataxie télangiectasie est probablement la deuxième ataxie récessive la plus fréquente avec une prévalence de 1 pour 100 000 individus, et un taux d'hétérozygotie de 1 à 2% en population générale. Elle est causée par une mutation du gène ATM qui est impliqué dans les mécanismes de réparation de l'ADN.(60,64)

Les principales caractéristiques cliniques sont une ataxie progressive qui apparaît entre 1 et 4 ans, une apraxie oculomotrice, des télangiectasies conjonctivales et des zones photo-exposées, et des mouvements extrapyramidaux (chorée, dystonie). Le pronostic défavorable est lié à l'immunodéficience, avec augmentation du risque de développer des néoplasies notamment des hémopathies, et à la récurrence des infections pulmonaires.(47,60) La survie moyenne est de 25 ans.(64) L'alpha-foetoprotéine sérique est élevée dans plus de 90 à 95% des formes classiques et augmente au cours de la vie.(34,47,64) Un certain nombre de troubles récessifs présentent un chevauchement phénotypique avec l'ataxie télangiectasie et compliquent le diagnostic différentiel, en particulier dans les cas d'apparition plus tardive.(47,60)

Les mesures préventives concernent notamment la limitation de l'exposition aux radiations (imagerie médicale, protection solaire). Le traitement repose sur le traitement symptomatique et des complications. Les manifestations systémiques (telles que l'immunodéficience) peuvent être traitées par des traitements spécifiques. Il n'existe à ce jour pas de traitement curatif.(34) Les femmes hétérozygotes ont un surrisque de cancer du sein et doivent se faire dépister.(65)

3) Ataxies avec apraxies oculomotrices

L'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 est la cause la plus fréquente d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive au Japon. Elle est causée par des mutations du gène APTX codant pour l'apratatine qui est impliquée dans la réparation de l'ADN. L'ataxie survient en général avant 10 ans. Les caractéristiques cliniques sont semblables à celles de l'ataxie-télangiectasie ou de l'ataxie de Friedreich avec une ataxie progressive, une apraxie oculomotrice, une neuropathie périphérique avec aréflexie et des mouvements choréiques ou dystoniques. L'apraxie oculomotrice est

présente chez environ 85 % des patients atteints. Des troubles du mouvement supplémentaires tels que la dystonie, la chorée et les myoclonies sont beaucoup plus fréquents dans l'AOA1 que dans l'ataxie de Friedreich. L'IRM retrouve une atrophie cérébelleuse. Les dosages sanguins peuvent mettre en évidence une hypoalbuminémie et une augmentation des taux de cholestérol, mais souvent absentes chez les enfants. Il n'existe pas de traitement curatif.(34,47,60)

L'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 est causée par des mutations du gène SETX codant pour la sénataxine. Le phénotype ressemble à celui de l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1, avec une ataxie cérébelleuse progressive et la co-occurrence de dystonie. Cependant, le début de la maladie survient plus tard (entre 11 et 20 ans), la neuropathie semble moins sévère, et l'apraxie oculomotrice est moins fréquente (50 %). L'alpha-foetoprotéine sérique est élevée, mais dans une moindre mesure que dans l'ataxie télangiectasie. Il n'existe pas de traitement curatif.(47,60)

4) Ataxie de Charlevoix-Saguenay

L'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix Saguenay (ARSACS) a longtemps été considérée comme rare, mais de nombreuses études ont récemment montré qu'elle pourrait en fait constituer la deuxième ataxie autosomique récessive la plus fréquente après l'ataxie de Friedreich. Elle est causée par des mutations du gène SACS. La triade classique comprend : ataxie cérébelleuse précoce progressive, spasticité des membres inférieurs, et neuropathie périphérique sensitivomotrice démyélinisante. L'âge de début varie de 1 à 30 ans. La perte de la marche autonome survient en moyenne à 41 ans. Environ 20% des patients présentent de formes atypiques avec une atteinte type Charcot-Marie-Tooth ou une épilepsie. L'IRM cérébrale retrouve dans plus de 90% des cas une atrophie vermiennne et des bandes

hypointense T2 médianes associées à des hypersignaux T2 bilatéraux du pont fusionnant dans un pédoncule cérébelleux moyen épaissi.(66)

3. Ataxies associées aux maladies métaboliques

L'ataxie est l'une des manifestations neurologiques les plus fréquentes des pathologies métaboliques.(51) Bien que rares individuellement, la prévalence générale de ces maladies est d'environ 1 naissance vivante sur 1000.(67) Les maladies héréditaires du métabolisme résultent souvent d'un déficit enzymatique dans les voies métaboliques des glucides, protides, acides gras ou du trafic intracellulaire, entraînant l'accumulation de composés toxiques en amont et/ou l'absence de composés en aval. Elles peuvent se manifester à tout âge, et touchent divers organes, principalement le système nerveux central, le foie, le cœur et le rein. De nombreux traitements sont disponibles, et le diagnostic est crucial pour le conseil génétique et un éventuel diagnostic anténatal. Les mutations causales sont le plus souvent récessives et peuvent intéresser l'ADN cellulaire ou mitochondrial.(68)

Dans son article, Kaminiow & al. (2022) propose une liste de signes devant faire évoquer une origine neurométabolique devant un enfant présentant une ataxie :

- âge d'apparition précoce ;
- tableau clinique large avec signes neurologiques et non neurologiques ;
- anomalies neuroradiologiques distinctes (noyaux gris, spectroscopie...) ;
- ataxie atypique ou progressive ;
- association à d'autres troubles du mouvement (dystonie, chorée, myoclonie) ;
- apparition aiguë ou subaiguë, en particulier si elle est associée à une encéphalopathie ou accélérée par un état de stress énergétique ;
- apparition insidieuse chez un patient présentant de multiples antécédents ;
- évènements épisodiques paroxystiques ;

- troubles du système nerveux autonome ;
- antécédents familiaux de troubles similaires.(67)

Nous proposons dans ce travail une liste non exhaustive des entités les plus fréquentes ou traitables qui peuvent se manifester par une ataxie. Les principaux dosages biochimiques qui peuvent permettre d'orienter le diagnostic de ces maladies métaboliques associées à une ataxie sont résumés dans le tableau 3.

a. Maladies d'intoxication

Les maladies d'intoxication se révèlent classiquement par un coma néonatal survenant après une période d'intervalle libre de quelques jours. Cependant, les déficits enzymatiques partiels peuvent se manifester à tout âge de la vie, sur un mode chronique progressif ou par accès aigus récurrents, avec fréquemment des symptômes neurologiques dont l'ataxie. Elles sont pour la plupart traitables et nécessitent donc une prise en charge thérapeutique urgente.(68) Les maladies les plus fréquemment associées à une ataxie sont la Leucinose, les aciduries organiques et les déficits du cycle de l'urée. Le dosage de l'ammoniémie et la chromatographie des acides aminés sanguins peuvent permettre d'orienter le diagnostic.

Tableau 3 - Liste non exhaustive des examens biochimiques permettant d'orienter le diagnostic de maladie métabolique associée à une ataxie

Prélèvement	Examen	Maladie
SANG	Lymphocytes vacuolés	CLN, gangliosidoses, MG
	NFS : acanthocytes	Abétalipoprotéinémie
	NFS : pancytopenie	Maladies lysosomales
	Ammonium	Aciduries organiques, déficit du cycle de l'urée
	Lactates et Pyruvates	Maladie mitochondriale, déficit en PDH
	Chromatographie des acides aminés	Leucinose, déficits du cycle de l'urée
	Activité biotinidase	Déficit en biotinidase
	Acides gras très longue chaîne	Maladie peroxysomale (ALD liée à l'X)
	Profil des acylcarnitines	Aciduries organiques
	Isoélectrofocalisation de la transferrine	Troubles congénitaux de la glycosylation (CDG)
	Acide phytanique	Maladie de Refsum
	Vitamine E	Déficit en vitamine E
	Lipides	Abétalipoprotéinémie, xanthomatose cérébrotendineuse
	Oxystérols	Maladie de Niemann-Pick de type C
	Hexosaminidases leucocytaires	Gangliosidoses GM2
	Arylsulfatase A	Leucodystrophie métachromatique
URINES	Chromatographie des acides aminés	Maladie de Hartnup
	Chromatographie des acides organiques	Aciduries organiques
LCR	Glucose	Déficit en GLUT1
	Lactates	Déficit en PDH, déficit en GLUT1, maladie mitochondriale

CLN = céréoïde lipofuscinose neuronale ; PDH = pyruvate déshydrogénase ; ALD = adrénoleucodystrophie ; CDG = congenital disorders of glycosylation

1) Leucinose

La leucinose (ou maladie des urines sirop d'érable) est une maladie autosomique récessive rare secondaire à un bloc enzymatique qui suit la désamination de trois acides aminés ramifiés : la leucine, la valine et l'isoleucine. Elle doit son nom à l'odeur sucrée des urines qu'elle provoque. On distingue trois phénotypes qui dépendent de la profondeur du déficit enzymatique : la forme classique débute par un coma et des

convulsions chez le nouveau-né, la forme intermédiaire entraîne un handicap intellectuel progressif, et la forme intermittente provoque des attaques récurrentes d'ataxie et d'encéphalopathie. Le risque de décompensation aiguë existe tout au long de la vie. Le diagnostic est établi par chromatographie des acides aminés plasmatique qui retrouve une augmentation de la leucine et des autres acides aminés ramifiés, notamment l'allo-isoleucine. Depuis 2023 en France, elle est systématiquement recherchée dès la naissance par le test de Guthrie. Le traitement implique un régime hypoprotidique strict et une supplémentation en acides aminés essentiels et en micronutriments.(43,50,68,69)

2) *Aciduries organiques*

Les aciduries organiques, notamment l'acidurie propionique par déficit en propionyl-CoA-carboxylase et l'acidurie méthylmalonique par déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase, sont des maladies autosomiques récessives secondaires à l'accumulation de métabolites issus du catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine). Les formes typiques se révèlent en période néonatale, après un intervalle libre de quelques jours, par un coma progressif avec acido-cétose, hyperammoniémie, et éventuellement une pancytopénie. Les anomalies IRM ne sont pas spécifiques. Le diagnostic est confirmé par la présence de métabolites anormaux sur la chromatographie des acides organiques urinaires. Toutes les situations d'hypercatabolisme sont à risque d'entraîner une « décompensation » métabolique. À l'exception des formes d'acidurie méthylmalonique sensibles à la vitamine B12, la prise en charge thérapeutique optimale est basée sur un régime limité en protéines et une supplémentation en carnitine à vie. (67,68,70)

La maladie de Hartnup est une maladie autosomique récessive rare en lien avec des mutations du gène SLC6A19 qui provoquent un défaut de transport rénal et intestinal

des acides aminés. Les patients peuvent présenter une dermatite photosensible, une déficience intellectuelle variable, des symptômes psychotiques, des convulsions et des épisodes intermittents d'ataxie déclenchés par un stress ou la simple exposition au soleil. Le diagnostic est basé sur la chromatographie des acides aminés urinaires qui retrouve un aspect d'aminocidurie des acides aminés monoamino-monocarboxyliques neutres, et confirmé par l'analyse génétique du gène SLC6A19. Le traitement repose sur l'administration orale quotidienne de nicotinamide, un régime riche en protéines pour compenser la pertes d'acides aminés, et la prévention des facteurs favorisant les décompensations aiguës.(43,50)

3) Déficiences du cycle de l'urée

Les déficiences du cycle de l'urée sont des maladies héréditaires secondaires à des déficiences enzymatiques qui affectent la production d'urée à partir de la glutamine et de l'ammoniac. Les symptômes varient en fonction de la gravité et du type de déficit. Le mode de transmission est autosomique récessif, à l'exception du déficit en OTC lié au chromosome X.

Les formes néonatales sont sévères, avec un risque de coma hyperammonémique peu après la naissance. Les formes à début tardif peuvent se manifester à tout âge, sur un mode aigu ou chronique, avec des symptômes digestifs, hépatiques et neurologiques incluant des accès d'ataxie. Les décompensations métaboliques sont favorisées par l'apport accru en protéides ou les situations d'hypercatabolisme. L'interrogatoire peut retrouver des antécédents familiaux de migraine, de vomissements chroniques ou de mauvaise tolérance aux repas carnés.

Le diagnostic est plus difficile pour les formes tardives où l'ammonémie peut se normaliser rapidement entre les accès aigus, mais les tests biochimiques avec chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires, et dosage de l'acide

orotique urinaire pour le déficit en OTC, peuvent aider à confirmer le diagnostic. Un dosage biochimique normal en l'absence de symptôme n'exclut néanmoins pas qu'un sujet soit porteur du déficit.

Le traitement repose sur l'association de médicaments épurateurs de l'ammoniaque (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium), d'acides aminés participant au cycle de l'urée (citrulline, arginine) et d'un régime hypoprotidique. En cas d'urgence, l'épuration extracorporelle et la greffe hépatique sont des traitements envisageables.(68,71)

b. Maladies énergétiques

Les maladies énergétiques sont secondaires à des erreurs innées du métabolisme qui entraînent un déficit de la production ou de l'utilisation énergétique. Elles se manifestent classiquement à la naissance et sans intervalle libre par une défaillance multiviscérale. Les déficits en pyruvate déshydrogénase, en enzymes du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire mitochondriale sont des maladies à expression essentiellement neurologique pouvant se révéler par un syndrome cérébelleux survenant au décours d'une régression psychomotrice déclenchée par un épisode fébrile, associé ou non à d'autres atteintes d'organes (hépatique, rénale, cardiovasculaire, sensorielle, endocrinologique). Les dosages du lactate et du pyruvate, notamment dans le LCR, et la chromatographie des acides organiques urinaires peuvent orienter le diagnostic de ces maladies.(68)

1) Déficit en pyruvate déshydrogénase

Le déficit en pyruvate déshydrogénase regroupe un vaste champ de troubles neurologiques rares pouvant notamment se manifester par des accès d'ataxie intermittents. Le déficit en PDH-E1 en lien avec des mutations du gène PDHA1 du

chromosome X est la forme la plus courante. Le phénotype est large et dépend du niveau d'activité enzymatique résiduelle, pouvant aller de l'acidose lactique néonatale sévère à l'ataxie intermittente plus tardive. L'IRM cérébrale est évocatrice lorsqu'elle révèle une atteinte du pallidum (parfois du tronc cérébral). Le diagnostic repose sur la recherche d'une concentration en acide pyruvique élevée et d'un rapport lactate/pyruvate faible, et confirmé par les tests génétiques. Le traitement par association d'un régime cétoène et de thiamine (vitamine B1) a une efficacité variable.(43,50,68)

2) *Cytopathies mitochondriales*

Les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînent un défaut de production d'ATP (adénosine triphosphate) nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. L'ADN mitochondrial (ADNmt) ne code que 13 des plus de 80 protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'essentiel étant codées par l'ADN nucléaire, tout comme l'entièreté des gènes de répliation, transcription et traduction de l'ADNmt. A la différence de l'ADN nucléaire, il est présent en de multiples exemplaires au sein d'une même cellule et son héritage est strictement maternel. Les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent donc se transmettre par plusieurs modes : transmission maternelle, transmission autosomique dominante, liée à l'X ou le plus souvent autosomique récessive. Les mutations de l'ADNmt affectent une proportion de copies, de 0 à 100 %, et le phénotype ne se manifeste qu'après atteinte d'un certain seuil d'hétéroplasmie, c'est-à-dire de coexistence d'ADNmt sauvage et mutant. Les taux d'hétéroplasmie sont variables d'une génération à l'autre au sein d'une même famille.

Les maladies mitochondriales avec ataxie en lien avec une mutation de l'ADNmt les plus courantes sont le syndrome MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*

ou épilepsie myoclonique à fibres rouges déchiquetées), le syndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes* ou encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux), le syndrome NARP (Neuropathie, Ataxie et Rétinite Pigmentaire), la neuropathie optique héréditaire de Leber, la maladie de Leigh, le syndrome de Kearns-Sayre et l'ophtalmoplégie externe progressive chronique. (68,72,73)

L'IRM cérébrale est évocatrice d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale lorsqu'elle révèle une atteinte des noyaux gris centraux ou des noyaux dentelés, parfois de la substance blanche et du cervelet. La spectroscopie cérébrale peut révéler un pic de lactate.

Une hyperlactatémie est souvent associée, mais son absence n'exclut pas le diagnostic. Le rapport lactate/pyruvate dans le LCR et la chromatographie des acides organiques urinaires (intermédiaires du cycle de Krebs) sont particulièrement utiles à l'orientation diagnostique. Le diagnostic est confirmé par la génétique. L'étude de la chaîne respiratoire sur tissu, historiquement nécessaire au diagnostic, n'est désormais réalisée qu'en dernière intention.(68)

3) *Déficit en coenzyme Q10*

Le coenzyme Q10 est une substance semblable à une vitamine, essentielle dans de nombreuses fonctions cellulaires tant mitochondriales qu'extra-mitochondriales. En plus de son rôle clé dans la phosphorylation oxydative des mitochondries, la CoQ10 sert d'antioxydant liposoluble et joue un rôle important dans la bêta-oxydation des acides gras, des fonctions lysosomales et dans la médiation de l'expression d'un certain nombre de gènes. Chez l'homme, au moins 10 gènes sont nécessaires à sa biosynthèse. Une mutation de l'un d'entre eux peut entraîner un déficit primaire en coenzyme Q10. Les atteintes sont multi-systémiques et touchent particulièrement le

système nerveux central, les muscles et les reins. L'âge d'apparition et la sévérité de la maladie sont variables. Le syndrome cérébelleux d'apparition précoce à progression lente, la myopathie et le syndrome néphrotique sont les manifestations les plus fréquentes. La mesure directe du coenzyme Q10 dans le muscle squelettique ou les fibroblastes cutanés en chromatographie permet de poser le diagnostic, confirmé par la génétique.

Le déficit secondaire en coenzyme Q10 résulte de mutations dans des gènes qui ne sont pas directement liés à la voie de biosynthèse de la CoQ10, ou à des facteurs non génétiques comme certaines pathologies (cardiovasculaires, endocrinologiques, néphrologiques...) ou médicaments. Des mutations du gène APTX codant pour l'aprataxine, gène également en lien avec l'apraxie oculomotrice de type 1, peuvent notamment induire un déficit secondaire en coenzyme Q10.

Le traitement substitutif par coenzyme Q10 peut permettre une amélioration significative de la maladie s'il est débuté précocement. (74,75)

c. Maladies vitamino-dépendantes

Les principales causes d'ataxie vitamino-dépendantes de l'enfant sont le déficit en biotinidase et l'ataxie par déficit en vitamine E.

Le déficit en biotinidase est une maladie autosomique récessive en lien avec une mutation du gène BTD, codant pour l'enzyme biotinidase, cruciale pour la libération et le recyclage de la biotine, une vitamine B essentielle, à partir des protéines alimentaires et des protéines corporelles. La maladie se manifeste par des convulsions, un retard de développement, une ataxie, une atteinte cutanée eczématiforme et alopeciante, une atrophie optique, une surdité et des problèmes respiratoires. Les symptômes d'un déficit profond en biotinidase apparaissent

généralement entre une semaine et dix ans. Les personnes présentant un déficit partiel peuvent développer des symptômes lors de situations de stress comme une infection. Le diagnostic repose sur le dosage sanguin de l'activité biotinidase, accompagné de l'identification d'un variant pathogène du gène BTBD9 si l'activité sanguine enzymatique est ambiguë. Le traitement par biotine permet de prévenir les symptômes lorsqu'il est débuté chez un patient asymptomatique, et d'améliorer certains symptômes d'un patient déjà atteint. Le dépistage néonatal de déficit en biotinidase est proposé dans plusieurs pays, notamment la Belgique.(68,76)

L'ataxie avec carence en vitamine E (AVED) est une maladie autosomique récessive rare provoquée par une mutation de la protéine de transfert d'alpha-tocophérol (gène TTPA), avec une prévalence d'environ 1 à 6 pour 1 000 000 individus, plus élevée en région méditerranéenne.(77) L'âge de début varie de 4 à 18 ans. Le phénotype et la gravité de la maladie sont variables, même au sein d'une même famille. Le tableau peut mimer une ataxie de Friedreich avec ataxie progressive, dysarthrie, déficit visuel (rétinite pigmentaire), ataxie sensorielle associée et aréflexie. Elle doit être suspectée lorsqu'un phénotype type maladie de Friedreich est observé avec des taux faibles de vitamine E mais de lipides normaux. Le traitement repose sur la supplémentation en vitamine E à fortes doses qui peut stabiliser voire améliorer les déficits neurologiques. Les résultats sont d'autant meilleurs que la supplémentation est débutée précocement.(34,74)

d. Maladies liées aux molécules complexes

Ce groupe comprend les maladies héréditaires du métabolisme qui perturbent la synthèse ou le catabolisme des molécules complexes.

1) *Maladies lysosomales*

Les maladies lysosomales, aussi appelées maladies de surcharge, sont secondaires à une accumulation de macromolécules non digérées dans les lysosomes. La transmission est le plus souvent autosomique récessive. Les principales maladies lysosomales pouvant se manifester par une ataxie sont la maladie de Niemann-Pick de type C, les céréoïdes lipofuscinoses neuronales, les gangliosidoses et la maladie de Gaucher de type 3.

i. Maladie de Niemann Pick de type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie autosomique récessive en lien avec un défaut de transport et une accumulation de lipides dans les lysosomes. L'accumulation de gangliosides GM2 et GM3 présents dans le cerveau conduit à une dégénérescence neuronale progressive et est responsable de la plupart des manifestations neurologiques. La plus grande majorité des mutations en cause intéressent le gène NPC1 (95%) et en moindre mesure NPC2 (5%). La prévalence est de 1 sur 150 000 individus.(77) La maladie peut se déclarer de la période périnatale jusqu'à la fin de l'âge adulte. La plupart des patients présentent une ataxie cérébelleuse, une paralysie supranucléaire verticale du regard, des troubles cognitifs et psychiatriques, des mouvements anormaux (dystonie), une dysarthrie, une dysphagie, ou encore une hépato-splénomégalie. Les accès de cataplexie gélastique sont caractéristiques. La paralysie supranucléaire du regard, bien que très évocatrice, est souvent difficile à mettre en évidence jusqu'à un stade avancé de la maladie. Les anomalies IRM ne sont pas spécifiques. Le diagnostic est dépisté par dosage des biomarqueurs des oxystérols et confirmé par la génétique. Le Miglustat est un traitement qui repose sur la réduction des glycosphingolipides et qui permet de ralentir ou au mieux stabiliser la progression de la maladie. Des essais cliniques sur la

cyclodextrine, un agent séquestrant le cholestérol, ou encore l'arimoclomol sont en cours.(74,78)

ii. Céroïdes lipofuscinoses neuronales

Les céroïdes lipofuscinoses neuronales (CLN) sont des maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments (céroïde et lipofuscine), associée à une perte neuronale progressive. Quatorze gènes ont été décrits, principalement liés à une transmission autosomique récessive, à l'exception de la forme rare de l'adulte qui est de transmission autosomique dominante. Les quatre formes classiquement décrites sont : la forme infantile précoce (CLN1 et CLN10), la forme infantile tardive (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7 et CLN8), la forme juvénile (CLN3) et la forme de l'adulte. Le phénotype infantile classique est marqué par l'apparition progressive d'une régression neurocognitive, une cécité, une épilepsie myoclonique progressive, un syndrome pyramidal et une ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale. Le frottis sanguin peut retrouver la présence de lymphocytes vacuolés (CLN3). L'électroencéphalogramme est classiquement réactif à la stimulation lumineuse intermittente lente (CLN2). L'IRM montre des anomalies non spécifiques avec atrophie cérébrale et leucoencéphalopathie. L'examen du fond d'œil met en évidence une dystrophie rétinienne responsable de la cécité progressive. La forme infantile tardive CLN2, en lien avec une mutation du gène TPP1, est la forme la plus fréquente de CLN en France et répond à un traitement enzymatique substitutif : la cerliponase alfa. Le diagnostic est porté par le dosage enzymatique de PPT1 ou TPP1 et confirmé par la génétique. (67,79)

iii. Gangliosidoses

Les gangliosidoses sont des maladies rares neurodégénératives autosomiques récessives dont le phénotype constitue un spectre très large incluant des formes infantiles sévères, des formes intermédiaires juvéniles et des formes chroniques plus discrètes de l'adulte. La gangliosidose GM1 est secondaire à un déficit en β -galactosidase (gène GLB1) qui entraîne une accumulation de gangliosides GM1. La gangliosidose GM2 résulte d'un déficit enzymatique en β -hexosaminidases : déficit isolé en Hex A (gène HEXA) pour la maladie de Tay-Sachs, et déficit en Hex A et Hex B (gène HEXB) pour la maladie de Sandhoff. Les phénotypes plus sévères infantiles et juvéniles sont marqués par une régression neurologique après une phase de développement normal, associée à une atteinte multisystémique. Dans les formes plus tardives, l'ataxie peut être un symptôme prédominant et s'associe généralement à une neuropathie périphérique progressive. L'IRM montre une atteinte infra et supratentorielle. La macula route cerise à l'examen du fond d'œil est évocatrice. Le frottis sanguin peut mettre en évidence des lymphocytes vacuolés. Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour. Etablir le diagnostic est néanmoins indispensable à l'organisation d'une surveillance dédiée et à la réalisation du conseil génétique.(80,81)

iv. Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie autosomique récessive secondaire à un déficit en glucocérébrosidase. Le type III est une forme neurologique rare, tardive et progressive, qui associe classiquement une ophtalmoplégie horizontale, une ataxie cérébelleuse, une spasticité, une épilepsie myoclonique et un syndrome parkinsonien. Le frottis sanguin peut mettre en évidence des lymphocytes vacuolés. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire de la glucocérébrosidase dans les cellules sanguines ou les fibroblastes. Il existe

actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de maladie de Gaucher : le traitement par enzymothérapie substitutive (TES), par imiglucérase ou vélaglucérase alpha, et le traitement par réduction de substrat (TRS), par éliglustat ou miglustat. Seule l'imiglucérase possède une autorisation de mise sur le marché en France pour la maladie de Gaucher de type 3.(68,82)

2) Maladies peroxysomales

Les peroxysomopathies sont des troubles secondaires à des défauts de la biogenèse des peroxysomes ou des carences d'enzymes peroxysomales nécessaires à la bêta-oxydation des acides gras à très longue chaîne et à la synthèse des acides gras omega-3 dans le cerveau, le foie, les surrénales, la rétine et les reins. Un déficit de ces enzymes entraîne donc un dysfonctionnement multi-organes. La sévérité du tableau clinique dépend de l'âge d'apparition des premiers symptômes et du type de déficit. Le diagnostic biologique est orienté par le dosage des acides gras à très longue chaîne, des intermédiaires des acides biliaires et des acides pristanique, phytanique et pipécolique. Les cas les plus bénins ne présentent souvent pas d'anomalies biochimiques manifestes. La plupart de ces maladies ne bénéficient pas d'un traitement spécifique, à l'exception de la maladie de Refsum qui obtient de bonnes réponses à un régime adapté, et de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X dont le traitement repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétique.(74,77,78)

i. Adrénoleucodystrophie liée à l'X

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X est une maladie neurodégénérative causée par des mutations dans le gène ABCD1 qui affecte le système nerveux et le système endocrinien des garçons, et à un moindre degré des filles. C'est la plus fréquente des leucodystrophies génétiques tout âge confondu. Elle est associée à une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Les garçons peuvent développer 3 tableaux

cliniques, isolés ou associés : l'adrénomyélongueuropathie (après 20 ans), la forme cérébrale avec leucodystrophie inflammatoire rapidement évolutive (dès 2 ans), et l'insuffisance surrénalienne (tout âge). Les filles sont principalement à risque d'adrénomyélongueuropathie tardive (après 40 ans). La forme cérébrale est la manifestation la plus grave et peut conduire à un état grabataire ou au décès en quelques mois. Les premiers signes cliniques peuvent être frustrés : troubles du comportement à l'âge pré-pubertaire, détérioration intellectuelle, troubles visuels et ataxie. Ils évoluent rapidement vers une cécité, une surdité et une tétraplégie spastique avec une neuropathie axonale et démyélinisante. L'IRM cérébrale met en évidence des anomalies de substance blanche confluentes, bilatérales et symétriques. Le diagnostic est évoqué devant une régression intellectuelle et/ou d'une insuffisance surrénalienne associée à l'augmentation des acides gras très longue chaîne (ACTLG) dans le plasma, et confirmé par la génétique.

Le traitement repose principalement sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui, si elle est réalisée suffisamment tôt, permet d'arrêter le processus démyélinisant.(68,83)

ii. Maladie de Refsum

La maladie de Refsum dans sa forme « adulte » est une maladie autosomique récessive provoquée par des mutations du gène PHYH qui entraînent une augmentation du niveau d'acide phytanique et son stockage dans la graisse corporelle, créant une toxicité pour les tissus neuronaux. Elle est caractérisée par une grande variabilité clinique associant : rétinite pigmentaire, ataxie cérébelleuse et sensorielle avec neuropathie démyélinisante, anosmie, surdité périphérique, cardiomyopathie, anomalies cutanées et squelettiques. L'âge d'apparition est tardif, à partir de l'adolescence. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une concentration

élevée d'acide phytanique dans le sang et d'une dissociation albuminocytologique dans le LCR. Le traitement repose sur un régime réduit en acide phytanique, et la réalisation d'échanges plasmatiques lors de phases aiguës.(68,74,77,78)

3) *Anomalies de glycosylation des protéines (CDG)*

Les CDG (*congenital disorders of glycosylation*) englobent plus de 100 troubles métaboliques d'origine génétique en lien avec une glycosylation défectueuse des protéines et lipides de surface nécessaires aux différentes fonctions cellulaires. La majorité des CDG sont de transmission autosomique récessive, plus rarement dominante ou liée à l'X. La glycosylation perturbée affecte plusieurs fonctions d'organes : neurologiques, hépatiques, musculosquelettiques, rénales, cardiaques, ainsi que les voies de coagulation et endocriniennes. Les CDG doivent être envisagés chez tout enfant ou adulte présentant une atteinte multi-organique inexplicée.

Les troubles affectent le développement cérébelleux avant la naissance et au début de la phase néonatale, entraînant une hypoplasie cérébelleuse. Les manifestations neurologiques vont d'un syndrome cérébelleux isolé à des combinaisons d'autres symptômes tels qu'un retard de développement psychomoteur, une déficience intellectuelle, des mouvements oculaires anormaux, une neuropathie périphérique et une myopathie. L'ampleur de l'expression des symptômes est proportionnelle au degré d'atteinte enzymatique. Il existe un certain nombre de complications notamment hépatiques, endocriniennes, des perturbations de l'hémostases hémorragiques et/ou thrombotiques et des péricardites. L'association d'une cytolyse hépatique modérée à des anomalies caractéristiques de l'hémostase oriente vers ce diagnostic.

L'isoélectrofocalisation de la transferrine sérique est le test de référence pour diagnostiquer le sous-type N-glycosylation de CDG, confirmé ensuite par des tests enzymatiques et génétiques.

La majorité des CDG ne relèvent pas d'un traitement spécifique, à l'exception de quelques entités qui peuvent bénéficier d'une supplémentation en sucres simples dans le but d'améliorer l'hypo-glycosylation (mannose, fructose, galactose). La prise en charge multi systémique est symptomatique et nécessite une surveillance pluridisciplinaire ophtalmologique, endocrinologique, hépatologique, hématologique ou encore orthopédique.(68,78)

4) Troubles du métabolisme des lipides

La xanthomatose cérébrotendineuse est une maladie autosomique récessive très rare causée par une mutation dans le gène CYP27A1. Elle est en lien avec une diminution de la synthèse des acides biliaires qui entraîne une augmentation du cholestérol sérique et son dépôt sous forme de lésions xanthomateuses dans divers tissus. Elle est caractérisée par une atteinte multi-systémique tardive avec un âge moyen de début de 19 ans. Chez les enfants, les manifestations précoces sont la cataracte, la diarrhée réfractaire, suivie de xanthomes tendineux, de symptômes neurologiques (ataxie, atteinte pyramidale, dystonies, myoclonies palatines) et d'une déficience intellectuelle. Bien qu'elle soit souvent diagnostiquée tardivement, la maladie devrait être suspectée chez un enfant atteint d'une cataracte précoce et de symptômes digestifs aspécifiques. Les taux sériques et urinaires de cholestérols et d'alcools biliaires sont élevés. L'IRM retrouve une atrophie cérébelleuse avec hypersignal des noyaux dentés en T2. Le traitement repose sur l'administration d'acide chénodésoxycholique, un substitut d'acide biliaire, qui peut améliorer les fonctions neurologiques et le pronostic globale de la maladie.(34,74,77)

L'abétalipoprotéïnémie est une maladie autosomique récessive rare provoquée par une mutation du gène MTTP codant pour une protéine de transfert des triglycérides. La prévalence est de moins de 1 pour 1 000 000 individus. Elle est caractérisée par

une malabsorption lipidique sévère dès la naissance, engendrant à terme une carence en vitamines liposolubles A, D, E et K. Les manifestations neurologiques se rapprochent de celles de l'ataxie par carence en vitamine E, avec notamment une rétinite pigmentaire en lien avec une carence en vitamines A et E. L'abétalipoprotéïnémie est associée à un faible taux sérique de cholestérol, triglycérides, apolipoprotéine B, lipoprotéine C, autres vitamines (ADEK) et à la présence d'acanthocytes dans les frottis sanguins microscopiques. Elle doit donc être suspectée chez des patients présentant un phénotype de maladie de Friedreich avec profil lipidique anormal et acanthocytes au frotti sanguin. Le traitement repose sur un régime pauvre en graisse et la supplémentation en vitamines liposolubles.(34,74,77)

5) Troubles du métabolisme des hydrates de carbonnes

Le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT1) est un trouble neurométabolique autosomique dominant causé par un défaut de transport du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique. Les mutations pathogènes concernent le gène SLC2A1 codant le transporteur GLUT1. Les manifestations neurologiques sont variées : épilepsie, retard de développement psychomoteur, mouvements anormaux, ataxie... Les troubles du mouvement sont paroxystiques chez certains patients en raison de l'exacerbation des troubles induits par l'activité physique, la fatigue, le jeûne, l'anxiété, l'excitation, et le non-respect du régime alimentaire. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une hypoglycorachie avec rapport glycorachie/glycémie bas, confirmé par l'analyse génétique. Le traitement repose sur le régime cétogène qui peut permettre un arrêt de la progression de la maladie dans 40 à 70% des cas.(38,74)

V. Démarche diagnostique

1. Attitude générale

De nombreux algorithmes de démarche diagnostique sont proposés dans la littérature, notamment celui de la société européenne de neurologie pédiatrique par Brandsma & al. (34), mais aussi Pavone & al. (84), Brusse & al. (85), Witek & al. (86), Petley & al. (42), Synofzik & al. (66), Anheim & al. (87), Coarelli & al. (41) et bien d'autres.

Tableau 4 - Bilan d'un syndrome cérébelleux chronique de l'enfant réalisé au CHU de Lille

	1 ^e intention	2 nd intention	3 ^e intention
Dosages	NFS avec recherche de lymphocytes vacuolés CPK (sang) Vitamine E (sang) Alpha-foetoprotéine (sang) Cholestérolémie Ammoniémie Isoélectrofocalisation de la transferrine Activité biotinidase CGH-array SAICAR urinaire	Chromatographie des acides aminés sanguins Chromatographie des acides organiques urinaires Acide orotique urinaire Cycle redox Enzymes leucocytaires Lactate/pyruvate dans le LCR	Acides gras très longue chaîne sanguins Bilan peroxysomal Recherche de mutations de l'ADN mitochondrial
Examens	Examen ophtalmologique IRM cérébrale (avec T2* et spectroscopie) Scanner cérébral	Vitesses de conduction nerveuses PEA du tronc cérébral Potentiels évoqués visuels ERG Tests auditifs Echographie rénale Echographie cardiaque	Biopsie musculaire Biopsie cutanée

Dans le service de neuropédiatrie du CHU de Lille, la démarche diagnostique face à un enfant présentant un syndrome cérébelleux chronique se déroule en trois étapes (tableau 4). Ce bilan en 3 étapes avait été élaboré il y a plusieurs années par un groupe de travail (neuropédiatres) en lien avec la Société Française de Neurologie Pédiatrique.

Le bilan de première intention complète l'analyse clinique par un examen ophtalmologique et la réalisation d'une IRM cérébrale. Les dosages biochimiques réalisés visent à rechercher certaines causes fréquentes ou traitables (tableau 5).

Tableau 5 - Orientations diagnostiques des examens du bilan de première intention

Examen	Orientation diagnostique
NFS et recherche de lymphocytes vacuolés	Maladies de surcharge lysosomales
CPK (sang)	Pathologie musculaire associée (pathologie mitochondriale, déficit en CoQ10...)
Vitamine E (sang)	Déficit en vitamine E, abétalipoprotéïnémie
Alpha-foetoprotéine (sang)	Ataxie-télangiectasie, AOA2
Cholestérolémie	AOA1 et 2, Niemann-Pick C, xanthomatose cérébrotendineuse, abétalipoprotéïnémie
Ammoniémie	Aciduries organiques (AMM)
Isoélectrofocalisation de la transferrine	CDG syndrome
Activité biotinidase	Déficit en biotinidase
CGH-array	Anomalie chromosomique
SAICAR urinaire	Trouble du métabolisme des purines

NFS = numération formule sanguin ; CPK = créatine phosphokinase ; CoQ10 = coenzyme Q10 ; AOA2 = ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 ; AOA1 = ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 ; AMM = acidurie méthylmalonique ; CDG = congenital disorders of glycosylation

2. Place de la génétique

Le développement de nouvelles techniques de génétiques ces dernières décennies a permis un essor important du nombre de gènes pathogènes identifiés en neurologie pédiatrique.

a. Cytogénétique

Les études cytogénétiques, caryotype et micropuce à ADN (CGH-array), permettent de détecter les anomalies de nombre (aneuploïdie, monosomie, trisomie) ou de structure (délétion, duplication, inversion, translocation) chromosomique. Seules quelques études se sont concentrées sur leur association avec les troubles cérébelleux, retrouvée majoritairement dans les cas de phénotypes syndromiques complexes. A ce jour, les études de cytogénétiques dans les troubles cérébelleux sont indiquées chez les patients présentant des caractéristiques syndromiques, par exemple l'association à d'autres malformations d'organe ou d'une dysmorphie.(88)

b. Génétique moléculaire

Depuis l'avènement du séquençage de nouvelle génération (NGS), plus de 100 nouvelles pathologies avec ataxie ont été décrites, la plupart héritées de manière récessive, et plus de 500 gènes ont été associés à des causes d'ataxie. Le NGS permet de séquencer simultanément des centaines de milliers de fragments d'ADN : d'un panel de gènes ciblés, d'un exome ou d'un génome entier. (41,88)

1) Panel de gènes

L'analyse d'un panel de gènes permet le séquençage simultané de régions codantes d'un nombre de gènes sélectionnés a priori, sur la base des connaissances existantes sur la maladie. Avec un rapport coût-efficacité notable, les auteurs le considèrent souvent comme examen de première intention avant d'envisager un séquençage de l'exome (WES) ou du génome (WGS) entier. Cependant, les tests effectués sont souvent spécifiques d'un locus, ce qui entraîne un sous-diagnostic chez les personnes ayant des présentations cliniques atypiques, en particulier chez les enfants sans antécédents familiaux. Les avancées techniques en matière de WES et de WGS et

l'identification récente de plusieurs centaines de nouveaux gènes pathogènes remettent donc en cause cette attitude.(34,88,89)

2) *Exome et génome*

i. Forces

Le séquençage de l'exome entier (WES) permet l'analyse simultanée et rapide de la plupart des régions codantes des 20 000 gènes humains (environ 1 % du génome). Le séquençage du génome (WGS) permet l'analyse de la totalité des gènes humains. Ces nouvelles données offrent des informations précieuses en permettant la découverte de nombreux nouveaux variants et en enrichissant davantage la pléiotropie génétique, puisque plusieurs phénotypes peuvent désormais être associés à un gène spécifique. Dans le cadre de l'ataxie, c'est l'exemple probant du gène CACNA1A qui est associé à un spectre large de troubles comme l'ataxie spinocérébelleuse 6, l'ataxie épisode de type 2, la migraine hémiplégique familiale, une forme d'ataxie congénitale non progressive et une forme d'encéphalopathie épileptique (appelée encéphalopathie épileptique infantile précoce 42), avec des degrés d'atteinte cognitive variables.(90) Un autre exemple est celui du gène ITPR1 qui en plus d'être associé aux ataxies spinocérébelleuses 15, 29 et au syndrome de Gillespie, peut se transmettre tant sous une forme autosomique dominante que récessive.(41,88) Le rendement diagnostique du WES chez des patients atteints d'ataxie cérébelleuse est estimé entre 21 et 28,5%.(91,92) Il peut atteindre jusqu'à 50% de variants suspects ou pathogènes (93), voire 80% dans les cas d'ataxie congénitale avec consanguinité familiale.(53)

Le séquençage de l'exome voire du génome entier est donc de plus en plus utilisé comme outil diagnostique susceptible d'entraîner des changements dans la prise en charge, d'éviter le besoin de tests supplémentaires et/ou de mettre fin à l'odyssée diagnostique. Une méta-analyse a montré que, dans une population d'enfants atteints

d'anomalies congénitales, de retard psychomoteur ou de déficience intellectuelle, la réalisation d'un WES ou d'un WGS, indépendamment de son résultat positif ou négatif, avait un impact significatif sur la prise en charge clinique à court terme (modifications de traitement ou de prise en charge) et long terme (orientation, surveillance, mode de vie).(94)

ii. *Limites*

Un des défis majeurs réside dans l'interprétation et le tri des variants. Le séquençage massif de grandes régions d'ADN révèle une multitude de variants qui doivent être filtrés, hiérarchisés, et interprétés afin d'identifier correctement la mutation causale. Le pouvoir pathogène d'un variant est établi en cinq classes : bénin, probablement bénin, de signification incertaine, probablement pathogène et pathogène. Bien que plusieurs bases de données collaboratives et d'outils logiciels prédictifs soient désormais disponibles, la mise en évidence d'un variant de signification incertaine rend difficile l'interprétation finale et le rendu du résultat génétique. C'est tout particulièrement le cas des variants faux-sens, très nombreux dans l'analyse d'un WES ou d'un WGS (en moyenne 9000 par analyse), et pour lesquels la pathogénicité peut être difficile à établir. En revanche, les mutations non-sens ou *frameshift* et les variations du nombre de copies (délétions et duplications) ont généralement un score de pathogénicité plus élevé mais sont moins courants. Cependant, l'analyse en trio du patient et de ses deux parents facilite l'interprétation des variants : les mutations récessives doivent être bi-alléliques, c'est-à-dire que chaque parent doit être hétérozygote pour la mutation tandis que le patient doit être hétérozygote composite ou homozygote ; la mutation dominante doit être héritée du parent affecté (ou de la branche affectée en cas de pénétrance réduite) ou être de novo, c'est-à-dire absente des deux parents s'ils ne sont pas tous deux affectés.(41,88)

De plus, il est communément admis que le NGS ne permet pas de détecter les anomalies de méthylation, les mutations de l'ADN mitochondrial, les grands réarrangements chromosomiques, les expansions répétées de nucléotides, et seul le séquençage du génome permet de détecter les variants introniques profonds. Cependant, l'étude de Ibanez & al. (2022) a montré une sensibilité et spécificité élevée du séquençage du génome pour la détection des expansions de répétitions, notamment dans des gènes d'ataxie (ATXN, FXN, CACNA1A), en apportant de bonnes précisions sur la taille des petites expansions, mais en sous-estimant la taille des grandes expansions, quantifiées secondairement par analyse PCR.(88,89,94) Concernant l'identification de variants de l'ADN mitochondrial, des études récentes conseillent de réaliser une analyse du WES en première intention, qui offre un rendement diagnostique plus élevé que l'analyse ciblée de l'ADNmt.(34)

VI. Objectifs de l'étude

L'ataxie cérébelleuse est un symptôme fréquent de l'enfant et symptomatique d'une multitude de pathologies complexes. Les causes sont innombrables et orienter une démarche diagnostique peut relever du défi. Le bilan systématique proposé au CHU de Lille dans le cadre des ataxies chroniques de l'enfant tente de tenir compte des causes les plus fréquentes ou qui peuvent bénéficier d'un traitement. Cependant, les avancées en matière de génétique ont récemment permis l'identification de certaines nouvelles entités. C'est pourquoi nous avons souhaité décrire la population d'enfants ayant bénéficié de ce bilan sur une période de 3 ans, analyser le rendement diagnostique de celui-ci, et proposer une approche diagnostique actualisée au regard de cette analyse, des avancées de la génétique et des dernières recommandations de la littérature.

MATERIELS ET METHODE

I. Population

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, dans le service de Neuropédiatrie (Hôpital Roger Salengro). Tous les patients recensés dans le service entre le 1^e janvier 2019 et le 31 décembre 2022 et répondant aux critères d'inclusion ont été analysés.

Les critères d'inclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans et la réalisation d'un prélèvement sanguin pour dosage de l'alpha-foetoprotéine et/ou de la vitamine E lors d'un passage dans l'unité de Neuropédiatrie (consultation ou hospitalisation). Nous avons utilisé les dosages de l'alpha-foetoprotéine et de la vitamine E en partant du postulat que ces analyses étaient essentiellement demandées dans le cadre du bilan de première intention d'un syndrome cérébelleux dans ce service.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de réalisation d'un bilan cervelet standard de première intention ou la présence d'un bilan cervelet standard de première intention incomplet avec moins de 8 des 11 éléments de dosages sanguins ou urinaires réalisés sur une période de 6 mois.

II. Recueil de données

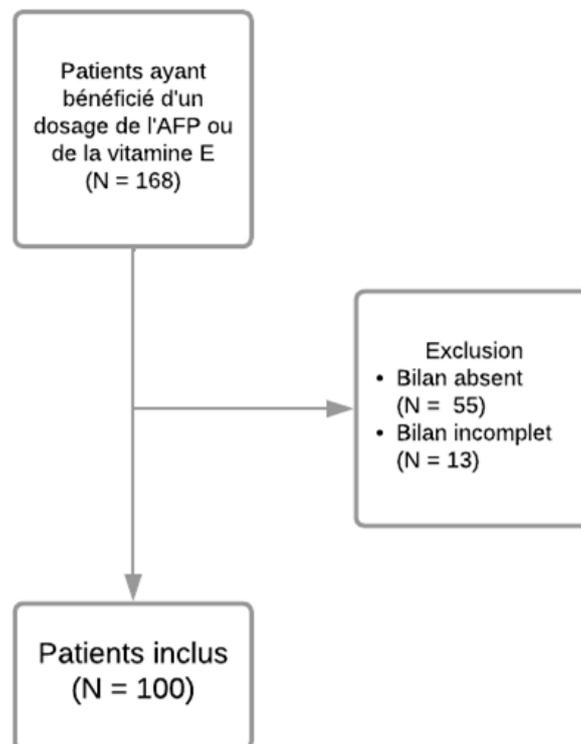
1. Sélection des dossiers

Les dossiers ont été identifiés puis relevés dans la base de données informatisée du service. Parmi les 168 patients répondant aux critères d'inclusion, 68 ont finalement été exclu de l'étude (figure 3).

2. Recueil de données

Les données ont été recueillies rétrospectivement sur la base des courriers de consultation et d'hospitalisation, des comptes-rendus des examens et des résultats d'analyses de laboratoire disponibles dans le logiciel Sillage® du CHU de Lille. Les variables relevées étaient les antécédents personnels et familiaux des patients, les informations sur leur développement psychomoteur, les données cliniques, le motif de réalisation du « bilan cervelet 1^e intention », les résultats des analyses biologiques, d'imagerie et d'autres examens complémentaires faisant partie des bilans standards cervelets 1^e, 2^e et 3^e intention, ainsi que le diagnostic final établi. La date de réalisation du bilan de première intention était celle du premier dosage biologique réalisé. La date de diagnostic était celle indiquée sur le compte-rendu de l'examen ayant permis de poser le diagnostic ou le cas échéant la date de la consultation d'annonce.

Figure 3 - Diagramme en flux des patients éligibles de l'étude



3. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (DS, déviation standard) si leur distribution suit une loi normale, et médiane premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire. Les distributions étaient considérées comme normales après un test de Shapiro-Wilk si $p > 0.05$.

Les variables qualitatives, ou certaines variables quantitatives discrètes avec peu de modalités sont exprimées en effectif et pourcentage. Les intervalles de confiance des proportions à 95% (IC95) sont calculés à l'aide d'une loi normale.

Les données manquantes concernant les antécédents personnels et familiaux ont été considérées comme nulles, sauf mention « non renseigné ». Les autres données manquantes n'ont pas été prises en compte pour les analyses.

La comparaison des variables qualitatives entre deux groupes a été réalisée au moyen d'un test du χ^2 . La comparaison des variables quantitatives a été réalisée au moyen du test de Student en cas de distribution normale, et par le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour celles ne suivant pas une distribution normale.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R® version 4.3.3.

4. Cadre réglementaire

Les données ont été recueillies dans la base de données informatique sécurisée du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, sur la base de courriers de consultation, d'hospitalisation et de comptes-rendus d'examen biologiques et paracliniques. Le principe de non-opposition à l'utilisation des données, systématiquement notifié sur les autorisations de soins lors des hospitalisations dans le service de Neuropédiatrie, a été appliqué pour cette étude.

RESULTATS

I. Population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 6. L'échantillon comportait 65 garçons (65%) et 35 filles (35%). L'âge médian était de 5,9 ans (Q1Q3 : [3,5 ; 9,5]), soit 5 ans et 11 mois. L'enfant le plus jeune avait 3 mois et 2 jours, et la plus âgée 18 ans et 8 mois.

Parmi les antécédents familiaux au premier degré, on retrouvait 6 cas d'ataxie (6%), 22 cas de troubles du neurodéveloppement (22%) et 10 cas d'autres pathologies neurologiques (10%). Il existait une consanguinité chez les parents de 8 enfants (8%).

Parmi les patients, 66 (66%) ont présenté un retard d'acquisition de la marche avec un âge moyen de 19,5 mois (Q1-Q3 : [15,75 ; 24]), et 73 (73%) ont présenté un retard d'acquisition du langage. Les données sur l'efficience intellectuelle étaient disponibles pour 60 patients (60%) et étaient reportées sur la base des résultats d'un test WPPSI-IV ou WISC-V, ou d'un polyhandicap évident le cas échéant. Parmi eux 19 (56,7%) présentaient une déficience intellectuelle, dont 9 (15%) légère et 10 (16,7%) modérée à sévère. Quinze patients (25%) présentaient des résultats hétérogènes aux tests psychométriques. Les autres troubles du neurodéveloppement étaient le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) qui concernait 13 patients (13%), le trouble du spectre de l'autisme pour 6 patients (6%) et le trouble spécifique du langage oral pour 6 patients (6%).

Quatre-vingt-un patients (81%) présentaient un syndrome cérébelleux clinique, avec une nette prédominance d'ataxie congénitale (70,4%). L'ataxie était considérée comme précoce mais non congénitale pour les patients qui avaient présenté un

développement moteur normal jusqu'à 18 mois (âge limite pour l'acquisition normale de la marche). Le terme « fixé » était utilisé si ces patients ne présentaient pas d'aggravation progressive des symptômes, et « progressif » le cas échéant. L'âge médian de début des symptômes des ataxies non congénitales était de 3 ans (Q1Q3 : [2 ; 4], écart : [2 ; 12]).

La marche était ataxique pour 62 (62%) des patients. Le phénotype était marqué par une régression pour 5 patients (5%) : motrice seule pour l'un d'entre eux, et psychomotrice pour les 4 autres. L'âge médian de régression était de 27 mois (Q1Q3 : [17,25 ; 45]).

Tableau 6 - Caractéristiques de la population de l'étude

Variable	n/N ou médiane	% ou IQR
Sexe masculin	65/100	65%
Antécédents familiaux 1^e degré		
Ataxie	6/100	6%
Trouble neurologique	10/100	10%
Trouble du neurodéveloppement	22/100	22%
Naissance		
Consanguinité	8/100	8%
Prématurité	9/100	9%
Modérée	8/100	8%
Grande	1/100	1%
Détresse néonatale (APGAR < 7)	7/100	7%
Hypoglycémies	1/100	1%
Développement psychomoteur		
Retard moteur	66/100	66%
Age d'acquisition de la marche (mois)	19,5	[15,75 ; 24]
Retard de langage	74/100	74%
Déficience intellectuelle	19/60	31,6%
Légère	9/60	15%
Modérée à sévère	10/60	16,7%
Efficiences intellectuelle hétérogène	15/60	25%
Troubles du comportement	11/100	11%
TDAH	13/100	13%
Trouble du spectre autistique	6/100	6%
Trouble spécifique du langage oral	6/100	6%
Antécédents		
Epilepsie	13/100	13%
Crises fébriles	5/100	5%
Encéphalite	2/100	2%
Hydrocéphalie	2/100	2%
Neuropathie	2/100	2%
AVC néonatal	1/100	1%
Malformation rénale	3/100	3%
Malformation cardiaque	5/100	5%
Scoliose	1/100	1%
Caractéristiques cliniques		
Ataxie ou syndrome cérébelleux	81/100	81%
Congénital	57/81	70,4%
Fixé	17/81	21%
Progressif	4/81	4,9%
Intermittent	3/81	3,7%
Marche		
Ataxique	62/100	62%
Non ataxique	19/100	19%
Non acquise au moment de l'examen	12/100	12%
Non renseignée	7/100	7%
Régression	5/100	5%

II. Bilan de première intention

Le tableau 7 présente les données du bilan de première intention réalisé chez les 100 patients de l'étude.

Au total, ce bilan a permis de poser le diagnostic pour 7 patients (7%) : 5 par la CGH-array et 2 par l'IRM cérébrale. Il permettait d'orienter le diagnostic pour 3 patients (3%) : 2 par le dosage de l'alpha-foetoprotéine et 1 par l'examen du fond d'œil.

Tableau 7 - Analyse du bilan de première intention

Variable (unité)	Patients n/N	%
Motifs du bilan		
Ataxie ou syndrome cérébelleux	80/100	80%
Anomalie de la fosse postérieure à l'IRM	14/100	15%
Hypotonie	1/100	1%
Autre	5/100	5%
Lieu du bilan		
Hôpital de jour	97/100	97%
Hospitalisation conventionnelle	3/100	3%
Positivité des examens		
NFS	0/99	0%
Recherche de lymphocytes vacuolés	0/94	0%
CPK (UI/L)	8/94	8,5%
Alpha-foetoprotéine (ng/mL)	4/99	4%
Cholestérolémie (g/L)	1/91	1,1%
Vitamine E (µmol/L)	0/99	0%
Ammoniémie (µmol/L)	1/98	1%
Iso-électrofocalisation de la transferrine	0/100	0%
Biotinidase	0/93	0%
SAICAR	0/74	0%
CGH-array	12/86	14%
IRM cérébrale		
Normale	26/100	26%
Anomalies de fosse postérieure	64/100	64%
Avec anomalie sus-tentorielle	24/100	24%
Sans anomalie sus-tentorielle	40/100	40%
Anomalies sus-tentorielles seules	10/100	10%
Examen ophtalmologique		
Anormal	39/69	56,5%
Troubles de l'oculomotricité	34/69	49,3%
Anomalies du fond d'œil	8/69	11,6%

Quatre-vingts patients (80%) ont bénéficié du bilan pour exploration d'une ataxie ou d'un syndrome cérébelleux. Les autres motifs étaient : la présence d'une anomalie de la fosse postérieure à l'IRM pour 14 patients (14%), d'une hypotonie isolée pour 1 patient (1%), ou d'autres particularité de l'examen clinique pour 5 patients (5%), notamment la présence d'une dyspraxie. Le patient qui présentait une hypotonie congénitale isolée était classé dans le groupe « ataxie congénitale ».

La grande majorité des bilans ont été réalisées lors d'un hôpital de jour dédié (97%).

L'examen le plus souvent réalisé était l'isoélectrofocalisation de la transferrine (100%), et celui le moins réalisé le dosage des succinyl-purines urinaires (SAICAR) (73%).

Parmi les 11 examens de laboratoires, 6 (54,5%) n'ont révélé aucune anomalie. Il s'agit de la numération formule sanguine (NFS), la recherche de lymphocytes vacuolés, le dosage de la vitamine E, l'iso-électrofocalisation de la transferrine, le dosage de l'activité biotinidase et le SAICAR. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine a permis d'orienter le diagnostic dans 2 cas (2%). Les autres examens interprétés comme anormaux n'ont pas permis l'orientation particulière du diagnostic.

Le dosage de l'alpha-foetoprotéine était significativement élevé pour 4 patients (4%). Il menait à la réalisation d'un panel de gènes chez 1 patient et à la réalisation d'un exome chez 1 patient, permettant de diagnostiquer une ataxie-télangiectasie chez ces 2 patients. Le résultat n'était pas relevé dans les données des courriers postérieurs à l'analyse chez les 2 autres patients. Les diagnostics finaux de ces 2 patients étaient l'hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 6 et l'ataxie congénitale liée à un variant CACNA1G.

L'analyse par puce à ADN (CGH-array) était anormale pour 12 patients (14%). Parmi ces 12 analyses, 5 mettaient en évidence une anomalie pathogène et 7 une variation

de signification inconnue (VSI). Les 5 anomalies pathogènes comprenaient 2 duplications, 2 délétions et une tétrasomie.

L'ensemble des patients de l'étude ont bénéficié d'une IRM cérébrale avant ou pendant la réalisation du bilan de première intention. Elle était normale chez 26 patients (26%). Elle mettait en évidence une anomalie de fosse postérieure chez 64 patients (64%), majoritairement sans anomalie sus-tentorielle associée (38/64). Pourtant, parmi les 37 patients pour qui un diagnostic avait été posé : 18 présentaient des anomalies cérébrales et cérébelleuses, 9 présentaient des anomalies cérébelleuses isolées, et 10 avaient une IRM normale. Elle permettait de poser le diagnostic chez 2 patients (tableau 13). Les principaux termes descriptifs utilisés lors de l'analyse de la fosse postérieure en IRM sont reportés dans le tableau 8.

Une consultation de neuro-ophtalmologie pédiatrique était réalisée chez 69 patients (69%), avant, pendant, ou dans les 6 mois suivant le bilan de première intention. Parmi ces 69 patients, 34 présentaient des troubles de l'oculomotricité (56,5%) et 8 des anomalies du fond d'œil (11,6%). Le détail des anomalies retrouvées lors de la consultation d'ophtalmologie est reporté dans le tableau 9. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les patients pour qui un diagnostic avait été posé étaient le nystagmus (5/37) et la poursuite saccadée (4/37). Onze d'entre eux avaient un examen ophtalmologique normal, et 9 n'en avait pas bénéficié. La mise en évidence d'un épaissement des fibres péripapillaires au fond d'œil chez un patient était très évocatrice d'une ataxie de Charlevoix-Saguenay, diagnostic confirmé ensuite par la réalisation d'un panel de gènes. Le patient avec cécité corticale était atteint d'hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 6. Un de deux patients avec dystrophie rétinienne avait un diagnostic de céréoïde lipofuscinose de type 5, l'autre n'avait pas de diagnostic.

Tableau 8 - Termes utilisés pour la description des anomalies de fosse postérieure à l'IRM

Terme	n (N = 100)	%
Atrophie	20	20%
Vermienne	5	
Vermienne supérieure	4	
Vermienne et cérébelleuse	7	
Cérébelleuse	4	
Tronc cérébral	1	
Hypoplasie	27	27%
Vermienne	12	
Vermienne supérieure	5	
Vermienne inférieure	7	
Mésencéphalique	2	
Ponto-cérébelleuse	1	
Hypotrophie	5	5%
Vermienne	3	
Vermienne supérieure	1	
Mésencéphalique	1	
Elargissement des fissures	20	20%
Vermiennes	4	
Vermiennes supérieures	9	
Cérébelleuses	1	
Autres		
Dysplasie cérébelleuse	3	
Sillons vermiens trop visibles	2	
Séquelles de cérébellite	1	
Elargissement et horizontalisation des pédoncules cérébelleux supérieurs	1	
Malformation de Chiari type 1	1	
Diamètre du mésencéphale inférieur au 3 ^e percentile	1	
Hypersignaux FLAIR des hémisphères cérébelleux	1	
Raccourcissement de la tente du cervelet avec engagement ascendant transtentorial des hémisphères cérébelleux	1	

Tableau 9 - Résultats des consultations d'ophtalmologie

Variable	n/N	%
Troubles de l'oculomotricité	34/69	49,3%
Nystagmus	9/69	13,0%
Battant vers le haut	2/9	
Battant vers le bas	3/9	
Dans le regard excentré	1/9	
Horizontal	1/9	
Pendulaire	1/9	
Spasmus nutans	1/9	
Strabisme	8/69	11,6%
Poursuite saccadée et saccades hypométriques	5/69	7,3%
Saccades hypométriques seules	3/69	4,4%
Poursuite saccadée seule	3/69	4,4%
Apraxie oculomotrice	1/69	1,4%
Instabilité de fixation	1/69	1,4%
Tonic upgaze paroxystique	1/69	1,4%
Paralysie du IV	1/69	1,4%
Ophtalmoplégie bilatérale non progressive	1/69	1,4%
Mouvements anormaux aspécifiques	1/69	1,4%
Anomalies du fond d'œil	8/69	11,6%
Anomalie rétinienne	3/69	4,4%
Dystrophie cône-bâtonnet	2/3	
Epaissement des fibres nerveuses péripapillaires	1/3	
Cécité corticale	1/69	1,5%
Neuropathie optique infraclinique	1/69	1,5%

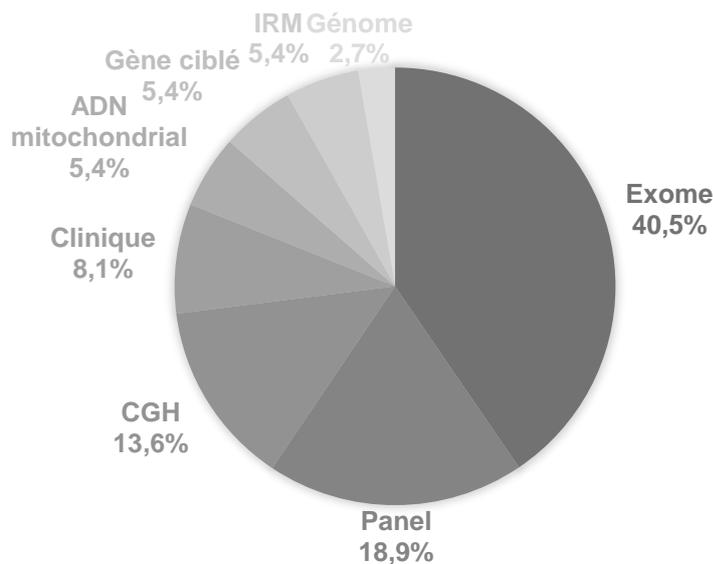
III. Diagnostics positifs

Au moment du recueil de données, un diagnostic avait pu être posé pour 37 patients (37%). L'âge médian au diagnostic était de 4,5 ans (Q1Q3 : [3,3 ; 7,2]). Les examens déterminants étaient pour la grande majorité des examens génétiques, avec l'exome en tête de liste pour 15 diagnostics positifs (40,5%) (tableau 10 et figure 4).

Tableau 10 - Examens ayant permis de poser les diagnostics positifs

Variable	n/N	%
Diagnostic positif	37/100	37%
Exome	15/37	40,5%
Panel de gènes	7/37	18,9%
CGH-array	5/37	13,6%
Données cliniques	3/37	8,1%
Analyse ciblée de gène	2/37	5,4%
ADN mitochondrial	2/37	5,4%
IRM	2/37	5,4%
Génome	1/37	2,7%

Figure 4 - Répartition des examens ayant permis de poser les diagnostics positifs



La durée médiane entre la date de réalisation du bilan cervelet de première intention et la date du diagnostic était de 196 jours (Q1Q3 : [66,75 ; 327,75]), soit 6 mois et 13 jours.

Les proportions diagnostiques parmi les différentes caractéristiques d'ataxie étaient : 21/57 des ataxies d'allure congénitale (36,8%), 4/17 des ataxies non congénitales d'allure fixée (23,5%), 4/4 des ataxies progressives (100%) et 2/3 des ataxies récurrentes (66,7%).

Il y avait au total 32 diagnostics finaux différents pour 37 patients : 2 syndromes de Galloway-Mowat (fratrie), 3 diagnostics d'ataxies congénitales non progressives associées à des variants du gène CACNA1A (avec déficience intellectuelle pour l'un d'entre eux), 2 ataxies télangiectasies et 2 syndromes de Rett congénitaux.

Un diagnostic avait été posé pour les cinq patients avec régression. Le cas de régression motrice seule révélé avant l'âge de deux ans correspondait à un variant CACNA1G. Les quatre diagnostics liés à une régression psychomotrice plus globale étaient : l'ataxie récurrente par mutation ATP1A3, le déficit en 3-hydroxy-iso-butyryl Co enzyme A hydrolase, la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 5 et le syndrome de Rett congénital.

Parmi les 14 patients qui bénéficiaient du bilan dans le cadre d'une anomalie de fosse postérieure à l'IRM, 7 présentaient une hypotonie isolée avec absence ou retard d'acquisition de la marche (50%). Cinq de ces 7 patients avaient un diagnostic positif au moment du recueil. Les examens étaient négatifs pour les 7 autres patients, dont 4 qui ne présentaient pas de trouble de la marche et 3 pour qui cette information n'était pas disponible. Six présentaient néanmoins un retard du langage dont 2 troubles du spectre de l'autisme et une déficience intellectuelle, et un présentait finalement des

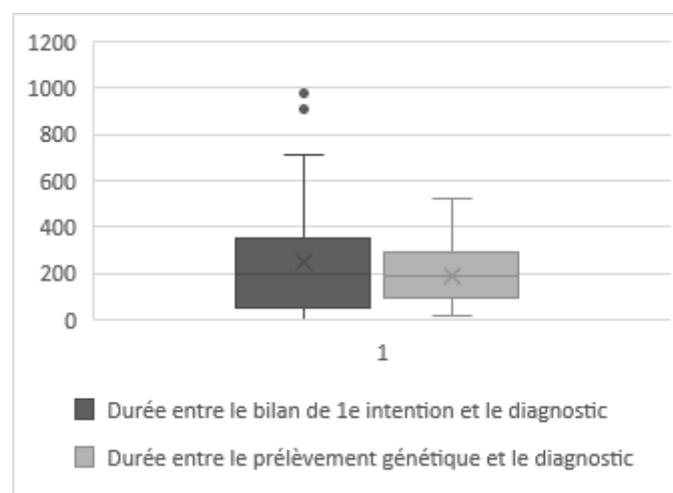
signes cérébelleux discrets (dysmétrie, adiadococinésie, tremblements). Les anomalies IRM décrites étaient : une hypoplasie vermienne (3/7), une atrophie cérébelleuse (3/7), et un élargissement des fissures vermiennes (1/7). Aucun de ces 7 patients n'avait d'antécédent péri-natal notable.

Tous les patients qui présentaient un antécédent familial d'ataxie avaient un diagnostic positif (6/6) : une ataxie récurrente en lien avec un variant ATP1A3 (mère), une microduplication 22q11.21 impliquant le gène TBX1 (mère), une ataxie spinocérébelleuse 27 précoce par délétion 13q33.1 impliquant FGF14 (frère), une ataxie congénitale liée à un variant CACNA1A (père et frère), et deux syndromes de Galloway-Mowat (fratrie).

IV. Données génétiques

Au total, 97 patients (97%) ont bénéficié d'au moins un examen génétique. Parmi eux, 32 ont eu un diagnostic positif établi par la génétique (33%). La différence entre la proportion de diagnostics posés par le bilan de première intention seul (7%) et la proportion de diagnostics posés par un examen de génétique (32%) était significative ($p < 0,0001$).

Figure 5 - Durées médianes entre le diagnostic et la réalisation du bilan ou examen génétique



La durée médiane entre le prélèvement de l'examen de génétique et le diagnostic était de 188,5 jours (Q1Q3 : [100 ; 281,75]), soit 6 mois et 6 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre la durée médiane entre la date du diagnostic et la réalisation du bilan cervelet, et celle entre la date du diagnostic et le prélèvement de l'analyse génétique ($p = 0,72$) (figure 5).

Un exome avait été réalisé chez 39 patients (39%). Il mettait en évidence un variant pathogène pour 15 patients (38,5%), était rendu comme normal pour 15 patients (38,5%), retrouvait un variant de signification inconnue pour le gène CACNA1A chez 2 patients (5%), et était encore en cours d'analyse pour 7 patients (18%). Les résultats de l'ensemble des examens génétiques sont détaillés dans le tableau 11.

Tableau 11 - Nombre total d'examens génétiques prescrits et leurs résultats

	Total		Normal		Pathogène		VSI		En cours	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Exome	39/100	39%	15/39	38,5%	15/39	38,5%	2/39	5%	7/39	18%
CGH-array	86/100	86%	74/86	86%	5/86	5,8%	7/86	8,2%	0/86	0%
Panel de gènes	25/100	25%	13/25	52%	7/25	28%	5/25	20%	0/25	0%
ADN mitochondrial	7/100	7%	4/7	57,1%	2/7	28,6%	1/7	14,3%	0/7	0%
Génome	5/100	5%	3/5	60%	1/5	20%	1/5	20%	0	0%

Parmi les 32 diagnostics posés par la génétique, 26 (81,3%) suivent un mode d'héritage mendélien, dont 13 (50%) sont dominants (12 autosomiques et 1 lié à l'X) et 12 sont autosomiques récessifs (46,2%). L'information n'était pas disponible pour le diagnostic de déficit en GLUT1. L'unique variant d'ADN mitochondrial était retrouvé à l'état homoplasmique.

Parmi les 8 patients dont les parents sont apparentés, 6 avaient un diagnostic positif (75%). Trois enfants étaient atteints d'une maladie autosomique récessive : 1 frère et 1 sœur avec un diagnostic de syndrome de Galloway Mowat et 1 enfant avec un

variant pathogène ZNF142 homozygote hérité de ses deux parents. Pour trois autres enfants, le diagnostic était sans lien avec la consanguinité : 1 variant pathogène CACNA1A de novo diagnostiqué par l'exome, 1 duplication récurrente 7q11.23 diagnostiquée par la CGH-array, et un cas où l'ataxie a été attribuée à un trouble oculomanuel lié à une ophtalmoplégie congénitale. Les 2 enfants restants n'avaient pas de diagnostic au moment du recueil.

V. Bilans de seconde et troisième intention

Les données du bilan de seconde intention sont reportées dans le tableau 12.

Au moins une analyse de laboratoire du bilan de seconde intention était réalisée pour 44 patients (44%), de façon conjointe au bilan de première intention pour 35 d'entre eux (79,6%). La chromatographie des acides aminés sanguins révélait des anomalies significatives pour 4 patients. Parmi ces 4 patients, 2 patients avaient un diagnostic final au moment du recueil : une hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 6 et un syndrome de Galloway Mowat. Le rapport lactate/pyruvate dans le LCR était anormal chez 1 patient, avec comme diagnostic final un syndrome NARP. Le reste des examens n'ont pas révélé d'anomalie significative.

L'étude des vitesses de conduction nerveuses était réalisée chez 39 patients (39%). Au total, 36 étaient normales (92,3%), 2 étaient en faveur d'une neuropathie sensitivo-motrice, et 1 en faveur d'une neuropathie sensitive pure. Parmi les 2 neuropathies sensitivo-motrices mises en évidence, une correspondait finalement à une ataxie de Charlevoix-Saguenay, et une restait sans diagnostic au moment du recueil. La neuropathie sensitive pure s'associait à un diagnostic final d'ataxie de Friedreich.

Les autres examens paracliniques étaient réalisés de façon éparsée dans le suivi du patient, sans lien temporel évident avec les bilans de première et de seconde intention.

Tableau 12 - Examens de laboratoires du bilan de seconde intention

Variable	n/N	% (N=44)	% (N=100)
Temporalité avec le premier bilan			
Pendant	35/44	79,6%	35%
Avant	6/44	13,6%	6%
Après	3/44	6,8%	3%
Examens réalisés			
Chromatographie des acides aminés sanguins	41/44	93,2%	41%
Normale	19/41	46,3%	
Anormale	4/41	9,7%	
Aspécifique	18/41	44%	
Chromatographie des acides organiques urinaires	40/44	90,9%	40%
Normale	33/40	82,5%	
Aspécifique	7/40	17,5%	
Acide orotique urinaire	22/44	50%	22%
Normal	22/22	100%	
Cycle redox	22/44	50%	22%
Normal	22/22	100%	
Gangliosides GM1 et GM2	17/44	38,6%	17%
Normal	15/17	88,2%	
A reconstrôler	2/17	11,8%	
Arylsulfatase A	17/44	38,6%	17%
Normal	17/17	100%	
Sulfatidurie	1/44	2,3%	1%
Normale	1/1	100%	
Rapport lactate/pyruvate dans le LCR	12/44	27,3%	12%
Normal	11/12	91,7%	
Anormal	1/12	8,3%	

Les principaux examens du bilan de troisième intention réalisés étaient le dosage des acides gras très longue chaîne et l'analyse de l'ADN mitochondrial. Le dosage des acides gras très longue chaîne était réalisé chez 6 patients (6%), dont 5 en même temps que le bilan première intention, et n'avait pas révélé d'anomalie. L'analyse de l'ADN mitochondrial était réalisée chez 7 patients (7%) et permettait la mise en évidence d'un variant pathogène pour 2 d'entre eux.

Tableau 13 - Détails des diagnostics positifs : phénotype au moment de la réalisation du bilan et résultats de génétique

Diagnostic	Variant	Statut	Ségrégation	Type ataxie	Age marche	Age ataxie	Autre
Diagnostic posé par l'exome							
Ataxie congénitale liée à un variant du gène ITPR1	ITPR1	HT	De novo	Congénitale	NC	-	
Ataxie congénitale avec déficience intellectuelle liée à un variant du gène CACNA1A	CACNA1A	HT	De novo	Congénitale	18 m	-	DI
Ataxie congénitale liée à un variant CACNA1G	CACNA1G	HT	De novo	Congénitale	NA	-	
Ataxie récurrente liée à un variant ATP1A3	ATP1A3	HT	Maternelle	Récurrente	18 m	3 a	
Ataxie-télangiectasie	ATM	HTC	Biparentale	Fixée	12 m	2 a	Hamartomes cutanés
Céroïde lipofuscinose neuronale de type 5	CLN5	HM	Biparentale	Progressive	13 m	3 a	Régression, épilepsie
Déficit en 3-hydroxy-iso-butyryl Co-enzyme-A hydrolase	HIBCH	HTC	Biparentale	Progressive	15 m	2 a	Régression, HMG
Déficit en GLUT1	SLC2A1	NC	NC	Congénitale	NA	-	Epilepsie, myoclonies
Syndrome de Coffin Siris	ARID2	HT	De novo	-	23 m	-	Hypotonie
Syndrome de Pitt-Hopkins like de type 1	CNTNAP2	HTC	Biparentale	Congénitale	60 m	-	DI, TSA, épilepsie
Syndrome de Rett de type congénital	MECP2	HT	De novo	Congénitale	NA	-	DI, EP, cytolysse
Trouble du neurodéveloppement lié à un variant du gène DLL1	DLL1	HT	De novo	Congénitale	19 m	-	DI
Trouble du neurodéveloppement lié à un variant du gène TANC2	TANC2	HT	Maternelle	Fixée	13 m	4 a	Epilepsie
Trouble du neurodéveloppement lié à un variant du gène ZNF142	ZNF142	HM	Biparentale	Congénitale	23 m	-	DI, épilepsie, dysmorphie
Trouble du neurodéveloppement lié à un variant du gène SYNGAP1	SYNGAP1	HT	De novo	Congénitale	34 m	-	Epilepsie, dysmorphie, spasme nutans
Diagnostic posé par un panel de gènes							
Ataxie congénitale liée à un variant du gène CACNA1A	CACNA1A	HT	NC	Congénitale	30 m	-	
Ataxie de Charlevoix-Saguenay	SACS	HTC	Biparentale	Congénitale	23 m	-	Neuropathie
Ataxie-télangiectasie	ATM	HTC	Biparentale	Congénitale	20 m	-	
Syndrome de Galloway Mowat	OSGEP	HM	Biparentale	-	NA	-	DI, SP, épilepsie
Syndrome de Galloway Mowat	OSGEP	HM	Biparentale	-	NA	-	DI, SP
Trouble du neurodéveloppement en lien avec un variant du gène CC2D2A	CC2D2A	(AR)	NC	-	21 m	-	Hypotonie
Trouble du neurodéveloppement en lien avec un variant du gène TRPM3	TRPM3	HT	NC	Congénitale	18 m	-	TSA, dysmorphie

Diagnostic	Variant	Statut	Ségrégation	Type ataxie	Age marche	Age ataxie	Autre
Diagnostic posé par la CGH-array							
Ataxie spinocérébelleuse 27 précoce par délétion 13q33.1 impliquant FGF14			Maternelle	Congénitale	22 m	-	SP
Délétion 1q44 impliquant les gènes HNRNPU et ZBTB18			De novo		NA		Microcéphalie, dysmorphie, CIV
Microduplication récurrente 7q11.23			Maternelle	Récurrente	13 m	3 a	Dysmorphie
Microduplication récurrente 22q11.21 (PIEV)			Maternelle	Congénitale	21 m	-	
Tétrasomie 18p			De novo	Congénitale	36 m	-	Microcéphalie
Diagnostic posé par les données cliniques							
Paralysie cérébrale				Fixée	18 m	2 a	
Trouble oculo-manuel associé à une ophtalmoplégie				Congénitale	19 m	-	TDAH, ophtalmoplégie
Trouble du développement de la coordination et trouble spécifique du langage oral				-	15 m	-	TSLO
Diagnostic posé par l'analyse ciblée d'un gène							
Ataxie congénitale liée à un variant CACNA1A	CACNA1A	HT	Paternelle	Congénitale	23 m	-	TDAH
Maladie de Friedreich	FXN	(AR)	NC	Progressive	NC	NC	Neuropathie, scoliose
Diagnostic posé par l'analyse de l'ADN mitochondrial							
Hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 6	RARS2	HTC	Biparentale	-	NA	-	Hypotonie, cécité, épilepsie, HMG
Syndrome NARP	ATP6	Hmp	Maternelle	Congénitale	NA	-	
Diagnostic posé par l'IRM							
Remaniement de la substance blanche en contexte d'hydrocéphalie chronique				Fixée	29 m	12 a	
Hydrocéphalie obstructive liée à un kyste du 3 ^e ventricule				Congénitale	NC	-	Macrocéphalie
Diagnostic posé par le génome							
Syndrome de Rett type congénital	MECP2	HT	De novo	Progressive	24 m	-	Régression, DI, microcéphalie

NC = non connu ; NA = non acquise ; HT = hétérozygote ; HTC = hétérozygote composite ; HM = homozygote ; Hmp = homoplasmique ; AR = autosomique récessif ; DI = déficience intellectuelle ; HMG = hépatomégalie ; TSA = trouble du spectre de l'autisme ; EP = syndrome extra-pyramidal ; SP = syndrome pyramidal ; CIV = communication interventriculaire ; TDAH = trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ; TSLO = trouble spécifique du langage oral ; PIEV = pénétrance incomplète et expressivité variable

VI. Aspect économique

Les tarifs appliqués pour chaque examen de laboratoire des bilans de première, seconde et troisième intention, calculés sur la base des tarifs de l'assurance maladie mis à jour le 5 janvier 2024, sont reportés dans le tableau 14. Le cout brut total des examens de laboratoire du bilan de première intention est de 958,4€. Le cout d'un exome seul est de 2205,90€. Ces chiffres ne prennent pas en compte les coûts supplémentaires liés à l'hospitalisation et à la réalisation des soins.

Tableau 14 - Tarifs appliqués aux examens de laboratoires

Examens	Tarif (€)	Total (€)
Première intention		
NFS	5,0	
Recherche de lymphocytes vacuolés	25,0	
CPK (UI/L)	1.50	
Alpha-foetoprotéine (ng/mL)	12.50	
Cholestérolémie (g/L)	1.25	
Vitamine E (µmol/L)	25,0	958,40
Ammoniémie (µmol/L)	8.75	
Iso-électrofocalisation de la transferrine	162,0	
Biotinidase	135,0	
SAICAR	32.40	
CGH-array	550,0	
Seconde et troisième intention		
Chromatographie des acides aminés sanguins	135,0	
Chromatographie des acides organiques urinaires	135,0	
Acide orotique	32.40	
Redox	32.40	
Gangliosides GM1	135,0	
Gangliosides GM2	135,0	
Arylsulfatase	135,0	1971,0
Sulfatidurie	135,0	
Rapport L/P LCR	32.40	
ACTLG, acide phytanique et pristanique	135,0	
Bilan peroxysomal	32.40	
Acide pipécolique	13.50	
Acides biliaires		
NGS mitochondrial	882.90	

DISCUSSION

I. Discussion des résultats

1. Rendement diagnostique

Dans cette étude, nous avons analysé rétrospectivement, sur une période de 3 ans, les résultats du bilan étiologique de première intention d'un syndrome cérébelleux chronique de l'enfant réalisé dans le service de Neuropédiatrie du CHU de Lille. Le taux de diagnostics établis par ce bilan était de 7%. Seuls 2 des 13 éléments permettaient de poser ces diagnostics : l'IRM cérébrale et la CGH-array. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine et la consultation d'ophtalmologie permettaient d'orienter le diagnostic pour 3 patients (3%). Le reste des examens ne permettait pas de contribuer directement au diagnostic final.

Au moment du recueil de données, un diagnostic était finalement posé pour 37 patients (37%). Les examens ayant permis de poser le diagnostic étaient majoritairement des examens de génétique (86,5%), notamment l'exome pour 15 des diagnostics (40,5%).

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude semblable dans la littérature qui évalue le rendement diagnostique d'un bilan sans qu'il n'y ait d'autre analyse génétique que la CGH-array (qu'elle soit ciblée, par panel de gènes ou par exome/génome). L'étude de Anheim & al. (2010) qui évalue les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et moléculaires d'une cohorte de 102 patients atteints d'ataxie et ayant bénéficié de tests biochimiques et génétiques retrouve un taux diagnostique total de 52% avec une nette prédominance d'ataxies de Friedreich. Cependant, cette étude est peu comparable car elle excluait les ataxies congénitales qui constituent la caractéristique principale de notre cohorte.(95)

Le nombre de diagnostics finalement posés dans notre étude est concordant avec ceux retrouvés dans la littérature (91,92,96). Plus largement, une revue de 2022 qui recensait toutes les études sur le séquençage génétique dans les ataxies (y compris chez l'enfant) retrouvait un taux diagnostique allant de 21 à 52 %, avec un rendement plus élevé dans les groupes d'âge pédiatrique.(97) Une autre revue de la littérature de 2024 qui analysait l'utilité des tests génétiques chez les patients atteints de troubles du mouvement retrouvait un rendement diagnostique de 21 à 32%, avec une proportion plus importante pour la catégorie « ataxie » de 33 à 55%.(98)

2. Diagnostics finaux

Au moment du recueil de données, un diagnostic avait pu être posé pour 37 patients (37%). Les examens déterminants étaient pour la grande majorité des examens génétiques, avec l'exome en tête de liste. Le rendement de l'exome était de 38,5%. Il y avait au total 32 diagnostics finaux différents avec une discrète prédominance de cas d'ataxie congénitale non progressive en lien avec un variant du gène CACNA1A (3 patients).

Dans l'étude de Coutelier & al. qui analysait 319 patients atteints d'ataxie cérébelleuse et dépourvus de diagnostic, le rendement diagnostique total de l'exome était de 22,6%, avec 6% de diagnostics possibles supplémentaires.(91) Dans notre étude, le rendement plus élevé est certainement lié à notre échantillon exclusivement pédiatrique, puisque le rendement de l'exome dans cette tranche d'âge est meilleur que chez l'adulte.(93) Certaines données sont néanmoins semblables : les variants les plus fréquents concernaient le CACNA1A, et la plupart des gènes mutés étaient impliqués chez seulement 1 ou 2 patients. De la même façon, dans l'article de Sun &

al.(93) et dans la revue de Subramony & al. (97), chacun des troubles identifiés était rares et retrouvés chez un faible nombre de patients.

Notre étude et celles citées précédemment illustrent l'étendue des diagnostics associés aux ataxies.

3. Forces du bilan

Ce bilan en trois étapes avait été élaboré il y a plusieurs années par un groupe de travail en lien avec la Société Française de Neurologie Pédiatrique avec pour objectif de rechercher en priorité certaines causes fréquentes ou traitables d'ataxie. Sa réalisation est rapide et ne nécessite qu'un prélèvement sanguin et urinaire. Il est facilement réalisable en consultation ou en hôpital de jour, ce qui était le cas pour 97% de notre échantillon. Son coût brut correspond à moins de la moitié de celui d'un séquençage d'exome.

4. Limites du bilan

a. Indications

Le champ d'explorations du bilan de première intention est large et réalisé chez des patients aux phénotypes très différents.

Quatre-vingts patients (80%) bénéficiaient du bilan de première intention à l'occasion d'un syndrome cérébelleux clinique ou de la présence d'une ataxie, qui était d'allure congénitale dans 70% des cas. L'âge au moment du bilan allait de 3 mois et 2 jours, à 18 ans et 8 mois. Tous les patients ont pourtant bénéficié du dosage de la vitamine E, pour lequel un taux bas oriente vers une ataxie avec déficit en vitamine E, pathologie pour laquelle il n'est pas décrit dans la littérature de présentation congénitale. A l'inverse, le bilan n'a pas permis de détecter le diagnostic de déficit en GLUT1 chez un

patient qui présentait un phénotype classique avec retard de développement psychomoteur, une épilepsie très précoce pharmacorésistante, des myoclonies, et une ataxie.(99) Le diagnostic était finalement posé par le séquençage de l'exome et le traitement par régime cétogène n'était instauré qu'à l'âge de 3 ans.

Un même et seul bilan étiologique pour un panel si vaste de maladies et phénotypes différents semble difficile à concevoir. Il conviendrait d'en préciser les indications, et de tenir compte d'éléments d'orientation simples, non seulement le mode aigu ou chronique, mais aussi l'âge d'apparition et le caractère congénital, progressif ou intermittent des symptômes. Dans notre étude, le taux de diagnostics positifs était d'ailleurs meilleur lorsque les contextes étaient plus particuliers : antécédent familial d'ataxie (6/6), caractère progressif de l'ataxie (4/4) et présence d'une régression psychomotrice (5/5).

b. Contenu

Le bilan de première intention ne contient pas tous les examens biochimiques d'orientation possiblement utiles dans le diagnostic d'ataxie. Certains éléments des bilans de seconde et troisième intention orientent aussi vers des causes traitables. C'est notamment le cas du dosage des acides gras très long chaîne qui permet d'orienter rapidement le diagnostic de maladie peroxysomale, notamment de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X pour laquelle la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet un arrêt de progression de la maladie,(83) ou encore de la chromatographie des acides organiques urinaires qui permet de détecter des anomalies en lien avec des aciduries organiques et la mise en place d'un régime adapté.(70)

A l'inverse, le dosage du SAICAR urinaire (ou Test de Bratton Marshall) fait partie du bilan de première intention mais n'est utile qu'au diagnostic de déficit en adénylosuccinate-lyase, une maladie très rare et non traitable responsable d'un retard psychomoteur sévère.(68)

Enfin, certains examens orientent vers un sous-type de maladie et n'écartent donc pas complètement le diagnostic. C'est l'exemple des lymphocytes vacuolés retrouvés dans la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 3, mais absents dans la céréoïde lipofuscinose de type 2 qui est la seule CLN traitable, et dans la céréoïde lipofuscinose de type 5 retrouvée dans notre étude.(79) Ils sont aussi retrouvés dans les gangliosidoses GM1 et dans la maladie de Gaucher, seule maladie finalement traitable dépistée par la présence de lymphocytes vacuolés.(80,82)

II. Discussion de la méthode

1. Limites de l'étude

Le caractère monocentrique de notre étude et sa courte période (3 ans) entraînaient une limitation du nombre de sujets répondant aux critères d'inclusion. Son caractère rétrospectif a pu engendrer des biais de sélection notamment lorsque les dossiers étaient incomplets. Le report de l'examen clinique dans les courriers d'hospitalisation et de consultation ne permettait pas de savoir si un signe non relevé était absent ou non recherché, rendant difficile le recueil de ce type d'informations.

2. Forces de l'étude

Il n'y a que peu d'études dans la littérature qui proposent une description clinique et diagnostique de patients exclusivement pédiatriques dans le cadre de l'ataxie.

Le nombre de patient (N=100) est relativement conséquent en regard de la prévalence mondiale de l'ataxie chez les enfants (26/100 000).(39) L'échantillon est hétérogène mais représentatif de la population des enfants avec ataxie tant les phénotypes et étiologies sont variés. La proportion de diagnostics dans notre échantillon est en accord avec les données de la littérature.(91,92,96–98) Le caractère monocentrique est en partie pallié par le fait qu'un des centres constitutifs du centre de référence Malformations et Maladies Congénitales du cervelet est situé dans le service de neuropédiatrie du CHU de Lille.

III. Perspectives

1. Démarche diagnostique

Depuis ces 25 dernières années plus de 100 nouvelles maladies associées à une ataxie ont été décrites, et plus de 500 gènes associés.(41) Le processus diagnostique est souvent long et complexe, la plupart des patients étant soumis à de multiples examens invasifs et coûteux sans jamais parvenir à un diagnostic moléculaire concluant. Une grande proportion de patients n'ont d'ailleurs jamais de diagnostic posé.(100) Au regard de nos résultats, et en nous appuyant sur les travaux de la littérature et tout particulièrement ceux de Coarelli & al. (41), Subramony & al. (97), Manto & al. (45), Petley & al. (42), Bandsma & al. (34), Synofzik & al. (66), Pavone & al. (84), Anheim & al. (87) et du réseau Européen de référence pour les maladies neurologiques rares (101), nous tâchons ici de proposer un guide pour aider le praticien dans sa démarche diagnostique face à une ataxie chronique de l'enfant (figure 4 et tableaux 15 et 16).

a. Prérequis

L'interrogatoire et l'évaluation clinique sont primordiales avant tout examen paraclinique.(34,41)

1) Interrogatoire

L'interrogatoire doit tenir compte des antécédents familiaux, des antécédents personnels notamment du développement psychomoteur, de l'âge de début des symptômes et des caractéristiques évolutives de l'ataxie.

La réalisation d'un arbre généalogique permet d'identifier des antécédents familiaux ou une consanguinité parentale et d'orienter vers un mode d'héritage génétique. Leur présence augmente le rendement diagnostique.(97) Dans notre étude, tous les patients qui présentaient un antécédent familial d'ataxie avaient un diagnostic positif au moment du recueil de données. Parmi les enfants dont les parents étaient apparentés, moins de la moitié étaient pourtant atteints de maladie autosomique récessive d'héritage biparental.

L'âge de début des symptômes peut orienter le diagnostic de maladies qui ne se manifestent qu'à partir d'un certain âge, comme la plupart des ataxies spinocérébelleuses ou l'ataxie de Friedreich. Cependant, certaines ataxies spinocérébelleuses comme le SCA2 et le SCA7 peuvent avoir un début néonatal.(55,60) Aussi, la plupart des maladies métaboliques ayant classiquement un début bruyant néonatal peuvent se manifester plus tard dans la vie dans le cas de déficit enzymatiques partiels.(68)

Le mode évolutif de l'ataxie est d'autant plus informatif que l'ataxie est progressive ou intermittente. Dans notre étude, 100% des enfants ayant une ataxie progressive ont eu un diagnostic.

2) *Examen clinique*

L'examen clinique à la recherche de signes neurologiques cérébelleux et non cérébelleux (aréflexie, mouvements anormaux non cérébelleux, etc...) et de signes extraneurologiques associés (ophtalmologiques, cardiologiques, organomégalie, cutanés, etc...) est indispensable à l'orientation des examens complémentaires.

Dans notre étude, c'est l'exemple des cas d'ataxie de Friedreich et d'ataxie de Charlevoix-Saguenay, où la reconnaissance de phénotypes typiques amenait à réaliser des analyses génétiques orientées (respectivement une analyse de gène ciblée et un panel de gènes). Ces patients bénéficiaient tout de même du bilan complet de première intention conjointement à la réalisation des analyses génétiques. La patiente atteinte d'ataxie de Friedreich se présentait avec une ataxie progressive, une neuropathie sensitive, une scoliose et une poursuite oculaire saccadée. L'examen cardiologique demandé dans les suites du bilan de première intention mettait en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche. L'IRM décrivait un « aspect un peu large des fissures vermiennes et hémisphériques cérébelleuses supérieures » sans autre anomalie. Un traitement par Idébénone était instauré suite au diagnostic. Le patient atteint d'ataxie de Charlevoix-Saguenay présentait une marche acquise tardivement et ataxique d'emblée, avec neuropathie sensitivomotrice démyélinisante, une atrophie du vermis cérébelleux associée à des stries pontiques en hyposignal FLAIR à l'IRM, et un épaissement des fibres péripapillaires au fond d'œil. En somme, il est important d'orienter d'emblée la démarche diagnostique si le phénotype est typique, afin d'éviter des explorations invasives et inutiles, ce qui est particulièrement vrai pour les phénotypes d'ataxies de Friedreich, d'ataxie télangiectasie ou d'ataxie avec apraxie oculo-motrice.(97)

Dans l'étude de Coutelier & al. (91), l'ataxie cérébelleuse pure était associée au rendement diagnostique le plus faible, et l'examen minutieux des dossiers cliniques avait révélé des signes suggestifs des diagnostic finaux dans la plupart des cas qui n'étaient pas suffisamment suggestifs pour avoir été évoqués au premier coup d'œil.

Cependant, des mutations dans un gène donné peuvent conduire à des phénotypes divergents répartis sur plusieurs groupes cliniques. Les variants des gènes CACNA1A, CACNA1G et ITPR1 présents dans notre échantillon sont associés à des phénotypes congénitaux très différents des ataxies spinocérébelleuses de l'adulte qui leurs sont habituellement attribués (respectivement SCA6, SCA42 et SCA15). Les 5 patients (dont 3 CACNA1A) présentaient une ataxie congénitale avec retard moteur, et une déficience intellectuelle avérée pour un d'entre eux (CACNA1A). Le patient porteur d'un variant CACNA1G ne présentait néanmoins pas non plus le phénotype sévère d'ataxie congénitale décrit dans les SCA 42 précoce car il ne présentait pas d'atteinte cérébelleuse à l'IRM, ni a priori d'autre anomalie de l'examen clinique comme la dysmorphie.(102)

3) *Echelle d'évaluation*

Quantifier la sévérité de l'ataxie dès la première évaluation permet non seulement d'appuyer les signes retrouvés à l'examen clinique, mais aussi d'assurer le bon suivi de la maladie et d'identifier les ataxies progressives.(34) L'échelle SARA est particulièrement adaptée à l'évaluation en pédiatrie et des scores prédictifs en fonction de l'âge sont disponibles dans la littérature. Cependant, dans le cadre des ataxies comme symptôme d'une entité plus complexe, les scores ne sont pas seulement influencés par l'ataxie mais par d'autres troubles du mouvement et sont à interpréter avec plus de prudence. (30–33)

b. Examens

1) IRM

La réalisation d'une IRM cérébrale est essentielle quel que soit le type d'ataxie. Elle permet parfois de mettre en évidence des signes très évocateurs voire pathognomoniques, d'orienter le diagnostic et de suivre de l'évolution de la maladie. (41) Dans notre étude, 7 patients bénéficiaient du bilan de première intention pour anomalie de la fosse postérieure à l'IRM sans pour autant avoir de signes moteurs, mais un retard de langage avec parfois déficience intellectuelle ou trouble du spectre de l'autisme. Les anomalies retrouvées étaient l'hypoplasie cérébelleuse et l'atrophie cérébelleuse. Aucun évènement péri-natal pouvant expliquer ces anomalies n'était connu. Dans la littérature, l'hypoplasie cérébelleuse isolée est généralement responsable de retards de développement psychomoteur importants et plus rarement d'un déficit cognitif ou d'un retard de langage isolé.(103) Dans l'étude de Al-Maawali & al., l'atrophie cérébelleuse est toujours associée à des signes moteurs, souvent dans un contexte de retard de développement global.(104) Ces deux caractéristiques sont associées à un large panel d'étiologies et de phénotypes, et l'atrophie sous-entend un processus progressif de l'atteinte. Il pourrait être intéressant de réinterpréter ou de contrôler les IRM, et de réévaluer cliniquement ces 7 patients afin de savoir si les atrophies n'étaient pas plutôt des hypoplasies, de mieux caractériser leurs phénotypes, voire d'entreprendre un séquençage de l'exome.

2) Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique complète l'examen clinique, puisqu'il permet de caractériser les symptômes oculo-moteurs d'un syndrome cérébelleux, mais aussi de détecter des anomalies plus spécifiques.(41) Dans notre étude, c'est l'exemple du patient atteint d'ataxie de Charlevoix Saguenay chez qui la mise en évidence d'un

épaississement des fibres péripapillaires orientait le diagnostic. La mise en évidence d'une dystrophie rétinienne lors de l'examen ophtalmologique du patient atteint de céroïde lipofuscine neuronale de type 5 orientait très probablement d'emblée le diagnostic de CLN. Mais cette information, biaisée par le recueil rétrospectif, n'était pas clairement retrouvée dans les observations. Les lymphocytes vacuolés étant négatifs, seul l'exome pouvait de toute façon permettre de poser le diagnostic.

3) *Examens de laboratoire*

La majorité des études s'accordent à dire que les examens doivent pouvoir éliminer la plupart des causes acquises. L'examen clinique et l'IRM permettent d'en identifier un certain nombre comme les tumeurs, les affections vasculaires, infectieuses ou paranéoplasiques, notamment le syndrome ataxo-opso-myoclonique. En contexte d'ataxie aiguë, les examens de laboratoire doivent comprendre a minima la recherche de toxiques et de marqueurs inflammatoires. (38,41,42)

Il n'y a néanmoins pas de consensus en ce qui concerne les ataxies chroniques innées. Pour Coutelier & al., les biomarqueurs aident à établir la pathogénicité des variants. Bien que non obligatoires, ce sont des outils de diagnostic inestimables lorsqu'ils sont présents, notamment lors de la mise en évidence d'un variant de signification indéterminé.(91) Dans les recommandations nationales italiennes de 2022 établies selon la méthode GRADE, l'utilisation de tests biochimiques pour la démarche diagnostique fait l'objet de recommandations faibles, à l'exception du dosage de l'alpha-foetoprotéine. La réalisation d'une IRM, d'un examen clinique rigoureux et d'une analyse génétique sont des recommandations fortes.(105) Les recommandations de 2019 établies par le réseau Européen de référence pour les maladies neurologiques rares (ERN-RND) précisent bien que, chez l'enfant, les examens paracliniques doivent être orientés selon le contexte et la présentation

clinique, à l'exception de l'imagerie cérébrale qui doit être systématiquement réalisée.(106)

4) Autres examens paracliniques

La réalisation d'autres examens comme l'électromyogramme, l'échographie cardiaque ou l'électroencéphalogramme doit être guidée par la clinique (77), ce qui était le cas dans notre étude pour les examens faisant partie des bilans de seconde et troisième intention. L'électromyogramme avec mesure des vitesses de conduction nerveuse permet de confirmer la présence d'une neuropathie cliniquement suspectée et d'orienter une suspicion de myopathie. Les pathologies associant ataxie et neuropathie sont nombreuses : ataxies autosomiques dominantes ou récessives, maladies métaboliques et ataxies acquises. Cet examen a souvent sa place dans la démarche diagnostique de l'ataxie chez l'adulte.(107) Chez l'enfant, son caractère invasif limite son utilisation, et est utilisé pour mieux caractériser des phénotypes complexes, ou appuyer une hypothèse diagnostique.(42)

5) Génétique

Le développement du séquençage de nouvelle génération, et plus récemment de l'exome et du génome, ont totalement modifié l'approche diagnostique des ataxies.

La CGH-array est indiquée lorsque l'ataxie s'associe à un syndrome plus complexe, une déficience intellectuelle ou une dysmorphie.(34,88) Elle a permis la mise en évidence de 5 anomalies pathogènes dans notre étude, et de 7 variations de signification incertaine. La majorité de ces patients présentaient des caractéristiques cliniques particulières comme une dysmorphie ou une microcéphalie. Le syndrome cérébelleux était « pur » pour un patient qui présentait un variant 22q11.21 d'héritage maternel, considéré comme ayant une pénétrance incomplète et une expressivité variable (PIEV). Sa réelle implication dans la symptomatologie est néanmoins

discutable, puisqu'un variant de signification indéterminée de CACNA1A était retrouvé dans un second temps lors du séquençage de l'exome, hérité de son père qui présentait également des signes cérébelleux frustrés.

La réalisation d'un **panel de gènes**, longtemps considéré comme examen de première intention, est de plus en plus discutée.(45) Elle nécessite une révision fréquente car de nouveaux gènes sont régulièrement décrits, et l'extension continue des phénotypes associés à un même génotype rend de plus en plus difficile la sélection des gènes à analyser.(41,91) Le choix entre panel de gènes et séquençage de l'exome doit néanmoins aussi être dicté par le confort du clinicien selon les caractéristiques phénotypiques du patient, avec un intérêt supplémentaire de l'exome lorsque le phénotype est complexe.(97) Ek & al. préconise de préférer une analyse pangénomique plutôt qu'un panel pour les patients atteints d'hypotonie non spécifique, ce qui peut être un premier signe d'ataxie.(108) Cependant, les panels de gènes permettent d'analyser spécifiquement certaines expansions de triplet qui pour l'heure ne peuvent être totalement écartées des analyses, mais les avancées constantes du séquençage du génome pourraient à l'avenir permettre de s'en défaire.

Le **séquençage de l'exome (WES)**, ou plus récemment du **génomome (WGS)**, pourraient devenir l'examen de 1^e intention pour le diagnostic d'ataxie.(41,94) Dans notre étude, la différence entre la proportion de diagnostics posés par le bilan de première intention seul (7%) et la proportion de diagnostics posés par un examen de génétique (32%) était significative.

Ces examens permettent de tester un éventail plus large de gènes, y compris ceux associés à des maladies dans lesquelles l'ataxie n'est qu'un des éléments d'une présentation clinique plus complexe, et de réanalyser des données à posteriori sans nécessiter de nouveau séquençage.(91,97) Dans l'étude de Ngo & al., une réanalyse

des données d'exome entier d'une cohorte d'ataxie cérébelleuse cinq ans après l'analyse initiale a entraîné un reclassement de variant dans 24 % des cas et une augmentation de 7 % du rendement diagnostique global, passant de 21 % à 28 %.(109)

Les limites du WES liées au manque de puissance dans la mise en évidence de grands réarrangements chromosomiques et d'expansions répétées de nucléotides pourraient ne pas être rencontrées avec le WGS.(89,97,108). Le WES et le WGS sont aussi plus rentables que l'analyse de l'ADN mitochondrial en première intention, puisque la proportion de gènes possiblement en cause dans les pathologies mitochondriales est plus importante dans l'ADN nucléaire que mitochondrial.(34)

L'interprétation des variants de signification inconnue reste une difficulté majeure, bien que en partie compensée par l'analyse en trio lorsque celle-ci est possible.(91,97) Leur identification permet néanmoins d'enrichir les bases de données et d'identifier : ceux qui sont finalement présents chez une grande proportion de sujets sains et donc probablement non significatifs, et ceux qui sont fréquemment associés à des phénotypes pathologiques. C'est par ce procédé que des variants sont régulièrement reclassés. Dans notre étude, c'est l'exemple d'un patient qui présentait un variant dans le gène SPAST initialement classé comme pathogène puis reclassé en variant de signification indéterminée après que la fréquence significative de ce variant en population générale ait été décrite. Dans de nombreux cas inverses, des variants jamais décrits auparavant et d'association génotype-phénotype inhabituelle ont pu être classés comme possiblement pathogènes (classe IV). C'est tout particulièrement le cas des variants CACNA1A qui dans notre étude se présentent tous sous la forme d'ataxies congénitales plus ou moins associée à d'autres troubles neurodéveloppementaux, mais aussi des variants CACNA1G et ITPR1. Les nouvelles

associations génotype-phénotype permettent d'affiner le caractère pathogène d'un variant, mais rendent de plus en plus difficile la classification de ces maladies. Le patient porteur d'un variant ITPR1 dans notre étude pourrait finalement présenter un phénotype d'ataxie spinocérébelleuse 29 non progressive, entité qui n'était pas décrite dans la littérature au moment de l'analyse génétique. La découverte de nouveaux variants permet aussi une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies et d'aborder de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Pour l'heure, ces examens ne sont disponibles qu'en secteur tertiaire et leur coût reste élevé. Ils peuvent néanmoins permettre d'éviter une errance diagnostique avec investigations invasives répétées ou essais de traitements infructueux qui, mis bout à bout, engendrent un coût monétaire et psychologique significatif.

c. Synthèse

Prérequis : interrogatoire, examen clinique, IRM cérébrale et examen ophtalmologique.

La réalisation d'un arbre généalogique peut permettre d'orienter vers un mode d'héritage génétique. Les antécédents personnels notamment du développement psychomoteur, de l'âge de début des symptômes et des caractéristiques évolutives de la maladie, permettent de caractériser l'ataxie. L'examen clinique doit permettre d'identifier des signes neurologiques cérébelleux, non cérébelleux, et des signes extraneurologiques associés (tableau 15). La réalisation d'une échelle SARA permet de quantifier et de suivre l'évolution de l'ataxie. L'examen clinique peut être complété d'un EMG si une neuropathie est suspectée et que sa mise en évidence pourrait guider la suite des explorations. L'IRM cérébrale et l'examen ophtalmologique permettent de

mettre en évidence des signes très évocateurs d'étiologies particulières et participent au suivi de la maladie.

Première situation : si à l'issue de cette première étape, une cause acquise est suspectée, elle doit être éliminée.

Deuxième situation : si à l'issue de cette première étape, un phénotype radiologique et/ou clinique spécifique est dégagé, la poursuite des explorations notamment génétiques doit être ciblée.

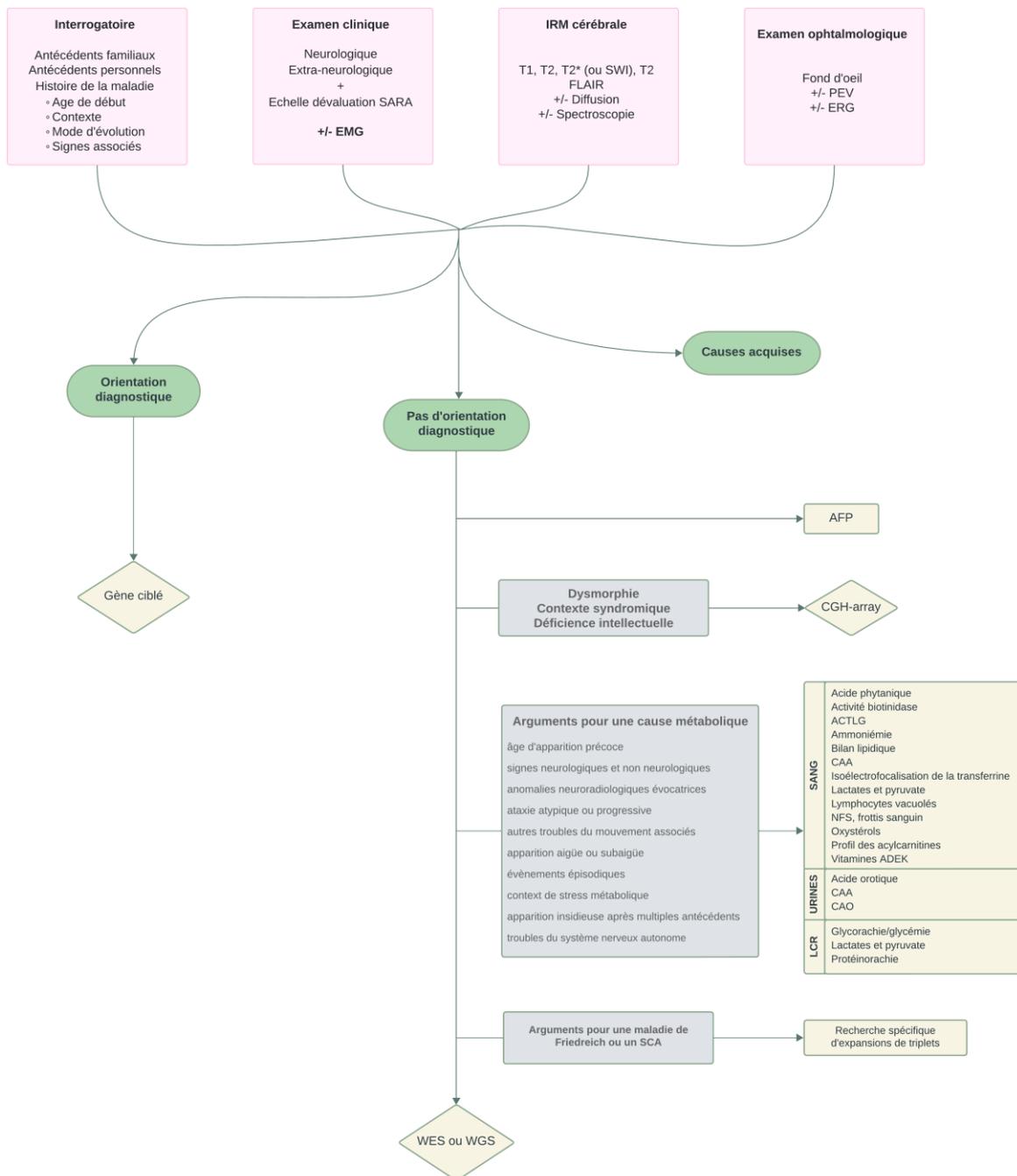
Troisième situation : si au terme de la première étape aucune pathologie n'est particulièrement suspectée, la réalisation d'un séquençage de l'exome voire du génome doit être discutée avec les généticiens. Les examens biochimiques qui permettraient d'instaurer rapidement un traitement doivent être envisagés (tableau 16), notamment le dosage de l'alpha-foetoprotéine, et les marqueurs de maladies métaboliques si le tableau est évocateur. La CGH-array doit être réalisée si l'ataxie est associée à une dysmorphie, une déficience intellectuelle ou d'une association syndromique. Pour l'heure, la recherche spécifique de variant avec expansion de triplets ne peut être totalement écartée, mais les avancées constantes du séquençage du génome pourraient à l'avenir permettre de s'en défaire.

2. Autres perspectives

Depuis 2024 en France, 14 maladies font partie du dépistage néonatal, dont la leucinose. Dans d'autres pays où le dépistage néonatal est plus élargi, d'autres maladies responsables d'ataxie sont recherchées dès la naissance comme le déficit en biotinidase (Pays-Bas, Belgique, Suisse, Allemagne), l'acidémie méthylmalonique (Pays-Bas, Belgique, Québec) ou l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (Pays-Bas). On peut s'attendre à ce que plusieurs dizaines de maladies soient dépistées à la

naissance dans les années à venir, rendant d'autant plus légitime le séquençage du génome de première intention dans la démarche diagnostique des troubles neurologiques qui n'auront pas pu être dépistés. Certaines études ont déjà commencé à évoquer l'intérêt d'un dépistage néonatal complet par séquençage rapide du génome (110), mais une telle approche soulève des questions éthiques complexes pour lesquelles des réponses seront probablement difficiles à apporter.

Figure 5 - Proposition d'un algorithme d'aide à la démarche diagnostique d'un syndrome cérébelleux chronique chez l'enfant



ACTLG = acides gras très longue chaîne ; AFP = alpha-foetoprotéine ; CAA = chromatographie des acides aminés ; CAO = chromatographie des acides organiques urinaires ; EMG = électromyogramme ; ERG = électrorétinogramme ; NFS = numération formule sanguine ; PEV = potentiel évoqués visuels ; WES = Whole Exome Sequencing ; WGS = Whole Genome Sequencing

Tableau 15 - Eléments neurologiques cérébelleux, non cérébelleux et extraneurologiques de l'examen clinique

Système	Détails
Cérébelleux	Ataxie Hypotonie Dysarthrie Moteur Mouvements : dysmétrie, dysdiadococinésie, asynergie, tremblement, trouble de l'écriture Posture : titubation (Romberg), élargissement du polygone de sustentation Oculomoteur Nystagmus, intrusions saccadiques, troubles de vergence, troubles de la poursuite, dysmétrie des saccades, apraxie oculomotrice Cognitif Déficience intellectuelle, attention, contrôle émotionnel, trouble du spectre de l'autisme, compétences sociales, troubles psychotiques
Vestibulaire	Vertiges, signes cochléaires, déviations (Romberg), marche aveugle en étoile, aggravation à la fermeture des yeux, nystagmus
Sensoriel	Marche talonnante, aggravation à la fermeture des yeux, réflexes diminués ou absents, sensibilités vibratoire et proprioceptive altérées
Pyramidal	Déficit moteur, hyperréflexie, spasticité, clonus de cheville, signes de Babinski et de Hoffman
Extrapyramidal	Rigidité plastique, mouvements anormaux (chorée, dystonies)
Musculaire	Déficit moteur proximal, amyotrophie
Neuropathie périphérique	Déficit moteur, amyotrophie, fasciculations, aréflexie, déficit sensitif, troubles trophiques cutanés
Extra-neurologique	Hépatomégalie, splénomégalie, souffle cardiaque Télangiectasies (conjonctives), éruption eczématiforme, xanthomes tendineux Dysmorphie Scoliose

Tableau 16 - Liste non exhaustive des étiologies qui peuvent bénéficier d'un traitement spécifique et qui peuvent être associées à un marqueur biochimique

Pathologie	Dosage biologique	Prise en charge
Aciduries organiques	CAOu, profil des acylcarnitines, ammoniémie	Régime hypoprotidique Supplémentation en carnitine
ALD liée à l'X	ACTLG	Greffe de CSH
Ataxie-télangiectasie	Alpha-foetoprotéine	Eviter les radiations Traitement immuno-cancérologique Dépistage des apparentés (sein)
Ataxie avec carence en vitamine E	Vitamine E	Supplémentation en vitamine E
Abétalipoprotéïnémie	Lipides, vitamines ADEK, frottis sanguin (acanthocytes)	Régime pauvre en graisse Supplémentation en vitamines ADEK
Troubles de la glycolisation (CDG)	Isoélectrofocalisation de la transferrine	Supplémentation en sucres simples (certaines formes seulement) Surveillance pluridisciplinaire
Déficit en biotinidase	Activité biotinidase	Biotine
Déficits du cycle de l'urée	Ammoniémie, CAA, acide orotique urinaire	Epurateurs de l'ammoniaque, Supplémentation en acides aminés Régime hypoprotidique
Déficit en coenzyme Q10	Coenzyme Q10 musculaire	Coenzyme Q10
Déficit en GLUT1	Glycorachie/glycémie (LCR)	Régime cétogène
Déficit en PDH	Lactate/Pyruvate (LCR)	Régime cétogène Supplémentation en thiamine
Leucinose	CAA	Régime hypoprotidique Supplémentation en acides aminés
Maladie de Gaucher type III	Lymphocytes vacuolés, activité glucocérébrosidase	Imiglucérase
Maladie de Hartnup	CAA	Nicotinamide Régime hyperprotidique
Maladie de Niemann-Pick de type C	Oxystérols	Miglustat
Maladie de Refsum	Acide phytanique, protéinorachie	Supplémentation en acide phytanique Echanges plasmatiques (aigu)
Xanthomatose cérébrotendineuse	Cholestérol, cholestanol	Acide chénodésoxycholique

ACTLG = acides gras très longue chaîne ; ALD = adrénoleucodystrophie ; CAA = chromatographie des acides aminés ; CAOu = chromatographie des acides organiques urinaires ; CDG = congenital disorders of glycosylation ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; LCR = liquide céphalo-rachidien ; PDH = pyruvate déshydrogénase

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons montré que le rendement diagnostique sur trois ans du bilan de première intention d'un syndrome cérébelleux chez l'enfant est faible. Les causes d'ataxie cérébelleuses sont nombreuses et un seul et même bilan ne peut s'adapter à toutes les situations. Une démarche rigoureuse, réfléchie et orientée est à privilégier. Les examens de laboratoires peuvent permettre de dépister plus rapidement des causes éventuellement traitables ou fournir des éléments d'orientation supplémentaires. Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'absence de positivité de ces marqueurs n'exclue pas la cause recherchée et que les causes traitables ne sont pas toutes associées à un marqueur spécifique. Leur réalisation et interprétation doivent dépendre du contexte clinique. Les méthodes de séquençage de l'exome et du génome pourraient à l'avenir devenir les examens de première intention dans cette indication, mais nécessitent une collaboration étroite entre les généticiens, les biologistes et les cliniciens pour interpréter les résultats génétiques en fonction du phénotype.

Liste des tableaux

Tableau 1 - Symptômes liés à l'âge dans les malformations cérébelleuses selon Amore & al.....	26
Tableau 2 - Principales causes d'ataxie chronique de l'enfant pouvant bénéficier d'un traitement	39
Tableau 3 - Liste non exhaustive des examens biochimiques permettant d'orienter le diagnostic de maladie métabolique associée à une ataxie	51
Tableau 4 - Bilan d'un syndrome cérébelleux chronique de l'enfant réalisé au CHU de Lille	67
Tableau 5 - Orientations diagnostiques des examens du bilan de première intention	68
Tableau 6 - Caractéristiques de la population de l'étude	80
Tableau 7 - Analyse du bilan de première intention.....	81
Tableau 8 - Termes utilisés pour la description des anomalies de fosse postérieure à l'IRM	84
Tableau 9 - Résultats des consultations d'ophtalmologie.....	84
Tableau 10 - Examens ayant permis de poser les diagnostics positifs	86
Tableau 11 - Nombre total d'examens génétiques prescrits et leurs résultats	89
Tableau 12 - Examens de laboratoires du bilan de seconde intention.....	91
Tableau 13 - Détails des diagnostics positifs : phénotype au moment de la réalisation du bilan et résultats de génétique	92
Tableau 14 - Tarifs appliqués aux examens de laboratoires	94
Tableau 15 - Eléments neurologiques cérébelleux, non cérébelleux et extraneurologiques de l'examen clinique.....	114
Tableau 16 - Liste non exhaustive des étiologies qui peuvent bénéficier d'un traitement spécifique et qui peuvent être associées à un marqueur biochimique	115

Liste des figures

Figure 1 - Anatomie (A) et organisation cellulaire (B) du cervelet selon Vuillier & al. (2011)	7
Figure 2 - Division du cervelet en lobes, lobules, phylogénique et sagittale selon Manto & al. (2018)	10
Figure 3 - Diagramme en flux des patients éligibles de l'étude.....	75
Figure 4 - Répartition des examens ayant permis de poser les diagnostics positifs	86
Figure 5 - Proposition d'un algorithme d'aide à la démarche diagnostique d'un syndrome cérébelleux chronique chez l'enfant.....	113

Références

1. Vuillier F, Medeiros De Bustos É, Tatu L. Organisation fonctionnelle du cervelet : approche neuro-anatomique. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2011;167(5):361-9.
2. Baqué P. Manuel pratique d'anatomie: descriptive, topographique, fonctionnelle, clinique et embryologique. Paris: Ellipses; 2008.
3. Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, Minagar A. The Human Cerebellum. *Neurol Clin*. nov 2014;32(4):859-69.
4. Manto M. The underpinnings of cerebellar ataxias. *Clin Neurophysiol Pract*. 2022;7:372-87.
5. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography of the human cerebellum. In: *Handbook of Clinical Neurology* Elsevier; 2018;59-70
6. Beckinghausen J, Sillitoe RV. Insights into cerebellar development and connectivity. *Neurosci Lett*. janv 2019;688:2-13.
7. Manto M. Cerebellar disorders: a practical approach to diagnosis and management. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
8. Amore G, Spoto G, Ieni A, Vetri L, Quatrosi G, Di Rosa G, et al. A Focus on the Cerebellum: From Embryogenesis to an Age-Related Clinical Perspective. *Front Syst Neurosci*. 9 avr 2021;15:646052.
9. Manto M. Cerebellar motor syndrome from children to the elderly. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018;151-66.
10. Manto MU. Clinical signs of cerebellar disorders. In: Manto MU, Pandolfo M, éditeurs. *The Cerebellum and its Disorders*. 1^{re} éd. Cambridge University Press; 200;97-120.
11. Marsden JF. Cerebellar ataxia. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018;261-81.
12. Lanska DJ, Goetz CG. Romberg's sign: Development, adoption, and adaptation in the 19th century. *Neurology*. 24 oct 2000;55(8):1201-6.
13. Camicioli R, Nutt JG. Gait and Balance. In: *Textbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2007;327-42.
14. Collège des Enseignants de Neurologie - Sémiologies des ataxies, des troubles de la marche et des dysarthries. Elsevier;2016.
15. Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. *Pract Neurol*. août 2014;14(4):242-51.
16. Bonilha PÁAM, Cassarotti B, Nunes TEM, Teive HAG. Frontal ataxia: historical aspects and clinical definition. *Arq Neuropsiquiatr*. oct 2023;81(10):934-6.

17. Ip A, Mickelson ECR, Zwicker JG. L'évaluation, le diagnostic et la prise en charge du trouble développemental de la coordination. *Paediatr Child Health*. 17 sept 2021;26(6):379-83.
18. Magnat J, Xavier J, Zammouri I, Cohen D. Troubles développementaux de la coordination (TDC) : perspective clinique et synthèse de l'état des connaissances. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. nov 2015;63(7):446-56.
19. Baxter P. Distinguishing ataxia from developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol*. janv 2020;62(1):11-11.
20. Lawerman TF, Brandsma R, Maurits NM, Martinez-Manzanera O, Verschuuren-Bemelmans CC, Lunsing RJ, et al. Paediatric motor phenotypes in early-onset ataxia, developmental coordination disorder, and central hypotonia. *Dev Med Child Neurol*. janv 2020;62(1):75-82.
21. Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, Hallett M. Eye Movement Disorders in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. avr 2022;9(3):284-95.
22. Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. Cerebellar Control of Eye Movements. *J Neuroophthalmol*. mars 2017;37(1):87-98.
23. Gaymard B. Les mouvements oculaires : intérêt de l'enregistrement des mouvements oculaires en clinique neurologique. *Neurologie Libérale*. 2016;
24. Tilikete C. Mouvements oculaires anormaux : aide au diagnostic étiologique/topographique en neurologie. *Prat Neurol - FMC*. févr 2016;7(1):16-24.
25. Vignal-Clermont C, Tilikete C, Miléa D. *Neuro-ophtalmologie*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. (Atlas en ophtalmologie).
26. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett*. janv 2019;688:62-75.
27. Cabaraux P, Gandini J, Manto M. The Three Cornerstones of Cerebellar Ataxia: Closing the Loop of 200 Years of Cerebellar Research. In: Mizusawa H, Kakei S, éditeurs. *Cerebellum as a CNS Hub*. Cham: Springer International Publishing; 2021; p. 459-78.
28. Doettl S, McCaslin D. Oculomotor Assessment in Children. *Semin Hear*. août 2018;39(03):275-87.
29. D'Arrigo S, Loiacono C, Ciaccio C, Pantaleoni C, Faccio F, Taddei M, et al. Clinical, Cognitive and Behavioural Assessment in Children with Cerebellar Disorder. *Appl Sci*. 8 janv 2021;11(2):544.
30. Lawerman TF, Brandsma R, Burger H, Burgerhof JGM, Sival DA, the Childhood Ataxia and Cerebellar Group of the European Pediatric Neurology Society. Age-related reference values for the pediatric Scale for Assessment and Rating of Ataxia: a multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. oct 2017;59(10):1077-82.
31. Schouwstra KJ, Polet SS, Hbrahimgel S, Tadema AS, Burgerhof JGM, Brandsma R, et al. Application of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia in toddlers. *Eur J Paediatr Neurol*. sept 2022;40:28-33.

32. Brandsma R, Lawerman TF, Kuiper MJ, Lunsing RJ, Burger H, Sival DA. Reliability and discriminant validity of ataxia rating scales in early onset ataxia. *Dev Med Child Neurol.* avr 2017;59(4):427-32.
33. Bürk K, Sival DA. Scales for the clinical evaluation of cerebellar disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018;329-39.
34. Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, Amrom D, Barisic N, Baxter P, Bertini E, et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol.* sept 2019;23(5):692-706.
35. Arrigoni F, Calloni S, Huisman TAGM, Chiapparini L. Conventional MRI. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018;219-34.
36. Poretti A, Boltshauser E. Terminology in morphological anomalies of the cerebellum does matter. *Cerebellum Ataxias.* déc 2015;2(1):8.
37. Alves CAPF, Fragoso DC, Gonçalves FG, Marussi VH, Amaral LLFD. Cerebellar Ataxia in Children: A Clinical and MRI Approach to the Differential Diagnosis. *Top Magn Reson Imaging.* août 2018;27(4):275-302.
38. Serrallach BL, Orman G, Boltshauser E, Hackenberg A, Desai NK, Kralik SF, et al. Neuroimaging in cerebellar ataxia in childhood: A review. *J Neuroimaging.* sept 2022;32(5):825-51.
39. Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology.* 7 janv 2014;82(1):80-9.
40. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Contin Minneap Minn.* août 2016;22(4 Movement Disorders):1208-26.
41. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, Koenig M, Durr A, Anheim M. The inherited cerebellar ataxias: an update. *J Neurol.* janv 2023;270(1):208-22.
42. Petley E, Prasad M, Ojha S, Whitehouse WP. Investigating ataxia in childhood. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* août 2020;105(4):214-21.
43. Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, Dutra LA, França MC, Teive HAG, et al. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr.* mars 2019;77(3):184-93.
44. Joubert B, Rostásy K, Honnorat J. Immune-mediated ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:313-32.
45. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol.* févr 2020;33(1):150-60.
46. Sarikaya H, Steinlin M. Cerebellar stroke in adults and children. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018 [cité 29 févr 2024];301-12.
47. Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY. The Cerebellum and the Hereditary Ataxias. In: *Swaiman's Pediatric Neurology.* Elsevier; 2017;689-700.
48. Olszewska DA, Shetty A, Rajalingam R, Rodriguez-Antiguedad J, Hamed M, Huang J, et al. GENOTYPE–PHENOTYPE relations for episodic ataxia genes: MDSGENE systematic review. *Eur J Neurol.* oct 2023;30(10):3377-93.

49. Jen JC, Wan J. Episodic ataxias. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018;521-9.
50. Piña-Garza JE, James KC. Ataxia. In: Fenichel's Clinical Pediatric Neurology. Elsevier; 2019;218-37.
51. Silver G, Mercimek-Andrews S. Inherited Metabolic Disorders Presenting with Ataxia. *Int J Mol Sci.* 1 août 2020;21(15):5519.
52. Raslan IR, Barsottini OG, Pedroso JL. A Proposed Clinical Classification and a Diagnostic Approach for Congenital Ataxias. *Neurol Clin Pract.* juin 2021;11(3).
53. Valence S, Cochet E, Rougeot C, Garel C, Chantot-Bastaraud S, Lainey E, et al. Exome sequencing in congenital ataxia identifies two new candidate genes and highlights a pathophysiological link between some congenital ataxias and early infantile epileptic encephalopathies. *Genet Med.* mars 2019;21(3):553-63.
54. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* févr 2019;266(2):533-44.
55. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018;143-74.
56. Mundwiler A, Shakkottai VG. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018 [cité 26 janv 2024]. p. 173-85.
57. Opal P, Zoghbi HY. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias. 2024.
58. Pandolfo M, Manto M. Cerebellar and Afferent Ataxias: Contin Lifelong Learn *Neurol.* oct 2013;19:1312-43.
59. Ghanekar SD, Kuo SH, Staffetti JS, Zesiewicz TA. Current and emerging treatment modalities for spinocerebellar ataxias. *Expert Rev Neurother.* févr 2022;22(2):101-14.
60. Fogel BL. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018;187-209.
61. Fogel BL. Childhood Cerebellar Ataxia. Maria BL, éditeur. *J Child Neurol.* sept 2012;27(9):1138-45.
62. Rossi M, Anheim M, Durr A, Klein C, Koenig M, Synofzik M, et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. *Mov Disord.* juill 2018;33(7):1056-76.
63. Opal P, Zoghbi HY. Friedreich ataxia, UpToDate;2023.
64. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 1 sept 2020;16(9):859-71.
65. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia–Telangiectasia Gene (ATM) Mutation Heterozygosity in Breast Cancer: A Narrative Review. *Curr Oncol.* 1 avr 2018;25(2):176-80.
66. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018;73-89.

67. Kaminiów K, Ryguła I, Paprocka J. Ataxia in Neurometabolic Disorders. *Metabolites*. 28 déc 2022;13(1):47.
68. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Paris Berlin Heidelberg: Springer; 2012.
69. Arnoux JB. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Leucinose. 2021.
70. Brassier A, De Lonlay P. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Aciduries organiques. 2020.
71. Dobbelaere D. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Déficiets du cycle de l'urée. 2021.
72. Vernon HJ, Bindoff LA. Mitochondrial ataxias. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018;129-41.
73. Lopriore P, Ricciarini V, Siciliano G, Mancuso M, Montano V. Mitochondrial Ataxias: Molecular Classification and Clinical Heterogeneity. *Neurol Int*. 2 avr 2022;14(2):337-56.
74. K.P. D, Kishore A. Treatable cerebellar ataxias. *Clin Park Relat Disord*. 2020;3:100053.
75. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci*. 13 sept 2020;21(18):6695.
76. Wolf B. Biotinidase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
77. Stezin A, Pal PK. Treatable Ataxias: How to Find the Needle in the Haystack? *J Mov Disord*. 30 sept 2022;15(3):206-26.
78. Ismail FY, Mitoma H, Fatemi A. Metabolic ataxias. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018;117-27.
79. Chabrol B. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Céroïde-lipofuscinoses neuronales. 2022.
80. Heron B, Nadjar Y. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Gangliosidoses à GM2. 2021.
81. Regier DS, Tift CJ, Rothermel CE. GLB1-Related Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993
82. Camou F, Belmatoug N. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Maladie de Gaucher. 2022.
83. Sevin C, Mochel F. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Adrénoleucodystrophie. 2021.
84. Pavone P, Praticò AD, Pavone V, Lubrano R, Falsaperla R, Rizzo R, et al. Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. *Ital J Pediatr*. déc 2017;43(1):6.

85. Brusse E, Maat-Kievit J, Van Swieten J. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet.* janv 2007;71(1):12-24.
86. Witek N, Hawkins J, Hall D. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mars 2021;21(3):13.
87. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *N Engl J Med.* 16 févr 2012;366(7):636-46.
88. Valente EM, Nuovo S, Doherty D. Genetics of cerebellar disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2018;267-86.
89. Ibañez K, Polke J, Hagelstrom RT, Dolzhenko E, Pasko D, Thomas ERA, et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol.* mars 2022;21(3):234-45.
90. Hommersom MP, Van Prooije TH, Pennings M, Schouten MI, Van Bokhoven H, Kamsteeg EJ, et al. The complexities of CACNA1A in clinical neurogenetics. *J Neurol.* juin 2022;269(6):3094-108.
91. Coutelier M, Hammer MB, Stevanin G, Monin ML, Davoine CS, Mochel F, et al. Efficacy of Exome-Targeted Capture Sequencing to Detect Mutations in Known Cerebellar Ataxia Genes. *JAMA Neurol.* 1 mai 2018;75(5):591.
92. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, Strom SP, Kantarci S, Wang X, et al. Exome Sequencing in the Clinical Diagnosis of Sporadic or Familial Cerebellar Ataxia. *JAMA Neurol.* 1 oct 2014;71(10):1237.
93. Sun M, Johnson AK, Nelakuditi V, Guidugli L, Fischer D, Arndt K, et al. Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50% of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* janv 2019;21(1):195-206.
94. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* nov 2021;23(11):2029-37.
95. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *neurogenetics.* 1 févr 2010;11(1):1-12.
96. Benkirane M, Marelli C, Guissart C, Roubertie A, Ollagnon E, Choumert A, et al. High rate of hypomorphic variants as the cause of inherited ataxia and related diseases: study of a cohort of 366 families. *Genet Med.* 1 nov 2021;23(11):2160-70.
97. Subramony SH, Burns M, Kugelmann EL, Zingariello CD. Inherited Ataxias in Children. *Pediatr Neurol.* juin 2022;131:54-62.
98. Yeow D, Rudaks LI, Siow SF, Davis RL, Kumar KR. Genetic Testing of Movements Disorders: A Review of Clinical Utility. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 14:2.

99. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. *Epilepsy Behav.* févr 2019;91:90-3.
100. Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S, Parolin Schnekenberg R, Becker EBE, Bera KD, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain.* 1 oct 2013;136(10):3106-18.
101. Bertini E, Macaya A, Mariotti C, Schuele-Freyer R. Diagnostic flowchart for early-onset ataxias. The European Reference Network for Rare Neurological Diseases; 2019.
102. Barresi S, Dentici ML, Manzoni F, Bellacchio E, Agolini E, Pizzi S, et al. Infantile-Onset Syndromic Cerebellar Ataxia and CACNA1G Mutations. *Pediatr Neurol.* mars 2020;104:40-5.
103. Accogli A, Addour-Boudrahem N, Srour M. Diagnostic Approach to Cerebellar Hypoplasia. *The Cerebellum.* août 2021;20(4):631-58.
104. Al-Maawali A, Blaser S, Zhao XY, Yoon G. Prospective study of activities of daily living outcomes in children with cerebellar atrophy. *Dev Med Child Neurol.* mai 2014;56(5):460-7.
105. Lacorte E, Piscopo P, Saggiocca L, Vignatelli L, Taruscio D, Vanacore N, et al. The National Italian Guidelines on the diagnosis and treatment of children with pediatric ataxias. *Front Neurol.* 4 oct 2022;13:971781.
106. De Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2019;14(1):51.
107. Jaques CS, Escorcio-Bezerra ML, Pedroso JL, Barsottini OGP. The Intersection Between Cerebellar Ataxia and Neuropathy: a Proposed Classification and a Diagnostic Approach. *Cerebellum Lond Engl.* juin 2022;21(3):497-513.
108. Ek M, Nilsson D, Engvall M, Malmgren H, Thonberg H, Pettersson M, et al. Genome sequencing with comprehensive variant calling identifies structural variants and repeat expansions in a large fraction of individuals with ataxia and/or neuromuscular disorders. *Front Neurol.* 18 mai 2023;14:1170005.
109. Ngo KJ, Rexach JE, Lee H, Petty LE, Perlman S, Valera JM, et al. A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. *Hum Mutat.* févr 2020;41(2):487-501.
110. Kingsmore SF, Smith LD, Kunard CM, Bainbridge M, Batalov S, Benson W, et al. A genome sequencing system for universal newborn screening, diagnosis, and precision medicine for severe genetic diseases. *Am J Hum Genet.* sept 2022;109(9):1605-19.

AUTEURE : Nom : CHOSSELER

Prénom : Héloïse

Date de soutenance : 12 avril 2024

Titre de la thèse : Rentabilité diagnostique du bilan de première intention d'un syndrome cérébelleux chez l'enfant : étude rétrospective à partir de 100 patients et perspectives de stratégie diagnostique.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie option Neuropédiatrie

Mots-clés : ataxie, syndrome cérébelleux, neuropédiatrie

Résumé

Introduction : Les causes d'ataxie cérébelleuse chez l'enfant sont nombreuses et orienter une démarche diagnostique peut relever du défi. Le bilan systématique réalisé au CHU de Lille dans le cadre des ataxies chroniques de l'enfant tente de tenir compte des causes les plus fréquentes ou qui peuvent bénéficier d'un traitement. Cependant, les avancées en matière de génétique ont récemment permis l'identification de centaines nouvelles entités. Nous avons souhaité décrire la population d'enfants ayant bénéficié de ce bilan sur une période de 3 ans, analyser le rendement diagnostique de celui-ci, et proposer une approche diagnostique actualisée.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective à partir de 100 patients menée dans le service de Neuropédiatrie du CHU de Lille. Tous les patients inclus avaient bénéficié du bilan de première intention d'un syndrome cérébelleux chronique entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2022.

Résultats : Le rendement diagnostique du bilan de première intention était de 7%. Seuls 2 des 13 éléments permettaient de poser ces diagnostics : l'IRM cérébrale et la CGH-array. Au moment du recueil de données, un diagnostic était finalement posé pour 37 patients (37%). Les examens ayant permis de poser le diagnostic étaient majoritairement des examens de génétique (86,5%), notamment l'exome pour 40,5% des diagnostics.

Conclusion : Un seul et même bilan ne peut s'adapter à toutes les situations. Une démarche rigoureuse, réfléchie et orientée est à privilégier. Les examens de laboratoires peuvent permettre de dépister plus rapidement des causes éventuellement traitables ou fournir des éléments d'orientation supplémentaires. Leur réalisation et interprétation doivent dépendre du contexte clinique. Les méthodes de séquençage de l'exome et du génome pourraient à l'avenir devenir les examens de première intention dans cette indication, mais nécessitent une collaboration étroite entre les généticiens, les biologistes et les cliniciens.

Composition du Jury :

Présidente : Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

Assesseurs : Madame le Professeur Florence PETIT

Madame le Docteur Eugénie MUTEZ

Directrice de thèse : Madame le Docteur Odile GOZE-MARTINEAU