

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Dysplasie corticale cérébelleuse : origine génétique ou
secondaire**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2024
à 18:00 au pôle formation

Par Edouard DE SOUSA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PETIT

Madame le Docteur Odile GOZE-MARTINEAU

Monsieur le Docteur Riyad HANAFI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gustavo SOTO ARES

Avertissement

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

Sigles

ACMG	American College of Medical Genetics
BCMU	1-3-bis-chloroethyl-nitrosourée (carmustine)
CASK	<i>Calcium/calmodulin-dependant serine protein kinase</i>
CB	Cellule de Bergmann
CC	Creative Commons
CDC	Dysplasie cérébelleuse avec kystes
CGH array	Puce d'hybridation génomique comparative
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMD	<i>Congenital muscular dystrophy</i>
CMS	Syndrome de Chudley-McCullough
CMV	Cytomégalovirus
CP	Cellule de Purkinje
CR2M2C	Centre de Référence en Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet
DC	Dysplasie corticale
DCC	Dysplasie corticale cérébelleuse
DMC	Dystrophie musculaire congénitale
DMEG	<i>dysplatic megalencephaly</i>
FCMD	Dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama
GABA	Acide γ -aminobutyrique (<i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GPR56	<i>G Protein-Coupled Receptor 56</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IsO	<i>Isthmic organizer</i> – Isthme d'organisation
LR	Lèvre rhombique
MCAP	<i>megalencephaly-capillary malformation</i>

MEB	Syndrome muscle-œil-cerveau (<i>muscle-eye-brain syndrom</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MPR	Reconstruction multi-planaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCH	Hypoplasie ponto-cérébelleuse
PIK3CA	<i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soin
PROS	<i>PIK3CA-related overgrowth spectrum</i>
SA	Semaine d'aménorrhée
SMALED	Spinal Muscular Atrophy with Lower Extremity Dominance
TSNE	<i>tRNA splicing endonuclease</i>
TUBA1A	Tubuline, sous-unité α -1A
TUBB2B	Tubuline, sous-unité β -2B
TUBB3	Tubuline, sous-unité β 3
UBS	<i>Unipolar brush cell</i>
WWS	Syndrome de Walker-Warbrug

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	3
Sommaire	5
INTRODUCTION GENERALE.....	8
Introduction.....	9
1 Développement morphologique du cervelet	9
1.1 Embryologie du cervelet - morphologie	9
2 Développement du cortex cérébelleux : embryologie cellulaire et moléculaire..	13
2.1 Ebauche cérébelleuse et ses zones de prolifération	13
2.2 Migration cellulaire – histogenèse	15
2.2.1 Migration vers la superficie :	16
2.2.2 Migration vers la profondeur :	17
2.3 Migration cellulaire – signalisation	20
2.4 Formation de la foliation et corticogenèse post-natale	25
3 Définitions – malformation, lésion clastique, dysplasie.....	28
4 Malformation cérébelleuse et génétique : la dysplasie primaire – revue de la littérature.....	30
4.1 Syndrome de Poretti-Boltshauser.....	30
4.2 Tubulinopathies	31
4.3 Variant <i>EBF3</i> – Syndrome HADDs	32
4.4 Kystes intra-cérébelleux bilatéraux.....	34
5 Lésions secondaires / clastiques.....	36
6 Problématique et Objectifs	37
Matériel et méthodes	38
1 Design de l'étude.....	38
2 Patients et données.....	38
2.1 Recrutement des patients.....	38
2.2 Critères d'inclusion	39
2.3 Critères d'exclusion	41
3 Analyse de données.....	42
3.1 Analyse génétique	42
3.2 Analyse en imagerie	43

Résultats.....	48
1 Diagramme de flux	48
2 Dysplasies d'origine génétique.....	50
2.1 DCC marquées d'origine génétique suspectée	51
2.2 DCC mineure d'origine génétique suspectée	53
3 Dysplasie d'origine inconnue.....	54
4 Dysplasie-like, d'origine secondaire	55
4.1.1 Lésions hémorragiques.....	56
4.1.2 Défaut de la foliation supérieure et gliose	57
4.1.3 Calcifications.....	58
4.1.4 Hypoplasie ponto-cérébelleuse.....	59
Discussion	62
1 DCC et origine génétique	62
1.1 <i>EBF3</i> – syndrome HADDs	62
1.2 <i>LAMA1</i> – syndrome de Poretti-Boltshauser.....	64
1.3 Anomalies génétiques retrouvées dans notre cohorte.....	65
1.3.1 Case-report : DCC isolée et anomalie de <i>AUTS2</i>	66
1.3.2 Case report : DCC isolée et anomalie de <i>DLL1</i>	67
1.3.3 Case-report : DCC isolée et anomalie de <i>DYNC1H1</i>	68
1.3.4 Case-report : DCC isolée et anomalie de <i>GEMIN5</i>	69
1.3.5 Case report : DCC isolée et anomalie de CREBBP	70
1.4 Physiopathologie – origines génétiques connues et suspectées.....	72
2 DCC d'origine secondaire.....	73
2.1 Lésion secondaire focale – hyposignal T2*	74
2.2 Lésion secondaire focale - gliose	75
2.3 Lésion secondaire focale - calcification	76
2.4 Lésion secondaire diffuse.....	76
2.4.1 Hémorragie péri-cérébelleuse.....	78
2.4.2 Lésions hypoxémique / ischémiques	80
2.4.3 Dernière hypothèse : origine iatrogène	81
3 Arguments pour différencier une cause génétique et une cause secondaire	81
3.1 Arguments pour une cause secondaire	82
3.2 Arguments pour une cause génétique.....	83
4 Proposition de protocole IRM	84
5 Forces, limites et perspectives	85

Conclusion.....	87
Liste des tables.....	88
Liste des figures	89
Références	94
Annexe 1	110
Anatomie du cervelet	110
Histologie du cortex cérébelleux	113
Cortex du cervelet	113
Noyaux profonds du cervelet.....	117
Annexe 2	118
Dystrophie musculaire congénitale	118
Syndrome de Chudley-McCullough (CMS)	118
Variant <i>GPR56</i>	118
Variant <i>COL3A1</i>	119
Variant <i>RELN</i>	119
Syndromes hypertrophiques liés à <i>PIK3CA</i>	119
Spectre du syndrome de Joubert	120
Autres variants génétiques.....	120

INTRODUCTION GENERALE

L'imagerie tient une place centrale en neuropédiatrie : elle aide au diagnostic, permet de trouver des causes curables, permet d'estimer le pronostic fonctionnel et d'adapter la prise en charge post-thérapeutique.

Les malformations cérébrales et cérébelleuses peuvent être découvertes lors du bilan diagnostic de certaines pathologies. Elles sont responsables de symptômes cliniques neurologiques variés.

Plusieurs études ont démontré que certains patients présentant un syndrome cérébelleux présentaient des anomalies morphologiques cérébrales multiples et des anomalies de la fissuration cérébelleuse [1–4].

Ces anomalies de fissuration ont été nommées « dysplasies corticales cérébelleuses » (DCC) et sont pour l'instant considérées comme des malformations, c'est-à-dire d'origine génétique / primitive, étudiées dans la littérature [3–6]. Cependant, plusieurs arguments nous évoquent une origine clastique / secondaire possible : une infection, une hémorragie et/ou une lésion ischémique [7–10].

A partir d'une cohorte de 890 patients suivis pour des symptômes cérébelleux, nous avons inclus 87 patients présentant une dysplasie corticale cérébelleuse (DCC). L'objectif principal est d'analyser l'aspect IRM des DCC d'origine secondaire. Les objectifs secondaires sont l'analyse de l'aspect IRM des DCC d'origine génétique et les différences notables avec celles d'origine secondaire.

Introduction

1 Développement morphologique du cervelet

L'annexe 1, page 110 résume les connaissances anatomiques et histologiques nécessaires à la compréhension de ce travail.

1.1 Embryologie du cervelet - morphologie

A un stade précoce de développement, l'embryon est constitué de 3 feuillets cellulaires primitifs :

- **Ectoblaste** / ectoderme : sera entre autres à l'origine du revêtement cutané et du système nerveux central
- **Mésoblaste** / mésoderme : sera entre autres à l'origine de l'appareil musculo-squelettique et du système vasculaire
- **Endoblaste** / endoderme : sera entre autres à l'origine du système digestif

Au 19^{ème} jour de l'embryogenèse, il existe une différenciation des cellules de l'ectoderme dans la région rétro-chordale, formant la plaque neurale.

Cette plaque neurale s'invagine puis s'enfouit sous l'ectoderme pour former le tube neural primitif. C'est la neurulation primaire : formation du tube neural primitif, (Figure 1). Pour mémoire, la neurulation secondaire permet, elle, la formation de la portion terminale de la moelle épinière.

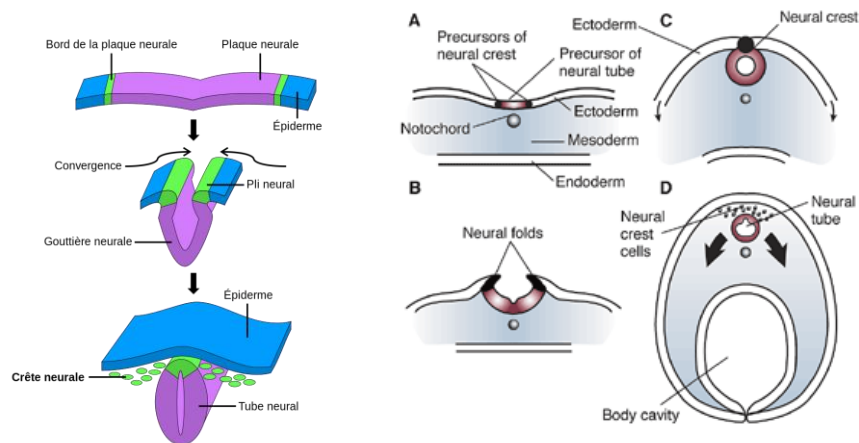


Figure 1 – Représentation schématique de la formation du tube neural (CC)

Au 25^{ème} jour de l'embryogenèse, le tube neural enfle et forme 3 vésicules primitives :

- 1 - prosencéphale (*forebrain* : qui sera à l'origine du télencéphale et du diencéphale) ;
- 2 - mésencéphale (*midbrain*) et
- 3 - rhombencéphale (*hindbrain* : qui sera à l'origine du métencéphale et du rhombencéphale), (Figure 2).

Au cours de la 5^{ème} semaine d'embryogenèse, deux courbures se forment : une courbure ventrale du mésencéphale et une courbure dorsale du rhombencéphale.

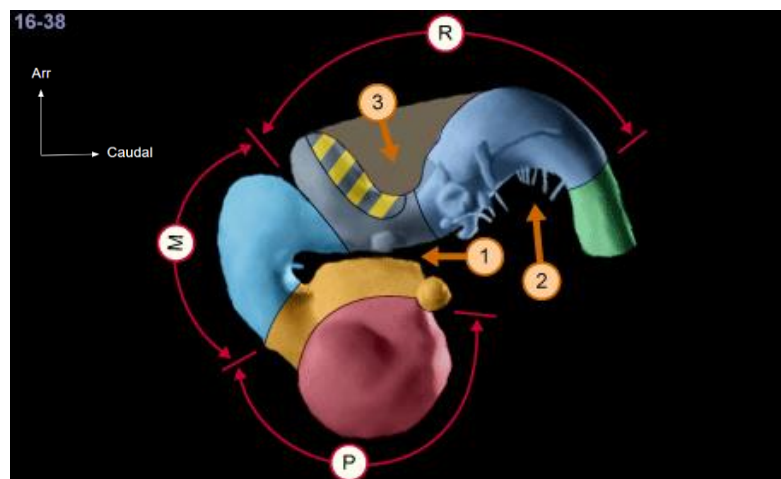


Figure 2 - Vue latérale des 3 vésicules primitives d'un embryon humain, au stade 16 (38ème jour) –
P : prosencéphale ; M : mésencéphale ; R : rhombencéphale ; 1 : courbure du mésencéphale ;
2 : courbure cervicale ; 3 : courbure du rhombencéphale
 Image issue du site internet www.embryology.ch

C'est aussi au cours de cette semaine que la segmentation se poursuit avec 5 vésicules visibles : (1) télencéphale et (2) diencéphale ; (3) mésencéphale ; (4) métencéphale et (5) myélencéphale.

En regard de la courbure dorsale du rhombencéphale, apparaît un élargissement dorsal du tube neural en regard de la courbure rhombencéphalique : il sera à l'origine du 4^{ème} ventricule (Figure 3).

Ce ventricule reste fermé en arrière par le tissu neural étiré : la plaque du toit.

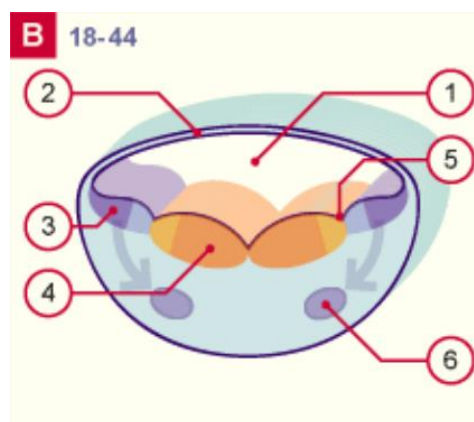


Figure 3 – Schéma d'une coupe axiale schématisée du myélencéphale d'un embryon humain au stade 18 (44ème jour) – 1 : 4^{ème} ventricule ; 2 : plaque du toit ; 3 : lame alaire ; 4 : lame fondamentale (plaque basale) ; 5 : sulcus limitans ; 6 : noyau olivaire inférieur.
Image issue du site internet www.embryology.ch

Suite à une différenciation cellulaire, apparaît une prolifération cellulaire à la frontière entre le mésencéphale et le pont : on l'appelle l'isthme d'organisation (IsO : *isthmic organizer* – pour les articles les plus anciens : *primordium cerebellum*).

A la 6^{ème} semaine, la portion la plus rostrale des lames alaires en regard de l'isthme se différencie pour former les lèvres rhombiques supérieures. Ces lèvres rhombiques supérieures vont se développer en direction dorsale et distale.

La plaque cérébelleuse (*cerebellar plates*), ou ébauche cérébelleuse, est formée par la fusion des lèvres rhombiques à la face dorsale.

Pour mémoire, les lèvres rhombiques inférieures sont à l'origine entre autres des noyaux cochléaire, pontique et olivaire inférieur.

Par la suite, on désigne par « lèvre rhombique », ou « LR », l'extrémité caudale de ces plaques cérébelleuses et par « plaque cérébelleuse » la portion différenciée plus proximale.

A la face ventrale de la plaque cérébelleuse, il existe une région de prolifération et de différenciation cellulaire, appelée la zone ventriculaire, (Figure 4).

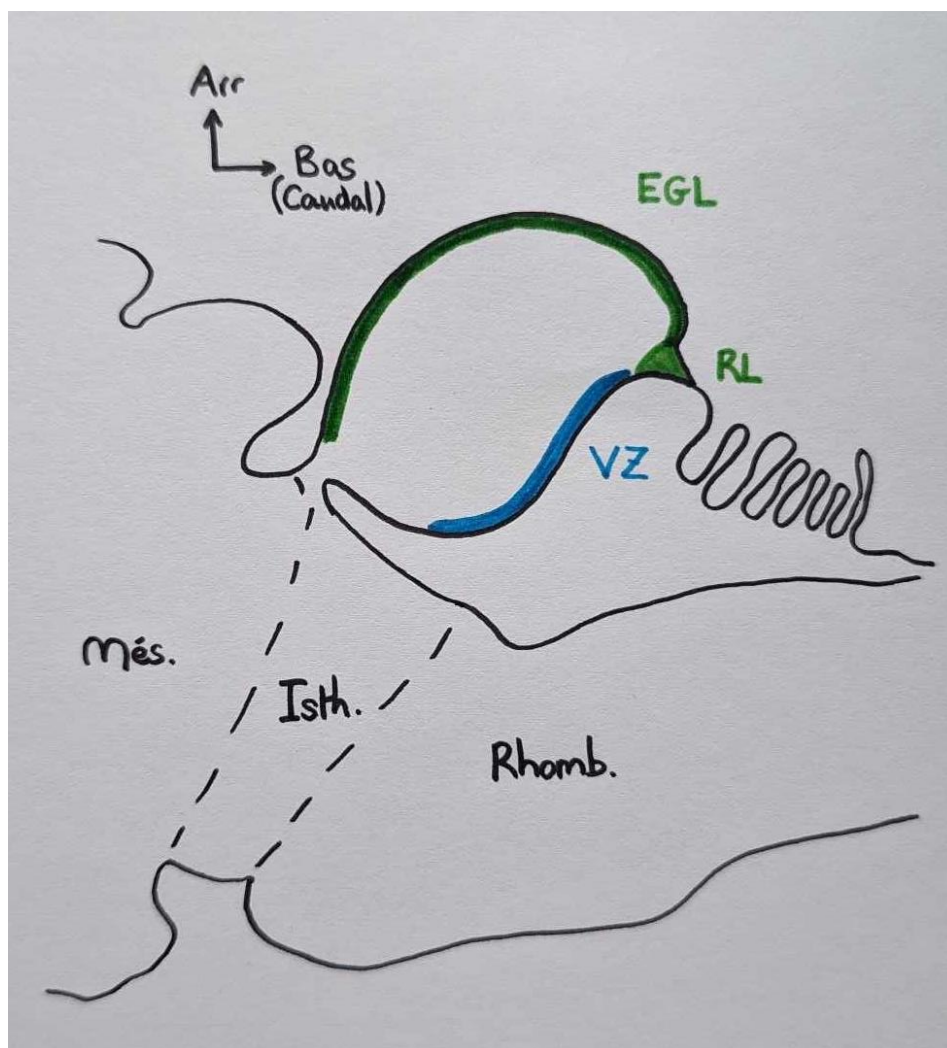


Figure 4 - Schéma d'une coupe médiane passant par l'ébauche cérébelleuse au stade 18 –
Més : mésencéphale ; Isth : isthme d'organisation ; Rhomb : rhombencéphale ; VZ : zone ventriculaire ;
RL : lèvre rhombique ; EGL : couche granulaire externe.
Schéma inspiré de coupes histologiques et du livre *Development of the cerebellum* de H. Marzban (2023)

De la 28^{ème} à la 40^{ème} semaine (naissance), le cervelet se développe de façon très rapide. Son volume est multiplié par 3.5 dans ces 12 semaines. Cette expansion se fait principalement grâce à la multiplication des cellules granulaires primordiales de la couche granulaire externe. Cette expansion est médiée par la voie de signalisation SHH (*sonic hedgehog*) [11].

Les différents compartiments du cervelet se développent à une vitesse différente après la naissance : le lobe flocculo-nodulaire présente l'expansion post-natale la plus rapide devant le vermis et les hémisphères [12].

2 Développement du cortex cérébelleux : embryologie cellulaire et moléculaire

L'histogenèse du cervelet suit 3 étapes [13,14] :

1. La formation de l'ébauche cérébelleuse et de ses deux zones de prolifération
2. La migration des cellules granulaires vers la profondeur
3. La différenciation et la synaptogenèse.

2.1 Ebauche cérébelleuse et ses zones de prolifération

Le développement du cervelet prend naissance à la jonction entre le mésencéphale et le rhombencéphale, dans une région appelée l'isthme (*the isthmic organizer*). Cette organisation est médiée par deux voies de signalisation principales : FGF8 et WNT1 [15–17].

Au commencement de l'ébauche cérébelleuse, deux zones de neurogenèse principales se développent pour générer les neurones cérébelleux : la zone ventriculaire (VZ) et la lèvre rhombique (RL), (Figure 4 et Figure 5).

La **zone ventriculaire** est à l'origine des neurones GABAérgiques : (1) **cellules de Purkinje**, (2) interneurones inhibiteurs, (3) des cellules gliales, notamment les cellules de la glie de Bergmann, et enfin (4) les petites cellules des noyaux cérébelleux.

La **lèvre rhombique** est à l'origine des neurones glutaminérgiques : (1) les **cellules granulaires**, (2) les grandes cellules des noyaux cérébelleux et (3) les UBS (*unipolar brush cell*).

Ainsi, il existe deux zones de prolifération des cellules du cervelet :

- Une zone ventrale, orientée vers le 4^{ème} ventricule : la zone ventriculaire
- Une zone dorsale, superficielle, orientée vers la méninge : la lèvre rhombique.

La lèvre rhombique se développe vers le bas et vers le dedans : elle fait naître une couche superficielle / périphérique de neurones primordiaux : **la couche granulaire externe (ou external granular layer, EGL)**, (Figure 5).

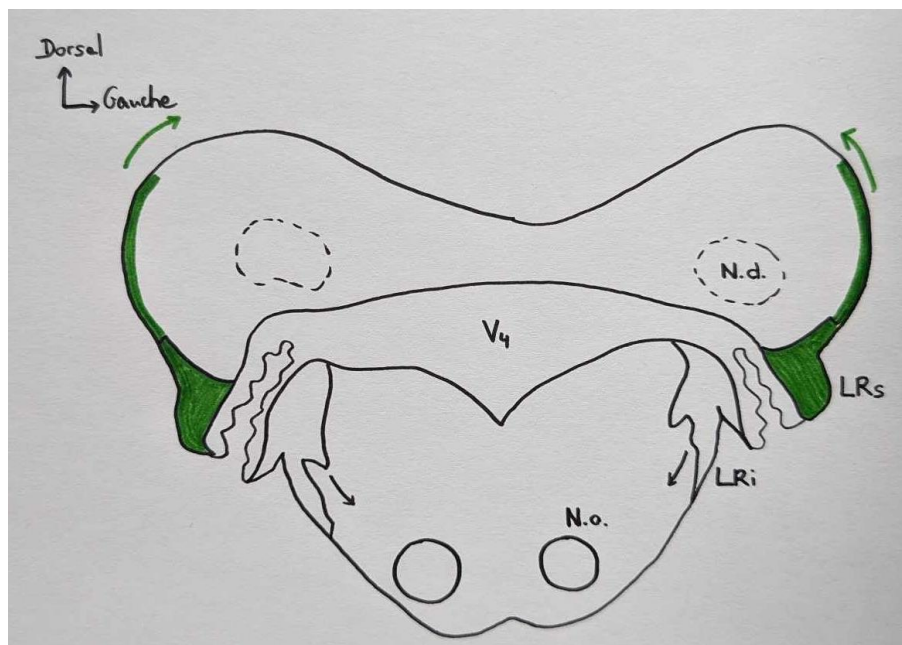


Figure 5 – Schéma d'une coupe axiale en vue supérieure passant par le myélocéphale (en ventral) et l'ébauche cérébelleuse (en dorsal), chez un fœtus au stade 18 – V4 : 4^{ème} ventricule ; N.d. : noyau denté ; LRs : lèvre rhombique supérieure ; LRi : lèvre rhombique inférieure ; N.o. : noyau olivaire. Schéma inspiré par l'article *Development of the brain stem and cerebellum* de ten Donkelaar (2015)

Deux facteurs de transcription permettent la différenciation et la prolifération de ces deux couches distinctes de cellules neurales [14,17] :

- La neurogenèse au sein de la zone ventriculaire est médiée par **PTF1A** (*facteur de transcription pancréatique 1a*) et **OLIG2** (plus spécifique aux cellules de Purkinje) [17,18].
- La neurogenèse au sein de lèvre rhombique (puis la couche granulaire externe) sont médiées par **ATOH1** (*protéine d'homologue atonal 1*, ou MATH1) et **SHH** (*sonic hedgehog*). Le facteur de transcription **BMP** étant nécessaire à leur expression [18].

SHH (*sonic hedgehog*) est une protéine sécrétée par les cellules de Purkinje permettant la prolifération des cellules granulaires de l'EGL (via le récepteur PTCH1) et des cellules de la glie de Bergmann. SHH permet l'expression des gènes *GLI1*, *GLI2* et *GLI3*, nécessaire à la croissance du cervelet et à sa foliation [19,20].

2.2 Migration cellulaire – histogenèse

Une anomalie de la migration cellulaire va engendrer une anomalie de la foliation et sera à l'origine d'une dysplasie cérébelleuse.

La migration cellulaire du cervelet est un processus anté- et post-natal.

A la fin de la première étape, l'ébauche cérébelleuse est constituée de :

- la couche granulaire externe, essentiellement constituée de cellules granulaires
- la zone ventriculaire, essentiellement constituée de cellules de Purkinje et de cellules gliales
- le reste de l'ébauche est constituée par un tissu de soutien permettant la migration cellulaire.

Deux migrations vont concerner les deux principales cellules du cervelet :

- les cellules granulaires migrent vers le dedans
- les cellules de Purkinje migrent vers le dehors.

2.2.1 Migration vers la superficie :

Les **cellules de Purkinje** commencent leur migration vers la périphérie à partir du stade de Carnegie 18-19 du développement chez l'humain (entre 44 et 48 jours), (Figure 6).

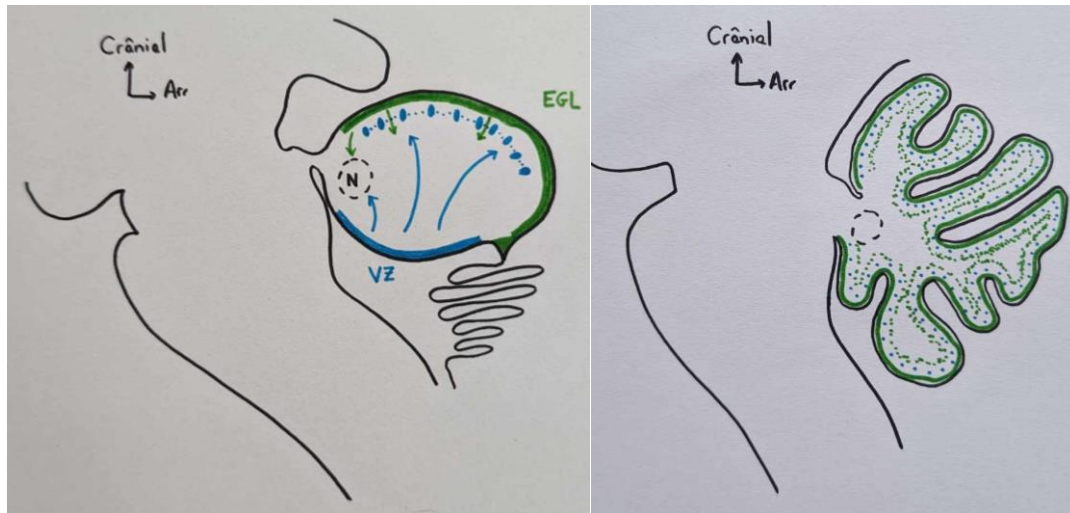
La migration des cellules de Purkinje est différente en fonction du lobule cérébelleux. Par exemple, chez le rat, les CP des lobules IX migrent au stade 17 de Carnegie, tandis que les CP des lobules II-III migrent au stade 21.

A la naissance, la totalité des cellules de Purkinje ont quitté la zone ventriculaire.

Les **cellules de Bergmann** sont les astrocytes du cervelet, issues de la zone ventriculaire elles migrent vers la périphérie, leur péricaryon venant au sein de la couche de Purkinje.

L'origine exacte des cellules de Bergmann est mal connue. Elles semblent provenir des cellules de Golgi (un neurone inhibiteur du cortex cérébelleux), dont le péricaryon est transféré à la couche de Purkinje.

A un stade très précoce de cette migration périphérique, la cellule de Bergmann forme sa fibre radiaire rejoignant la pie-mère.



*Figure 6 – Schémas d'une coupe médiane passant par l'ébauche cérébelleuse montrant la migration cellulaire. A gauche : stade 18 de Carnegie ; A droite : à J3 post-natal.
EGL : couche granulaire externe. VZ : zone ventriculaire.
Schémas inspirés du livre Development of the cerebellum de H. Marzban (2023)*

2.2.2 Migration vers la profondeur :

Au stade d'ébauche cérébelleuse, les **cellules granulaires** sont groupées dans la **couche granulaire externe** (EGL : external granular layer). Elles doivent traverser la couche moléculaire pour rejoindre la couche granulaire interne (future « couche granulaire » du cortex cérébelleux mature).

Dans l'EGL, la cellule granulaire est bipolaire, ses pédicules (axone / dendrite) étant horizontaux. Puis, elle devient tripolaire : elle forme un pédicule protoplasmique radiaire qui se dirige en profondeur du tissu, en suivant les fibres de Bergmann. Par la suite, elle fait migrer son péricaryon le long de ce pédicule : elle redevient donc bipolaire. Elle termine sa migration au sein de la couche granulaire interne, (Figure 7, Figure 8 et Figure 9).

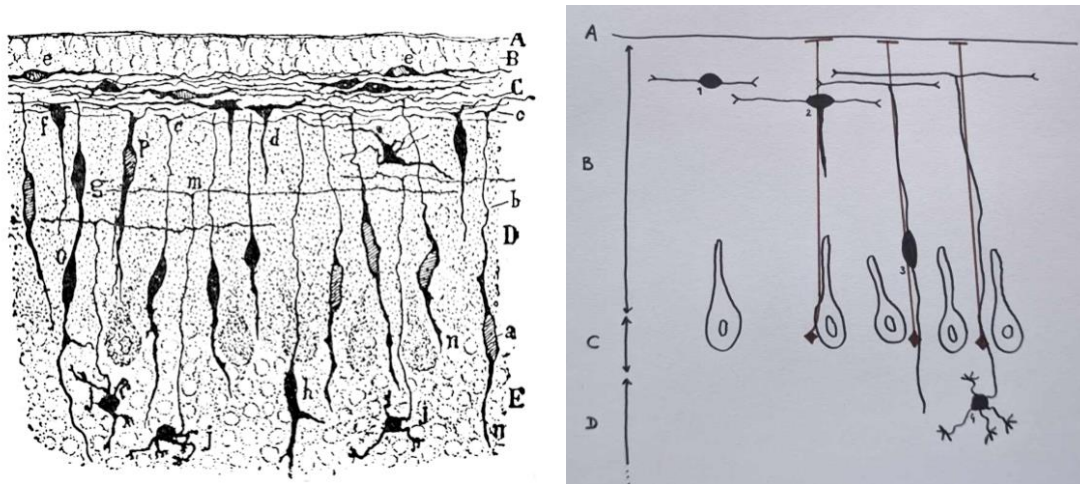


Figure 7 – A gauche : Dessin du cortex cérébelleux du chat en formation, par Cajal (1890) ; A droite : schéma représentant la migration de la cellule granulaire. A : pie-mère ; B : couche granulaire externe (future couche moléculaire) ; C : couche des cellules de Purkinje ; D : couche granulaire interne. 1 : cellule granulaire bipolaire ; 2 : création du pédicule radiaire ; 3 : cellule granulaire radiaire ; 4 : cellule granulaire mature. En marron : cellule de Bergmann.

Au stade final, on retrouve la cellule granulaire mature : (1) son péricaryon dans la couche granulaire « mature », (2) ses dendrites réalisant synapse avec les fibres moussues et (3) son axone de distribution radiaire puis parallèle dans la couche moléculaire [14,17,21].

A la naissance, un nombre très important de cellules granulaires persistent dans la couche granulaire externe. La migration se poursuit dans les 20 premiers jours post-nataux. Par la suite, l'ensemble des cellules granulaires sont la couche granulaire (interne) [22]. Par ailleurs, on citera que :

- Les **UBS** (*unipolar brush cells*) migrent depuis la couche granulaire externe vers la couche granulaire interne.
- Les **interneurones inhibiteurs** migrent vers la périphérie grâce à la nétrine [23].
 - Les cellules de Golgi et de Lugaro migrent depuis la zone ventriculaire vers la couche granulaire interne.
 - Les cellules stellaires et en corbeille migrent vers la couche moléculaire.

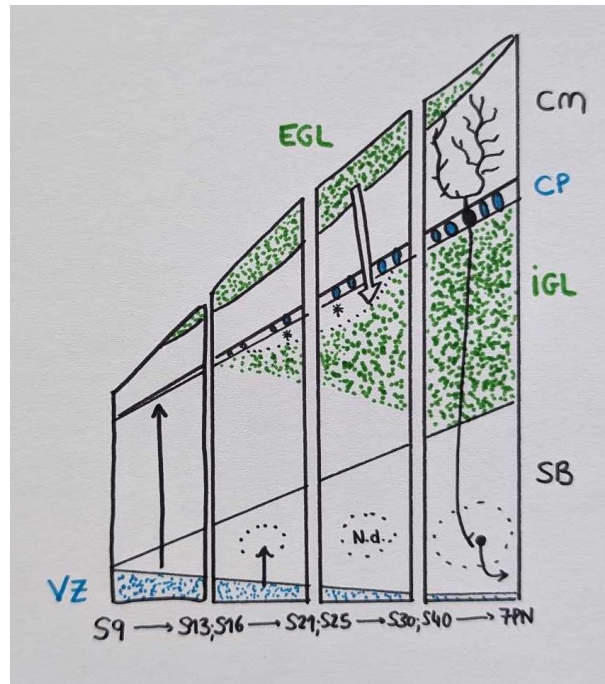


Figure 8 – Schéma représentant une coupe histologique aux différents temps embryologiques (S9 : 9^{ème} semaine après fécondation ; 7PN : 7^{ème} jour post-natal) – EGL : couche granulaire externe ; CM : couche moléculaire ; CP : couche des cellules de Purkinje ; astérisque : lamina dissecans ; IGL : couche granulaire (interne) ; SB : substance blanche du cervelet ; N.d. : noyau denté ; VZ : zone ventriculaire.

Schéma inspiré par l'article *Development of the brain stem and cerebellum* de ten Donkelaar (2015)

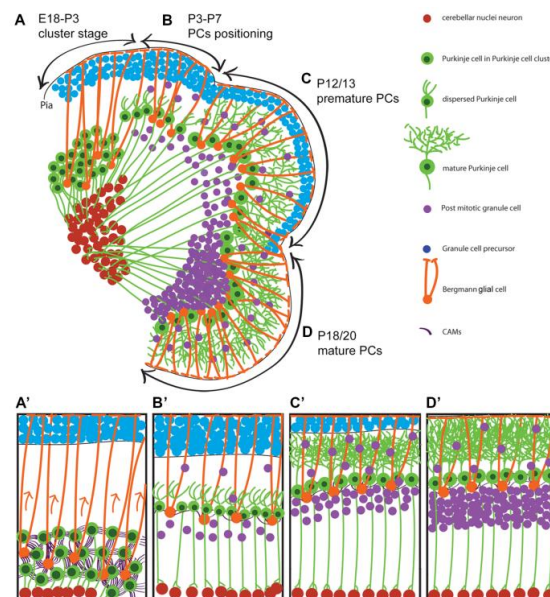


Figure 9 - Coupe schématique présentant la migration cellulaire pré- et post-natale du cortex du cervelet aux différents stades de l'embryogenèse chez l'humain.

A : du stade 18 à J3 post-natal ; B : de J3 à J7 ; C : vers J12-13 ; D : vers J18-20.
Image provenant de l'article de Rahimi-Balaei et al [22] (CC)

Pour résumer, les principaux acteurs de la migration cellulaire dans le cortex cérébelleux sont :

- La pie-mère : attache de la glie de Bergmann
- La cellule de Bergmann : guide la cellule granulaire vers la couche granulaire interne
- La cellule granulaire : migration essentiellement en période post-natale
- La cellule de Purkinje : migre de la zone ventriculaire à sa couche spécifique, durant la période pré-natale.

2.3 Migration cellulaire – signalisation

La migration cellulaire dépend d'une signalisation à la fois extra-cellulaire (entre les cellules) et intra-cellulaire (notamment formation du cytosquelette cellulaire).

Une anomalie de la migration cellulaire peut entraîner une dysplasie cérébelleuse.

Il est impossible de résumer dans ce travail de façon exhaustive tous les gènes permettant la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire. On citera les principaux gènes, notamment en lien avec les variants pathologiques connus.

Les cellules de Purkinje doivent migrer de la zone ventriculaire vers la périphérie.

Une signalisation extra-cellulaire est nécessaire à cette migration : **la voie RELN (rééline)**. La rééline est une molécule sécrétée par la couche granulaire externe et les neurones glutaminergiques des noyaux cérébelleux [17]. L'inactivation du gène *Reln* chez la souris est responsable du phénotype « *reeler* », une hypotrophie majeure du cervelet.

La rééline est donc indispensable à la migration vers la périphérie des cellules de Purkinje : elle active le récepteur ApoER2/VLDLR sur la cellule de Purkinje [17].

La rééline est également essentielle à la survie et à l'organisation de la CP [24].

L'activation des récepteurs ApoER2 et VLDLR conduit à l'activation de la protéine DAB1, en lien avec les enzymes SRC et FYN. L'inactivation hétérozygote d'une ou plusieurs de ces protéines mène à un phénotype « *reeler* » partiel [25].

Le rôle de DAB1 reste actuellement mal connu : une anomalie hétérozygote de son gène *DAB1* est responsable d'une anomalie de migration et d'une mort cellulaire des cellules de Purkinje, comme dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 37 [26].

Enfin, la rééline étant sécrétée par les cellules de la couche granulaire externe (EGL), leur absence empêche la migration des CP. Ainsi, les souris mutée *MATH1* *-/-* (*ATOH1* *-/-*) ne présentent pas de couche granulaire externe ni de sécrétion de rééline, en raison de l'absence de prolifération de l'EGL.

L'intégrine $\alpha 3 \beta 1$ est un récepteur trans-membranaire qui est activé par la laminine ou par la rééline [27].

Les récepteurs intégrine et GPR56 activent des voies de transduction intra-cellulaire permettant l'assemblage des **fibres d'actine**, notamment via les voies Rac GTPase et Rho GTPase : **formation de filopodes et migration cellulaire**.

Le filopode est un processus cytoplasmique qui permet la formation d'un pédicule (axone / dendrite), indispensable à la migration.

Des études retrouvent les protéines intra-cellulaires nécessaires à la formation des dendrites de la cellule de Purkinje. Les GTPases activées sont RhoA, Rac et Cdc42. Celui-ci est nécessaire pour l'activation de la protéine WASP (*Wiskott-Aldrich syndrom protein*).

WASP permet la polymérisation du complexe Arp2/3, nucléateur de l'actine, (Figure 10). Ce cytosquelette d'actine permet la formation du filopode.

Ces études montrent qu'il existe un défaut de formation des dendrites en cas d'atteinte de la signalisation de l'actine. Cependant, il n'existe pas d'anomalie de l'axone des cellules de Purkinje [28–35].

A partir de ce point de départ et grâce à l'actine, la cellule forme un filopode. Chez la cellule de Purkinje, ce filopode correspondra à une dendrite qui migre vers la couche moléculaire pour rejoindre les fibres parallèles [17].

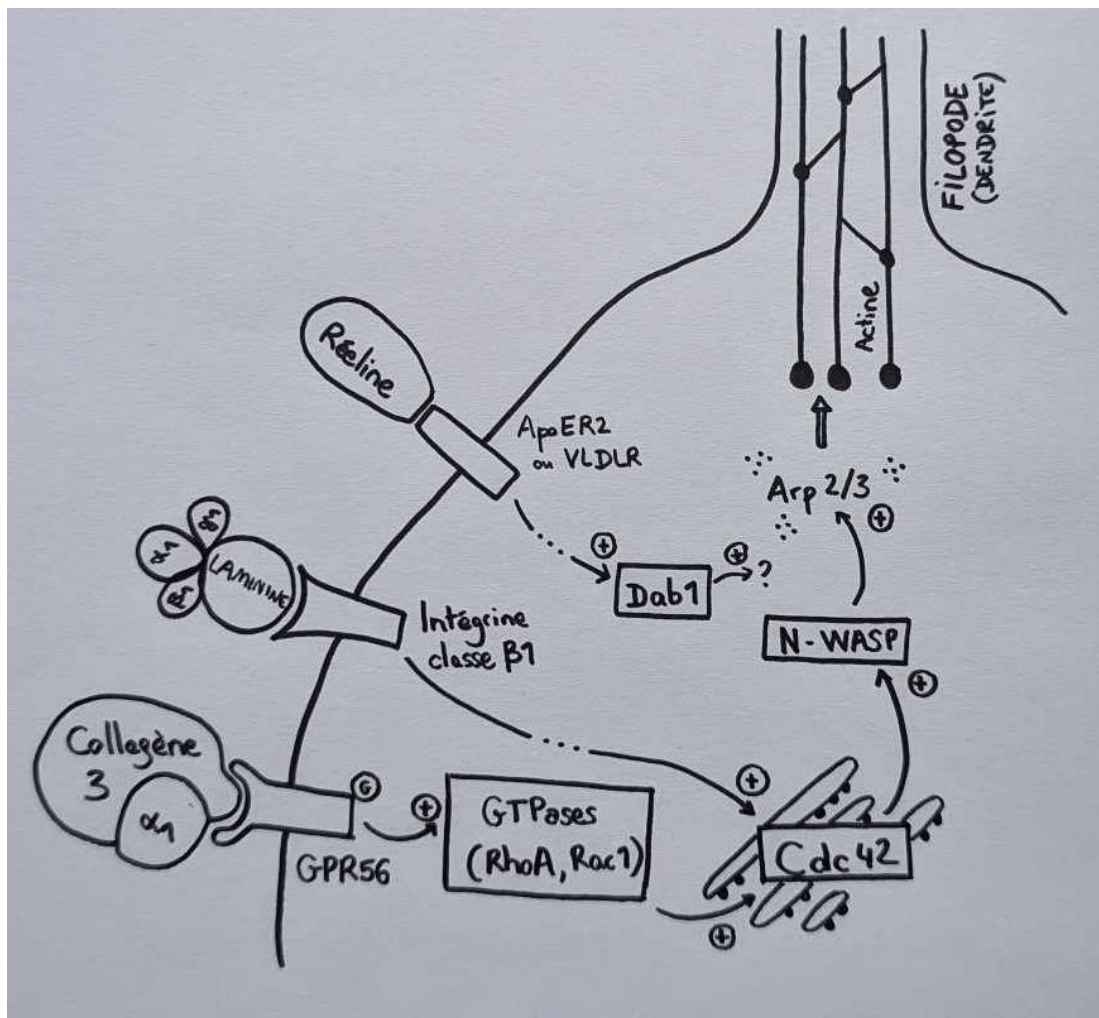


Figure 10 – Représentation schématique des voies de transduction intra-cellulaire permettant la formation de la dendrite de la cellule de Purkinje, à l'aide des fibres d'actine.
Cette figure a été créée dans ce travail pour résumer l'état actuel des connaissances sur la corticogenèse du cervelet, ses acteurs moléculaires intra- et extra-cellulaires.

Les migrations cellulaires vont respecter et former les bandes (*stripes* – voir Annexe 1), zones corticales spécifiques à une fonction donnée. Le mécanisme et les voies de signalisation à l'origine de ces bandes ne sont pas encore connus. Certaines protéines sont suspectées comme PLC β 4, IP3R1, FOXP2, HSP25... [17].

Il est également suspecté que les cellules de Purkinje ne se retrouvant pas dans la correcte bande pourraient subir une apoptose physiologique (jusqu'à 1/3 des cellules de Purkinje initialement formées) [36–38].

La perte de fonction de *FOXC1* est responsable d'un phénotype de malformation Dandy-Walker, le plus souvent en lien avec une délétion 6p25.3 [39].

FOXC1 influence la prolifération, la différenciation et la migration des cellules du cervelet en régulant les protéines ATOH1, BMP2, BMP4, CXCL12 et TGF β .

Par la suite, la CP va former sa dendrite : celle-ci est nécessaire à sa communication dans le cortex et à la survie de la CP. La formation de la dendrite est dépendante de la cellule de Bergmann (CB) et médiée par les récepteurs Notch et DLL1, (Figure 11) [40,41].

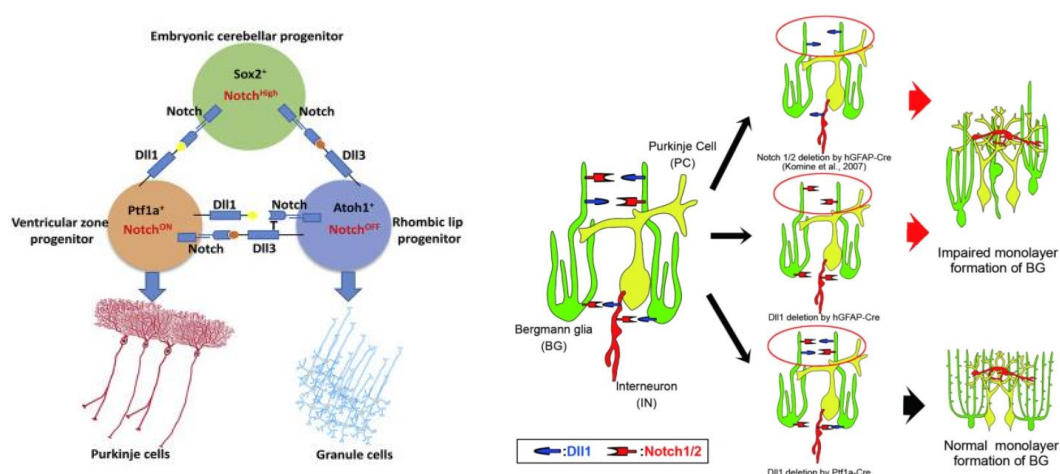


Figure 11 – A gauche : schéma montrant le ligant NLL1 présent chez les cellules précurseurs de la zone ventriculaire, permettant la régulation des populations neuronales (Zhang et al. [40])

A droite : schéma représentant la corticogenèse de la couche des cellules de Purkinje. La délétion de Notch 1/2 et Dll1 chez la souris sont responsables d'une désorganisation du cortex. hGFAP-Cre = recombinaison permettant une manipulation génétique spécifique pour l'étude gliale et neuronale ([41])

Pour résumer, on cite ici les protéines les plus importantes permettant la migration des cellules de Purkinje :

- Les protéines de la **matrice extra-cellulaire** (notamment le collagène, la laminine, la vitronectine et les dystroglycanes) : elles permettent la fixation transitoire lors de la migration et l'information extra-cellulaire via le récepteur transmembranaire.
- Les **protéines transmembranaires** faisant l'interaction entre les protéines extra-cellulaires et les protéines de régulation du cytosquelette (dont les GTPases). On peut citer les récepteur GPR56 et les intégrines de classe $\beta 1$.
- **Certaines GTPases** (dont RhoA, Rac1) : elles contrôlent la formation de l'actine, nécessaire à la formation du filopode.
- Les protéines en lien avec les microtubules intra-cellulaires (pour l'instant mal connues dans la corticogenèse du cervelet).
- **Rééline** (gène *RELN*) : produite par la couche granulaire externe, elle envoie un signal permettant la migration des cellules de Purkinje depuis la zone ventriculaire.
- L'interaction entre CP et CB grâce aux récepteurs membranaires **Notch et DLL1**.

En conclusion, la migration cellulaire pour la corticogenèse du cervelet est un processus complexe, médié par plusieurs gènes codant les protéines de signalisation, et dont l'architecture histologique dépend des cellules de la glie de Bergmann, attachées à la pie-mère.

2.4 Formation de la foliation et corticogenèse post-natale

La formation des cellules de Purkinje (CP) n'est pas synchrone. Les CP des hémisphères sont formées avant les CP du vermis. Le développement des CP des hémisphères se fait dans le sens crânio-caudal : celles du lobule I se forment avant celles du flocculus (X). Le développement des CP du vermis se fait dans le sens caudo-crânial : celles du nodulus (X) se forment avant celles du lobule I [42].

Altman et Bayer suspectent qu'il existe 3 primordium cérébelleux : un primordium latéral à l'origine des hémisphères, un primordium sub-isthmique pour le vermis antérieur et un primordium post-isthmique pour le vermis postérieur [43].

La formation des fissures est médiée par des « centres d'ancrage » du cortex [44] : une modification de la structure du cortex cérébelleux à la base de la fissure.

Première étape, les cellules granulaires de l'EGL se divisent et prolifèrent en un point focal. Par la suite, les cellules de Purkinje forment une dépression vers la profondeur. Une différenciation apparaît dans l'EGL : les cellules granulaires deviennent allongées et de d'orientation radiaire. Les cellules de Bergmann se développent en éventail. Le centre d'ancrage étant moins riche en progéniteurs de cellules granulaires, la prolifération est freinée à la base de la fissure, (Figure 12) [44].

Les gènes et protéines à l'origine de la topographie des fissures sont en cours d'étude. Le facteur de transcription homeobox Engrailed2 (En2) est retrouvé chez la souris, nécessaire dans le vermis à la formation des fissures supérieure (secondaire) et inférieure (pré-pyramidale), limitant le lobule VII [44].

Le facteur de transcription Mlt11 joue un rôle dans la formation du centre d'ancrage et dans la migration des cellules granulaires vers la couche granulaire interne [45].

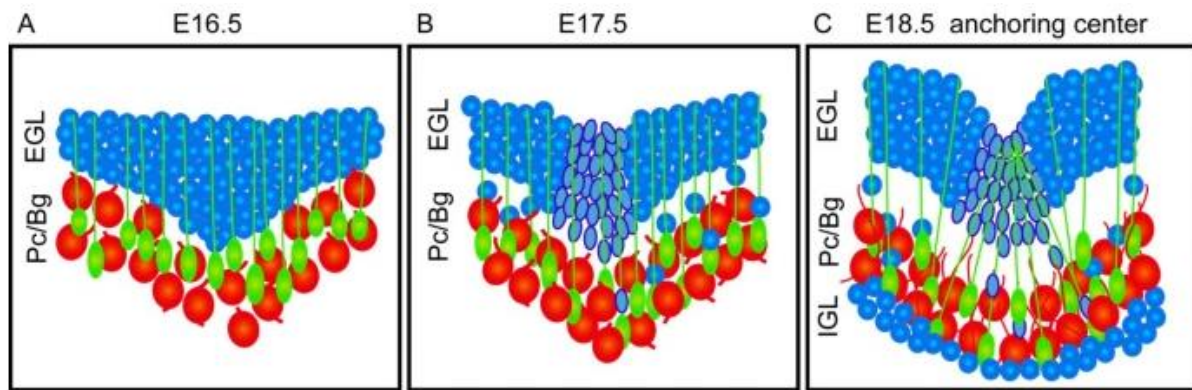


Figure 12 – Schéma représentant la naissance du centre d’ancrage, base de la fissure cérébelleuse.
*En rouge : cellules de Purkinje ; En vert : cellule de Bergmann et sa glie ;
 en bleu : cellule granulaire et progéniteur granulaire.*
Image provenant d’un article de Sudarov et al. [44], (CC).

A la naissance, les fissures du cervelet sont peu marquées et la plupart des cellules granulaires sont au sein de la couche granulaire externe. C’est l’importante prolifération post-natale des cellules de la couche granulaire externe et de la substance blanche qui formera la foliation et les lobules plus marqués (Figure 13, Figure 14).

Cette prolifération granulaire est médiée par SHH, sécrété par les CP. SHH active le récepteur PTCH1 (voir *syndrome de Gorlin*), qui active les protéines GLI1 et GLI2 [46]. Ces protéines sont nécessaires à l’expansion de la foliation.

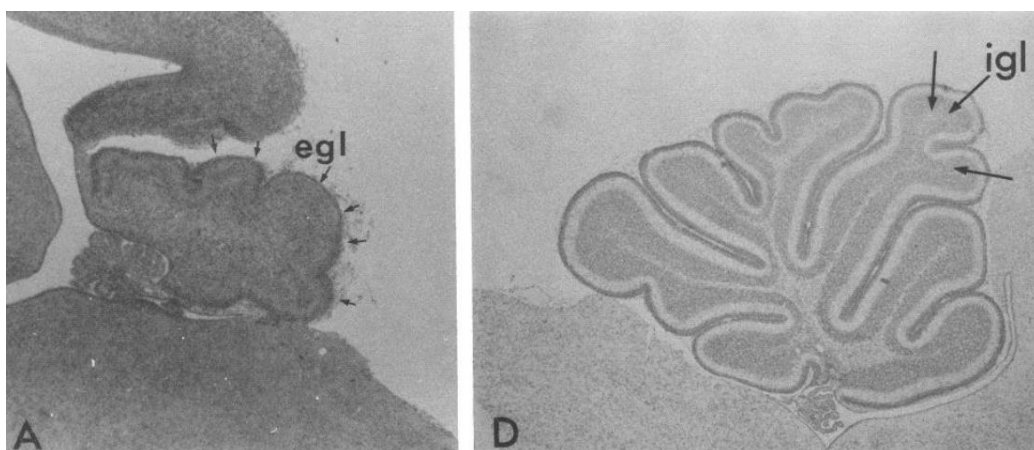


Figure 13 - Deux photographies d’une coupe médiane du vermis d’une souris -
*A. J0 post-natal ; D : J8 post-natal. egl : external granular layer / couche granulaire externe ;
 igl : internal granular layer / couche granulaire interne.*
Image provenant d’un article de Smeyne et Goldowitz [47].

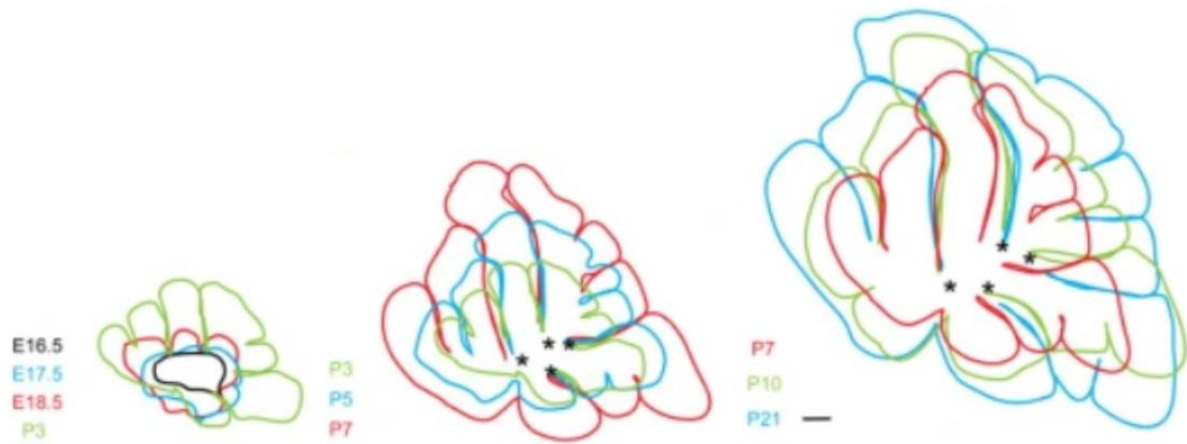


Figure 14 – Schémas représentant l'évolution du volume et des fissures du vermis chez la souris.
Coupe sagittale médiane. EXX = stade d'embryogenèse de Carnegie : PXX = jour post-natal.
*** : placement de la base de la fissure, stable tout le long de l'expansion.**
Schéma provenant de l'article Sudarov et Joyner (CC), [44].

Le développement post-natal du cervelet est également dépendant de la survie et du développement des cellules de Purkinje (CP). Leur survie dépend de facteurs intracellulaires, mais également de leur connexion synaptique, en formation entre J3 et J5 post-natal. Plusieurs fibres grimpantes créent une synapse avec la CP. Par la suite, la CP sélectionnera une unique fibre grimpante et supprimera ses autres synapses : c'est l'épissage synaptique [48,49].

Chez la souris, la couche granulaire externe a complètement disparu à J21 post-natal [50]. Chez l'humain, la couche granulaire externe commence à diminuer en taille à partir de 1 mois après la naissance, pour disparaître complètement vers 11 mois [51].

3 Définitions – malformation, lésion clastique, dysplasie

La malformation est une pathologie congénitale, c'est-à-dire présente dès la naissance de l'enfant.

La lésion clastique est une agression du tissu cellulaire pendant son développement. Son origine peut être hémorragique, ischémique ou infectieuse.

Dans la version 2023 de la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'organisation mondiale de la santé (OMS), elles rentrent dans la catégorie « LA06 – Anomalies structurelles du développement cérébelleux » [52].

Dans la littérature anglophone, la lésion clastique est nommée « **disruption** », qu'on peut traduire par : perturbation, interruption, rupture, bouleversement, désorganisation [53].

A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature scientifique de traduction française officielle du terme anglais *disruption*, notamment dans le Thésaurus de référence dans le domaine biomédical : MeSH (Medical Subject Headings) [54].

L'adjectif français « disruptif » et le nom commun « disruption » n'ont pas de signification médicale en français, ils ne seront pas utilisés dans ce travail.

On utilisera donc pour désigner une « *disruption* » : lésion clastique, lésion extrinsèque, lésion acquise, lésion secondaire, rupture, lésion accidentelle, cause environnementale.

Une dysplasie est une organisation anarchique au sein d'un tissu, d'un organe ou d'une partie d'un organe. Elle peut être associée ou non à une hypoplasie.

On résume au Tableau 1 les définitions les plus importantes pour ce travail.

Tableau 1 – Définitions importantes – d'après Reardon et Donnai [55] et Goljan [56]

<u>Malformation</u> : anomalie morphologique secondaire à une anomalie de l'organogenèse, d'origine cellulaire et/ou moléculaire. L'anomalie moléculaire peut être d'origine génétique ou tératogène [57,58].
<u>Lésion clastique</u> : anomalie morphologique secondaire à une destruction d'un tissu de développement normal.
<u>Dysplasie</u> : organisation anormale au sein du tissu entraînant des anomalies structurelles
<u>Agénésie</u> : absence d'organe ou d'une partie d'organe par défaut du tissu primordial
<u>Aplasie</u> : absence d'organe ou d'une partie d'organe par défaut du développement du tissu primordial
<u>Atrophie</u> : développement normal de l'organe puis régression en taille
<u>Hypoplasie</u> : développement incomplet du tissu primordial
<u>Atrésie</u> : défaut de perforation d'un organe (choanes, duodénum)

4 Malformation cérébelleuse et génétique : la dysplasie primaire – revue de la littérature

Pour cette thèse, un large travail a été réalisé de janvier à août 2023 sur les anomalies génétiques à l'origine des dysplasies corticales cérébelleuses et leur mécanisme physiopathologique. Elles sont le plus souvent associées à une anomalie supra-tentorielle.

Cette thèse s'intéressant aux dysplasies corticales cérébelleuses isolées. Dans ce chapitre, on résume les connaissances de la littérature sur les syndromes et anomalies génétiques nécessaires à la compréhension des résultats.

Le Tableau 2, page 33 récapitule les principales pathologies associées à une DCC d'origine génétique. La discussion de ces syndromes et anomalies génétiques est disponible à l'Annexe 2, page 118.

4.1 Syndrome de Poretti-Boltshauser

Le syndrome de Poretti-Boltshauser est un syndrome autosomique récessif associant une ataxie, une déficience intellectuelle, une apraxie oculomotrice et des pseudo-kystes cérébelleux, décrit depuis 2014 [28,59]. La dystrophie rétinienne est souvent associée [28].

Les kystes cérébelleux (ou pseudokystes corticaux cérébelleux) sont semblables à ceux retrouvés dans les dystrophies musculaires congénitales, sans les anomalies supra-tentorielles retrouvées dans ces dernières. Une étude montre qu'ils sont secondaires à une inclusion de méninge dans le parenchyme cérébelleux [60].

Ce syndrome est secondaire à un variant bi-allélique du gène *LAMA1*, codant la sous-unité $\alpha 1$ de la laminine : une protéine extra-cellulaire de la membrane basale.

Sa modification entraîne un défaut de signalisation intra-cellulaire empêchant la formation de la dendrite de la cellule de Purkinje, en lien avec Cdc42 : (Figure 10, page 22).

En imagerie, on retrouve une dysplasie corticale cérébelleuse (DCC) souvent marquée, bilatérale et symétrique, à prédominance hémisphérique inférieure et vermiennienne supérieure, associée à des kystes intra-cérébelleux, sans anomalie supratentorielle.

Ce syndrome sera évoqué devant cette sémiologie radiologique, la présence d'une dystrophie rétinienne, d'une apraxie oculo-motrice et d'une ataxie.

4.2 Tubulinopathies

Le terme « tubulinopathie » représente un groupe hétérogène de pathologies avec un large spectre clinique et de sévérité (se limitant parfois à un discret retard neurodéveloppemental). Elles sont secondaires à des anomalies des tubulines : des sous-unités permettant la formation des microtubules (appartenant au cytosquelette).

Elles sont caractérisées en imagerie par [61,62] :

- Une micro-lissencéphalie / lissencéphalie
- Une pachygyrie centrale
- Une dysplasie corticale « polymicrogyrie-like » focale ou diffuse
- Des malformations des noyaux gris centraux (75% des cas), notamment une absence du bras antérieur de la capsule interne, par persistance de la fusion du putamen et noyau caudé, formant le striatum.
- D'autres anomalies associées : agénésie du corps calleux (40%), hypoplasie du cervelet (78.7%), schizencéphalie, agénésie de nerfs crâniens.

Plusieurs gènes sont en cause dans les malformations du système nerveux central, notamment *TUBA1A*, *TUBB2B* et *TUBB3*.

La mutation E410K de *TUBB3* est responsable d'un syndrome polymalformatif [62].

Les microtubules présentent un rôle crucial dans la division cellulaire, notamment la division asymétrique, nécessaire à la différenciation cellulaire du cortex cérébelleux [63].

Leur rôle dans la DCC n'est pas encore bien élucidé.

Plusieurs études montrent la forte association entre variant du gène de la tubuline et dysplasies cérébelleuses : chez 68% à 73.7% des patients étudiés [3,61,64].

4.3 Variant *EBF3* – Syndrome HADDS

Le syndrome clinique associé à un variant *EBF3* est de description plus récente. Sa mutation ou délétion hétérozygote est responsable d'un déficit neurodéveloppemental, d'un dysmorphisme facial, d'une hypotonie et d'une ataxie (syndrome *HADDS* : *hypotonia, ataxia, delayed development syndrome*).

L'atteinte IRM cérébrale montre une DCC **isolée** [65–67] :

- Une disposition radiaire des fissures vermiennes en coupe sagittale médiane (dénommée « signe du pissenlit » – *dandelion cerebellar sign*) [65].
- Foliation inférieure horizontalisée en coupe coronale
- Foliation inférieure floue et en forme de vague « wavy »
- Hypoplasie du vermis
- « vermian cleft » : fissure vermienne médiane [67]

Tableau 2 – Gènes responsables d'une dysplasie corticale cérébelleuse d'origine génétique

Gène	Protéine	Locus [47]	Atteinte cervelet	Atteinte extra-cérébelleuse	Maladie / Syndrome
<i>POMGnT1</i>	Protéine de l'appareil de Golgi	1p32-34	Pseudo-kystes Hypoplasie marquée +/- DCC	BFPP, <i>cobblestone</i> Troubles myélinisation Dysplasie TC	Maladie muscle – œil – cerveau (DMC)
<i>GPSM2</i>	Modulateur de signal de protéine G de type 2	1p13.3	DCC Hs inférieure bilatérale	Agénésie du corps calleux Surdité profonde	Syndrome Chudley - McCullough
<i>LAMA1</i>	Sous-unité laminine	18p11.31	Pseudo-kystes DCC Hs inférieure bilatérale	Supra-t : pas d'anomalie Dystrophie rétinienne	Syndrome de Poretti – Bothauser
<i>GPR56</i>	Récepteur trans-membranaire	16q13	Pseudo-kystes Hypoplasie marquée +/- DCC	BFPP, <i>cobblestone</i> Troubles myélinisation	-
<i>COL3A1</i>	Sous-unité collagène III Ligand de GPR56	2q23.2	Pseudo-kystes Hypoplasie et DCC	Dissections art. cérébrales BFPP, <i>cobblestone</i> Troubles myélinisation	-
<i>TUBA1A</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>TUBB3</i> [3]	Tubuline : Sous-unité α 1A Sous-unité β 2B Sous-unité β 3	12q13.12 6p25.2 16q24.3	DCC vermis et/ou hémisphères	Atteinte des NGC Effacement bras antérieur CI Pachygyrie / Polymicrogyrie Lissencéphalie	Tubulinopathies
<i>RELN</i>	Rééline	7q22.1	Hypoplasie très marquée +/- DCC	Lissencéphalie Dysplasie hippocampe Dysplasie TC	-
<i>PIK3CA</i>	Protéine de voie de transduction cellulaire - mitose	3q26.32	DCC uni- ou bi-latérale Hypertrophie H cérébelleux unilatérale	(Hémi-) Mégalencéphalie Dysplasie corticale cérébrale	-
<i>EBF3</i>	Protéine de voie de transduction cellulaire – mitose et différenciation	10q26.3	Signe du pissenlit (<i>dandelion</i>) Sagittalisation des fissures hémisphériques inférieures	Pas d'anomalie	Syndrome HADDS

4.4 Kystes intra-cérébelleux bilatéraux

Les kystes cérébelleux corticaux et sous-corticaux rentrent dans la définition initiale de dysplasie corticale cérébelleuse et sont souvent associés aux dysplasies comme vu précédemment.

Cependant, dans certains cas on retrouve des kystes cérébelleux corticaux sans anomalie de foliation associée [68,69].

Les microkystes intra-cérébelleux sont décrits depuis les années 1980 dans les dystrophies musculaires congénitales, associés à une lissencéphalie et une BFPP (Tableau 2, page 33). Par la suite, on les a décrits dans les variants de *GPR56* et *COL3A1* avec le même phénotype. Plus récemment, ils ont été reconnus dans le syndrome de Poretti-Boltshauser (variant *LAMA1*).

Des études plus récentes découvrent de nouvelles causes, que ce travail a tenté de résumer dans le Tableau 3. Ces étiologies proviennent des articles de Poretti et al. et Boltshauser et al. [59,69].

Tableau 3 – Tableau résumant les causes de lésions kystiques cérébelleuses [59,69]

Mécanisme du kyste cérébelleux	Gène / Pathologie
Anomalie de migration supposée	<i>FKRP, POMT2, POMGnT1, LARGE</i> Dystrophie musculaire congénitale / α-dystroglycanopathies <i>GPR56</i> <i>LAMA1</i> syndrome de Poretti-Boltshauser <i>LAMB1</i> [68] <i>DOCK6</i> syndrome d'Adams-Oliver [70] Syndrome d'Aicardi [71,72]
Variante de la normale	Espace de Virchow-Robin dilaté
Destruction du parenchyme	<i>SNORD118</i> - Leucoencéphalopathie avec calcifications et kystes [73–75] Hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 1 et 2 [69,76,77] <i>RARS2</i> Hypoplasie ponto-cérébelleuse de type 6 [78]
Tumoral [69,79]	Gliome de bas grade Hémangioblastome Ependymome
Parasitaire [69,79]	Neurocysticercose Hydatidose / ecchinococcose alvéolaire
Lésion clastique	Hémorragie, ischémie...

5 Lésions secondaires / clastiques

Les principaux mécanismes à l'origine d'une anomalie morphologique encéphalique secondaire sont : l'hémorragie, l'ischémie, l'infection et la iatrogénie.

Une lésion hémorragique intra-cérébelleuse peut se former durant une période estimée entre 24 SA à 30 SA [80,81].

Le phénomène clastique du cervelet peut être direct ou indirect. Par exemple, l'hémorragie peut détruire le parenchyme directement ; ou indirectement par les résidus d'hémosidérine post-hémorragie (qui sont responsables d'anomalies synaptiques et de mort cellulaire) [82].

Des cas d'hypoplasie et d'agénésie cérébelleuse sont décrits liés aux incidents pré- et péri-nataux [10,81–83]. Des cas de dysplasie corticale cérébelleuse (DCC) sont décrits [83,84].

Des hypoplasies cérébelleuses sont décrites dans les pathologies encéphaliques ischémiques, notamment chez les enfants nés prématurés [85]. Dans ces descriptions, on retrouve une plage de gliose séquellaire, une atrophie, et parfois des calcifications associées [85]. L'ischémie est notamment responsable de la mort cellulaire des promoteurs de cellules granulaires [86].

Un aspect IRM nommé « dragonfly » (*libellule*) est retrouvé par plusieurs études : il consiste en une hypoplasie cérébelleuse globale avec épargne partielle du vermis. Le mécanisme supposé est une atteinte ischémique (atteinte des artères cérébelleuses inférieures) ou hémorragique (toxicité des résidus d'hémosidérine) [10,11].

6 Problématique et Objectifs

Ainsi, la littérature scientifique a su étudier les malformations de la fosse postérieure depuis plusieurs dizaines d'années et continue à chercher les variants génétiques à leur origine.

Depuis le milieu des années 2000, elle a su mettre en lumière des processus clastiques à l'origine d'anomalies anatomiques et fonctionnelles du cervelet.

Dans notre pratique professionnelle, nous rencontrons souvent des dysplasies corticales mineures ou isolées du cervelet en IRM cérébrale chez des patients pris en charge pour un retard d'acquisition d'origine indéterminée. Ces enfants présentent également des anomalies peu spécifiques, comme des anomalies du corps calleux, des anomalies de signal de la substance blanche ou une dysmorphie ventriculaire.

De plus, nous avons également remarqué des anomalies du cortex semblables aux dysplasies corticales cérébelleuses chez des enfants prématurés et/ou présentant des hémorragies cérébelleuses : évoquant une cause accidentelle / secondaire.

Cependant, la littérature scientifique est peu fournie sur les dysplasies isolées et sur les dysplasies secondaires.

L'objectif principal est d'analyser l'aspect IRM des DCC d'origine secondaire. Les objectifs secondaires sont l'analyse de l'aspect IRM des DCC d'origine génétique et les différences notables avec celles d'origine secondaire.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Lille.

Tout d'abord, nous avons formé une cohorte de patients présentant une dysplasie corticale cérébelleuse (DCC) isolée. Puis, nous avons étudié la sémiologie IRM afin de les définir en 3 groupes. Par la suite, nous avons cherché s'il existait un variant génétique chez ces patients. Enfin, nous avons analysé les similarités et les différences entre ces DCC.

2 Patients et données

2.1 Recrutement des patients

Pour l'inclusion des patients, nous avons utilisé trois bases de données :

- (1) La « **cohorte prématurés** » : elle désigne une cohorte de patients inclus dans l'étude rétrospective de Riquet et al. [10], qui a étudié les hypoplasies et dysplasies du cervelet du tronc cérébral chez des patients nés prématurés.
- (2) La « **cohorte cervelet** » : elle désigne une cohorte de patients suivis et pris en charge par le centre de référence en malformations et maladies congénitales du cervelet du CHU de Lille (CR2M2C), dans le cadre d'un syndrome cérébelleux pédiatrique et/ou périnatal. Les médecins référents de ce centre étaient le docteur Audrey RIQUET de 2014 à septembre 2022, puis le docteur Odile GOZE-MARTINEAU de septembre 2022 à ce jour.

(3) Une cohorte constituée de patients présentant une dysplasie corticale cérébelleuse, issue d'une **recherche par mots-clés au sein du PACS** du CHU de Lille (*IntelliSpace PACS, Philips healthcare, Best, Netherlands*) et dont l'IRM était analysable sur le PACS. La recherche par mots-clés a été réalisée sur le logiciel *Illuminate (Softek, Overland Park, KS, USA)*. Cette recherche a été menée sur une période allant d'août 2013 à août 2023.

2.2 Critères d'inclusion

Sont inclus les patients présentant une dysplasie corticale cérébelleuse sans malformation supra- ou infra-tentorielle associée, dont l'IRM est analysable sur le PACS du CHU de Lille.

Les critères définissant une dysplasie corticale cérébelleuse proviennent de l'étude de Soto Ares et al. [87] et sont disponible dans le Tableau 4.

Tableau 4 - Critères morphologiques IRM définissant une dysplasie corticale cérébelleuse

Anomalie de la foliation cérébelleuse Anomalie de l'arborisation de la substance blanche Anomalie de l'orientation des fissures cérébelleuses
Jonction substance blanche – substance grise irrégulière /ou/ épaissement cortical isolé
Lésion pseudo-kystique corticale cérébelleuse

La foliation normale du cervelet en IRM répond aux règles suivantes, (Figure 15) :

- (1) Les fissures hémisphériques cérébelleuses sont orientées vers les noyaux gris cérébelleux en coupe coronale.
- (2) Les fissures hémisphériques cérébelleuses les plus inférieures sont parallèles à l'os occipital en coupe axiale.
- (3) Les fissures du vermis sont parallèles et suivent un axe transverse en coupe axiale et coronale.
- (4) La lobulation est respectée, les lobules sont reconnus et définis.

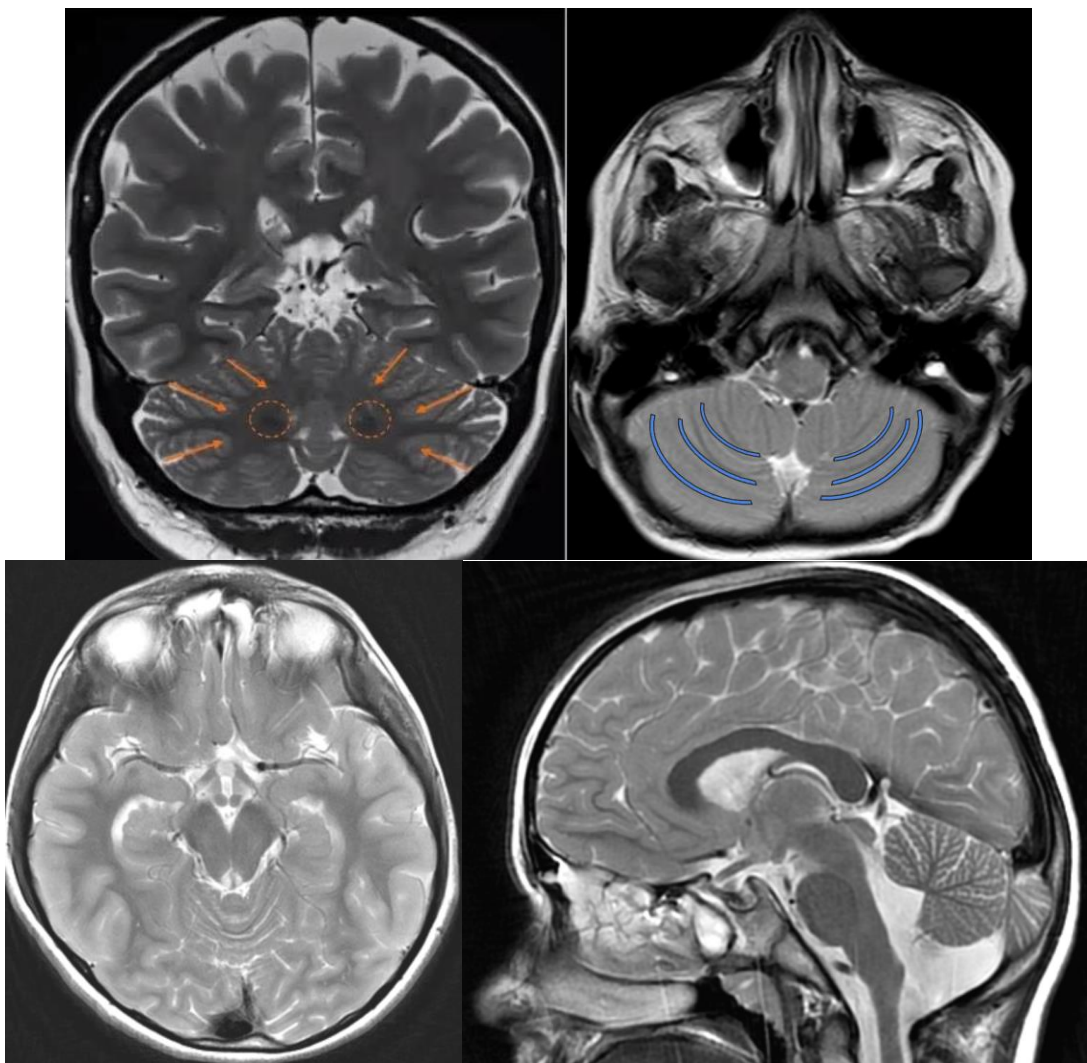


Figure 15 – Critères radiologiques montrant une foliation cérébelleuse normale chez un patient de 13 ans asymptomatique. Séquences T2 TSE coronale ; axiale sur le cervelet inférieur ; axiale sur le vermis supérieur ; sagittale sur le vermis (à noter, méga-grande citerne sur la coupe sagittale et un élargissement du 4^{ème} ventricule).

2.3 Critères d'exclusion

A partir de la cohorte rétrospective totale, nous avons d'abord exclu les patients n'ayant pas d'IRM analysable et disponible sur le PACS du CHU de Lille.

Par la suite, nous avons exclu les patients ne présentant pas d'anomalie de la foliation sur l'IRM (IRM retrouvant un cervelet normal, une atrophie / hypoplasie isolées, une destruction du parenchyme isolée).

Les séquences permettant la meilleure analyse de la foliation sont les séquences T2 spin écho (SE) dans les 3 plans de l'espace. Les patients n'ayant pas bénéficié de séquence T2 SE montrant l'anomalie de foliation ont été exclus.

Ainsi, nous avons une base de données de patients présentant une dysplasie corticale cérébelleuse, isolée ou associée à d'autres anomalies encéphaliques (malformations supra- ou infra-tentorielles).

Enfin, notre étude s'intéresse particulièrement aux dysplasies isolées ; nous avons donc exclu les patients présentant une malformation associée. Voici les anomalies ayant motivé l'exclusion :

- Une malformation supra-tentorielle : dysmorphie des noyaux gris centraux (notamment effacement du bras antérieur de la capsule interne), anomalie de la migration corticale cérébrale (lissencéphalie, dysplasie corticale cérébrale).
- Une malformation de fosse postérieure : syndrome de Joubert, rhombencéphalosynapsis, malformation de Dandy-Walker
- Une hétérotopie ou un syndrome tumoral supra- ou infra-tentoriel : en l'absence d'anatomopathologie disponible, on ne peut statuer sur la nature de la lésion.

Certaines anomalies morphologiques « minimales » n'ont pas été exclues, car elles ne désignent pas une malformation significative, sont peu spécifiques et peuvent être retrouvées chez des patients asymptomatiques.

Ces anomalies peu spécifiques incluent : une dysmorphie calleuse modérée, une dysmorphie ventriculaire modérée, des anomalies de la substance blanche punctiformes ou en petite plage, des élargissements des espaces de Virchow-Robin, les kystes du septum pellucidum. Elles sont retrouvées chez des patients asymptomatiques.

3 Analyse de données

3.1 Analyse génétique

Pour chacun des patients présentant une DCC isolée, nous avons cherché si une anomalie génétique a été investiguée ou était connue : à l'aide du dossier patient (logiciel Sillage, *groupe d'intérêt public SIB, Rennes, France*), à partir des archives du service de génétique du CHU de Lille et à l'aide de la banque de données maladies rares de la clinique de génétique du CHU de Lille (BaMaRa, *BNDMR, Paris, France*).

Les anomalies génétiques étaient trouvées par séquençage sanger, séquençage à haut débit (NGS : *next-generation sequencing*) ou CGH array chez les patients présentant une DCC isolée.

Dans notre étude, seules les anomalies génétiques expliquant une anomalie clinique ou radiologique neurologique étaient considérées comme significatives. Elles devaient être de classe 4 (variant probablement pathogène) ou 5 (variant pathogène), selon les critères ACMG [88].

Conformément à la fiche d'aide à la classification et à l'interprétation des CNVs (variabilité du nombre de copies) par le réseau AChro-Puce (version 2022), les patients présentant une des anomalies génétiques suivantes ont été exclus :

- PIEV (CNV à pénétrance incomplète et à expressivité variable)
- VOUS (variants de signification incertaine) / classe 3 de l'ACMG.

3.2 Analyse en imagerie

Nous avons réalisé une étude méthodique de ces patients, selon la grille de lecture disponible au Tableau 5.

Tableau 5 - Grille de lecture radioclinique pour l'étude des dysplasies corticales cérébelleuses isolées

Gliose
Sidérose corticale, stigmates d'hémorragie cérébelleuse
Calcifications
Anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire
Prématurité
Vermis : hypoplasie, dysplasie
Hémisphère droit : hypoplasie, dysplasie
Hémisphère gauche : hypoplasie, dysplasie
Tronc cérébral : hypoplasie, dysmorphie
Corps calleux : dysmorphie
Kystes cérébelleux

Cette étude étant rétrospective, nous n'avons pas de protocole IRM dédié. Les séquences T2 TSE en coupes fines sur la fosse postérieure ont été utilisées.

Edouard DE SOUSA

Les renseignements radiologiques proviennent des IRM relues par deux radiologues : par le docteur Gustavo SOTO ARES, praticien hospitalier du service de neuroradiologie et référent en neuro-imagerie pédiatrique au CHU de Lille et par Edouard DE SOUSA, interne de radiologie en 7^{ème} semestre.

Les renseignements radiologiques est issue des critères de l'étude de Soto Ares et al. [87], associées à des critères évoquant une origine secondaire des DCC.

A partir de cette base de données « dysplasie isolée », nous avons différencié 3 groupes en fonction de la morphologie en imagerie :

La **dysplasie cérébelleuse marquée, dans sa forme typique**, est définie dans notre étude par :

- Une désorientation de la foliation cérébelleuse hémisphérique
- Une désorientation marquée du vermis
- Une fente (« cleft ») séparant le parenchyme cérébelleux
- Une lobulation non respectée : (Figure 16 et Figure 17).

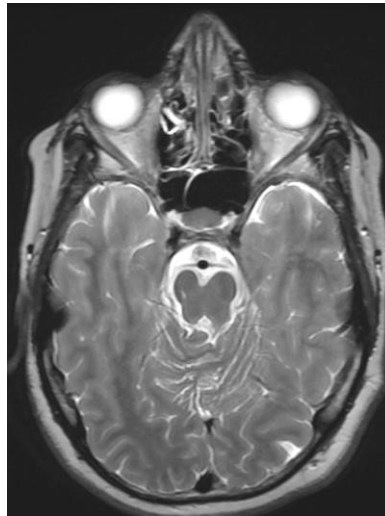


Figure 16 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse vermienne supérieure marquée chez un patient de 13 ans, dans un contexte de variant hétérozygote TUBB3. Coupes axiale et coronale T2 TSE.



Figure 17 –IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse hémisphérique bilatérale chez une enfant de 3 ans, dans un contexte de syndrome de Poretti-Boltshauser. Coupes axiale et coronale T2 TSE.

La **dysplasie cérébelleuse mineure** est définie dans notre étude par une désorientation plus discrète. On remarque le plus souvent une désorientation de la foliation vermiennne supérieure, ne respectant pas un axe transverse strict, d'une variation d'angulation inférieure à 45° (Figure 18). On retrouve également des anomalies focales de foliation hémisphérique (Figure 19).

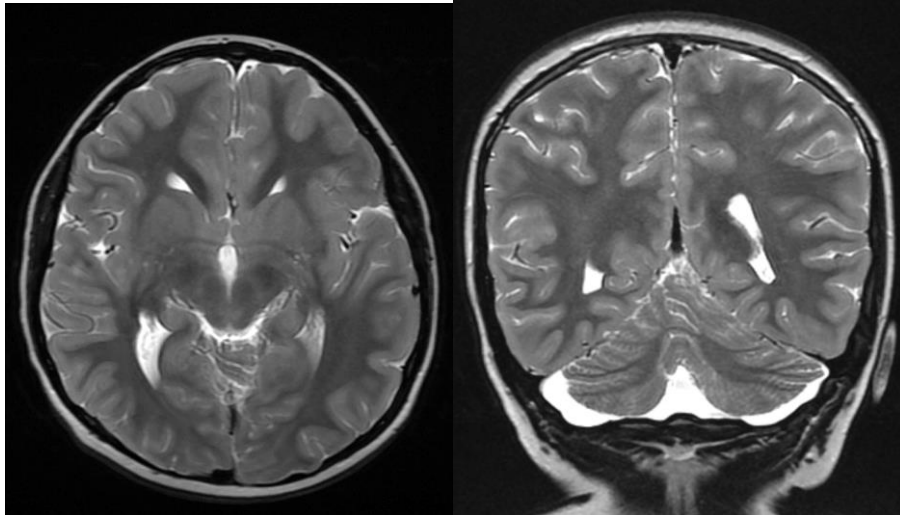


Figure 18 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse vermiennne supérieure mineure chez une patiente de 11 ans présentant un trouble neurodéveloppemental

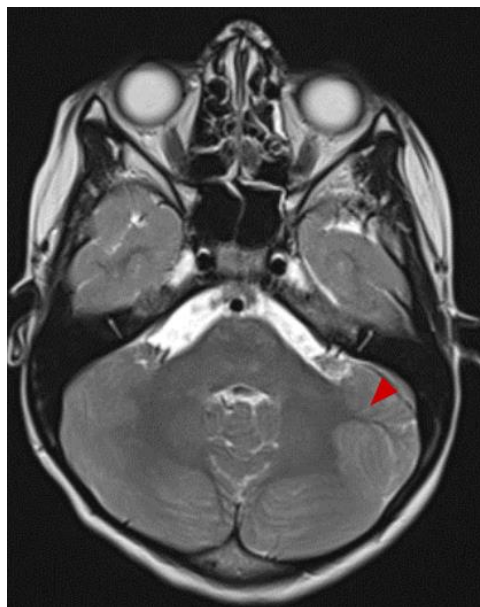


Figure 19 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse hémisphérique gauche focale au lobule VII, sans autre anomalie de la foliation par ailleurs, chez un enfant de 10 ans suivi pour trouble neurodéveloppemental.

L'aspect « **dysplasie – like** » désigne dans notre étude une anomalie de la fissuration cérébelleuse avec des arguments morphologiques supra- et/ou infra-tentoriels pour une cause secondaire (Figure 20).

- La gliose (cicatrisation du parenchyme cérébelleux par les cellules gliales)
- La sidérose corticale et les stigmates d'hémorragie cérébelleuse
- Les calcifications
- La notion de prématurité, notamment avant 30 SA
- Leucomalacie / anomalies de signal de la substance blanche péri-ventriculaire.

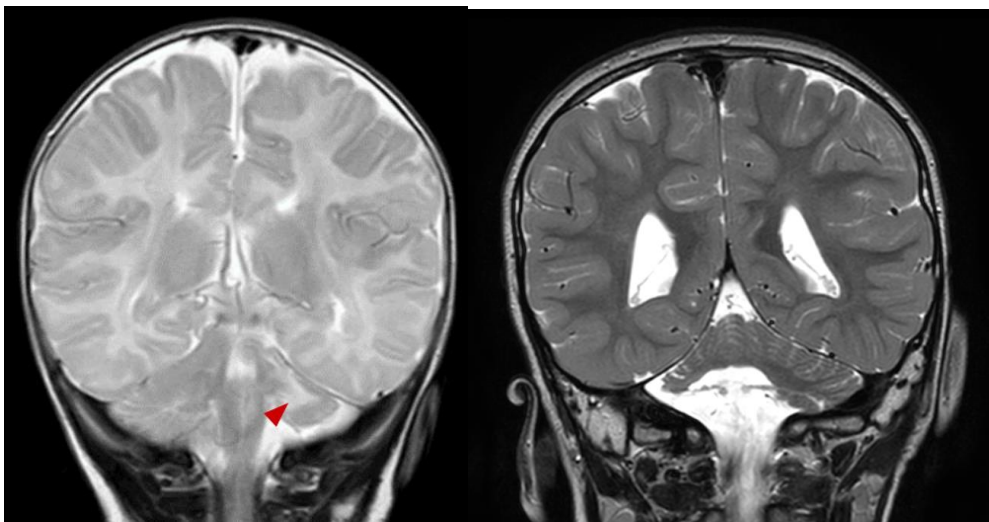


Figure 20 – IRM cérébrales chez deux patients différents pris en charge pour hypotonie à la naissance, dans un contexte de prématurité sévère. A gauche : gliose séquellaire de l'hémisphère gauche. A droite : Hypoplasie hémisphérique bilatérale dans un contexte d'hypoplasie ponto-cérébelleuse secondaire.

Les patients présentant un variant génétique susceptible d'entraîner une malformation du système nerveux central étaient exclus du sous-groupe « dysplasia-like ».

Résultats

1 Diagramme de flux

Nous avons étudié 917 patients. 890 patients provenaient de la « cohorte cervelet », cohorte du CR2M2C. 8 patients provenaient du PACS du CHU de Lille. 19 patients provenaient d'une cohorte étudiant l'hypoplasie ponto-cérébelleuse chez les enfants prématurés au CHU de Lille [10] (Figure 21).

Sur les 890 patients suivis par la « cohorte cervelet », 267 ont été exclus, ne possédant pas d'IRM cérébrale disponible sur le PACS du CHU de Lille, faisant un total de 650 IRM. Les imageries incluses ont été réalisées entre août 2013 et août 2023.

99 patients présentaient le critère d'inclusion : dysplasie corticale cérébelleuse (DCC).

38 patients présentant une DCC ont été exclus : 10 avaient une malformation supra-tentorielle associée (6 tubulinopathies, 2 polymicrogyries fronto-pariétales bilatérales, 2 malformations complexes sans cause retrouvée) ; 23 étaient porteurs d'un syndrome de Joubert ; 2 présentaient un rhombencéphalosynapsis, 2 des hétérotopies (infra- et supra-tentorielle) et 1 un syndrome de Moebius.

Au total, 61 patients présentaient une DCC isolée : 24 une DCC *dans sa forme typique*, 20 une DCC mineure et 17 une sémiologie IRM « dysplasie-like ».

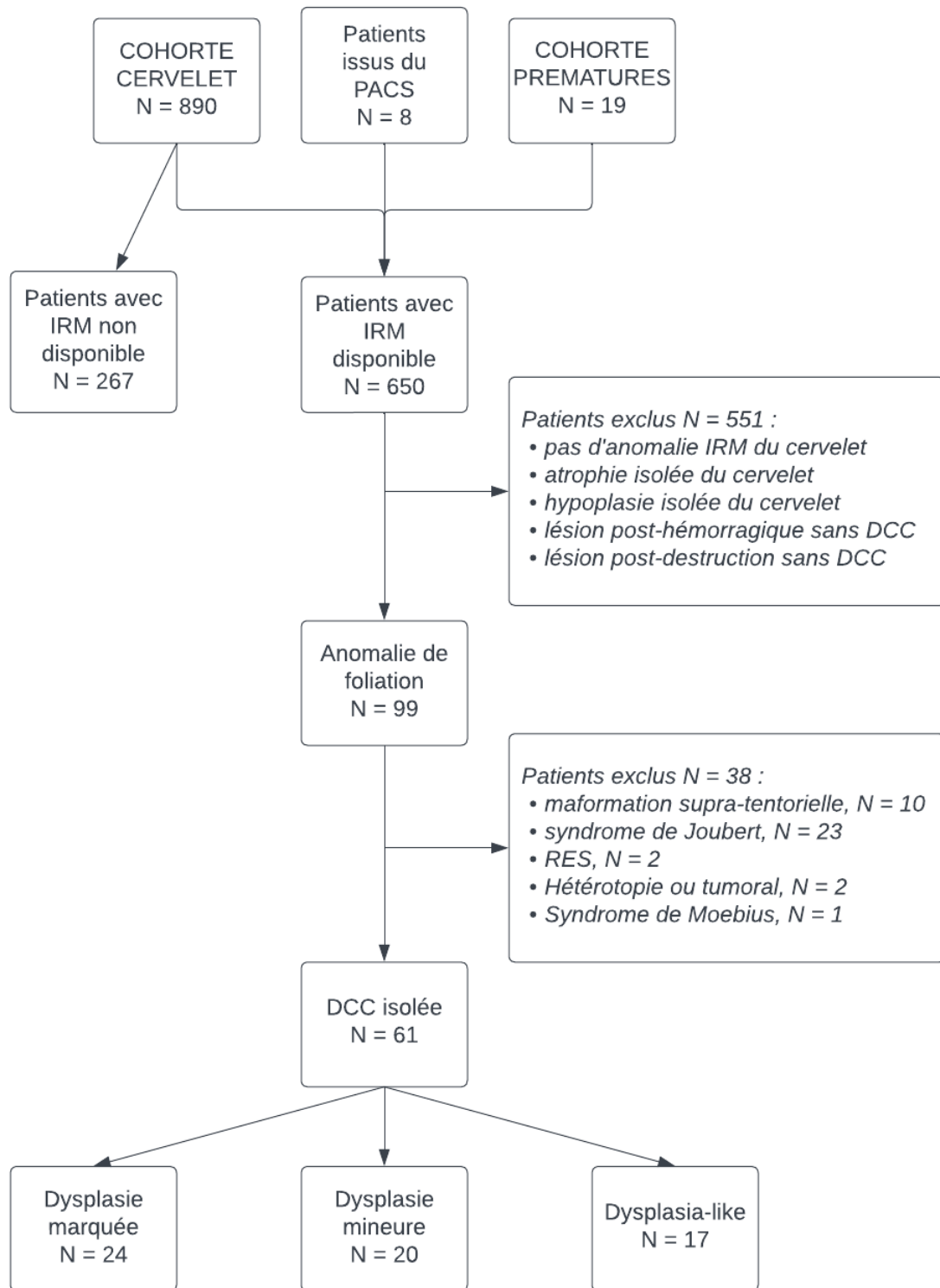


Figure 21 – Diagramme de flux (flowchart) de notre étude

2 Dysplasies d'origine génétique

Sur les 61 dysplasies isolées de notre cohorte, nous avons retrouvé 14 anomalies génétiques associées à des anomalies cérébrales : de classe 4 (*variant probablement pathogène*) ou de classe 5 (*variant pathogène*) selon la classification ACMG.

Tableau 6 – Origine génétique suspectée ou origine inconnue en fonction du type de DCC en IRM

	Marquée	Mineure	Dysplasia-like	Total
Cause génétique suspectée	10	4	-	14
Cause non génétique	14	16	17	47
Total	24	20	17	61

Quatorze anomalies génétiques ont été retrouvées chez les patients présentant une DCC : 10 concernent une DCC majeure, 4 concernent une DCC mineure.

Les anomalies génétiques suspectées ont été retrouvées pour la plupart en séquençage sanger (séquençage à haut débit). Deux micro-délétions ont été retrouvées en CGH-array.

Les caractéristiques des variants sont disponibles au Tableau 7.

Tableau 7 – Tableau reprenant les variants génétiques retrouvés dans notre cohorte.
‡ = variant retrouvé en CGH-array / ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN).
Les autres variants ont été retrouvés en séquençage sanger.

Gène	Allèle	Transmission	c.DNA	Protéique	Classe
<i>LAMA1</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.5979_5982delACTCT	p.(Leu1994*)	5
<i>LAMA1</i>	Hétérozygote composite Bi-allélique	Biparentale	c.771T>G (père) c.6391C>T (mère)	p.(Tyr257*) p.(Gln2131*)	5 5
<i>LAMA1</i>	Hétérozygote composite Bi-allélique	Biparentale	c.771T>G (père) c.6391C>T (mère)	p.(Tyr257*) p.(Gln2131*)	5 5
<i>EBF3</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	Délétion 10q26.3 d'une taille de 5.4 Mb emportant 31 gènes, dont <i>EBF3</i> ‡		5
<i>EBF3</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	Délétion 10q26.3 d'une taille de 4.6 Mb emportant 33 gènes, dont <i>EBF3</i> ‡ arr[GRCh37] 10q26.3(130811742_135404523)x1		5
<i>DYNC1H1</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.8234C>A	p.(Thr2745Lys)	5
<i>AUTS2</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.1603_1626del	p.(His535_Thr542del)	4
<i>GEMIN5</i>	Hétérozygote composite Bi-allélique	Biparentale	c.76G>A (père) c.3710C>A (mère)	p.(Gly26Ser) p.(Ser1237*)	4
<i>CREBBP</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.1823+1G>A	p.(?)	5
<i>DLL1</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.386_387del	p.(Thr129ArgfsTer4)	5
<i>EBF3</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.703C>T	p.(His235Tyr)	5
<i>SETD5</i>	Hétérozygote	Non maternelle	c.3855dup	p.(Ser1286Leufs*37)	5
<i>CACNA1A</i>	Hétérozygote	<i>de novo</i>	c.4988G>A	p.(Arg1663Gln)	5
<i>OPHN1</i>	Hémizygote	<i>de novo</i>	c.195insA	p.(Gln65GlnfsX5)	5

2.1 DCC marquées d'origine génétique suspectée

Un aspect morphologique particulier de DCC a été retrouvé chez 9 patients : une DCC hémisphérique inférieure étendue bilatérale. Elle est associée ou non à une dysplasie vermienne supérieure. Parmi ces patients, 5 présentaient une anomalie génétique : *LAMA1* (3 patients), *GEMIN5* et *CREBBP*, (Figure 22).

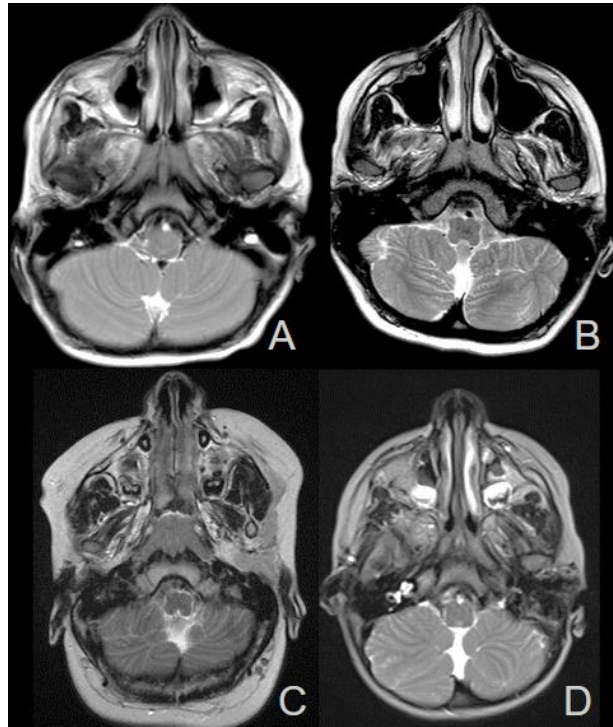


Figure 22 – DCC hémisphérique inférieure bilatérale.
A : IRM normale ; B : patiente présentant un variant LAMA1 ;
C : patient présentant un variant CREBBP ; D : patiente présentant un variant GEMIN5

Un autre aspect morphologique particulier a été retrouvé chez 7 patients : une fente (en anglais *cleft*) médiane du vermis supérieur (Figure 23). Parmi ces 7 patients, 3 présentaient un variant *EBF3*, 3 autres des anomalies concernant *AUTS2*, *CREBBP* et *DYNC1H1*. Le dernier patient n'a pas de cause génétique connue.

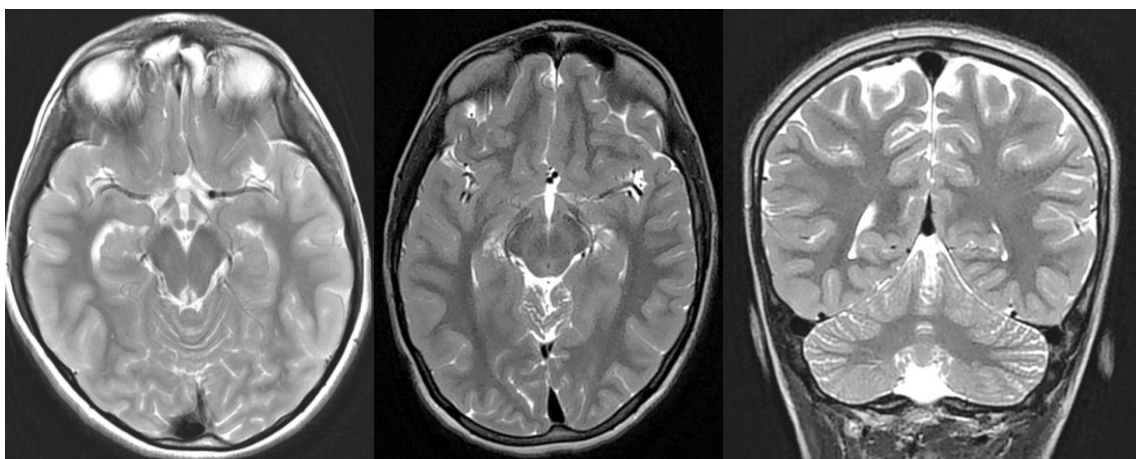
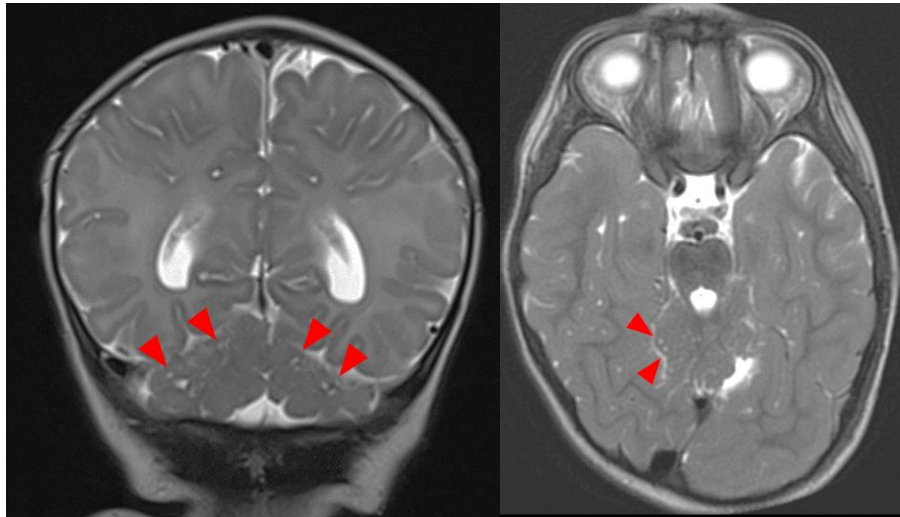


Figure 23 –Fente médiane du vermis supérieur.
A : vermis supérieur normal en coupe axiale ; B et C : fente médiane en coupes axiale et coronale chez un patient présentant un variant EBF3

Deux patients présentaient des kystes cérébelleux, l'un dans un contexte de variant *LAMA1*, l'autre dans un contexte de délétion *CYFIP1* (variant de classe 3, patient au sein du sous-groupe « origine inconnue »), (Figure 24).



*Figure 24 - Kystes cérébelleux chez deux patients différents.
Patient de gauche : variant LAMA1 ; patient de droite : variant CYFIP1.*

2.2 DCC mineure d'origine génétique suspectée

Quatre anomalies génétiques ont été retrouvées chez les patients présentant une DCC isolée mineure.

L'un présentait une fente médiane partielle, une hypoplasie vermiennne et hémisphérique bilatérale ; un variant *EBF3* a été retrouvé.

L'un présentait une anomalie de foliation du vermis supérieur et de l'hémisphère droit en paravermien supérieur ; un variant *CACNA1A* a été retrouvé.

L'un présentait une dysplasie vermiennne mineure et une hypoplasie des hémisphères dans un contexte de variant *OPHN1* (gène de l'ophrenine).

Le dernier présentait une dysplasie vermiennne mineure isolée dans un contexte de variant *SETD5*.

Aucune IRM montrant une DCC mineure ne montrait de kyste cérébelleux.

3 Dysplasie d'origine inconnue

Trente patients présentaient une DCC isolée sans cause génétique connue et sans argument pour une cause secondaire : 14 DCC marquée et 16 DCC mineures.

Un aspect morphologique particulier a été retrouvé chez 9 patients : une DCC hémisphérique inférieure étendue bilatérale. Parmi ces patients, 4 n'avaient pas d'anomalie génétique connue, avec notamment :

- 1 patient dans un contexte d'angiome plan lombaire / dysmorphie du cône terminal présentant une hypotonie néonatale sans autre symptôme clinique ni autre malformation.
- 1 patiente dans un contexte de tocolyse sur menace d'accouchement prématuré à 7 mois de grossesse, de naissance à terme.

Un autre aspect morphologique particulier a été retrouvé chez 7 patients : une fente médiane du vermis. Pour un de ces patients, aucune anomalie génétique n'a été retrouvée en CGH array et le séquençage sanger n'a pas été réalisé.

Deux enfants présentaient un albinisme oculo-cutané, sans anomalie génétique retrouvée :

- L'un présentait une DCC hémisphérique inférieure gauche marquée
- L'autre présentait une dysplasie vermienne mineure.

Plusieurs patients présentaient une dysplasie vermienne supérieure associées aux signes IRM peu spécifiques retrouvés chez les patients présentant un trouble neurodéveloppemental (dysmorphie calleuse, ectasie des espaces de Virchow-Robin, anomalies focales de myélinisation).

4 Dysplasie-like, d'origine secondaire

Dix-sept patients présentaient une sémiologie IRM compatible avec une origine secondaire : 4 patients provenaient de la « cohorte prématurés » du Dr Riquet ([10]) et 8 patients provenaient de la « cohorte cervelet », 5 patients étaient communs aux deux cohortes. Sur les 17 patients, 12 étaient nés prématurés : 11 très grands prématurés (< 28 semaines d'aménorrhée SA), 1 grands prématurés (entre 28 et 32 SA). Les 4 autres étaient nés à terme.

Le Tableau 8 et le Tableau 9 résument les anomalies retrouvées dans notre étude chez les patients présentant un aspect dysplasie-like.

Nous avons trouvé deux sémiologies IRM distinctes associées aux DCC : 7 patients présentaient une anomalie focale (présentant des séquelles d'hémorragie, une gliose, des calcifications), dont 3 présentaient une hypoplasie du tronc cérébral ; 10 patients présentaient un aspect « dragonfly » avec hypoplasie cérébelleuse globale à prédominance hémisphérique.

Aucune DCC dysplasia-like ne présentait de lésion kystique.

Une hypoplasie est retrouvée chez 13 patients, dont 11 étaient prématurés : 10 patients dans le cadre d'un dragonfly, 3 associé à une lésion cérébelleuse focale.

Les hypoplasies sévères du tronc cérébral n'intéressaient que les patients nés très prématurés (< 28SA).

4.1.1 Lésions hémorragiques

5 patients présentaient des produits de dégradation de l'hémoglobine en hyposignal T2* en regard d'une hypoplasie ou d'une anomalie de foliation. Ils évoquent une origine hémorragique à la dysplasie. Les 5 lésions hémorragiques étaient hémisphériques unilatérales. Tous les patients présentaient une hypoplasie hémisphérique homolatérale à la lésion. A noter que chez ces 5 patients on retrouve une dysplasie corticale cérébelleuse homolatérale **et** controlatérale à la lésion hémorragique.

1 patient (patient n°12, né à terme) a bénéficié d'une IRM anténatale dans le cadre d'une hypoplasie de l'hémisphère gauche du cervelet. Elle retrouvait une hémorragie intra-cérébelleuse. L'IRM post-natale retrouve une plage de gliose de l'hémisphère gauche, une dysplasie inférieure, mais une absence d'hyposignal T2*, (Figure 25).

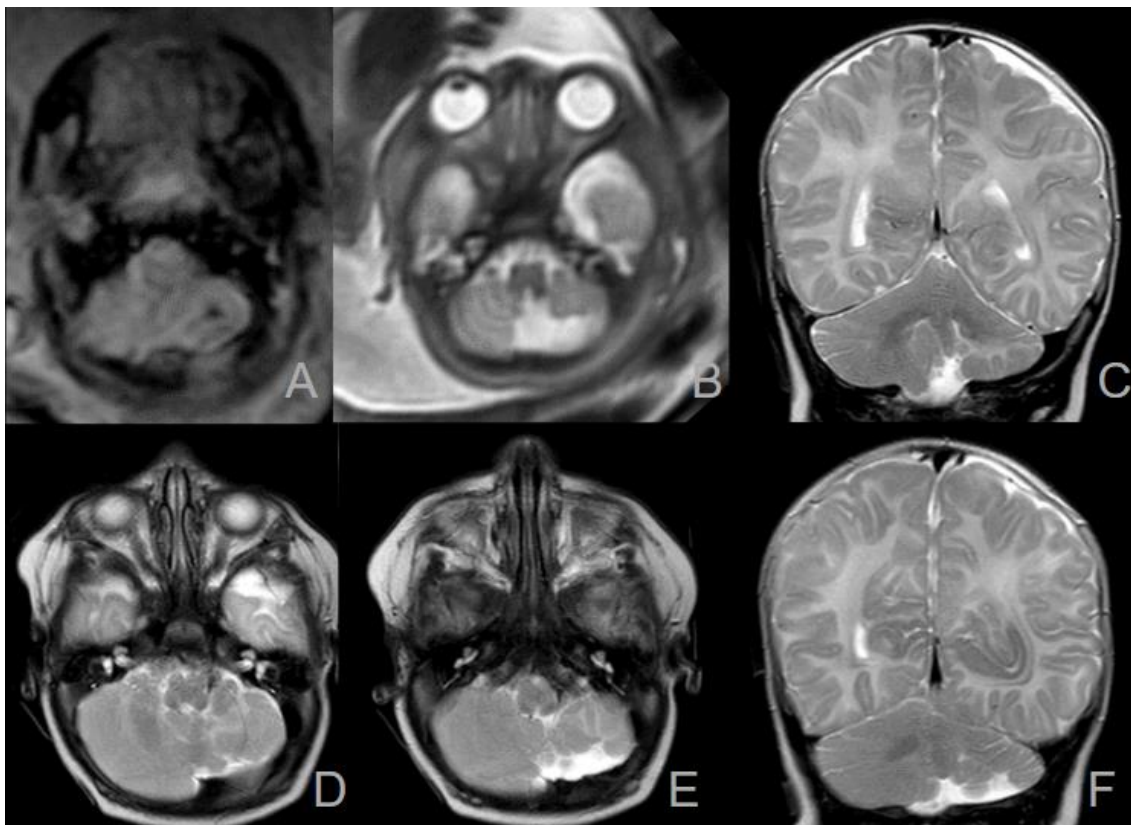


Figure 25 – IRM anté- (31SA – A et B) et post-natales (2 mois de vie – C à F) du patient n°12. A et B : lésion hémorragique et hypoplasie hémisphériques gauches ; C-F : gliose séquellaire, hypoplasie et DCC hémisphériques inférieures gauches, sans hyposignal T2*.

4.1.2 Défaut de la foliation supérieure et gliose

Sept patients présentaient une absence quasi-totale de foliation aux lobes antérieurs des hémisphères : 6 étaient des prématurés et présentait une anomalie bilatérale ; 1 était né à terme (patient n°16), dans un contexte de RCIU sévère et présentait une anomalie unilatérale.

Tous les patients présentant ce défaut de la foliation supérieure présentaient une lésion de gliose en regard du pédoncule cérébelleux supérieur, (Figure 26).

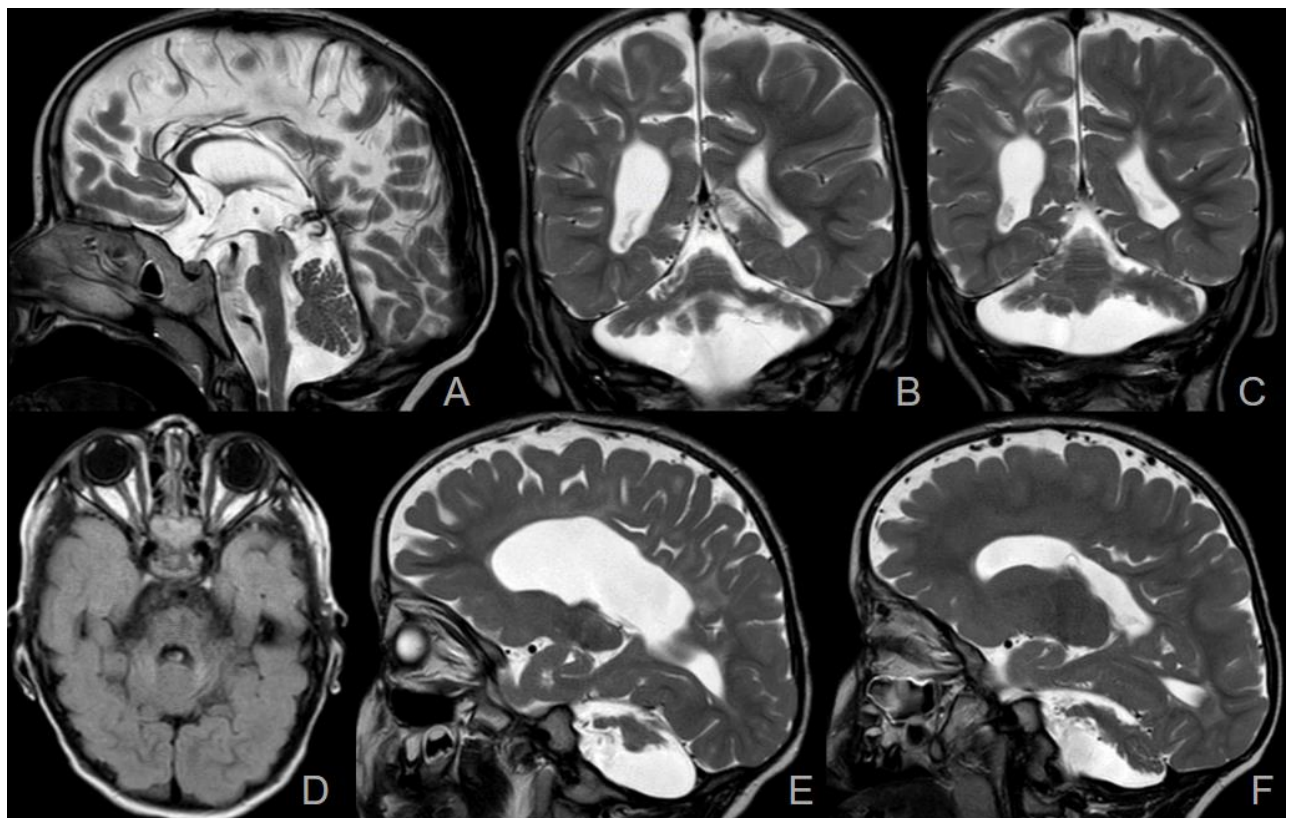


Figure 26 – IRM du patient n°4 âgé de 3 ans montrant une hypoplasie pontocérébelleuse (A) avec aspect dragonfly (B et C), défaut de la foliation supérieure (B, C, E, F) et une gliose en hypersignal FLAIR en regard des pédoncules cérébelleux. E : coupe paramédiane gauche ; F : coupe paramédiane droite.

Le patient né à terme présentait une gliose en regard du pédoncule cérébelleux supérieur, homolatérale à son anomalie de foliation. Les IRM fœtales réalisées à 30 et 32 SA ne montraient pas de lésion hémorragique. La séquence T2* de l'IRM post-natale ne montrait pas de produit de dégradation de l'hémoglobine, (Figure 27).

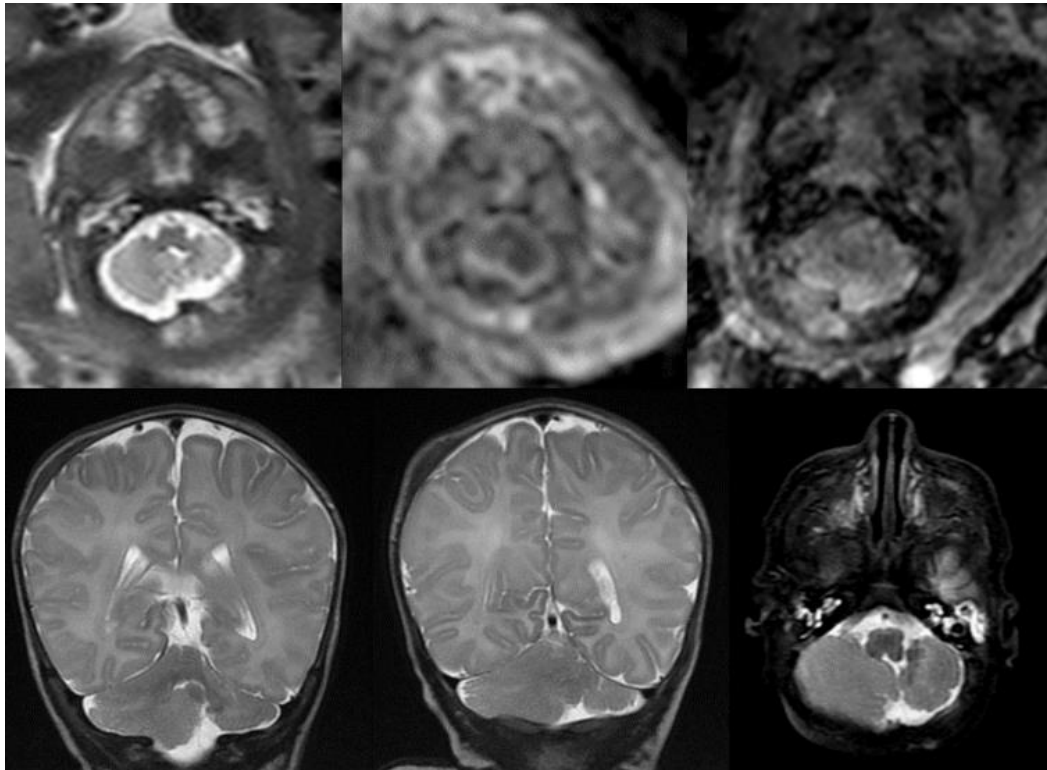


Figure 27 – IRM pré-natale du patient n°16, réalisée à 32SA pour bilan d'une hypoplasie hémisphérique gauche vue e échographie : séquences axiales T2 TSE, T2 EG et diffusion ADC : pas de lésion hémorragique intra- ou péri-cérébelleuse. Pas d'argument pour une lésion ischémique récente. IRM du patient n°16 à 4 semaines de vie réalisée pour bilan de l'hypoplasie cérébelleuse gauche A et B : défaut de la foliation hémisphérique supérieure gauche et DCC inférieure gauche. C : DCC inférieure gauche. A noter : hypertrophie modérée de l'amygdale droite.

4.1.3 Calcifications

Un seul patient (n°11) présentait des calcifications bilatérales des noyaux dentelés, prédominantes à droites. Elles étaient associées à une dysplasie vermiennne supérieure marquée. Il n'existait pas de calcification supra-tentorielle (Figure 28).

L'enfant est né à terme, sans anomalie pendant la grossesse. Il a présenté une ataxie congénitale de régression spontanée, sans symptômes neurologique depuis la période péri-natale.

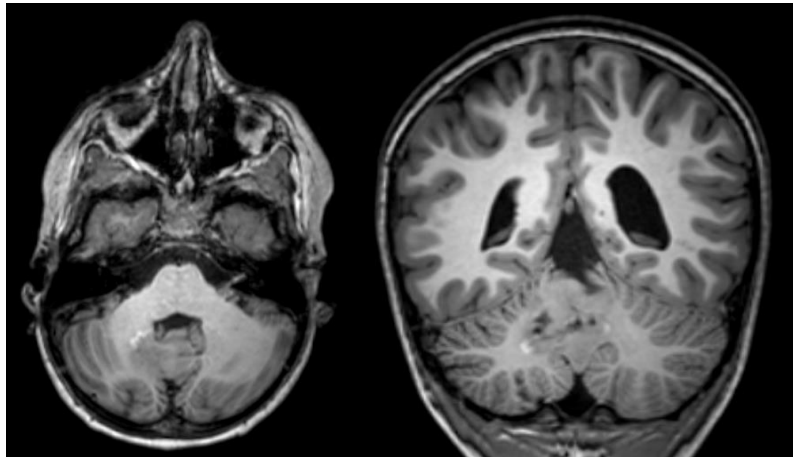


Figure 28 – IRM du patient n°11, présentant des calcifications des noyaux dentelés, associées à une dysplasie vermiennne supérieure très marquée.

4.1.4 Hypoplasie ponto-cérébelleuse

Une hypoplasie du tronc cérébral a été retrouvée chez 13 patients. 7 patients prématurés présentaient une hypoplasie sévère.

L'hypoplasie du tronc cérébral était systématiquement associée à une hypoplasie hémisphérique, uni- ou bi-latérale.

L'aspect « dragonfly » a été retrouvé chez 10 patients. Cette sémiologie était systématiquement associée à une hypoplasie du tronc cérébral.

Les flocculus étaient toujours respectés malgré la destruction / hypoplasie du tissu cérébelleux.

Tableau 8- Sémiologie IRM retrouvée chez les patients présentant un pattern dysplasie-like, issus de la « cohorte prématurés ».
M = garçon / F = fille ; SA = semaines d'aménorrhée ; AM = âge de la marche ;
Ca. = calcifications ; SB = substance blanche ; HsG = hémisphère gauche ; HsD = hémisphère droit ;
TC = tronc cérébral ; CC = corps calleux ; NC = non connu ; NA = non acquis ; sup. = supérieur ;
inf. = inférieur ; hypo. = hypoplasie ; dysm. = dysmorphie ; LMPV = leucomalacie péri-ventriculaire ;
PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs. Sémio. (sémiologie) : D = dragonfly ; F = focal

Patient (M / F)	Terme (en SA)	AM (en mois)	Glose	Hémorragie	Ca.	SB	Vermis	HsG	HsD	TC	Sémo.
1 – M	25	NA	PCS	-	-	-	Hypoplasie	Défaut foliation sup	Défaut foliation sup	Hypo.	D
2 – M	26+1	18	-	-	-	Quelques hypersignaux Frontaux	-	-	Hypoplasie DCC inf	-	F
3 – M	24+2	19	-	Séquelles sous-arachnoïdiennes inf. D	-	-	-	DCC inf Pas d'hypoplasie	Hypoplasie +++ DCC inf.	Hypo.	F
4 – F	25	NA	PCS ‡	-	-	LMPV Dysmorphie ventriculaire	Hypoplasie	Défaut foliation sup +++ Hypo. +++ DCC inf.	Défaut foliation sup Hypoplasie DCC inf.	Hypo. +++	D
5 – M	25+5	NA	-	Séquelle HsG	-	-	Hypoplasie	Hypoplasie +++ DCC inférieure Respect flocculus	Hypoplasie +++ DCC supérieure Respect flocculus	Hypo. +++	D
6 – M	24+1	24	-	Cavité porencéphalique de l'HsG	-	-	Hypoplasie +++++	Destruction subtotale Epargne du flocculus	Hypoplasie +++ DCC inférieure ‡	Hypo. +++	D
7 – F	24+5	42	PCS	Séquelles sous-arachnoïdiennes supérieures	-	-	Hypoplasie	Défaut foliation sup Hypoplasie +++ DCC mineure inf	Défaut foliation sup Hypoplasie DCC inf	Hypo. +++	D
8 – F	28	30	PCS	-	-	-	Hypoplasie	Défaut foliation sup Hypoplasie ++	Défaut foliation sup ++ Hypoplasie DCC inf	Hypo. +++	D
9 – M	25	NC	PCS	HIV 3 Hmrg péri-céréb. péri-natale	-	-	Hypoplasie +++	Défaut foliation sup Hypoplasie DCC inf +++	Défaut foliation sup DCC mineure inf	Hypo.	D

Tableau 9 - Sémiologie IRM retrouvée chez les patients présentant un pattern dysplasie-like, issus de la « cohorte cervelet ».

M = garçon / F = fille ; SA = semaines d'aménorrhée ; AM = âge de la marche ;
 Ca. = calcifications ; SB = substance blanche ; HsG = hémisphère gauche ; HsD = hémisphère droit ;
 TC = tronc cérébral ; CC = corps calleux ; NC = non connu ; NA = non acquis ; sup. = supérieur ;
 inf. = inférieur ; hypo. = hypoplasie ; dysm. = dysmorphie ; LMPV = leucomalacie péri-ventriculaire ;
 PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs. Sémio. (sémiologie) : D = dragonfly ; F = focal.

Patient (M / F)	Terme (en SA)	AM (en mois)	Glose	Hémorragie	Ca.	SB	Vermis	HsG	HsD	TC	Sémio.
10 – M	40	NC	HsG	HsG	-	-	-	Hypoplasie +++ DCC inf.	-	-	F
11 – M	39	15	-	-	Noy aux dent élés	-	DCC très marquée sup. ‡	DCC modérée paravermienne sup.	DCC modérée paravermienne sup.	-	F
12 – M	40	17	HsG	Diagnostic anténatal ‡	-	-	Hypo. vermis inf.	Hypoplasie DCC marquée inf. ‡	-	-	F
13 – M	25	24	-	Séquelles HsD inf.	-	LMPV	DCC modérée	Hypoplasie modérée DCC mineure inf.	Hypoplasie +++ DCC sup. Atrophie inf.	Hypo. +++	D
14 – F	24+2 Anoxie périnatale	NA	PCS bilat.	-	-	-	Hypoplasie	Défaut foliation sup Hypoplasie DCC inf.	Défaut foliation sup Hypoplasie	Hypo.	D
15 – M	24+2 Anémie, MMH	23	-	-	-	LMPV discrete	-	Hypoplasie Respect des flocculus DCC inf.	Hypoplasie Respect des flocculus DCC inf.	Hypo. +++	D
16 – M	37+1 RCIU sévère	17	PCS G et HsG	2 IRM fœtales sans hémorragie ‡	-	-	-	Défaut foliation sup Hypoplasie DCC inf.	Hypoplasie modérée	Hypo.	F
17 – M	39SA	13	-	-	-	-	Hypoplasie +++	DCC inf. Hypoplasie modérée	Destruction subtotale Epargne du flocculus	Hypo.	F

Discussion

Cette étude a permis de confirmer l'existence et d'étudier plus en détail la sémiologie IRM des dysplasies corticales cérébelleuses (DCC) d'origine secondaire chez des patients ayant présenté un accident ischémique ou hémorragique anté- ou péri-natal.

Elle a également trouvé 8 anomalies génétiques suspectes d'être à l'origine d'une DCC isolée. A notre connaissance, ces constatations ne sont pas décrites dans la littérature et renforcent l'hypothèse d'une origine génétique de certains d'entre elles, rendant l'hypothèse d'une variation de la normale moins crédible.

Elle a permis d'améliorer la description des DCC isolées associées aux variants *EBF3* et *LAMA1*, déjà décrites dans la littérature, permettant de diriger l'étude génétique chez les patients présentant cette sémiologie IRM. La compréhension de leur variation en sémiologie clinique reste peu connue : certains semblent asymptomatiques et il n'existe pas de corrélation radioclinique [89].

1 DCC et origine génétique

1.1 *EBF3* – syndrome HADDS

Les gènes *EBF* (1 à 4) sont des facteurs de transcription exprimés par la cellule de Purkinje. *EBF2* est notamment connu pour être exprimé par les cellules de Purkinje (CP) de naissance tardive ; ce gène est nécessaire pour la migration et la survie de cette sous-population de cellules de Purkinje, la formation des couches corticales du vermis et leur sélection dans un cluster spécifique [17,90].

La littérature scientifique est moins fournie pour l'étude du gène *EBF3*. Il est situé sur le locus 10q26.3 est souvent associé à une délétion large de 10q ou à un chromosome 10 en anneau [91,92].

Parmi les 3 patients qui présentaient une anomalie de ce gène avec DCC isolée, un seul patient présentait un phénotype IRM complet.

Chez ces patients, la fente vermienne médiane intéressait uniquement le vermis antérieur chez les patients de notre étude, ce qui pourrait être un argument pour une origine embryologique différente entre vermis antérieur et vermis postérieur [42], (Figure 36, page 77).

Dans les autres cas, la sémiologie IRM était variable :

- Une foliation inférieure en coupe coronale normale
- Une fente vermienne médiane épargnant les lobules I à III
- Une absence de fente vermienne médiane
- Une hypoplasie hémisphérique bilatérale, (Figure 29).

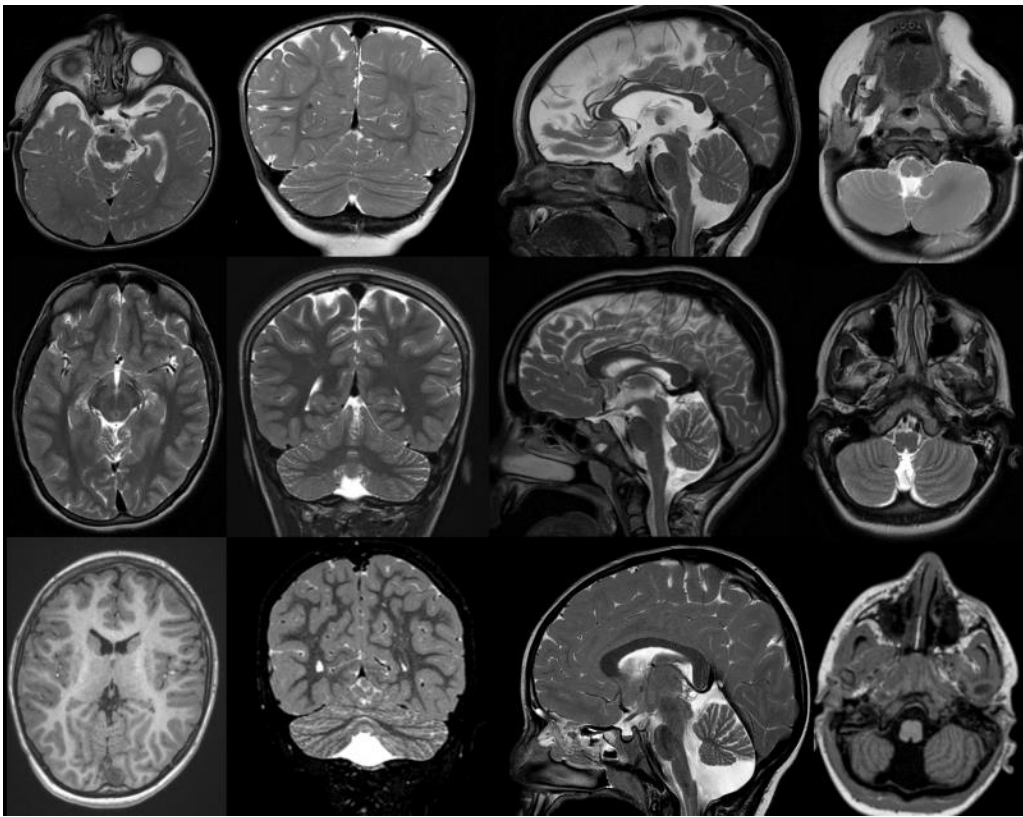


Figure 29 – IRM de 3 patients présentant une variant EBF3 : le premier patient présente l'atteinte typique ; les deux autres présentent une atteinte partielle. Tous présentent une fente vermienne médiane au moins partielle.

La précision de la sémiologie IRM de ce variant pourrait orienter la recherche génétique de certaines malformations. Ainsi, Soto Ares et al. en 2000 décrivaient cette sémiologie IRM chez un patient de 1 an présentant une hypotonie, un retard de développement et une dysmorphie faciale, dont l'étiologie à l'époque n'avait pas été obtenu [4].

De plus, un patient de notre cohorte classé dans le sous-groupe des DCC de cause inconnue présentait la sémiologie typique décrite ci-dessus. A l'examen clinique, on retrouvait une dysmorphie faciale, une hypotonie et un trouble neurodéveloppemental. Majeur, ce patient n'est plus suivi par la cohorte cervelet. Compte-tenu de nos observations et en accord avec la littérature, ce patient est suspect de présenter un variant génétique *EBF3*.

1.2 LAMA1 – syndrome de Poretti-Boltshauser

Le gène *LAMA1* influence également la migration neuronale : il code pour la sous-unité $\alpha 1$ de la laminine, protéine de la membrane basale en lien avec les GTPases, dont Cdc42, nécessaires à la formation du filopode [60,93], (Figure 10, page 22).

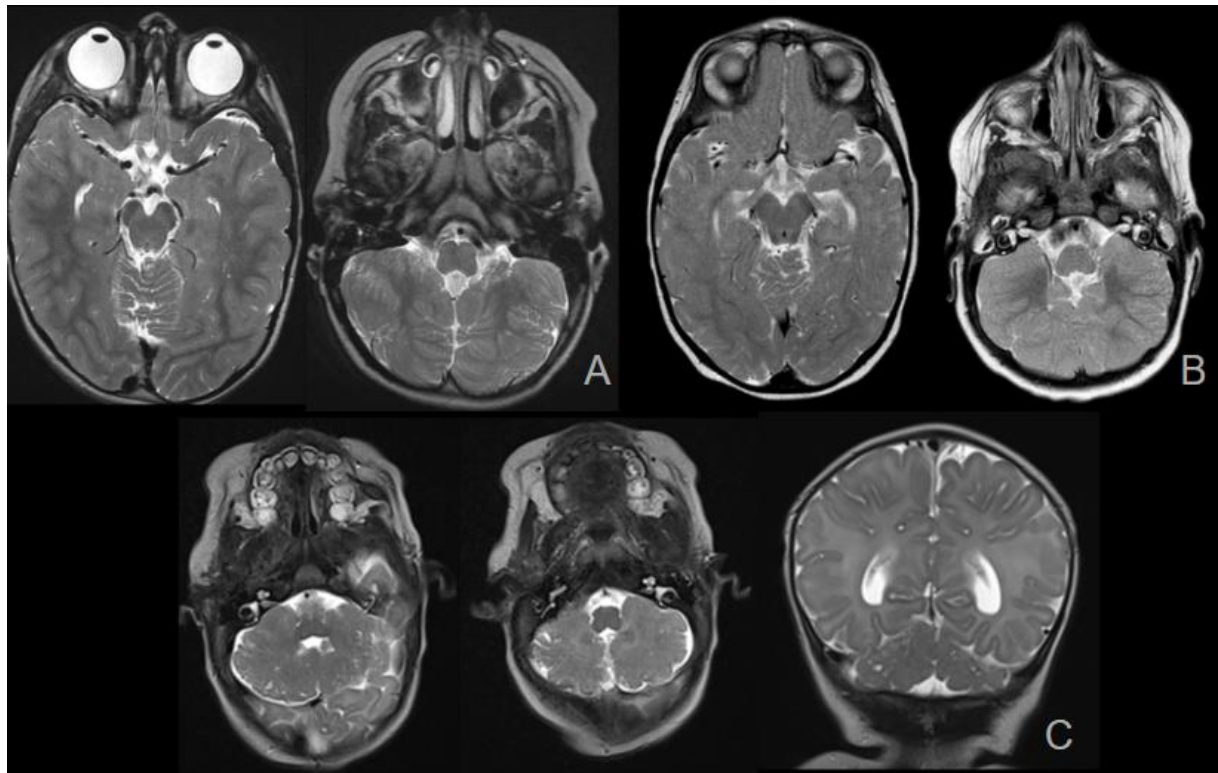
Notre analyse IRM est concordante avec les données de la littérature, retrouvant une anomalie de foliation hémisphérique bilatérale et vermienne supérieure marquée [6,28].

Aucun ne présentait d'anomalie supra-tentorielle. Seul un patient présentait des kystes cérébelleux, associés à un aspect peu marquée de la foliation, (Figure 30).

La fissuration hémisphérique inférieure est très désorganisée, quasi-symétrique.

Deux patients sont issus des mêmes parents et présentent la même anomalie hétérozygote composite du gène *LAMA1* : l'un présente le phénotype complet décrit dans la littérature, l'autre présente un phénotype partiel sans kyste cérébelleux.

Ainsi, les variants *LAMA1* et *EBF3* présentent une variation du phénotype IRM, même pour un variant génétique identique.



*Figure 30 – IRM des 3 patients présentant un variant du gène *LAMA1*. Le patient C présente des kystes cérébelleux, une hypoplasie globale du cervelet et une foliation peu marquée. Les patients B et C sont apparentés.*

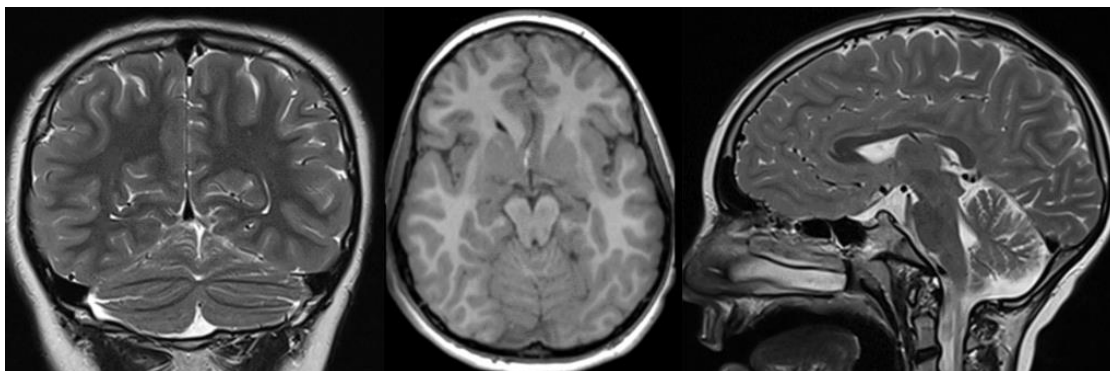
1.3 Anomalies génétiques retrouvées dans notre cohorte

Dix anomalies génétiques ont été retrouvées en séquençage haut débit chez les patients présentant une DCC isolée. L'association entre la DCC et ces variants génétique est non ou peu décrite dans la littérature. D'un point de vue physiopathologique, ces gènes sont connus pour leur rôle dans la neurogenèse et sont aussi impliqués dans les troubles neurodéveloppementaux. On s'intéresse ici aux variants retrouvés chez les patients présentant une DCC marquées.

1.3.1 Case-report : DCC isolée et anomalie de *AUTS2*

Un patient de notre cohorte est pris en charge pour un trouble du spectre autistique associé à une ataxie. Au cours du bilan, une IRM est réalisée retrouvant une horizontalisation de la foliation hémisphérique inférieure et une dysplasie vermiennne supérieure marquée avec fente médiane incomplète (épargne des lobules I à III). Cette sémiologie est la même que celle retrouvée dans le variant *EBF3* dans notre étude (à l'exception du signe du pissenlit), (Figure 31).

Le séquençage haut débit et le bilan génétique retrouvait une anomalie hétérozygote de novo du gène *AUTS2*.



*Figure 31 – IRM chez une patiente de 15 ans prise en charge pour un trouble du spectre autistique liée à *AUTS2*. Fente vermiennne médiane épargnant les lobules I à III et horizontalisation des fibres inférieures. En supra-tentorial, on retrouvait des anomalies peu spécifiques comme une dysmorphie calleuse et des anomalies focales de la substance blanche.*

Wegiel et al. ont montré au microscope optique des dysplasies corticales supra-tentorielles et cérébelleuses en rapport avec des troubles de la migration, dans le cadre d'une autopsie scientifique chez 14 patients présentant un trouble du spectre autistique [94]. Cependant la découverte en imagerie d'une DCC en association à un variant *AUTS2* n'a pas été décrite dans la littérature [95–100].

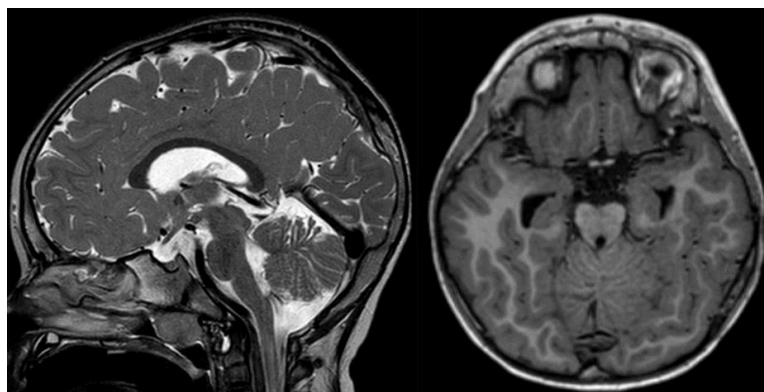
Le gène *AUTS2* est exprimé au cortex cérébral, à l'hippocampe et au cervelet. Il code pour une protéine intra-cellulaire, régulant la famille des Rho GTPase, dont Cdc42 [101,102], (Figure 10, page 22).

La protéine AUTS2 est également inhibiteur du récepteur transmembranaire au calcium CACNA1A, ce qui influence le processus de migration cellulaire [103–105].

1.3.2 Case report : DCC isolée et anomalie de *DLL1*

Chez un patient de notre cohorte pris en charge pour une ataxie congénitale, un trouble cérébelleux et un retard neurodéveloppemental, en séquençage haut débit et le bilan génétique retrouvait une anomalie hétérozygote de novo du gène *DLL1*. Il est situé sur le locus 6q27 [29].

L'IRM retrouvait une dysplasie vermienne marquée (aspect radiaire en coupe axiale des fissures vermiennes supérieures), avec hypoplasie du vermis supérieur.



*Figure 32 – IRM cérébrale chez un patient de 4 ans présentant un variant *DLL1*. Dysplasie corticale vermienne supérieure marquée et hypoplasie du vermis supérieur. Dymorphie ventriculaire modérée, avec bonne visibilité des cornes temporales.*

Le gène *DLL1* est mis en cause dans les anomalies cliniques associant le phénotype suivant : microcéphalie, dysplasies de l'oreille externe, une dysmorphie faciale, des anomalies neurologiques (hydrocéphalie, anomalies du corps calleux, mouvements oculaires anormaux, un retard neurodéveloppemental, une épilepsie, une hypotonie, une ataxie) et des anomalies de la moelle spinale [106,107].

Des dysplasies corticales cérébrales et une hypoplasie vermienne ont également été décrites mais à notre connaissance aucune étude n'a décrit une DCC isolée [106,107].

DLL1 code un ligand du récepteur Notch, impliqué dans la communication entre les cellules de Purkinje et de Bergmann lors de la corticogenèse.

D'une part, la perte d'expression de *DLL1* est responsable d'une hyperplasie par augmentation du nombre de cellules [108,109]. D'autre part, la perte de *DLL1* est à l'origine d'une désorganisation du cortex cérébral et cérébelleux par défaut d'interaction entre la cellule de Purkinje et les cellules de Bergmann [41], (Figure 11, page 23).

1.3.3 Case-report : DCC isolée et anomalie de *DYNC1H1*

Une anomalie de *DYNC1H1* a été retrouvée chez un patient pris en charge pour une ataxie congénitale et un retard neurodéveloppemental. Il présentait à la naissance une hernie diaphragmatique gauche, de forme modérée, en lien avec un petit défaut antérieur. L'IRM retrouve une DCC vermienne supérieure marquée avec fente médiane (*cleft*) et une DCC hémisphérique bilatérale asymétrique. Une hypoplasie vermienne sévère est associée. En séquence 3D T1 EG, le flocculus gauche est identifiable, de morphologie normale ; le flocculus droit semble dysmorphique, difficile à distinguer de l'hémisphère droit (Figure 33).

DYNC1H1 régule la migration : il code une sous-unité de dinéine, protéine permettant le transport d'organelles sur les microtubules des dendrites et axones.

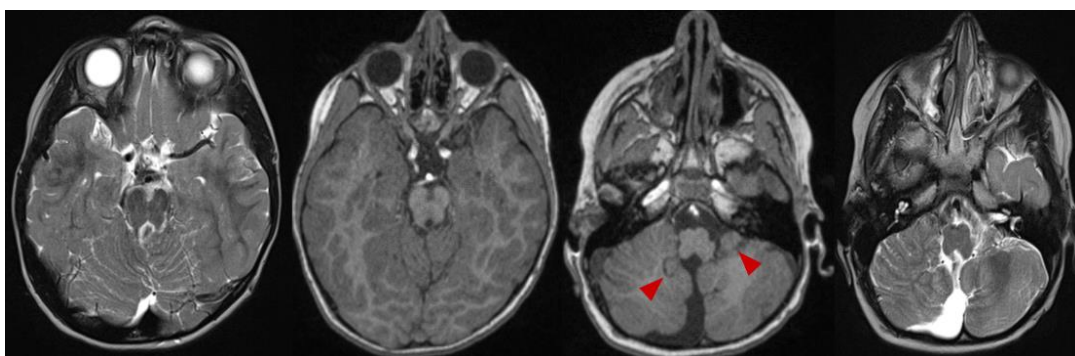


Figure 33 – IRM réalisée chez un patient de 13 ans pris en charge pour un retard neurodéveloppemental dans un contexte de variant *DYNC1H1*. Dysplasie vermienne supérieure marquée avec fente médiane. DCC hémisphérique inférieure bilatérale avec dysplasie du flocculus droit (pointes de flèche rouges).

Des anomalies génétiques de *DYNC1H1* sont responsables de syndromes malformatifs périphériques et centraux : le syndrome autosomique dominant SMALED1. Il est caractérisé par une atrophie musculaire spinale prédominant aux membres inférieurs et des malformations cérébrales supra-tentorielles incluant : des hétérotopies, des dysplasies corticales cérébrales, une pachygyrie, des anomalies du corps calleux, responsables de troubles neurodéveloppementaux et d'une épilepsie [110–115]. En IRM on retrouve une lissencéphalie, une hypoplasie vermienne et une microcéphalie [116,117].

Concernant l'atteinte infra-tentorielle, seule l'étude de Becker et al. décrivent une dysplasie corticale cérébelleuse hémisphérique droite et vermienne supérieure chez 1 des 10 patients de sa cohorte. A noter, le patient présentait également une hernie diaphragmatique congénitale antérieure comme celui de notre étude [111].

Il nous semble important de signaler que l'IRM de notre patient retrouvait une dysplasie asymétrique modérée du tronc cérébral, sans anomalie supra-tentorielle. Cet aspect est également retrouvé de façon plus marquée dans les tubulinopathies, en faveur du caractère suspect du variant *DYNC1H1*.

1.3.4 Case-report : DCC isolée et anomalie de *GEMIN5*

Un variant de *GEMIN5* était retrouvé chez une patiente présentant une ataxie, un trouble neurodéveloppemental et une déficience intellectuelle et dont l'IRM retrouvait une anomalie de la foliation hémisphérique inférieure bilatérale sans anomalie vermienne.

Une étude de Kour et al. de 2021 a étudié le variant *GEMIN5*, retrouvé chez 30 patients présentant un trouble neurodéveloppemental. Aucune DCC n'a été

retrouvée, mais un aspect d'hypoplasie ponto-cérébelleuse comparable à PCH de type 1 a été décrit [118].

GEMIN5 code une protéine de liaison à l'ARN, associée au complexe de survie du motoneurone (SMN). Les anomalies de ce complexe sont connues pour donner l'atrophie musculaire spinale, par mort du motoneurone de la corne médullaire antérieure [119].

1.3.5 Case report : DCC isolée et anomalie de CREBBP

Un patient était pris en charge à la naissance pour dysmorphie faciale, anomalies des extrémités (syndactylies et anomalies de calibre) évocatrices de syndrome de Rubinstein-Taybi. Il a également été opéré d'une cataracte gauche à l'âge de 2 ans.

L'IRM, montrait une anomalie de foliation hémisphérique inférieure bilatérale et une hypoplasie vermienne (Figure 34) et à l'étage supra-tentoriel des anomalies peu spécifiques : kyste de la glande pinéale < 7mm, une arachnoïdocèle intra-sellaire, un aspect court du corps calleux.

Les recherches d'anomalies spécifiques en CGH array étant revenues négatives, un séquençage sanger retrouve un variant de CREBBP.

Dans la littérature, en dehors des anomalies supra-tentorielles peu spécifiques, il est décrit une hypoplasie vermienne et une dysplasie du tronc cérébral mais aucune DCC n'est décrite pour ce syndrome [120–122].

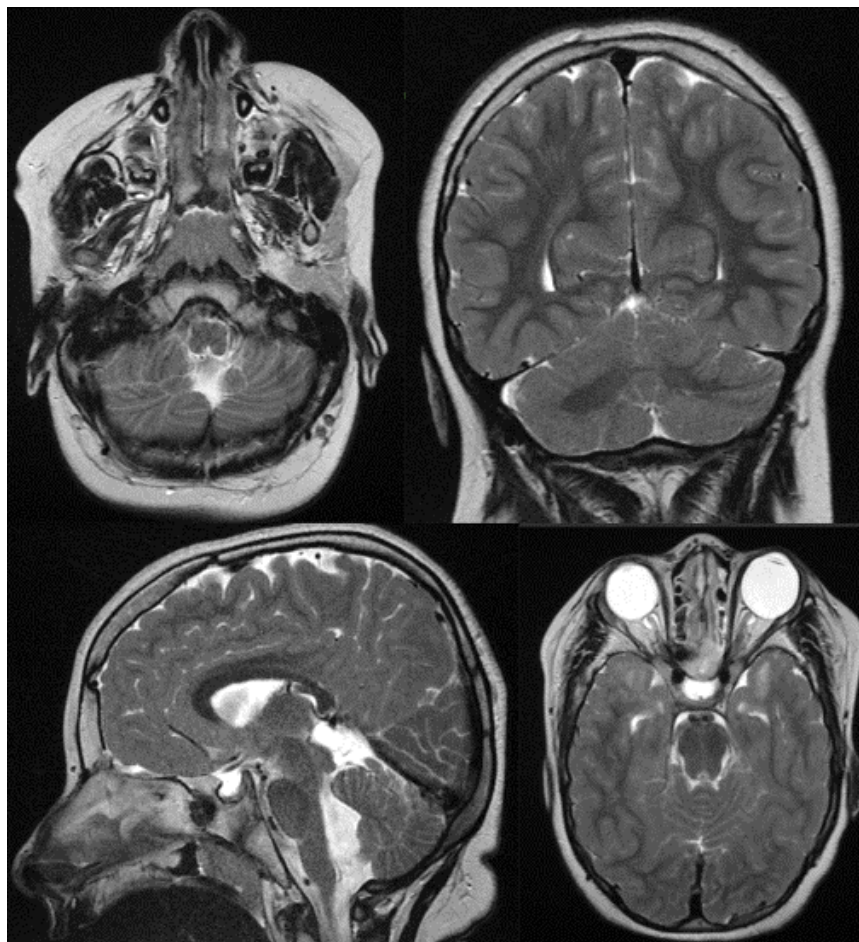


Figure 34 – IRM réalisée chez un patient de 10 ans pris en charge pour un syndrome de Rubinstein-Taybi. Fente vermienne médiane supérieure ; DCC hémisphérique inférieure bilatérale.

1.4 Physiopathologie – origines génétiques connues et suspectées

A partir de nos constatations, on considère que les anomalies génétiques responsables des DCC sont en lien avec la migration neuronale et le métabolisme cellulaire, en raison des modifications concernant : l'actine, les microtubules, les cils, les interactions cellulaires, la survie, la division et la différenciation cellulaire.

- 1) D'un côté, on retrouve les anomalies de la formation du filopode, dépendant des fibres **d'actine** en lien avec les anomalies génétiques en lien avec Cdc42, GTPase qui semble donc être la pierre angulaire de la migration neuronale liée à l'actine [101,102]. En effet, de multiples gènes codent des protéines en lien avec lui et les Rho GTPases. Chez un de nos patients, le variant *AUTS2* est également en lien avec Cdc42.
- 2) D'un autre côté, on retrouve les anomalies des **microtubules** : la littérature est fournie sur les tubulinopathies [61,62,123] ; notre étude apporte des pistes pour l'étude de *DYNC1H1* en lien avec les DCC, celui-ci codant une sous-unité de la dynéine [111,114,115].
- 3) Les anomalies dues aux troubles de migration, secondaires aux **interactions entre la cellule de Purkinje et glie de Bergmann** sont en lien avec *DLL1* [106,107]. A notre connaissance, notre étude est la première à partager une DCC isolée associée à un variant de *DLL1*.
- 4) Les **ciliopathies** comme le syndrome de Joubert sont à l'origine de DCC associées à des anomalies infra-tentorielles.
- 5) Enfin, d'autres gènes en lien avec le **métabolisme**, la **survie**, la **division** et la **différenciation cellulaire** sont associés aux DCC, comme nous l'avons vu chez les patients présentant les variants *EBF3*, *GEMIN5* et *CREBBP* [65–67]. La littérature a étudié les DCC associées à *GPSM2* et *PIK3CA* [124–127].

2 DCC d'origine secondaire

Nous nous sommes demandé si les lésions à l'origine des DCC secondaires partagent le même mécanisme physiopathologique que les DCC d'origine génétique.

On a identifié que dans les DCC génétiques, le mécanisme principal est l'anomalie de migration. Dans les DCC secondaires, la migration est également atteinte, mais en raison des lésions touchant la pie-mère. En effet, la migration neuronale dépend de la glie de Bergmann. Celle-ci étant attachée à la pie-mère, l'atteinte de cette dernière pourrait gêner la migration neuronale.

Nous avons trouvé deux sémiologies IRM distinctes associées aux DCC : une anomalie focale (présentant des séquelles d'hémorragie, une gliose, des calcifications), dont certains présentaient une hypoplasie du tronc cérébral ; et un aspect « dragonfly » avec hypoplasie cérébelleuse globale à prédominance hémisphérique, dont l'origine suspectée est hypoxémique/ischémique, hémorragique péri-cérébelleuse et/ou iatrogène.

2.1 Lésion secondaire focale – hyposignal T2*

Le cervelet présente une période de vulnérabilité à l'hémorragie estimée entre 24 SA à 30 SA. Cette vulnérabilité est en lien avec l'important développement du cortex et la fragilité des vaisseaux, immatures [80,81]. Les lésions hémorragiques intra-cérébelleuses en IRM pré-natale ont été étudiées : responsables de destructions du parenchyme, d'hypoplasie / atrophie cérébelleuse partielle ou complète [83,128–131].

L'association entre lésion hémorragique pré- / péri-natale et dysplasie corticale cérébelleuse a été peu étudiée en imagerie : deux études évoquent l'apparition d'une anomalie de foliation en pré-natal [130,132] et Poretti et al. sont les premiers à décrire les DCC post-natale en relation à des hémorragies intra-cérébelleuses d'origine pré- ou péri-natales est difficile à définir [83,84,129].

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé des dysplasies hémisphériques **homolatérales** à la lésion hémorragique mais tous nos patients présentaient également une dysplasie hémisphérique **controlatérale**. Cette sémiologie est évoquée dans l'article de Riquet et al., mais n'a pas été décrite dans la littérature auparavant [10].

L'origine hémorragique de la DCC est bien illustrée chez notre patient n°12 (Figure 25, page 56). L'IRM fœtale réalisée à 31SA montrait un hyposignal T2* intra-cérébelleux en rapport avec une séquelle hémorragique. Cependant, en IRM post-natale, réalisée à deux mois de vie, les hyposignaux T2* avaient complètement disparu, remplacés par une large plage de gliose de la substance blanche, avec hypoplasie et dysplasie hémisphérique inférieure.

Cette découverte est intéressante : **l'absence d'hyposignal T2* sur l'IRM post-natale n'élimine pas la cause hémorragique à l'origine de la DCC / hypoplasie.**

2.2 Lésion secondaire focale - gliose

Comme vu au paragraphe précédent, une gliose hémisphérique est retrouvée après une lésion hémorragique hémisphérique.

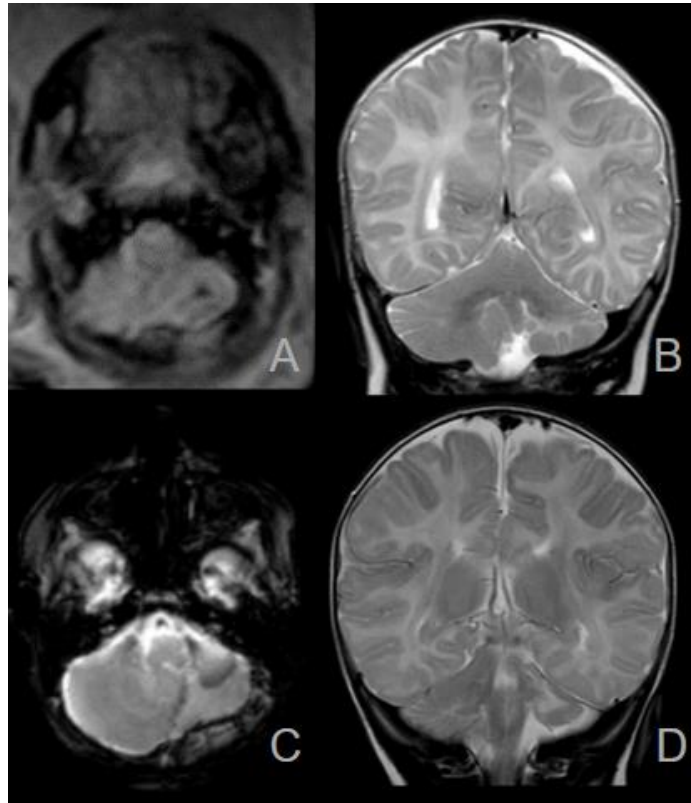


Figure 35 – A et B : IRM fœtale et post-natale du patient n°12 montrant une séquelle hémorragie anté-natale et une gliose séquellaire. C et D : IRM post-natale du patient n°10 montrant une séquelle hémorragique et une gliose séquellaire.

La gliose hémisphérique était rencontrée chez 3 patients : l'un présentait des lésions hémorragiques post-natales (patient 10), l'un présentait des lésions hémorragiques en anté-natal (patient 12), le dernier présentait la même sémiologie, sans saignement anté- ou post-natal (patient 16), (Figure 35).

Deux hypothèses sont possibles : soit ce patient 16 a présenté une lésion hémorragique entre 24 et 30SA [80,81], totalement résorbée lors de l'IRM pré-natale à 32SA ; soit ce patient a présenté un autre mécanisme clastique, donnant une sémiologie comparable en post-natal (ischémie ?).

2.3 Lésion secondaire focale - calcification

On sait que l'infection CMV est responsable de calcifications intra-cérébrales à prédominance péri-ventriculaire, d'une ventriculomégalie, d'anomalie de signal de la substance blanche cérébrale, d'une lissencéphalie, d'une polymicrogyrie ou d'une hypoplasie cérébelleuse [81,83,133]. La période de vulnérabilité du cervelet au virus CMV est estimée maximale entre 11 SA et 16 SA [81,134].

Dans notre étude, un patient présentait des calcifications bilatérales des noyaux dentelés avec une dysplasie marquée du vermis antérieur. Aucune anomalie durant la grossesse n'expliquait cette anomalie. Par ailleurs, le patient ne présentait aucune symptomatologie particulière à l'âge adulte.

2.4 Lésion secondaire diffuse

L'aspect « dragonfly » décrit une hypoplasie sévère des hémisphères cérébelleux avec épargne partielle du vermis (hypoplasie plus modérée). Ce phénotype est retrouvé chez les patients présentant une hypoplasie pontocérébelleuse (PCH) d'origine génétique, notamment la PCH de type 2 (gène *TSEN54*) [10].

Le mécanisme principal de cette pathologie est une synthèse de protéines défectueuses, s'accumulant dans les cellules de Purkinje et responsables de leur apoptose [76,135].

En 1985, Altman et Bayer supposent que l'ébauche du cervelet provient de 3 centres principaux de l'isthme d'organisation : le primordium latéral (pair, pour les hémisphères), le primordium subisthmique (pour le vermis antérieur) et le primordium postisthmique [42,43], (Figure 36).

Cette origine embryologique différente pourrait expliquer l'hypoplasie marquée des hémisphères avec une épargne partielle du vermis.

Une étude des anomalies hypoxiques/ischémiques chez le cervelet du rat montre que dans cette situation :

- les cellules granulaires des lobes postérieurs sont en faible nombre
- les cellules de Purkinje présentent des anomalies de dendrite [136].

Ces observations pourraient expliquer l'hypoplasie et la dysplasie des dragonfly.

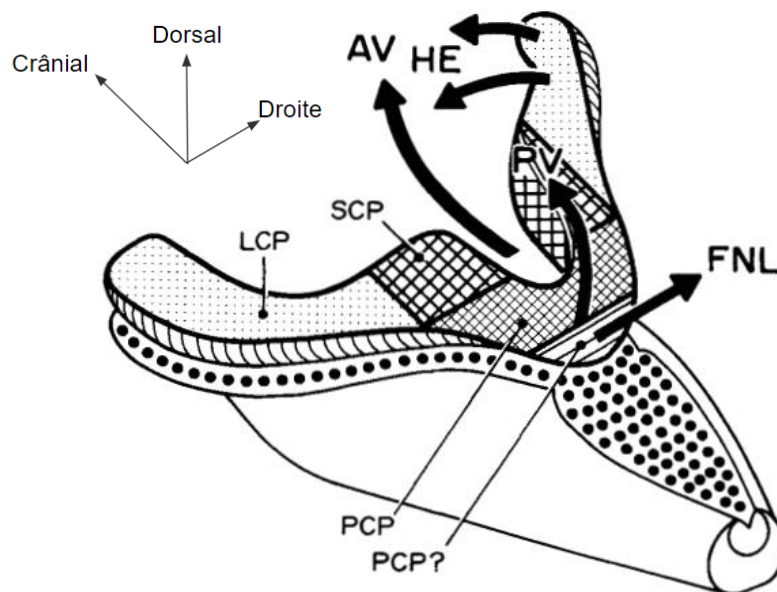


Figure 36 – Schéma représentant l'hypothèse de Altman et Bayer [42] sur une formation de 3 primordiums cérébelleux : 1. En pointillés fins, le primordium latéral (LCP) pour les hémisphères (HE) ; 2 : en quadrillage large : le primordium sub-isthmique (SCP) pour le vermis antérieur (AV) ; 3 : en quadrillage fin : le primordium post-isthmique (PCP), pour le vermis postérieur (PV) +/- 4 : primordium pour le lobe flocculo-nodulaire (FNL).

Dans notre travail publié avec Riquet et al.[10], nous avons décrit cet aspect dragonfly chez les enfants prématurés.

Dans ce contexte et en accord avec les travaux précédents, les mêmes hypothèses peuvent être retenues concernant l'origine de l'hypoplasie dragonfly :

- Origine hémorragique : toxicité indirecte des produits dérivés de l'hémoglobine [82,137–139].
- Origine hypoxémique / ischémique : souffrance péri-natale [7,83,140,141].
- Iatrogène [141,142].

Chez la majorité des patients appartenant à ce groupe de prématurés « dragonfly », l'IRM montrait un défaut de foliation du lobe antérieur des hémisphères cérébelleux, proche de l'aspect de dysplasie génétique (Figure 26). Chez tous les patients présentant cette anomalie l'IRM retrouvait une gliose touchant la partie supérieure de l'hémisphère, en regard du pédoncule cérébelleux supérieur.

Le phénotype dragonfly était systématiquement associé à une hypoplasie du tronc cérébral. Cette hypoplasie était également retrouvée chez certains patients présentant une anomalie focale associée à une DCC.

Volpe et al. suspectent que l'hypoplasie du tronc cérébral est d'origine indirecte, secondaire à la perte neuronale du cervelet. Ils retrouvent 4 causes clastiques à l'origine de l'hypoplasie ponto-cérébelleuse : l'hypoxémie/ischémie, la toxicité indirecte des résidus d'hémosidérine, les glucocorticoïdes et le défaut de nutrition [137].

Retrouvant des anomalies focales et diffuses associées à ces hypoplasies du tronc cérébral, notre travail va également dans ce sens.

2.4.1 Hémorragie péri-cérébelleuse

Des études anatomopathologiques réalisées lors d'autopsies scientifiques chez des patients nés prématurés dans un contexte d'hémorragies péri-cérébelleuses retrouvaient des anomalies de migration neuronale [11,143].

Une étude expérimentale réalisée chez la souris montre une destruction du cortex cérébelleux dans le cas d'une hémorragie péri-cérébelleuse péri-natale [144].

Elle a étudié en microscopie avec immunofluorescence le cortex cérébelleux à J8 post-natal après avoir injecté à J6 du sang de rat dans l'espace sous-arachnoïdien.

Ils ont également étudié un groupe contrôle (injection de LCS) et un groupe hémorragie + kétoprofène (pour étudier si un anti-inflammatoire pourrait limiter l'atteinte).

Le cortex du groupe contrôle ne présentait pas d'anomalie. En regard de la lésion hémorragique, on retrouve une perte neuronale très marquée des cellules granulaires (EGL) et des cellules de Purkinje, avec une majoration de la glie de Bergmann. Le groupe avec kétoprofène présentait les mêmes anomalies, Figure 37.

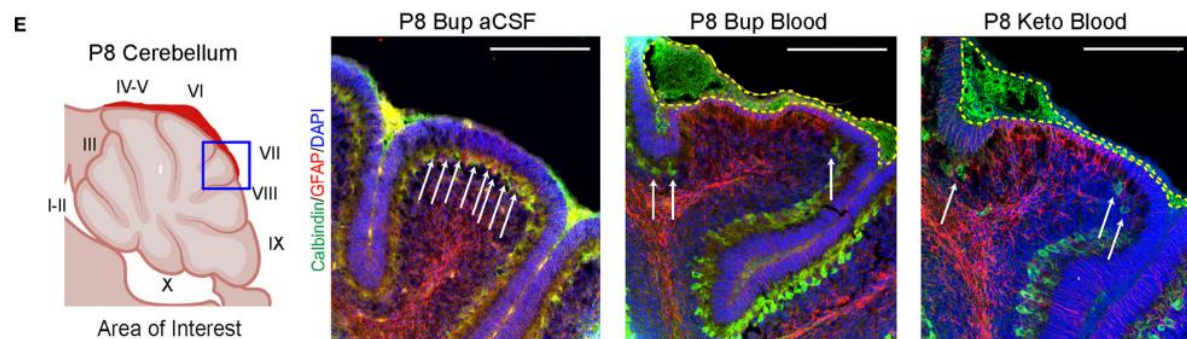


Figure 37 – Coupe histologique du cortex du vermis chez une souris. En vert : CP, marquée à la calbindine. En rouge : fibres de Bergmann, marquées au GFAP. En bleu : cellules granulaires marquées au DAPI. Encadré en jaune : hémorragie sous-arachnoïdienne.
Image de gauche : pas d'anomalie corticale chez la souris à qui on a injecté du liquide cérébro-spinal.
Image du milieu : destruction des couches granulaire externe et de Purkinje par l'hémorragie.
Image de droite : même aspect, avec Kétoprofène n'ayant pas diminué le processus inflammatoire.
Image provenant de l'article de Butler et al. (Licence CC).

Un mécanisme de toxicité indirecte par les dérivés du métabolisme de l'hémoglobine est suspecté à l'origine de la mort des cellules de Purkinje et de la couche granulaire externe [82,137–139]. Ainsi, ce mécanisme pourrait expliquer la perte de foliation hémisphérique antérieure retrouvée chez certains de nos patients.

Associée à cette perte de foliation, nous avons aussi retrouvé une gliose uni- ou bilatérale des pédoncules cérébelleux supérieurs et à la partie supérieure des hémisphères, qui n'est pas décrite dans la littérature. Deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette association :

Soit il s'agit d'une séquelle post-ischémique pré- ou péri-natale, à l'origine du défaut de développement de foliation hémisphérique supérieure. Soit c'est le défaut de foliation hémisphérique qui est à l'origine de la gliose, dans un mécanisme comparable à une dégénérescence wallérienne.

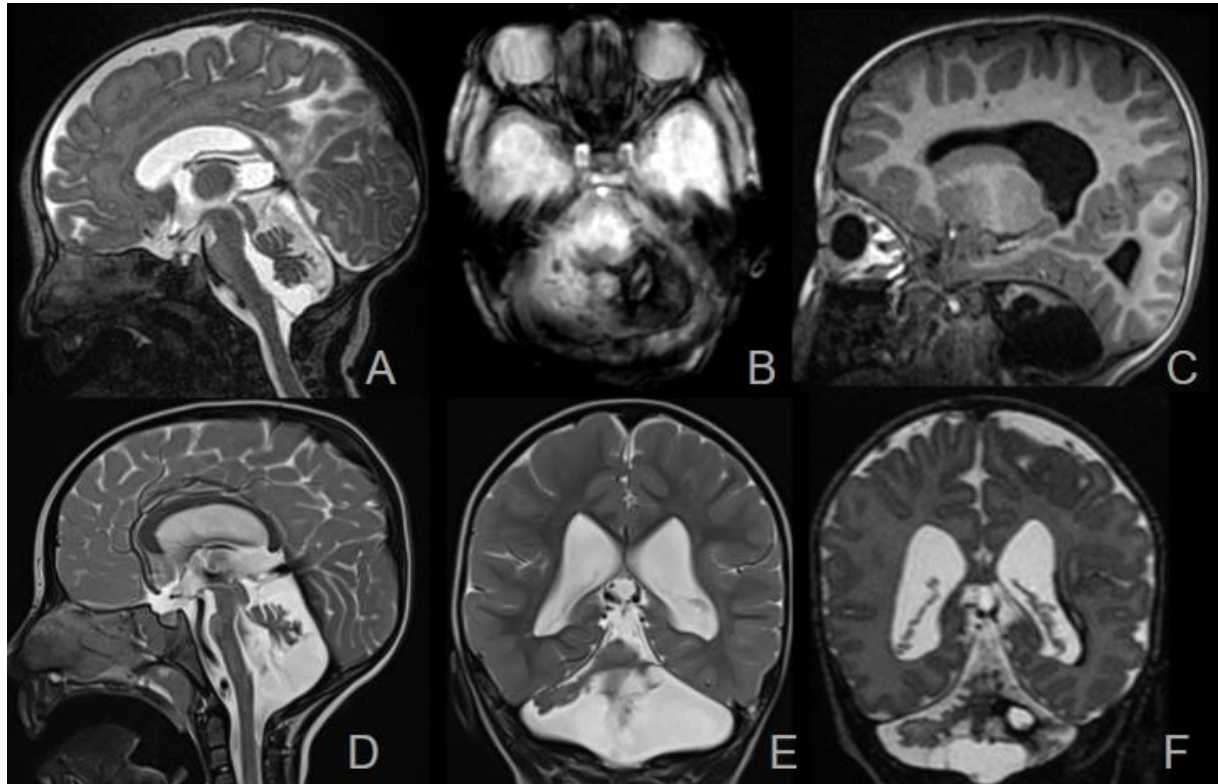


Figure 38 – IRM réalisée à 3 mois (A, B, C) et à 4 ans (D, E, F) chez la patiente n°9. Hémorragie intra-cérébelleuse gauche (B) et séquelle porencéphalique (F). Hypoplasie globale du cervelet (C, D, E, F). Aspect dragonfly (C, E, F) avec hypoplasie du vermis (D). Hypoplasie du tronc cérébral (A, D).

2.4.2 Lésions hypoxémique / ischémiques

Une étude chez le rat a montré qu'une injection d'un agent cytotoxique peut être à l'origine d'une gliose séquellaire. La cytotoxicité provoque une apoptose des cellules progénitrices granulaires, sans atteindre les cellules de Bergmann. Ils supposent que les cellules de Bergmann sont recrutées par les cellules granulaires survivantes pour les protéger de l'agression [140]. Ces arguments ont été avancés dans des anomalies hémisphériques (hypoplasie, aspect *Dandy-Walker-like*) [7,83,144], mais pas dans les DCC.

2.4.3 Dernière hypothèse : origine iatrogène

La corticothérapie prénatale est le traitement préventif des complications de la prématurité (pulmonaires, neurologiques et digestives). En cas de menace d'accouchement prématuré avant 34SA, on réalise une à deux injections intramusculaires de bétaméthasone à 24h d'intervalle (recommandations HAS 2012 [145]). Certaines études montrent la toxicité des glucocorticoïdes envers les cellules granulaires [141,142] et une diminution des volumes cérébral et cérébelleux [146,147].

La consommation d'alcool chronique est connue responsable d'une hypoplasie cérébelleuse par mort cellulaire des CP et des CG (cellules granulaires). Cette hypoplasie / atrophie est à prédominance vermiennne supérieure [148–150].

Cependant, l'association entre corticoïdes / alcool et DCC n'a pas été étudiée.

Des études montrent que la carmustine, une chimiothérapie par agents alkylants, est à l'origine de DCC chez le fœtus de la souris [151–154]. La carmustine est responsable d'une migration aberrante des cellules de Bergmann, migrant dans la couche granulaire externe [151].

3 Arguments pour différencier une cause génétique et une cause secondaire

Au cours du bilan diagnostique de trouble du neurodéveloppement, une IRM post-natale est réalisée. Durant la réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-imagerie pédiatrique, le radiologue est souvent confronté à la question « *suspectez-vous une origine génétique ou secondaire à l'origine de cette anomalie vue en imagerie ?* ».

Dans ce chapitre, nous résumons les données de notre étude et de la littérature permettant de répondre à cette question au sujet des dysplasies corticales cérébelleuses.

3.1 Arguments pour une cause secondaire

Une lésion hémisphérique cérébelleuse **unilatérale** est évocatrice d'un processus secondaire [57,84].

Des **lésions en hyposignal T2*** intra- ou péri-cérébelleuses sont évocatrices de lésions hémorragiques anté- ou péri-natales.

Nous avons vu qu'une lésion hémorragique anténatale peut donner une **gliose focale séquellaire** avec hypo/dysplasie, **avec ou sans hyposignal T2*** séquellaire en IRM post-natale.

Notre étude a également mis en lumière une **gliose des pédoncules cérébelleux supérieurs**, le plus souvent bilatérale et a retrouvé une association constante de cette anomalie avec un **défait de la foliation hémisphérique antérieure (supérieure)**, chez les patients prématurés présentant un aspect dragonfly. Cette perte de foliation antérieure, associée à la gliose des pédoncules cérébelleux, pourrait être spécifique d'une cause secondaire.

L'hypoplasie pontocérébelleuse (PCH) et l'aspect « dragonfly » sont une anomalie connue dans les PCH d'origine génétique. Leur origine secondaire est débattue. Nous ré-affirmons notre hypothèse d'une origine secondaire devant nos constatations morphologiques et les mécanismes physiopathologies connus.

3.2 Arguments pour une cause génétique

L'association de la DCC à une **anomalie supra-tentorielle**, surtout aux anomalies de migration, est fortement évocatrice d'anomalie génétique (voir Annexe 2).

Une atteinte **bilatérale et symétrique** est souvent retrouvée dans notre étude chez les patients présentant un variant génétique, notamment **hémisphérique inférieure bilatérale**.

Dans notre étude, la présence de **microkystes cérébelleux corticaux** semble en faveur d'une origine génétique.

Le **flocculus** était épargné chez les patients présentant une DCC secondaire. Le flocculus est atteint par les DCC chez les patients souffrant de troubles autistiques [94]. Son atteinte pourrait être un argument pour une cause génétique.

D'après nos résultats, les **fentes vermiennes antérieures médianes** peuvent être un bon argument pour une cause génétique. Nous rappelons que ces fentes ont été retrouvées en association avec les variants *EBF3*, *AUTS2*, *DYNC1H1* et *CREBBP*.

4 Proposition de protocole IRM

Afin de réaliser un bilan complet de la DCC, nous proposons le protocole suivant :

- **séquence 2D T2 TSE** :
 - **sagittale** : hypoplasie du vermis et du tronc cérébral
 - **coronale** : dysplasie et/ou hypoplasie du vermis et des hémisphères
- **séquence T2*** (écho de gradient) : recherche de lésion hémorragique ;
- **séquence 3D T1 EG** : meilleure analyse des anomalies de fosse postérieure et recherchant des anomalies supra-tentorielles
- **séquence FLAIR** : recherche de gliose

Ce protocole, valable dans tous les cas, doit prendre en considération certains points importants :

- la séquence axiale T2 TSE est intéressante pour l'étude de la foliation hémisphérique inférieure et vermienne supérieure.
- le 3D T2 présente une mauvaise résolution de contraste pour les anomalies de fosse postérieure
- la séquence FLAIR pour l'étude du parenchyme doit être interprétée avec précaution en raison du processus de myélinisation incomplet chez l'enfant de moins de 2 ans, mais permet de délimiter les lésions secondaires focalisées
- la séquence diffusion est adaptée à l'analyse d'une lésion ischémique aiguë

5 Forces, limites et perspectives

Cette étude présente une grande cohorte de dysplasie corticale cérébelleuse (DCC) chez des patients suivis par la CR2M2C et le service de génétique du CHU de Lille dont l'origine est suspectée génétique ou suspectée secondaire.

Les DCC d'origine secondaire sont rares et ses mécanismes sont encore méconnus. A notre connaissance, notre étude rassemble la plus grande cohorte de DCC secondaires de la littérature.

La différenciation entre certaines dysplasies mineures et des variations de la normale de la foliation est difficile. Le diagnostic de DCC dans notre série de patients est validée par le référent de neuroradiologie pédiatrique avec plus de 20 ans d'expérience, ayant publié plusieurs articles concernant les DCC [4,10,87,155].

Notre travail est une étude rétrospective, dont les protocoles IRM sont inhomogènes. Certaines anomalies lésionnelles peuvent être passées inaperçues en l'absence de protocole adapté.

D'un point de vue théorique, on ne peut prouver l'origine secondaire des DCC puisque la plupart de nos patients ne présentaient pas d'IRM foétale de façon systématique. Parmi les 3 IRM foétales disponibles pour étude, nous avons confirmé une origine secondaire et nous avons pu postuler qu'une plage de gliose hémisphérique large avec DCC post-natale peut être secondaire à une lésion hémorragique anté-natale.

Les DCC associées à des anomalies supra-tentorielles ou aux syndromes malformatifs complexes de la fosse postérieure n'ont pas été incluses, car leur origine secondaire aurait été discutable.

Certaines recherches génétiques n'ont pas été réalisées, sont incomplètes ou encore en cours d'analyse : les patients sont donc classés dans le sous-groupe « origine inconnue ». Aucun patient prématuré n'a bénéficié d'un séquençage sanger : ainsi, une origine génétique à l'aspect dysplasia-like ne peut être formellement exclue dans notre étude.

Notre étude s'intéresse principalement au versant morphologique en imagerie des DCC génétique et secondaire. Les symptômes cliniques n'ont pas été étudiés. Il serait intéressant de chercher une corrélation entre sémiologie IRM et pronostic fonctionnel [89].

Seules les lésions hémorragiques et ischémiques ont été suspectées à l'origine de DCC isolées dans notre étude. Compte-tenu des résultats de la littérature, il serait intéressant d'étudier l'association entre DCC et les facteurs iatrogènes évoqués chez le prématuré [141,142,147].

Une étude prospective commune avec le CR2M2C et le service de génétique pourrait être proposée à la suite de ce travail : elle permettra une corrélation radio-clinique et étudiera en détail les variants génétiques. Un travail de recherche pourrait être intéressant pour l'étude des voies de signalisation de Cdc42, plusieurs fois incriminées dans notre travail.

Conclusion

Nous avons confirmé qu'il existe des aspects dysplasiques du cervelet d'origine secondaire, en particulier chez l'enfant prématuré. Nous avons détaillé leur sémiologie IRM, ce qui nous a permis d'apporter des arguments pour identifier les aspects dysplasiques d'origine secondaire : atrophie de la foliation supérieure, séquelle hémorragique, gliose séquellaire, associées ou non à une hypoplasie du tronc cérébral.

Nous avons mieux précisé la sémiologie de DCC associées à des variants génétiques connus. Nous avons trouvé de nouveaux variants génétiques associés à des DCC.

Nous avons résumé les bases de l'embryogenèse du cortex cérébelleux et les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la DCC.

Liste des tables

Tableau 1 – Définitions importantes – d’après Reardon et Donnai [55] et Goljan [56]	29
Tableau 2 – Gènes responsables d’une dysplasie corticale cérébelleuse d’origine génétique	33
Tableau 3 – Tableau résumant les causes de lésions kystiques cérébelleuses	35
Tableau 4 - Critères morphologiques IRM définissant une dysplasie corticale cérébelleuse	39
Tableau 5 - Grille de lecture radioclinique pour l’étude des dysplasies corticales cérébelleuses isolées	43
Tableau 6 – Origine génétique suspectée ou origine inconnue en fonction du type de DCC en IRM	50
Tableau 7 – Tableau reprenant les variants génétiques retrouvés dans notre cohorte. ‡ = variant retrouvé en CGH-array / ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN). Les autres variants ont été retrouvés en séquençage sanger.	51
Tableau 8- Sémiologie IRM retrouvée chez les patients présentant un pattern dysplasie-like, issus de la « cohorte prématurés ». M = garçon / F = fille ; SA = semaines d’aménorrhée ; AM = âge de la marche ; Ca. = calcifications ; SB = substance blanche ; HsG = hémisphère gauche ; HsD = hémisphère droit ; TC = tronc cérébral ; CC = corps calleux ; NC = non connu ; NA = non acquis ; sup. = supérieur ; inf. = inférieur ; hypo. = hypoplasie ; dysm. = dysmorphie ; LMPV = leucomalacie péri-ventriculaire ; PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs. Sémio. (sémiologie) : D = dragonfly ; F = focal	60
Tableau 9 - Sémiologie IRM retrouvée chez les patients présentant un pattern dysplasie-like, issus de la « cohorte cervelet ». M = garçon / F = fille ; SA = semaines d’aménorrhée ; AM = âge de la marche ; Ca. = calcifications ; SB = substance blanche ; HsG = hémisphère gauche ; HsD = hémisphère droit ; TC = tronc cérébral ; CC = corps calleux ; NC = non connu ; NA = non acquis ; sup. = supérieur ; inf. = inférieur ; hypo. = hypoplasie ; dysm. = dysmorphie ; LMPV = leucomalacie péri-ventriculaire ; PCS = pédoncules cérébelleux supérieurs. Sémio. (sémiologie) : D = dragonfly ; F = focal.	61
Tableau 10 - Division du vermis et des hémisphères en lobules [11–15]. Entre parenthèse et en chiffre romain : numéro du lobule, selon Larsell (1952) [11]. En lettres : le nom du lobule, selon Ito (1984) [15,16]. En gris : nom de la fissure. En rose : structure appartenant à l’archéo-cervelet. En orange : structure appartenant au paléo-cervelet. En vert : structure appartenant au néo-cervelet.	112

Liste des figures

- Figure 1 – Représentation schématique de la formation du tube neural (CC) 10
- Figure 2 - Vue latérale des 3 vésicules primitives d'un embryon humain, au stade 16 (38ème jour) – P : prosencéphale ; M : mésencéphale ; R : rhombencéphale ; 1 : courbure du mésencéphale ; 2 : courbure cervicale ; 3 : courbure du rhombencéphale Image issue du site internet www.embryology.ch 10
- Figure 3 – Schéma d'une coupe axiale schématique du myélencéphale d'un embryon humain au stade 18 (44ème jour) – 1 : 4^{ème} ventricule ; 2 : plaque du toit ; 3 : lame alaire ; 4 : lame fondamentale (plaque basale) ; 5 : sulcus limitans ; 6 : noyau olivaire inférieur. Image issue du site internet www.embryology.ch 11
- Figure 4 - Schéma d'une coupe médiane passant par l'ébauche cérébelleuse au stade 18 – Més : mésencéphale ; Isth : isthme d'organisation ; Rhomb : rhombencéphale ; VZ : zone ventriculaire ; RL : lèvre rhombique ; EGL : couche granulaire externe. Schéma inspiré de coupes histologiques et du livre *Development of the cerebellum* de H. Marzban (2023) 12
- Figure 5 – Schéma d'une coupe axiale en vue supérieure passant par le myélencéphale (en ventral) et l'ébauche cérébelleuse (en dorsal), chez un fœtus au stade 18 – V4 : 4^{ème} ventricule ; N.d. : noyau denté ; LRs : lèvre rhombique supérieure ; LRi : lèvre rhombique inférieure ; N.o. : noyau olivaire. Schéma inspiré par l'article *Development of the brain stem and cerebellum* de ten Donkelaar (2015)..... 14
- Figure 6 – Schémas d'une coupe médiane passant par l'ébauche cérébelleuse montrant la migration cellulaire. A gauche : stade 18 de Carnegie ; A droite : à J3 post-natal. EGL : couche granulaire externe. VZ : zone ventriculaire. Schémas inspirés du livre *Development of the cerebellum* de H. Marzban (2023) 17
- Figure 7 – A gauche : Dessin du cortex cérébelleux du chat en formation, par Cajal (1890) ; A droite : schéma représentant la migration de la cellule granulaire. A : pie-mère ; B : couche granulaire externe (future couche moléculaire) ; C : couche des cellules de Purkinje ; D : couche granulaire interne. 1 : cellule granulaire bipolaire ; 2 : création du pédicule radiaire ; 3 : cellule granulaire radiaire ; 4 : cellule granulaire mature. En marron : cellule de Bergmann. 18
- Figure 8 – Schéma représentant une coupe histologique aux différents temps embryologiques (S9 : 9^{ème} semaine après fécondation ; 7PN : 7^{ème} jour post-natal) – EGL : couche granulaire externe ; CM : couche moléculaire ; CP : couche des cellules de Purkinje ; astérisque : lamina dissecans ; IGL : couche granulaire (interne) ; SB : substance blanche du cervelet ; N.d. : noyau denté ; VZ : zone ventriculaire. Schéma inspiré par l'article *Development of the brain stem and cerebellum* de ten Donkelaar (2015) 19
- Figure 9 - Coupe schématique présentant la migration cellulaire pré- et post-natale du cortex du cervelet aux différents stades de l'embryogenèse chez l'humain.

- A : du stade 18 à J3 post-natal ; B : de J3 à J7 ; C : vers J12-13 ; D : vers J18-20. Image provenant de l'article de Rahimi-Balaei et al [22] (CC) ... 19
- Figure 10 – Représentation schématique des voies de transduction intra-cellulaire permettant la formation de la dendrite de la cellule de Purkinje, à l'aide des fibres d'actine. Cette figure a été créée dans ce travail pour résumer l'état actuel des connaissances sur la corticogenèse du cervelet, ses acteurs moléculaires intra- et extra-cellulaires. 22
- Figure 11 – A gauche : schéma montrant le ligant NLL1 présent chez les cellules précuseurs de la zone ventriculaire, permettant la régulation des populations neuronales (Zhang et al. [40]) A droite : schéma représentant la corticogenèse de la couche des cellules de Purkinje. La délétion de Notch 1/2 et Dll1 chez la souris sont responsables d'une désorganisation du cortex. hGFAP-Cre = recombinaison permettant une manipulation génétique spécifique pour l'étude gliale et neuronale ([41]) 23
- Figure 12 – Schéma représentant la naissance du centre d'ancrage, base de la fissure cérébelleuse. En rouge : cellules de Purkinje ; En vert : cellule de Bergmann et sa glie ; en bleu : cellule granulaire et progéniteur granulaire. Image provenant d'un article de Sudarov et al. [44], (CC). 26
- Figure 13 - Deux photographies d'une coupe médiane du vermis d'une souris - A. J0 post-natal ; D : J8 post-natal. egl : external granular layer / couche granulaire externe ; igl : internal granular layer / couche granulaire interne. Image provenant d'un article de Smeyne et Goldowitz [47]. 26
- Figure 14 – Schémas représentant l'évolution du volume et des fissures du vermis chez la souris. Coupe sagittale médiane. EXX = stade d'embryogenèse de Carnegie : PXX = jour post-natal. * : placement de la base de la fissure, stable tout le long de l'expansion. Schéma provenant de l'article Sudarov et Joyner (CC), [44]. 27
- Figure 15 – Critères radiologiques montrant une foliation cérébelleuse normale chez un patient de 13 ans asymptomatique. Séquences T2 TSE coronale ; axiale sur le cervelet inférieur ; axiale sur le vermis supérieur ; sagittale sur le vermis (à noter, méga-grande citerne sur la coupe sagittale et un élargissement du 4^{ème} ventricule). 40
- Figure 16 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse vermienne supérieure marquée chez un patient de 13 ans, dans un contexte de variant hétérozygote TUBB3. Coupes axiale et coronale T2 TSE. 45
- Figure 17 –IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse hémisphérique bilatérale chez une enfant de 3 ans, dans un contexte de syndrome de Poretti-Boltshauser. Coupes axiale et coronale T2 TSE. 45
- Figure 18 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse vermienne supérieure mineure chez une patiente de 11 ans présentant un trouble neurodéveloppemental 46
- Figure 19 – IRM cérébrale présentant une dysplasie cérébelleuse hémisphérique gauche focale au lobule VII, sans autre anomalie de la foliation par ailleurs, chez un enfant de 10 ans suivi pour trouble neurodéveloppemental. 46

- Figure 20 – IRM cérébrales chez deux patients différents pris en charge pour hypotonie à la naissance, dans un contexte de prématurité sévère. A gauche : gliose séquellaire de l'hémisphère gauche. A droite : Hypoplasie hémisphérique bilatérale dans un contexte d'hypoplasie ponto-cérébelleuse secondaire. 47
- Figure 21 – Diagramme de flux (flowchart) de notre étude..... 49
- Figure 22 – DCC hémisphérique inférieure bilatérale. A : IRM normale ; B : patiente présentant un variant LAMA1 ; C : patient présentant un variant CREBBP ; D : patiente présentant un variant GEMIN5 52
- Figure 23 –Fente médiane du vermis supérieur. A : vermis supérieur normal en coupe axiale ; B et C : fente médiane en coupes axiale et coronale chez un patient présentant un variant EBF3 52
- Figure 24 - Kystes cérébelleux chez deux patients différents. Patient de gauche : variant LAMA1 ; patient de droite : variant CYFIP1. 53
- Figure 25 – IRM anté- (31SA – A et B) et post-natales (2 mois de vie – C à F) du patient n°12. A et B : lésion hémorragique et hypoplasie hémisphériques gauches ; C-F : gliose séquellaire, hypoplasie et DCC hémisphériques inférieures gauches, sans hyposignal T2*..... 56
- Figure 26 – IRM du patient n°4 âgé de 3 ans montrant une hypoplasie pontocérébelleuse (A) avec aspect dragonfly (B et C), défaut de la foliation supérieure (B, C, E, F) et une gliose en hypersignal FLAIR en regard des pédoncules cérébelleux. E : coupe paramédiane gauche ; F : coupe paramédiane droite..... 57
- Figure 27 – IRM pré-natale du patient n°16, réalisée à 32SA pour bilan d'une hypoplasie hémisphérique gauche vue e échographie : séquences axiales T2 TSE, T2 EG et diffusion ADC : pas de lésion hémorragique intra- ou péri-cérébelleuse. Pas d'argument pour une lésion ischémique récente. IRM du patient n°16 à 4 semaines de vie réalisée pour bilan de l'hypoplasie cérébelleuse gauche A et B : défaut de la foliation hémisphérique supérieure gauche et DCC inférieure gauche. C : DCC inférieure gauche. A noter : hypertrophie modérée de l'amygdale droite..... 58
- Figure 28 – IRM du patient n°11, présentant des calcifications des noyaux dentelés, associées à une dysplasie vermienne supérieure très marquée. 59
- Figure 29 – IRM de 3 patients présentant une variant EBF3 : le premier patient présente l'atteinte typique ; les deux autres présentent une atteinte partielle. Tous présentent une fente vermienne médiane au moins partielle..... 63
- Figure 30 – IRM des 3 patients présentant un variant du gène LAMA1. Le patient C présente des kystes cérébelleux, une hypoplasie globale du cervelet et une foliation peu marquée. Les patients B et C sont apparentés..... 65
- Figure 31 – IRM chez une patiente de 15 ans prise en charge pour un trouble du spectre autistique liée à AUTS32. Fente vermienne médiane épargnant les lobules I à III et horizontalisation des fibres inférieures. En supra-tentorial, on retrouvait des anomalies peu spécifiques comme une dysmorphie calleuse et des anomalies focales de la substance blanche..... 66

- Figure 32 – IRM cérébrale chez un patient de 4 ans présentant un variant DLL1. Dysplasie corticale vermienne supérieure marquée et hypoplasie du vermis supérieur. Dymorphie ventriculaire modérée, avec bonne visibilité des cornes temporales. 67
- Figure 33 – IRM réalisée chez un patient de 13 ans pris en charge pour un retard neurodéveloppemental dans un contexte de variant DYNC1H1. Dysplasie vermienne supérieure marquée avec fente médiane. DCC hémisphérique inférieure bilatérale avec dysplasie du flocculus droit (pointes de flèche rouges). 68
- Figure 34 – IRM réalisée chez un patient de 10 ans pris en charge pour un syndrome de Rubinstein-Taybi. Fente vermienne médiane supérieure ; DCC hémisphérique inférieure bilatérale. 71
- Figure 35 – A et B : IRM foétale et post-natale du patient n°12 montrant une séquelle hémorragie anté-natale et une gliose séquellaire. C et D : IRM post-natale du patient n°10 montrant une séquelle hémorragique et une gliose séquellaire. 75
- Figure 36 – Schéma représentant l'hypothèse de Altman et Bayer [42] sur une formation de 3 primordiums cérébelleux : 1. En pointillés fins, le primordium latéral (LCP) pour les hémisphères (HE) ; 2 : en quadrillage large : le primordium sub-isthmique (SCP) pour le vermis antérieur (AV) ; 3 : en quadrillage fin : le primordium post-isthmique (PCP), pour le vermis postérieur (PV) +/- 4 : primordium pour le lobe flocculo-nodulaire (FNL). 77
- Figure 37 – Coupe histologique du cortex du vermis chez une souris. En vert : CP, marquée à la calbindine. En rouge : fibres de Bergmann, marquées au GFAP. En bleu : cellules granulaires marquées au DAPI. Encadré en jaune : hémorragie sous-arachnoïdienne. Image de gauche : pas d'anomalie corticale chez la souris à qui on a injecté du liquide cérébro-spinal. Image du milieu : destruction des couches granulaire externe et de Purkinje par l'hémorragie. Image de droite : même aspect, avec Kétoprofène n'ayant pas diminué le processus inflammatoire. Image provenant de l'article de Butler et al. (Licence CC). 79
- Figure 38 – IRM réalisée à 3 mois (A, B, C) et à 4 ans (D, E, F) chez la patiente n°9. Hémorragie intra-cérébelleuse gauche (B) et séquelle porencéphalique (F). Hypoplasie globale du cervelet (C, D, E, F). Aspect dragonfly (C, E, F) avec hypoplasie du vermis (D). Hypoplasie du tronc cérébral (A, D). 80
- Figure 39 –Schéma anatomique d'un cervelet humain, en vue supérieure (image de gauche) et en vue inférieure (image de droite). Bourgery et Jacob, tome 3, Neuro-anatomie 110
- Figure 40 –Photographie et schéma anatomique d'un cervelet humain en vue antérieure (les pédoncules cérébelleux sont coupés (en jaune or). En vert : lobe antérieur ; en bleu : lobe postérieur ; en jaune : nodule (médian) et flocculus (paramédian) Image provenant de l'atlas 3D du Dr Ben Brahim / Neuromatiq. 110
- Figure 41 – Schéma anatomique d'une coupe frontale d'un cervelet en vue antérieure. 1 : vermis ; 1' : noyau fastigial ; 2 : para-vermis (hémisphère) ; 2' : noyau emboliforme ; 2'' : noyau globuleux ; 3 : partie latérale du cervelet

(hémisphère) ; 3' : noyau dentelé Image provenant de l'atlas du cervelet et du tronc cérébral, Duvernoy, 2008.....	111
Figure 42 – Segmentation du vermis du cervelet en 10 lobules, notés de I à X en chiffres romains chez un sujet sain de 35 ans – IRM en séquence 3D T1 EG ; Arr : arrière.	112
Figure 43 - Coupe histologique du cortex cérébelleux au microscope optique, coloration à l'hématoxyline-éosine (diapositive du Pr Maurage, CHU de Lille) - A : couche moléculaire ; B : couche des cellules de Purkinje ; C : couche granulaire ; D : substance blanche	114
Figure 44 - Dessin d'une cellule de Purkinje d'un chat par Santiago Ramón y Cajal (1888). a : axone ; b : branche collatérale de l'axone ; c et d : dendrites	114
Figure 45 - Coupe histologique du cortex cérébelleux au microscope optique, coloration à l'hématoxyline-éosine (diapositive du Pr Maurage, CHU de Lille) - A : couche moléculaire ; B : cellule de Purkinje ; C : cellule granulaire	115
Figure 46 - Représentation schématique de l'architecture du cortex cérébelleux. Image provenant de l'article de Giacomo Consalez et al., Frontiers in Neural Circuits (2021, CC) [170].	116

Références

- [1] Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development. *RadioGraphics* 2006;26:389–405. <https://doi.org/10.1148/rg.262055059>.
- [2] Boddaert N, Desguerre I, Bahi-Buisson N, Romano S, Valayannopoulos V, Saillour Y, et al. Posterior fossa imaging in 158 children with ataxia. *J Neuroradiol* 2010;37:220–30. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2009.12.009>.
- [3] Romaniello R, Arrigoni F, Panzeri E, Poretti A, Micalizzi A, Citterio A, et al. Tubulin-related cerebellar dysplasia: definition of a distinct pattern of cerebellar malformation. *Eur Radiol* 2017;27:5080–92. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4945-2>.
- [4] Soto-Ares G, Delmaire C, Deries B, Vallee L, Pruvo JP. Cerebellar Cortical Dysplasia: MR Findings in a Complex Entity. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1511–9.
- [5] Demaerel P, Lagae L, Casaer P, Baert AL. MR of Cerebellar Cortical Dysplasia n.d.
- [6] Aldinger KA, Mosca SJ, Tetreault M, Dempsey JC, Ishak GE, Hartley T, et al. Mutations in LAMA1 Cause Cerebellar Dysplasia and Cysts with and without Retinal Dystrophy. *Am J Hum Genet* 2014;95:227–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.07.007>.
- [7] Limperopoulos C, Folkerth R, Barnewolt CE, Connolly S, Du Plessis AJ. Posthemorrhagic cerebellar disruption mimicking Dandy-Walker malformation: fetal imaging and neuropathology findings. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.02.015>.
- [8] Brossard-Racine M, Limperopoulos C. Cerebellar injury in premature neonates: Imaging findings and relationship with outcome. *Semin Perinatol* 2021;45:151470. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151470>.
- [9] Lerman-Sagie T, Prayer D, Stöcklein S, Malingier G. Fetal cerebellar disorders. *Handb Clin Neurol* 2018;155:3–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00001-9>.
- [10] Riquet A, Quesque F, Charkaluk M-L, Desnoullez L, Neut D, Joriot S, et al. Differentiating Genetic Forms of Pontocerebellar Hypoplasia From Acquired Lesions Resembling Pontocerebellar Hypoplasia: Clinical, Neurodevelopmental, and Imaging Insight From 19 Extremely Premature Patients. *J Child Neurol* 2023;38:622–30. <https://doi.org/10.1177/08830738231201926>.
- [11] Pierson CR, Al Sufiani F. Preterm birth and cerebellar neuropathology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:305–11. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.006>.

- [12] Wang Y, Chen L, Wu Z, Li T, Sun Y, Cheng J, et al. Longitudinal development of the cerebellum in human infants during the first 800 days. *Cell Rep* 2023;42:112281. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112281>.
- [13] Armstrong C, Hawkes R. Pattern Formation in the Cerebellum. *Colloq Ser Dev Brain* 2013;4:1–137. <https://doi.org/10.4199/C00096ED1V01Y201310DBR011>.
- [14] Ten Donkelaar HJ. Development of the Brain Stem and the Cerebellum. *Brain Mapp.*, Elsevier; 2015, p. 377–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00362-6>.
- [15] Leto K, Arancillo M, Becker EBE, Buffo A, Chiang C, Ding B, et al. Consensus Paper: Cerebellar Development. *Cerebellum Lond Engl* 2016;15:789–828. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0724-2>.
- [16] Haldipur P, Millen KJ, Aldinger KA. Human Cerebellar Development and Transcriptomics: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Annu Rev Neurosci* 2022;45:515–31. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-091953>.
- [17] Marzban H, editor. Development of the cerebellum from molecular aspects to diseases. Cham: Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-59749-2>.
- [18] Grimmer MR, Weiss WA. BMPs oppose Math1 in cerebellar development and in medulloblastoma. *Genes Dev* 2008;22:693–9. <https://doi.org/10.1101/gad.1657808>.
- [19] Corrales JD, Rocco GL, Blaess S, Guo Q, Joyner AL. Spatial pattern of sonic hedgehog signaling through Gli genes during cerebellum development. *Dev Camb Engl* 2004;131:5581–90. <https://doi.org/10.1242/dev.01438>.
- [20] Dahmane N, Ruiz i Altaba A. Sonic hedgehog regulates the growth and patterning of the cerebellum. *Dev Camb Engl* 1999;126:3089–100. <https://doi.org/10.1242/dev.126.14.3089>.
- [21] Lackey EP, Heck DH, Sillitoe RV. Recent advances in understanding the mechanisms of cerebellar granule cell development and function and their contribution to behavior. *F1000Research* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1142. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15021.1>.
- [22] Rahimi-Balaei M, Bergen H, Kong J, Marzban H. Neuronal Migration During Development of the Cerebellum. *Front Cell Neurosci* 2018;12:484. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00484>.
- [23] Galas L, Bénard M, Lebon A, Komuro Y, Schapman D, Vaudry H, et al. Postnatal Migration of Cerebellar Interneurons. *Brain Sci* 2017;7:62. <https://doi.org/10.3390/brainsci7060062>.
- [24] D’Arcangelo G. Reelin in the Years: Controlling Neuronal Migration and Maturation in the Mammalian Brain. *Adv Neurosci* 2014;2014:e597395. <https://doi.org/10.1155/2014/597395>.
- [25] Larouche M, Hawkes R. From clusters to stripes: the developmental origins of adult cerebellar compartmentation. *Cerebellum Lond Engl* 2006;5:77–88. <https://doi.org/10.1080/14734220600804668>.

- [26] Matilla-Dueñas A, Volpini V. Spinocerebellar Ataxia Type 37. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. GeneReviews®, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [27] Dulabon L, Olson EC, Taglienti MG, Eisenhuth S, McGrath B, Walsh CA, et al. Reelin binds alpha3beta1 integrin and inhibits neuronal migration. *Neuron* 2000;27:33–44. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00007-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00007-6).
- [28] Vilboux T, Malicdan MCV, Chang YM, Guo J, Zervas PM, Stephen J, et al. Cystic cerebellar dysplasia and biallelic LAMA1 mutations: a lamininopathy associated with tics, obsessive compulsive traits and myopia due to cell adhesion and migration defects. *J Med Genet* 2016;53:318–29. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103416>.
- [29] Home - NIH Genetic Testing Registry (GTR) - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm-nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/gtr/> (accessed December 13, 2023).
- [30] Hasegawa K, Matsui TK, Kondo J, Kuwako K-I. N-WASP-Arp2/3 signaling controls multiple steps of dendrite maturation in Purkinje cells in vivo. *Dev Camb Engl* 2022;149:dev201214. <https://doi.org/10.1242/dev.201214>.
- [31] Kramer DA, Narvaez-Ortiz HY, Patel U, Shi R, Shen K, Nolen BJ, et al. The intrinsically disordered cytoplasmic tail of a dendrite branching receptor uses two distinct mechanisms to regulate the actin cytoskeleton. *eLife* 2023;12:e88492. <https://doi.org/10.7554/eLife.88492>.
- [32] Wegner AM, Nebhan CA, Hu L, Majumdar D, Meier KM, Weaver AM, et al. N-wasp and the arp2/3 complex are critical regulators of actin in the development of dendritic spines and synapses. *J Biol Chem* 2008;283:15912–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801555200>.
- [33] Kessels MM, Schwintzer L, Schlobinski D, Qualmann B. Controlling actin cytoskeletal organization and dynamics during neuronal morphogenesis. *Eur J Cell Biol* 2011;90:926–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2010.08.011>.
- [34] Lee T, Winter C, Marticke SS, Lee A, Luo L. Essential roles of Drosophila RhoA in the regulation of neuroblast proliferation and dendritic but not axonal morphogenesis. *Neuron* 2000;25:307–16. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80896-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80896-x).
- [35] Weston CA, Anova L, Rialas C, Prives JM, Weeks BS. Laminin-1 activates Cdc42 in the mechanism of laminin-1-mediated neurite outgrowth. *Exp Cell Res* 2000;260:374–8. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.5024>.
- [36] Lossi L, Castagna C, Merighi A. Caspase-3 Mediated Cell Death in the Normal Development of the Mammalian Cerebellum. *Int J Mol Sci* 2018;19:3999. <https://doi.org/10.3390/ijms19123999>.
- [37] Dusart I, Guenet JL, Sotelo C. Purkinje cell death: Differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. *The Cerebellum* 2006;5:163–73. <https://doi.org/10.1080/14734220600699373>.
- [38] Vogel MW. Cell death, Bcl-2, Bax, and the cerebellum. *The Cerebellum* 2002;1:277–87. <https://doi.org/10.1080/147342202320883588>.
- [39] Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, Chizhikov VV, Bassuk AG, Ades LC, et al. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major

- contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. *Nat Genet* 2009;41:1037–42. <https://doi.org/10.1038/ng.422>.
- [40] Zhang T, Liu T, Mora N, Guegan J, Bertrand M, Contreras X, et al. Generation of excitatory and inhibitory neurons from common progenitors via Notch signaling in the cerebellum. *Cell Rep* 2021;35:109208. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109208>.
- [41] Hiraoka Y, Komine O, Nagaoka M, Bai N, Hozumi K, Tanaka K. Delta-like 1 regulates Bergmann glial monolayer formation during cerebellar development. *Mol Brain* 2013;6:25. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-25>.
- [42] Altman J, Bayer SA. Embryonic development of the rat cerebellum. III. Regional differences in the time of origin, migration, and settling of Purkinje cells. *J Comp Neurol* 1985;231:42–65. <https://doi.org/10.1002/cne.902310105>.
- [43] Altman J, Bayer SA. Embryonic development of the rat cerebellum. I. Delineation of the cerebellar primordium and early cell movements. *J Comp Neurol* 1985;231:1–26. <https://doi.org/10.1002/cne.902310103>.
- [44] Sudarov A, Joyner AL. Cerebellum morphogenesis: the foliation pattern is orchestrated by multi-cellular anchoring centers. *Neural Develop* 2007;2:26. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-2-26>.
- [45] Blommers M, Stanton-Turcotte D, Witt EA, Heidari M, Iulianella A. Cerebellar granule cell migration and folia development require Mlt11/Af1q/Tcf7c. *Dev Neurobiol* 2024;84:74–92. <https://doi.org/10.1002/dneu.22936>.
- [46] Corrales JD, Blaess S, Mahoney EM, Joyner AL. The level of sonic hedgehog signaling regulates the complexity of cerebellar foliation. *Dev Camb Engl* 2006;133:1811–21. <https://doi.org/10.1242/dev.02351>.
- [47] Smeyne RJ, Goldowitz D. Development and death of external granular layer cells in the weaver mouse cerebellum: a quantitative study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1989;9:1608–20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-05-01608.1989>.
- [48] Hashimoto K, Kano M. Postnatal development and synapse elimination of climbing fiber to Purkinje cell projection in the cerebellum. *Neurosci Res* 2005;53:221–8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.07.007>.
- [49] Wilson AM, Schalek R, Suissa-Peleg A, Jones TR, Knowles-Barley S, Pfister H, et al. Developmental Rewiring between Cerebellar Climbing Fibers and Purkinje Cells Begins with Positive Feedback Synapse Addition. *Cell Rep* 2019;29:2849-2861.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.081>.
- [50] Kiyohara Y, Endo K, Ide C, Mizoguchi A. A novel morphological technique to investigate a single climbing fibre synaptogenesis with a Purkinje cell in the developing mouse cerebellum: Dil injection into the inferior cerebellar peduncle. *J Electron Microsc* (Tokyo) 2003;52:327–35. <https://doi.org/10.1093/jmicro/52.3.327>.
- [51] Ábrahám H, Tornóczky T, Kosztolányi G, Seress L. Cell formation in the cortical layers of the developing human cerebellum. *Int J Dev Neurosci* 2001;19:53–62. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00065-4).
- [52] Organisation Mondiale de la Santé. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité n.d. <https://icd.who.int/browse11/l->

- m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1642909021 (accessed October 10, 2023).
- [53] Larousse, editor. Anglais: français-anglais, anglais-français dictionnaire de poche. Nouvelle éd. Paris: Larousse; 2022.
 - [54] Le MeSH bilingue anglais - français n.d. <https://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/> (accessed November 12, 2023).
 - [55] Reardon W, Donnai D. Dysmorphology demystified. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F225–9. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110619>.
 - [56] Goljan EF. PATHOLOGY - Rapid Review. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2013.
 - [57] Poretti A, Boltshauser E. Terminology in morphological anomalies of the cerebellum does matter. Cerebellum Ataxias 2015;2:8. <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0027-x>.
 - [58] Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. Am J Med Genet A 2013;161:2726–33. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36249>.
 - [59] Poretti A, Häusler M, Von Moers A, Baumgartner B, Zerres K, Klein A, et al. Ataxia, Intellectual Disability, and Ocular Apraxia with Cerebellar Cysts: A New Disease? The Cerebellum 2014;13:79–88. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0521-8>.
 - [60] Ichikawa-Tomikawa N, Ogawa J, Douet V, Xu Z, Kamikubo Y, Sakurai T, et al. Laminin $\alpha 1$ is essential for mouse cerebellar development. Matrix Biol 2012;31:17–28. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2011.09.002>.
 - [61] Bahi-Buisson N, Poirier K, Fourniol F, Saillour Y, Valence S, Lebrun N, et al. The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? Brain 2014;137:1676–700. <https://doi.org/10.1093/brain/awu082>.
 - [62] Chew S, Balasubramanian R, Chan W-M, Kang PB, Andrews C, Webb BD, et al. A novel syndrome caused by the E410K amino acid substitution in the neuronal β -tubulin isotype 3. Brain 2013;136:522–35. <https://doi.org/10.1093/brain/aws345>.
 - [63] Mora-Bermúdez F, Huttner WB. Novel insights into mammalian embryonic neural stem cell division: focus on microtubules. Mol Biol Cell 2015;26:4302–6. <https://doi.org/10.1091/mbc.E15-03-0152>.
 - [64] Oegema R, Cushion TD, Phelps IG, Chung S-K, Dempsey JC, Collins S, et al. Recognizable cerebellar dysplasia associated with mutations in multiple tubulin genes. Hum Mol Genet 2015;24:5313–25. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv250>.
 - [65] D'Arrigo S, Moscatelli M, Ciaccio C, Pantaleoni C, Castello R, Chiapparini L, et al. Abnormal cerebellar foliation in EBF3 mutation. Neurology 2020;94:933–5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009486>.
 - [66] Ciaccio C, Pantaleoni C, Moscatelli M, Chiapparini L, Nigro V, Valente EM, et al. Neurologic, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features of EBF3-Related Syndrome. Neurol Genet 2023;9:e200049. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200049>.

- [67] Sleven H, Welsh SJ, Yu J, Churchill MEA, Wright CF, Henderson A, et al. De Novo Mutations in EBF3 Cause a Neurodevelopmental Syndrome. *Am J Hum Genet* 2017;100:138–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.020>.
- [68] Okazaki T, Saito Y, Hayashida T, Akaboshi S, Miyake N, Matsumoto N, et al. Bilateral cerebellar cysts and cerebral white matter lesions with cortical dysgenesis: Expanding the phenotype of LAMB1 gene mutations. *Clin Genet* 2018;94:391–2. <https://doi.org/10.1111/cge.13378>.
- [69] Boltshauser E, Scheer I, Huisman TAGM, Poretti A. Cerebellar cysts in children: a pattern recognition approach. *Cerebellum Lond Engl* 2015;14:308–16. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0633-9>.
- [70] Tan AP, Mankad K. Adams Oliver syndrome with cerebellar cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst* 2018;34:1109–10. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3810-1>.
- [71] Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging Aspects of Aicardi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2871–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32537>.
- [72] Ts S, E G-B, A L, Ce M. Cerebellar migration defects in aicardi syndrome: an extension of the neuropathological spectrum. *Fetal Pediatr Pathol* 2009;28. <https://doi.org/10.1080/15513810802545319>.
- [73] Labrune P, Lacroix C, Goutières F, de Laveaucoupet J, Chevalier P, Zerah M, et al. Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts: a new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy. *Neurology* 1996;46:1297–301. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.5.1297>.
- [74] Jenkinson EM, Rodero MP, Kashner PR, Uggenti C, Oojageer A, Goosey LC, et al. Mutations in SNORD118 cause the cerebral microangiopathy leukoencephalopathy with calcifications and cysts. *Nat Genet* 2016;48:1185–92. <https://doi.org/10.1038/ng.3661>.
- [75] Shaikh M, Tiwari S, Yadav T, Garg PK, Khera PS. Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts in a Child with Progressive Hemiparesis—A Case Report. *J Pediatr Neurosci* 2021;16:277–80. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_113_20.
- [76] Namavar Y, Barth PG, Kashner PR, van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, et al. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2010;134:143–56. <https://doi.org/10.1093/brain/awq287>.
- [77] Barth PG, Aronica E, de Vries L, Nikkels PGJ, Scheper W, Hoozemans JJ, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:373–86. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0263-0>.
- [78] Glamuzina E, Brown R, Hogarth K, Saunders D, Russell-Eggitt I, Pitt M, et al. Further delineation of pontocerebellar hypoplasia type 6 due to mutations in the gene encoding mitochondrial arginyl-tRNA synthetase, RARS2. *J Inher Metab Dis* 2012;35:459–67. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9413-6>.
- [79] Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, Dietemann J-L. *Neuro-imagerie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.

- [80] Malinge G, Zahalka N, Kidron D, Ben-Sira L, Lev D, Lerman-Sagie T. Fatal outcome following foetal cerebellar haemorrhage associated with placental thrombosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:93–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.02.002>.
- [81] Poretti A, Prayer D, Boltshauser E. Morphological spectrum of prenatal cerebellar disruptions. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2009;13:397–407. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.09.001>.
- [82] Poretti A, Risen S, Meoded A, Northington F, Johnston M, Boltshdauser E, et al. Cerebellar agenesis: An extreme form of cerebellar disruption in preterm neonates. *J Pediatr Neuroradiol* 2015;02:163–7. <https://doi.org/10.3233/PNR-13060>.
- [83] Poretti A, Boltshauser E, Huisman TAGM. Prenatal Cerebellar Disruptions. *Neuroimaging Clin N Am* 2016;26:359–72. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.03.006>.
- [84] Poretti A, Leventer RJ, Cowan FM, Rutherford MA, Steinlin M, Klein A, et al. Cerebellar Cleft: A Form of Prenatal Cerebellar Disruption. *Neuropediatrics* 2008;39:106–12. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1081460>.
- [85] Sargent MA, Poskitt KJ, Roland EH, Hill A, Henderson G. Cerebellar Vermian Atrophy after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1008–15.
- [86] Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005;115:688–95. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1169>.
- [87] Soto Ares G, Deries B, Delmaire C, Devisme L, Ruchoux MM, Pruvo J-P. Dysplasie du cortex cérébelleux : aspects en IRM et signification. *J Radiol* 2004;85:729–40. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(04\)97675-5](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)97675-5).
- [88] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2015;17:405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- [89] Jissendi Tchofo P. Les dysplasies cérébelleuses : corrélations anatomo-fonctionnelles = Cerebellar dysplasias : structural functional correlations. Lille 2, 2011.
- [90] Croci L, Chung S-H, Masserdotti G, Gianola S, Bizzoca A, Gennarini G, et al. A key role for the HLH transcription factor EBF2COE2,O/E-3 in Purkinje neuron migration and cerebellar cortical topography. *Development* 2006;133:2719–29. <https://doi.org/10.1242/dev.02437>.
- [91] Guilherme RS, Kim CA, Alonso LG, Honjo RS, Meloni VA, Christofolini DM, et al. Ring chromosome 10: report on two patients and review of the literature. *J Appl Genet* 2013;54:35–41. <https://doi.org/10.1007/s13353-012-0128-7>.
- [92] Pruccoli J, Graziano C, Locatelli C, Maltoni L, Sheikh Maye HA, Cordelli DM. Expanding the Neurological Phenotype of Ring Chromosome 10 Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Genes* 2021;12:1513. <https://doi.org/10.3390/genes12101513>.

- [93] Heng C, Lefebvre O, Klein A, Edwards MM, Simon-Assmann P, Orend G, et al. Functional role of laminin $\alpha 1$ chain during cerebellum development. *Cell Adhes Migr* 2011;5:480–9. <https://doi.org/10.4161/cam.5.6.19191>.
- [94] Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 2010;119:755–70. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>.
- [95] Gao J, Xu Y, Li Y, Lu F, Wang Z. Comprehensive exploration of multi-modal and multi-branch imaging markers for autism diagnosis and interpretation: insights from an advanced deep learning model. *Cereb Cortex N Y N 1991* 2024;34:bhad521. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad521>.
- [96] Pizzolorusso F, Paparella MT, Pizzolorusso I, Masino F, Guglielmi G. Magnetic resonance imaging in autism spectrum disorders: clinical and neuroradiological phenotypes. *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2023;94:e2023027. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i2.13434>.
- [97] Movsas TZ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Korzeniewski SJ, et al. Autism Spectrum Disorder is associated with ventricular enlargement in a Low Birth Weight Population. *J Pediatr* 2013;163:73–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.084>.
- [98] Nakamura T, Kaneko T, Sasayama D, Yoshizawa T, Kito Y, Fujinaga Y, et al. Cerebellar network changes in depressed patients with and without autism spectrum disorder: A case-control study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2023;329:111596. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2023.111596>.
- [99] Becker EBE, Stoodley CJ. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int Rev Neurobiol* 2013;113:1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0>.
- [100] Pote I, Wang S, Sethna V, Blasi A, Daly E, Kuklisova-Murgasova M, et al. Familial risk of autism alters subcortical and cerebellar brain anatomy in infants and predicts the emergence of repetitive behaviors in early childhood. *Autism Res* 2019;12:614–27. <https://doi.org/10.1002/aur.2083>.
- [101] Yamashiro K, Hori K, Lai ESK, Aoki R, Shimaoka K, Arimura N, et al. AUTS2 Governs Cerebellar Development, Purkinje Cell Maturation, Motor Function and Social Communication. *iScience* 2020;23:101820. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101820>.
- [102] Hori K, Hoshino M. Neuronal Migration and AUTS2 Syndrome. *Brain Sci* 2017;7:54. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050054>.
- [103] Hashimoto K, Tsujita M, Miyazaki T, Kitamura K, Yamazaki M, Shin H-S, et al. Postsynaptic P/Q-type Ca^{2+} channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9987–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101488108>.
- [104] Miyazaki T, Hashimoto K, Shin H-S, Kano M, Watanabe M. P/Q-Type Ca^{2+} Channel $\alpha 1\text{A}$ Regulates Synaptic Competition on Developing Cerebellar Purkinje Cells. *J Neurosci* 2004;24:1734–43. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4208-03.2004>.

- [105] Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Yamazaki M, Abe M, Usui H, et al. Cav2.1 in Cerebellar Purkinje Cells Regulates Competitive Excitatory Synaptic Wiring, Cell Survival, and Cerebellar Biochemical Compartmentalization. *J Neurosci* 2012;32:1311–28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2755-11.2012>.
- [106] Engwerda A, Kerstjens-Frederikse WS, Corsten-Janssen N, Dijkhuizen T, van Ravenswaaij-Arts CMA. The phenotypic spectrum of terminal 6q deletions based on a large cohort derived from social media and literature: a prominent role for DLL1. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:59. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02658-w>.
- [107] Lesieur-Sebellin M, Till M, Khau Van Kien P, Herve B, Bourgon N, Dupont C, et al. Terminal 6q deletions cause brain malformations, a phenotype mimicking heterozygous DLL1 pathogenic variants: A multicenter retrospective case series. *Prenat Diagn* 2022;42:118–35. <https://doi.org/10.1002/pd.6074>.
- [108] Marklund U, Hansson EM, Sundström E, de Angelis MH, Przemeck GKH, Lendahl U, et al. Domain-specific control of neurogenesis achieved through patterned regulation of Notch ligand expression. *Development* 2010;137:437–45. <https://doi.org/10.1242/dev.036806>.
- [109] Yun K, Fischman S, Johnson J, de Angelis MH, Weinmaster G, Rubenstein JLR. Modulation of the notch signaling by Mash1 and Dlx1/2 regulates sequential specification and differentiation of progenitor cell types in the subcortical telencephalon. *Development* 2002;129:5029–40. <https://doi.org/10.1242/dev.129.21.5029>.
- [110] Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, Ji W, Spencer-Manzon M, Zhang H, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A* 2020;182:2049–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61729>.
- [111] Becker L-L, Dafsari HS, Schallner J, Abdin D, Seifert M, Petit F, et al. The clinical-phenotype continuum in DYNC1H1-related disorders—genomic profiling and proposal for a novel classification. *J Hum Genet* 2020;65:1003–17. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0803-1>.
- [112] Liu W, Cheng M, Zhu Y, Chen Y, Yang Y, Chen H, et al. DYNC1H1-related epilepsy: Genotype–phenotype correlation. *Dev Med Child Neurol* 2023;65:534–43. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15414>.
- [113] Mei Y, Jiang Y, Zhang Z, Zhang H. Muscle and bone characteristics of a Chinese family with spinal muscular atrophy, lower extremity predominant 1 (SMALED1) caused by a novel missense DYNC1H1 mutation. *BMC Med Genomics* 2023;16:47. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01472-4>.
- [114] Su T, Yan Y, Hu Q, Liu Y, Xu S. De novo DYNC1H1 mutation causes infantile developmental and epileptic encephalopathy with brain malformations. *Mol Genet Genomic Med* 2022;10:e1874. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1874>.
- [115] Matsumoto A, Kojima K, Miya F, Miyauchi A, Watanabe K, Iwamoto S, et al. Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2021;43:857–62. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.05.005>.

- [116] Raybaud C. Pediatric neuroimaging. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [117] Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013;45:639–47. <https://doi.org/10.1038/ng.2613>.
- [118] Kour S, Rajan DS, Fortuna TR, Anderson EN, Ward C, Lee Y, et al. Loss of function mutations in GEMIN5 cause a neurodevelopmental disorder. *Nat Commun* 2021;12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22627-w>.
- [119] Spinal muscular atrophy - PubMed n.d. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/35927425/> (accessed May 20, 2024).
- [120] Ajmone PF, Avignone S, Gervasini C, Giacobbe A, Monti F, Costantino A, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: New neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 2018;177:406–15. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32628>.
- [121] Mishra S, Agarwalla SK, Potpalle DR, Dash NN. Rubinstein-Taybi syndrome with agenesis of corpus callosum. *J Pediatr Neurosci* 2015;10:175–7. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.159207>.
- [122] Lee JS, Byun CK, Kim H, Lim BC, Hwang H, Choi JE, et al. Clinical and mutational spectrum in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome: the spectrum of brain MRI abnormalities. *Brain Dev* 2015;37:402–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.07.007>.
- [123] Maillard C, Roux CJ, Charbit-Henrion F, Steffann J, Laquerriere A, Quazza F, et al. Tubulin mutations in human neurodevelopmental disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2023;137:87–95. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.07.009>.
- [124] Doherty D, Chudley AE, Coghlan G, Ishak GE, Innes AM, Lemire EG, et al. GPSM2 Mutations Cause the Brain Malformations and Hearing Loss in Chudley-McCullough Syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:1088–93. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.008>.
- [125] Diaz-Horta O, Sirmaci A, Doherty D, Nance W, Arnos K, Pandya A, et al. GPSM2 Mutations in Chudley-McCullough Syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;0:2972–3. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35636>.
- [126] Di Stasi M, Izzo G, Cattaneo E, Baraldini V, Doneda C, Righini A, et al. Cerebellar dysplasia related to PIK3CA mutation: a three-case series. *Neurogenetics* 2021;22:27–32. <https://doi.org/10.1007/s10048-020-00628-z>.
- [127] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167:287–95. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>.
- [128] Hayashi M, Poretti A, Gorra M, Farzin A, Graham EM, Huisman TAGM, et al. Prenatal cerebellar hemorrhage: fetal and postnatal neuroimaging findings and postnatal outcome. *Pediatr Neurol* 2015;52:529–34. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.011>.

- [129] Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TAGM, Poretti A. Congenital Abnormalities of the Posterior Fossa. *RadioGraphics* 2015;35:200–20. <https://doi.org/10.1148/rg.351140038>.
- [130] Martino F, Malova M, Cesaretti C, Parazzini C, Doneda C, Ramenghi LA, et al. Prenatal MR imaging features of isolated cerebellar haemorrhagic lesions. *Eur Radiol* 2016;26:2685–96. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4053-0>.
- [131] Conte G, Caschera L, Parazzini C, Cinnante C, Izzo G, Talenti G, et al. Prenatal magnetic resonance imaging within the 26th week of gestation may predict the fate of isolated upward rotation of the cerebellar vermis: insights from a multicentre study. *Eur Radiol* 2020;30:2161–70. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06538-5>.
- [132] Yu F, Fu L, Xu C, Wang J, Huang X, Zhang G, et al. Prenatal Magnetic Resonance Imaging helps Discover Cerebellar Dysplasia or Malformations in Foetuses. *Curr Med Imaging* 2023. <https://doi.org/10.2174/0115734056256514231020103822>.
- [133] Klein JL, Lemmon ME, Northington FJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Poretti A. Clinical and neuroimaging features as diagnostic guides in neonatal neurology diseases with cerebellar involvement. *Cerebellum Ataxias* 2016;3:1. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0039-1>.
- [134] Quintas-Neves M, Soares-Fernandes JP. Magnetic resonance imaging of cerebellar cysts in a neonate with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol* 2019;49:687–9. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4326-2>.
- [135] Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:50. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-50>.
- [136] Benitez SG, Castro AE, Patterson SI, Muñoz EM, Seltzer AM. Hypoxic Preconditioning Differentially Affects GABAergic and Glutamatergic Neuronal Cells in the Injured Cerebellum of the Neonatal Rat. *PLoS ONE* 2014;9:e102056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102056>.
- [137] Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009;24:1085–104. <https://doi.org/10.1177/0883073809338067>.
- [138] Volpe JJ. The Encephalopathy of Prematurity—Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:167–78. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.005>.
- [139] Lubinsky M. Hypothesis: By-products of vascular disruption carried in the CSF affect prenatal brain development. *Birth Defects Res* 2022;114:847–54. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2064>.
- [140] Lafarga M, Andres MA, Calle E, Berciano MT. Reactive gliosis of immature Bergmann glia and microglial cell activation in response to cell death of granule cell precursors induced by methylazoxymethanol treatment in developing rat cerebellum. *Anat Embryol (Berl)* 1998;198:111–22. <https://doi.org/10.1007/s004290050169>.
- [141] Noguchi KK, Walls KC, Wozniak DF, Olney JW, Roth KA, Farber NB. Acute neonatal glucocorticoid exposure produces selective and rapid cerebellar neural

- progenitor cell apoptotic death. *Cell Death Differ* 2008;15:1582–92. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.97>.
- [142] Heine VM, Rowitch DH. Hedgehog signaling has a protective effect in glucocorticoid-induced mouse neonatal brain injury through an 11betaHSD2-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2009;119:267–77. <https://doi.org/10.1172/JCI36376>.
- [143] Haines KM, Wang W, Pierson CR. Cerebellar hemorrhagic injury in premature infants occurs during a vulnerable developmental period and is associated with wider neuropathology. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1:69. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-69>.
- [144] Butler DF, Skibo J, Traudt CM, Millen KJ. Neonatal subarachnoid hemorrhage disrupts multiple aspects of cerebellar development. *Front Mol Neurosci* 2023;16. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1161086>.
- [145] Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse : transferts en urgence entre les établissements de santé. *Haute Aut Santé* n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1339442/fr/femmes-enceintes-ayant-une-complication-au-cours-de-leur-grossesse-transferts-en-urgence-entre-les-etablissements-de-sante (accessed May 12, 2024).
- [146] Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, et al. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;119:265–72. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1354>.
- [147] Tam EWY, Chau V, Ferriero DM, Barkovich AJ, Poskitt KJ, Studholme C, et al. Preterm cerebellar growth impairment after postnatal exposure to glucocorticoids. *Sci Transl Med* 2011;3:105ra105. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002884>.
- [148] Luo J. Mechanisms of Ethanol-induced Death of Cerebellar Granule Cells. *Cerebellum Lond Engl* 2012;11:145–54. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0219-0>.
- [149] Mitoma H, Manto M, Shaikh AG. Mechanisms of Ethanol-Induced Cerebellar Ataxia: Underpinnings of Neuronal Death in the Cerebellum. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8678. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168678>.
- [150] Valenzuela CF, Jotty K. Mini-Review: Effects of Ethanol on GABAA Receptor-Mediated Neurotransmission in the Cerebellar Cortex--Recent Advances. *Cerebellum Lond Engl* 2015;14:438–46. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0639-3>.
- [151] González-González MA, Ostos-Valverde A, Becerra-Hernández A, Sánchez-Castillo H, Martínez-Torres A. The effect of carmustine on Bergmann cells of the cerebellum. *Neurosci Lett* 2015;595:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.068>.
- [152] Inverardi F, Chikhladze M, Donzelli A, Moroni RF, Regondi MC, Pennacchio P, et al. Cytoarchitectural, behavioural and neurophysiological dysfunctions in the BCNU-treated rat model of cortical dysplasia. *Eur J Neurosci* 2013;37:150–62. <https://doi.org/10.1111/ejn.12032>.

- [153] Moroni RF, Zucca I, Inverardi F, Mastropietro A, Regondi MC, Spreafico R, et al. In vivo detection of cortical abnormalities in BCNU-treated rats, model of cortical dysplasia, using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Neuroscience* 2011;192:564–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.009>.
- [154] Soriano E, Alvarado-Mallart RM, Dumesnil N, Del Río JA, Sotelo C. Cajal-Retzius Cells Regulate the Radial Glia Phenotype in the Adult and Developing Cerebellum and Alter Granule Cell Migration. *Neuron* 1997;18:563–77. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80298-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80298-6).
- [155] Soto-Ares G, Devisme L, Jorriot S, Deries B, Pruvo JP, Ruchoux MM. Neuropathologic and MR imaging correlation in a neonatal case of cerebellar cortical dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1101–4.
- [156] Larsell O. The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. *J Comp Neurol* 1952;97:281–356. <https://doi.org/10.1002/cne.900970204>.
- [157] Itō M. The cerebellum and neural control. New York: Raven Press; 1984.
- [158] Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 1986;100:443–54. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.4.443>.
- [159] Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458–61. <https://doi.org/10.1126/science.7939688>.
- [160] Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cerebro-cerebellar learning loops in apes and humans. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:425–36. <https://doi.org/10.1007/BF02334599>.
- [161] Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 1991;44:113–28. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80016-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80016-6).
- [162] Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum Lond Engl* 2012;11:352–65. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>.
- [163] Van Essen DC, Donahue CJ, Glasser MF. Development and Evolution of Cerebral and Cerebellar Cortex. *Brain Behav Evol* 2018;91:158–69. <https://doi.org/10.1159/000489943>.
- [164] Mazurak M, Kusa J. Jan Evangelista Purkinje: A Passion for Discovery. *Tex Heart Inst J* 2018;45:23–6. <https://doi.org/10.14503/THIJ-17-6351>.
- [165] Mulherkar S, Uddin MD, Couvillon AD, Sillitoe RV, Toliaas KF. The small GTPases RhoA and Rac1 regulate cerebellar development by controlling cell morphogenesis, migration and foliation. *Dev Biol* 2014;394:39–53. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2014.08.004>.
- [166] Bossy J. *Neuro-anatomie*. Paris Berlin Heidelberg: Springer; 1990.
- [167] Marques JP, Van Der Zwaag W, Granziera C, Krueger G, Gruetter R. Cerebellar Cortical Layers: In Vivo Visualization with Structural High-Field-Strength MR Imaging. *Radiology* 2010;254:942–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.09091136>.

- [168] Watson C, Paxinos G,uelles L, editors. The mouse nervous system. 1st ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press; 2012.
- [169] Shepherd GM, editor. The synaptic organization of the brain. 5. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2004.
- [170] Consalez GG, Goldowitz D, Casoni F, Hawkes R. Origins, Development, and Compartmentation of the Granule Cells of the Cerebellum. *Front Neural Circuits* 2021;14. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.611841>.
- [171] Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci* 1998;21:370–5. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01318-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01318-6).
- [172] Kamina P. Kamina Anatomie Tome 5 : Neuroanatomie de Pierre Kamina. vol. 5. MALOINE. 2013.
- [173] Netter FH, Kamina P, Richer J-P. Atlas Netter d'anatomie humaine. 8e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2023.
- [174] Université de Lausanne. Module 22.1 - Embryologie du système nerveux - Généralités. Embryol Hum n.d. <https://embryology.ch/fr/organogenese/systeme-nerveux/definitions-generalites/generalites.html?p=1#generalites> (accessed October 10, 2023).
- [175] Bhattacharya K, Pendharkar H, Gupta AK. Imaging of dentate nucleus pathologies; a pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28:152–60. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_290_17.
- [176] Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1389–96.
- [177] Morin X, Jaouen F, Durbec P. Control of planar divisions by the G-protein regulator LGN maintains progenitors in the chick neuroepithelium. *Nat Neurosci* 2007;10:1440–8. <https://doi.org/10.1038/nn1984>.
- [178] Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006;441:1068–74. <https://doi.org/10.1038/nature04956>.
- [179] Piao X, Hill RS, Bodell A, Chang BS, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, et al. G Protein-Coupled Receptor-Dependent Development of Human Frontal Cortex. *Science* 2004;303:2033–6. <https://doi.org/10.1126/science.1092780>.
- [180] Parrini E, Ferrari AR, Dorn T, Walsh CA, Guerrini R. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. *Epilepsia* 2009;50:1344–53. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01787.x>.
- [181] Piao X, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, Grant PE, Pugh EW, Doheny K, et al. An autosomal recessive form of bilateral frontoparietal polymicrogyria maps to chromosome 16q12.2-21. *Am J Hum Genet* 2002;70:1028–33. <https://doi.org/10.1086/339552>.
- [182] Chang BS, Piao X, Bodell A, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, Dobyns WB, et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria: clinical and radiological features in 10 families with linkage to chromosome 16. *Ann Neurol* 2003;53:596–606. <https://doi.org/10.1002/ana.10520>.

- [183] Piao X, Chang BS, Bodell A, Woods K, BenZeev B, Topcu M, et al. Genotype–phenotype analysis of human frontoparietal polymicrogyria syndromes. *Ann Neurol* 2005;58:680–7. <https://doi.org/10.1002/ana.20616>.
- [184] Bahi-Buisson N, Poirier K, Boddaert N, Fallet-Bianco C, Specchio N, Bertini E, et al. GPR56-related bilateral frontoparietal polymicrogyria: further evidence for an overlap with the cobblestone complex. *Brain* 2010;133:3194–209. <https://doi.org/10.1093/brain/awq259>.
- [185] Heo WY, Jang SY, Park TK, Ki C-S, Kim J-W, Kim D-K, et al. Identification of two novel COL3A1 variants in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2023;11:e2240. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2240>.
- [186] Jørgensen A, Fagerheim T, Rand-Hendriksen S, Lunde PI, Vorren TO, Pepin MG, et al. Vascular Ehlers–Danlos Syndrome in siblings with biallelic COL3A1 sequence variants and marked clinical variability in the extended family. *Eur J Hum Genet* 2015;23:796–802. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.181>.
- [187] Plancke A, Holder-Espinasse M, Rigau V, Manouvrier S, Claustres M, Van Kien PK. Homozygosity for a null allele of COL3A1 results in recessive Ehlers–Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1411–6. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.76>.
- [188] Vandervore L, Stouffs K, Tanyalçin I, Vanderhasselt T, Roelens F, Holder-Espinasse M, et al. Bi-allelic variants in COL3A1 encoding the ligand to GPR56 are associated with cobblestone-like cortical malformation, white matter changes and cerebellar cysts. *J Med Genet* 2017;54:432–40. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104421>.
- [189] Horn D, Siebert E, Seidel U, Rost I, Mayer K, Abou Jamra R, et al. Biallelic COL3A1 mutations result in a clinical spectrum of specific structural brain anomalies and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet A* 2017;173:2534–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38345>.
- [190] Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000;26:93–6. <https://doi.org/10.1038/79246>.
- [191] Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain* 2009;132:3199–230. <https://doi.org/10.1093/brain/awp247>.
- [192] Patel S, Barkovich AJ. Analysis and Classification of Cerebellar Malformations. *Am J Neuroradiol AJNR* 2002;23:1074–87.
- [193] Jissendi-Tchofo P, Kara S, Barkovich AJ. Midbrain–hindbrain involvement in lissencephalies. *Neurology* 2009;72:410. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333256.74903.94>.
- [194] Gao X, Lowry PR, Zhou X, Depry C, Wei Z, Wong GW, et al. PI3K/Akt signaling requires spatial compartmentalization in plasma membrane microdomains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14509–14. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019386108>.

- [195] Venot Q, Canaud G. Syndromes hypertrophiques secondaires aux mutations de PIK3CA. *Néphrologie Thérapeutique* 2017;13:S155–6. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.02.004>.
- [196] Groesser L, Herschberger E, Landthaler M, Hafner C. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis. *Br J Dermatol* 2012;166:784–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10788.x>.
- [197] Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13450–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705218104>.
- [198] RESERVES IU-TD. Orphanet: Recherche de maladies n.d. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=284&maladie=Dystrophie-musculaire-congenitale-liee-a-la-sous-unite-alpha-2-de-la-laminine&search=Disease_Search_Simple (accessed November 15, 2023).
- [199] Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O’Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015;52:514–22. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103087>.
- [200] D’Arco F, Ugga L, Caranci F, Riccio MP, Figliuolo C, Mankad K, et al. Isolated macrocerebellum: description of six cases and literature review. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6:496–503. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.06.10>.

Annexe 1

Anatomie du cervelet

Le cervelet désigne une partie de l'encéphale située sous la tente du cervelet, en arrière du tronc cérébral.

Le cervelet est principalement constitué d'un corps, attaché à la face postérieure du tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux.

Le corps du cervelet est constitué du vermis à sa partie médiane et de deux hémisphères cérébelleux.

Le **vermis** est la portion renflée médiane du cervelet, elle est à la fusion des hémisphères et en est séparé par les sillons paramédians.

Les **hémisphères cérébelleux** sont divisés en deux par une profonde fissure transverse, appelée fissure primaire. Elle sépare le lobe antérieur et le lobe postérieur.



Figure 39 –Schéma anatomique d'un cervelet humain, en vue supérieure (image de gauche) et en vue inférieure (image de droite). Bourguery et Jacob, tome 3, Neuro-anatomie

On distingue également le **lobe flocculo-nodulaire** : structure présentant une partie médiane (le **nodule** : appartenant au vermis) et une partie paire (le **flocculus** : en avant des hémisphères). Le lobe flocculo-nodulaire est séparé du reste du corps du cervelet par la fissure postéro-latérale, voir Figure 40.

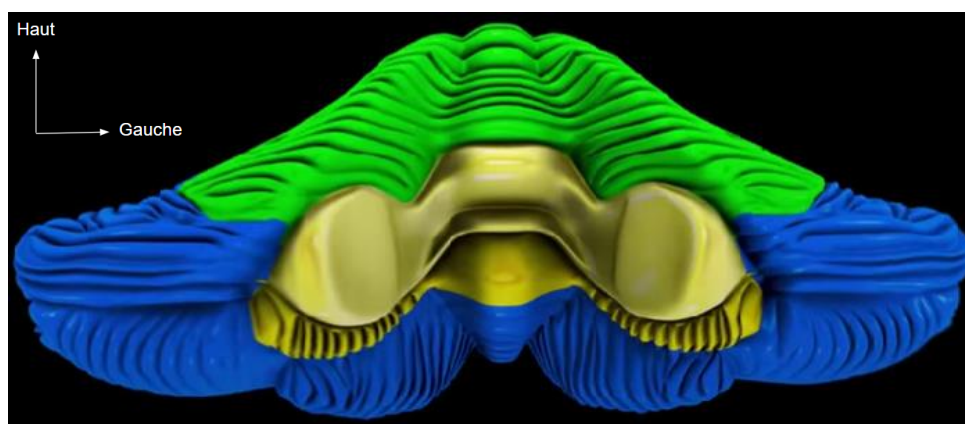
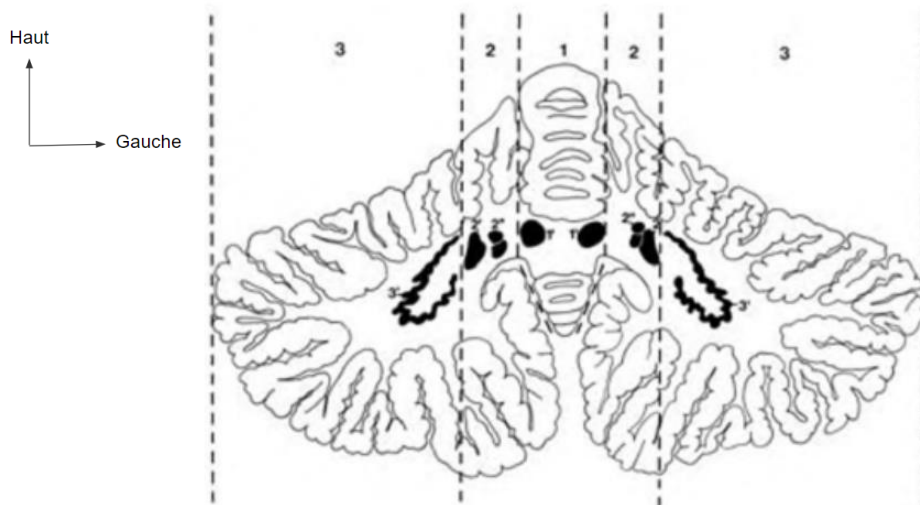


Figure 40 –Photographie et schéma anatomique d'un cervelet humain en vue antérieure (les pédoncules cérébelleux sont coupés (en jaune or). En vert : lobe antérieur ; en bleu : lobe postérieur ; en jaune : nodule (médian) et flocculus (paramédian) Image provenant de l'atlas 3D du Dr Ben Brahim / Neuromatiq.

Il existe 3 **péduncules cérébelleux**, pairs : supérieur, inférieur, et moyen (le plus volumineux).

Appartenant au système nerveux central, le cervelet présente une substance grise en périphérie (cortex cérébelleux) et une substance blanche en profondeur, comportant les fibres afférentes et efférentes.

Il existe également des noyaux gris profonds au sein de la substance blanche, en position paramédiane et en arrière du 4^{ème} ventricule. Ces noyaux sont pairs, on retrouve : (1) le noyau fastigial ; (2) les noyaux interposés (globuleux et emboliforme) et (3) le noyau dentelé (ou denté). Ils sont représentés sur la Figure 41.



*Figure 41 – Schéma anatomique d'une coupe frontale d'un cervelet en vue antérieure.
1 : vermis ; 1' : noyau fastigial ; 2 : para-vermis (hémisphère) ; 2' : noyau emboliforme ; 2'' : noyau globuleux ; 3 : partie latérale du cervelet (hémisphère) ; 3' : noyau dentelé
Image provenant de l'atlas du cervelet et du tronc cérébral, Duvernoy, 2008.*

Contrairement au cerveau, on ne parle pas dans le cervelet de gyrus ou de sillon. Seule exception, on parle parfois de sillon paramédian pour désigner la dépression séparant hémisphère et vermis.

Le cervelet est divisé en lobules, séparés par des fissures.

La division suivante a été proposée par Larsell en 1952 [156]. Elle a été reprise par Ito en 1984 [157]. Elle propose 10 lobules vermiens et 10 lobules hémisphériques de chaque côté. On les note en chiffres romains.

Les lobules sont séparés par des fissures : la plus prononcée est la fissure primaire, séparant le lobe antérieur (lobules I à V) du lobe postérieur (lobules VI à IX).

Le lobule X correspond au nodule au sein du vermis ; il correspond au flocculus en avant des hémisphères cérébelleux. Ensemble, ils forment le lobe flocculo-nodulaire.

Les différents lobules sont répertoriés dans le Tableau 10 et la Figure 42.

Tableau 10 - Division du vermis et des hémisphères en lobules [11–15].
Entre parenthèse et en chiffre romain : numéro du lobule, selon Larsell (1952) [11].
En lettres : le nom du lobule, selon Ito (1984) [15,16].
En gris : nom de la fissure. En rose : structure appartenant à l'archéo-cervelet.
En orange : structure appartenant au paléo-cervelet. En vert : structure appartenant au néo-cervelet.

VERMIS	HEMISPHERE / LOBULES
LINGULA (I)	VINCULUM LINGULAE
PRE-CENTRALE	
LOBULE CENTRAL (II-III)	AILE DU LOBULE CENTRAL
POST-CENTRALE (PRE-CULMINALE)	
CULMEN (IV-V)	QUADRANGULAIRE
PRIMAIRE (ANTERIEURE)	
DECLIVE (VI)	SIMPLEX
SUPERIEURE	
FOLIUM (VIIa)	SEMI-LUNAIRE SUPERIEUR
HORIZONTALE	
TUBER (VIIb)	SEMI-LUNAIRE INFERIEUR
INFERIEURE	
PYRAMIDE (VIII)	BIVENTER
POST-PYRAMIDALE (SECONDAIRE)	
UVULE (IX)	TONSILLE
POSTEROLATERALE (POST-NODULAIRE)	
NODULE (X) /FLOCCULUS	

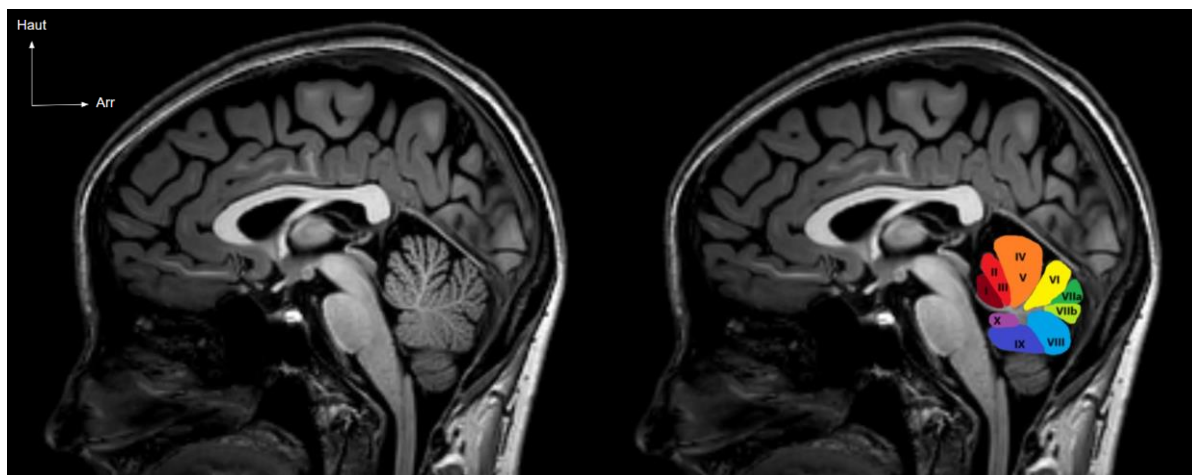


Figure 42 – Segmentation du vermis du cervelet en 10 lobules, notés de I à X en chiffres romains chez un sujet sain de 35 ans – IRM en séquence 3D T1 EG ; Arr : arrière.

Cependant, cette division en lobule répond à une description essentiellement anatomique. La fonction du cervelet n'est pas strictement corrélée à la morphologie. En effet, les fonctions du cervelet sont diverses et corrélées avec l'évolution des êtres vivants / l'étude phylogénique.

On divise le cervelet en 3 gammes de fonctions principales : archéo-cervelet, paléo-cervelet, néo-cervelet :

- **Archéo-cervelet** (ou ***vestibulocerebellum***) : correspondant principalement au lobe flocculo-nodulaire chez l'humain. Il est en communication avec les noyaux vestibulaires et permet la gestion de **l'équilibre**. Il est en commun avec les poissons et les animaux terrestres. Les fibres appartenant à ce cervelet sont en connexion avec le **noyau fastigial**.
- **Paléo-cervelet** (ou ***spinocerebellum***) : il est mal systématisé à l'anatomie externe du cervelet (plutôt en médian, paramédian et ventral). Il est en communication avec les tractus spinocérébelleux (ventral et dorsal), cunéo-cérébelleux et avec la substance réticulée. Il permet la gestion du **tonus**. Il est commun aux animaux terrestres. Les fibres appartenant à ce cervelet sont en connexion avec les **noyaux interposés** (globuleux et emboliforme).
- **Néo-cervelet** (ou ***cerebrocerebellum***) : il est mal systématisé à l'anatomie externe du cervelet (plutôt en latéral et dorsal). Il est en communication avec le cortex cérébral et les noyaux du pont : ils forment le circuit cortico-ponto-cérébelleux. Il permet le **mouvement balistique** (mouvement complexe, précis et contrôlé). Depuis le milieu des années 1980, des études montrent le rôle essentiel du néo-cervelet dans **l'apprentissage**, la gestion des **émotions** et la **cognition** [158–161]. Il est commun aux mammifères. Les fibres appartenant à ce cervelet sont en connexion avec le **noyau dentelé** (ou denté).

Bien que la fonction motrice soit mal systématisée à l'anatomie externe du cervelet, les études en imagerie fonctionnelle montrent que les portions médiane et paramédianes sont utilisées pour les activités sensorimotrices, tandis que les portions latérale et postérieures sont utilisées pour les activités cognitives [162].

Histologie du cortex cérébelleux

Le cervelet représente 10% du volume du cerveau. Cependant, les neurones du cervelet représentent entre 60 et 80% de l'ensemble des neurones de l'encéphale. La cellule granulaire est le neurone le plus représenté dans le cervelet [17,163].

Cortex du cervelet

Le cortex cérébelleux est constitué de 3 couches. De la plus superficielle à la plus profonde, on retrouve : (1) une couche moléculaire, (2) une couche des cellules de Purkinje et (3) une couche granulaire, voir Figure 43.

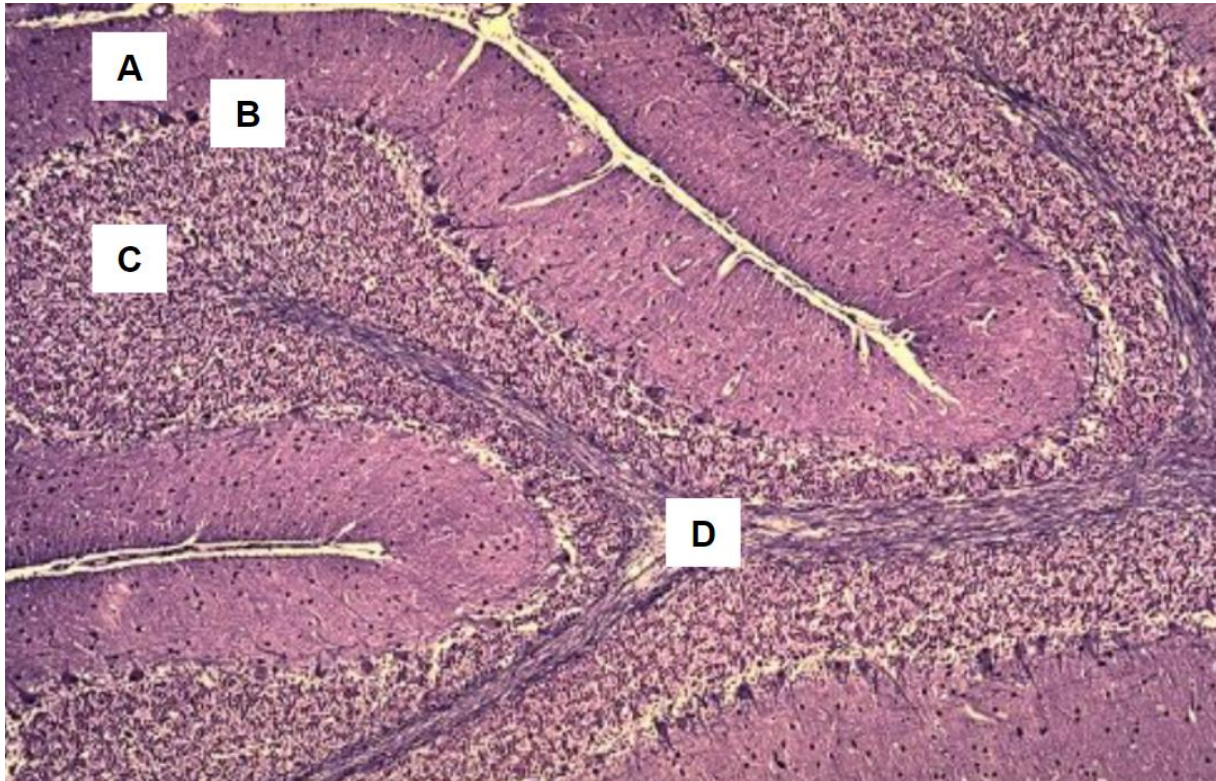


Figure 43 - Coupe histologique du cortex cérébelleux au microscope optique, coloration à l'hématoxyline-éosine (diapositive du Pr Maurage, CHU de Lille) - A : couche moléculaire ; B : couche des cellules de Purkinje ; C : couche granulaire ; D : substance blanche



Figure 44 - Dessin d'une cellule de Purkinje d'un chat par Santiago Ramón y Cajal (1888). a : axone ; b : branche collatérale de l'axone ; c et d : dendrites

Les cellules granulaires sont les principaux neurones du cervelet : elles représentent 99% des neurones cérébelleux, voir Figure 45 [17].

Les cellules de Purkinje (CP) sont les premiers neurones à avoir été étudiés et décrits, par un anatomiste tchèque, Jan Purkinje, en 1837 [164]. Elles sont la plaque centrale du cortex cérébelleux : présentent un corps cellulaire (ou soma, ou péricaryon) situé dans la couche de Purkinje.

C'est une couche d'épithélium simple : une seule couche cellulaire : la **couche des cellules de Purkinje**. Elles comportent des dendrites afférentes dans la couche moléculaire, très ramifiées, au contact des axones de cellules granulaires. Elle forme un axone efférent dans la couche granulaire.

La cellule de Bergmann est un astrocyte spécifique du cervelet. Elle présente un péricaryon au sein de la couche de Purkinje. Elle possède une fibre / prolongement cytoplasmique radiaire qui s'attache à la pie-mère en périphérie de la couche granulaire externe [17,165]. La glie de Bergmann est nécessaire à la migration cellulaire.

La **couche moléculaire** est composée de dendrites des cellules de Purkinje, de fibres afférentes à ces dendrites (fibres parallèles, fibres grimpantes, axones des cellules granulaires) et d'interneurones inhibiteurs (cellules stellaires et cellules en corbeille [166]).

La **couche granulaire** est composée d'un très grand nombre de cellules granulaires, de fibres afférentes et efférentes, d'interneurones inhibiteurs (cellules de *Golgi* et de *Lugaro*) et de neurones excitateurs (UBS : *unipolar brush cell*).

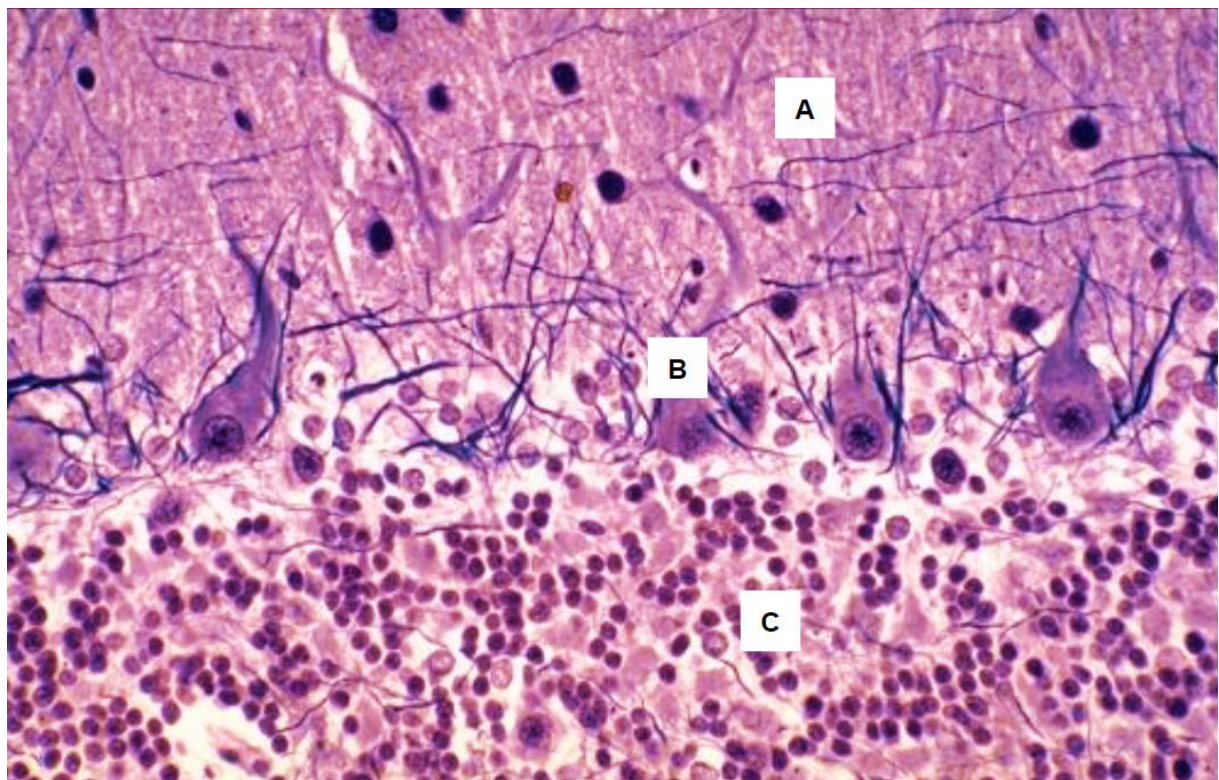


Figure 45 - Coupe histologique du cortex cérébelleux au microscope optique, coloration à l'hématoxyline-éosine (diapositive du Pr Maurage, CHU de Lille) - A : couche moléculaire ; B : cellule de Purkinje ; C : cellule granulaire

Les progrès de l'IRM en termes d'analyse du signal et de réduction du bruit permettent une étude tissulaire *in vivo* de plus en plus précise du cortex cérébelleux, notamment en technique 7T (tesla), 11.7T, voire 14T chez la souris [167].

Il existe deux fibres afférentes principales au cortex cérébelleux, voir Figure 46 :

(A) La fibre moussue (*mossy fiber*) :

- Elle a plusieurs origines : voie spino-cérébelleuse, voie ponto-cérébelleuse, voie vestibulo-cérébelleuse et voie réticulo-cérébelleuse [13].
- Elle chemine dans les pédoncules cérébelleux.
- Elle donne un relai dans un noyau cérébelleux profond
- Elle réalise une synapse avec les dendrites d'une cellule granulaire
- Cette synapse est appelée « glomérulaire » ou « en forme de mousse » car elle présente une terminaison en forme de grappe de raisin [168].
- La cellule granulaire, excitée, transmet l'information électrique par son axone, qui prend une orientation parallèle au cortex au sein de la couche moléculaire : **fibre parallèle**.
- La fibre parallèle forme une synapse avec les dendrites les plus superficielles des cellules de Purkinje.
- De nombreux inter-neurones inhibiteurs contrôlent l'activation de la cellule de Purkinje : cellule stellaire, cellule en corbeille, cellule de Golgi, cellule de Lugaro.
- Les UBC (unipolar brush cells) sont elles des neurones activateurs recevant les fibres moussues.

(B) La fibre grimpante (*climbing fiber*) :

- Elle provient **uniquement** du **noyau olivaire inférieur**.
- Elle chemine uniquement dans le **pédoncule cérébelleux inférieur**.
- Elle donne une collatérale dans un noyau cérébelleux profond correspondant
- Elle traverse la couche granulaire, la couche de Purkinje, et réalise une synapse avec les dendrites les plus profondes d'une cellule de Purkinje ou directement à la portion apicale du péricaryon.
- L'activation de la cellule de Purkinje par la fibre grimpante suit la loi du « tout ou rien » [13,169]. L'influx nerveux déclenche un potentiel d'action médié par le calcium au sein de la CP, réalisant une cascade de potentiels d'action médiés par le sodium.
- L'afférence par la fibre grimpante est donc faiblement contrôlée par les neurones inhibiteurs.

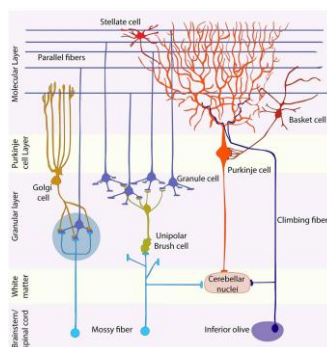


Figure 46 - Représentation schématique de l'architecture du cortex cérébelleux.
Image provenant de l'article de Giacomo Consalez et al., *Frontiers in Neural Circuits* (2021, CC) [170].

Un groupe de cellules de Purkinje (une bande, ou *stripe* en anglais) correspond spécifiquement à un sous-groupe du noyau olivaire inférieur et à un sous-groupe d'un noyau cérébelleux profond [13].

Les fibres moussues font également synapse avec une bande spécifique de cellules granulaires et définie par leur fonction [171].

L'axone de la cellule de Purkinje est la seule fibre efférente du cortex cérébelleux à destinée extrinsèque [13]. Il traverse la couche granulaire pour rejoindre la substance blanche. Il fera synapse au sein du noyau cérébelleux dont dépend sa bande.

Cette fibre efférente fait relai dans un noyau cérébelleux profond ou un noyau vestibulaire ipsilatéral. Depuis ce relai, les fibres efférentes se dirigeant vers le cerveau décussent (*traversent la ligne médiane*) et se projettent contralatéralement.

Les fibres efférentes à destinée de la moelle ne décussent pas : elles se projettent ipsilatéralement. Il existe néanmoins des exceptions [13].

Noyaux profonds du cervelet

Les noyaux profonds du cervelet sont une structure anatomique paire, formant des amas de substance grise en profondeur de la substance blanche.

Comme vu précédemment, on retrouve (1) noyau fastigial, (2) noyau globuleux, (3) noyau emboliforme, (4) noyau denté (ou dentelé), voir [172,173].

Ces amas de substance grise sont composés de deux types cellulaires : les grandes cellules du noyau et les petites cellules du noyau, qui présentent une origine embryologique différente (zone ventriculaire ou lèvre rhombique) [174].

L'étude des noyaux profonds du cervelet en imagerie nécessite des séquences à importante résolution spatiale et de contraste. Leur étude en IRM est notamment intéressante pour les pathologies métaboliques, toxiques ou de surcharge [175].

Annexe 2

Dystrophie musculaire congénitale

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des pathologies nerveuses et musculaires de transmission autosomique récessive.

Une sous-classe de DMC, les alpha-dystroglycanopathies sont responsables de malformations du système nerveux central, avec une hypoplasie du cervelet marquée, associée ou non à une dysplasie et des pseudo-kystes intra-cérébelleux [79,176].

On citera les 3 pathologies principales à l'origine de malformation infra-tentorielle : La DMC de Fukuyama (mutation du gène *FKTN*), la maladie muscle-œil-cerveau (mutation du gène *POMGnT1*) et le syndrome de Walker-Warbrug (mutation du gène *POMT1*). Ces gènes codent des protéines intervenant dans le métabolisme cellulaire, dans l'appareil de Golgi. [6,59].

Une dystrophie musculaire congénitale doit être évoquée chez un patient présentant une hypoplasie cérébelleuse hémisphérique bilatérale, associée ou non à une dysplasie et des kystes cérébelleux, dans un contexte clinique de trouble du tonus et de rétraction articulaires.

Syndrome de Chudley-McCullough (CMS)

Le Syndrome de Chudley-McCullough (CMS) est un syndrome autosomique récessif associant une surdité profonde et une agénésie partielle du corps calleux, avec retard modérée ou sans retard significatif neuro-développemental [124].

Il est secondaire à une mutation bi-allélique du gène *GPSM2*, codant une protéine intra-cellulaire nécessaire à la formation du fuseau mitotique [177]. Sa mutation est responsable d'une désorganisation de la division asymétrique, nécessaire à la différenciation cellulaire du cortex cérébelleux [178].

En imagerie, on retrouve une dysplasie corticale cérébelleuse hémisphérique à prédominance inférieure, le plus souvent bilatérale et symétrique [124,129].

Ce syndrome sera évoqué devant cette présentation en imagerie, associée à une surdité profonde et associée ou non à une agénésie du corps calleux.

Variant *GPR56*

Une anomalie bi-allélique du gène *GPR56* est responsable d'un retard neuro-développemental, de mouvement oculaires anormaux (strabisme, nystagmus), d'une épilepsie, d'un syndrome pyramidal et d'un syndrome cérébelleux [179,180].

Comme dans les anomalies de la sous-unité $\alpha 1$ de la laminine, une anomalie du récepteur trans-membranaire *GPR56* est responsable d'une désorganisation de voie de signalisation permettant l'organisation de la dendrite de la cellule de Purkinje (la Rho GTPase *Cdc42*) : voir Figure 10 , page 22.

En imagerie, les anomalies supra-tentorielles sont bien décrites depuis les années 2000, avec une polymicrogyrie frontopariétale bilatérale (BFPP), un aspect pavé du cortex cérébral (*cobblestone-like lissencephaly*) et des anomalies de myélinisation de la substance blanche [180–183].

En fosse postérieure, on retrouve le plus souvent une hypoplasie cérébelleuse, associée ou non à une dysplasie vermienne ou hémisphérique [184].

Variant COL3A1

Le gène COL3A1 code pour la sous-unité $\alpha 1$ du collagène III. Ce gène est surtout connu pour entraîner le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV, autosomique dominant [185].

Le collagène III est l'un des ligands du récepteur GPR56, voir Figure 10, page 22.

Dans la littérature, 7 cas sont décrits de patientes présentant une mutation bi-allélique COL3A1 et des anomalies IRM cérébrales comparables à la mutation GPR56.

Ces patients présentent une polymicrogyrie frontopariétale bilatérale (BFPP), ainsi que des pseudo-kystes cérébelleux isolés ou associées à une hypoplasie / dysplasie cérébelleuse [186–189].

Varian RELN

Une anomalie bi-allélique du gène de la rééline est responsable d'une hypoplasie cérébelleuse et d'une lissencéphalie [190–192].

La rééline est une molécule sécrétée par la cellule de Purkinje, responsable de la migration radiaire et centripète des cellules granulaires depuis la couche granulaire externe : voir Figure 10, page 22.

Deux études décrivent une dysplasie corticale cérébelleuse associée : une absence complète de fissure cérébelleuse ou une hypo-dysplasie vermienne et hémisphérique [192,193].

Syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA

Les syndromes hypertrophiques secondaires aux anomalies de *PIK3CA* sont nommés « *PROS* » en littérature anglophone, pour *PIK3CA-related overgrowth spectrum*.

La protéine PIK3CA appartient à une voie de signalisation intra-cellulaire régulant l'apoptose, le cycle cellulaire et la différenciation cellulaire [194].

Ce syndrome englobe un syndrome polymalformatif de spectre clinique varié aux systèmes nerveux central, musculo-squelettique et cutané. Au système nerveux central, on retrouve notamment les malformations suivantes [126,127,195–197] :

- MCAP : malformation capillaire et mégalencéphalie (*M-CM*)
- DMEG : mégalencéphalie et dysplasie corticale cérébrale
- HMEG : hémimégalencéphalie

Un élargissement du cervelet et du tronc cérébral est décrit.

Plusieurs cas sont décrits de dysplasie corticale cérébelleuse, associée à une hypertrophie hémisphérique cérébelleuse uni- ou bi-latérale, associée ou non à des anomalies supra-tentorielles [126].

Spectre du syndrome de Joubert

Le syndrome de Joubert est une affection génétique touchant le tronc cérébral et le cervelet, pouvant être responsable des symptômes suivants : hypotonie du nourrisson, troubles du rythme respiratoire, troubles de l'oculomotricité dont le nystagmus, ataxie et des troubles de l'apprentissage d'intensité variable. Certains syndromes du spectre de Joubert regroupent des anomalies viscérales, notamment rénales [198]. Typiquement, le syndrome de Joubert est une ciliopathie de transmission autosomique récessive. La ciliopathie est une affection responsable d'une anomalie des cils de la membrane cellulaire. Ces cils sont primordiaux pour la migration cellulaire au stade embryonnaire. Le syndrome de Joubert typique en imagerie retrouve :

- Une horizontalisation des pédoncules cérébelleux supérieurs
- Un défaut de décussation [Wernecking] des fibres des pédoncules cérébelleux supérieurs dans le tegmentum du mésencéphale caudal, responsable d'une dépression de sa face postérieure
- Ces deux anomalies assemblées sont responsables du « signe de la molaire »

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du syndrome de Joubert, 46 gènes ont été mis en cause pour cette pathologie. Les 5 gènes les plus fréquents aux Etats-Unis sont : *CPLANE1* (ou *C5ORF42*), *CC2D2A*, *CEP290*, *AHI1* et *TMEM67* [199].

La quasi-totalité des syndromes de Joubert présentent une dysplasie cérébelleuse, avec une atteinte vermienne supérieure constante.

Autres variants génétiques

Les mutations et syndromes suivants présentent une analyse de la dysplasie corticale cérébelleuse moins fournie dans la littérature.

Un *case report* publié par Tan et Mankad en 2018 [70] présentent une DCC hémisphérique bilatérale avec formations pseudo-kystiques intra-cérébelleuses chez un patient pris en charge pour un **syndrome d'Adams-Oliver**. Aucune autre étude n'a montré cette association à notre connaissance. Le syndrome d'Adams-Oliver est secondaire à une mutation de *ARHGAP31* (type 1) ou *DOCK6* (type 2). Ces deux gènes codent des protéines jouant un rôle dans la régulation de Rac1 et Cdc42, voir Figure 10, page 22.

Le **syndrome de Lhermitte-Duclos** est considéré par certains comme une DCC [192]. L'analyse histologique montre un gangliocytome cérébelleux dysplasique. Cependant, la foliation est relativement respectée et cette entité est en rapport avec une pseudo-tumeur pouvant s'apparenter avec un hamartome [79].

Le **syndrome d'Aicardi** est décrit par Hopkins comme responsable d'une dysplasie corticale vermienne et hémisphérique cérébelleuse [71]. Le syndrome d'Aicardi est un trouble neurodéveloppemental lié à l'X chez la jeune fille, responsable d'une agénésie du corps calleux, de polymicrogyrie, d'hétérotopie corticales, de papillomes et kystes des plexus choroïdes [79].

Certains syndromes sont responsables d'un macro-cervelet, notamment : syndrome de Lhermitte-Duclos, syndrome de Sotos, syndrome de Costello, maladie d'Alexander, syndrome de Williams, fucosidose [200].

AUTEUR : Nom : DE SOUSA

Prénom : Edouard

Date de Soutenance : 10/06/2024

Titre de la Thèse : Dysplasie corticale cérébelleuse : origine génétique et secondaire.

Thèse - Médecine - Lille 2024 - DES : Radiologie et imagerie médicale

Mots-clés : dysplasie corticale cérébelleuse – génétique – secondaire – *disruption* – dragonfly – EBF3 – LAMA1

Contexte : Les dyplasies corticales cérébelleuses (DCC) désignent des anomalies de la foliation en lien avec un trouble de migration neuronale. Son origine génétique est déjà reconnue. Leur origine secondaire est peu analysée et débattue dans la littérature.

Matériel et Méthodes : A partir d'une cohorte de 917 patients pris en charge pour un trouble cérébelleux et/ou neurodéveloppemental, nous avons étudié la morphologie des DCC retrouvées, à la recherche de DCC isolées (sans anomalie supra- ou infra-tentorielle associée). L'objectif de l'étude est l'analyse morphologique des DCC secondaires et DCC primaires, afin de trouver des arguments pour les différencier.

Résultats : Notre travail a étudié 61 DCC isolées dont 17 DCC secondaires. Il a permis d'étudier la morphologie des DCC associées à des mécanismes clastiques focaux (hémorragie, gliose) ou diffus (aspect dragonfly et hypoplasie du tronc cérébral). Nous avons étudié l'aspect IRM de patients présentant des variants génétiques *EBF3* et *LAMA1*, déjà décrits dans la littérature. Nous avons trouvé 8 variants génétiques associés à des DCC, non précédemment décrits : *AUTS2*, *DYNC1H1*, *GEMIN5*, *CREBBP*, *DLL1*, *SETD5*, *CACNA1A*, *OPHN1*.

Conclusion : Cette étude décrit le phénotype IRM des DCC de cause secondaire et des DCC de cause génétique connue. Elle suspecte de nouveaux variants génétiques à l'origine de DCC isolée. Elle étudie les mécanismes physiopathologiques, propose des arguments pour différencier ces phénotypes et un protocole IRM adapté.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur PRUVO Jean-Pierre

Assesseurs : Madame le Professeur PETIT Florence
Madame le Docteur GOZE-MARTINEAU Odile
Monsieur le Docteur HANAFI Riyad

Directeur : Monsieur le Docteur SOTO ARES Gustavo