

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 136

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Pédiatrie

PAR

REBERT Mathieu (André Camille Joseph Emile)

Né le 22 avril 1992 à COLMAR

Interne des hôpitaux en pédiatrie

Titre de la Thèse

Phénotype développemental et comportemental d'une cohorte de patients avec variation pathogène du gène SLC6A1

Président de thèse : Vincent LAUGEL, Professeur en pédiatrie

Directrice de thèse : Anne De SAINT MARTIN, Praticienne hospitalière en pédiatrie

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 136

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Pédiatrie

PAR

REBERT Mathieu (André Camille Joseph Emile)

Né le 22 avril 1992 à COLMAR

Interne des hôpitaux en pédiatrie

Titre de la Thèse

Phénotype développemental et comportemental d'une cohorte de patients avec variation pathogène du gène SLC6A1

Président de thèse : Vincent LAUGEL, Professeur en pédiatrie

Directrice de thèse : Anne De SAINT MARTIN, Praticienne hospitalière en pédiatrie

RESUME : Introduction : SLC6A1 est un gène codant un canal intervenant dans la transmission GABAergique dont l'implication dans les troubles du neurodéveloppement et dans l'épilepsie a été mise en évidence depuis 2015. Le spectre des phénotypes neuro-comportementaux induits par ses variants pathogènes semble large – avec une implication, outre le déficit intellectuel dans les troubles anxieux, dans l'autisme, mais également dans certains tableaux psychiatriques - et leur évolution au cours du temps est encore mal connue. Cette étude est destinée à décrire plus finement les trajectoires cliniques, développementales et comportementales des patients -notamment pédiatriques – porteurs d'une variation pathogène du gène SLC6A1.

Matériel et Méthodes : Nous avons recueilli des données sur le neurodéveloppement à l'aide de questionnaires médicaux envoyés dans les différents services de neuropédiatrie français susceptibles de suivre des patients porteurs de cette variation pathogène, et nous avons mené des entretiens avec des familles de patients recrutées via leur médecin référent, par le biais d'association ou par le biais de réseaux internet. Ces entretiens étaient guidés par l'histoire clinique des différents patients ainsi que par la passation de plusieurs échelles normées visant à mieux cerner le phénotype développemental et comportemental des sujets évalués (Vineland ; Conners ; ADI-R ; Aberrant Behavior Checklist ; Profil Sensoriel Abrégé, Social Communication Questionnaire). Des données issues de la plateforme numérique GENIDA ont également été utilisées et analysées.

Résultats : Des données sur l'histoire clinique et neurodéveloppementale ont été récupérées pour 13 patients pédiatriques ainsi qu'un patient adulte. Elles laissent apercevoir des profils hétérogènes au sein desquels les troubles du langage expressifs et un déficit intellectuel modéré sont constants. Les premiers signes d'inquiétude ainsi que les caractéristiques invalidantes au quotidien ont également été prises en compte.

Les profils quoique variés montrent un début des symptômes relativement stéréotypé avec des crises atoniques survenant dans un contexte de retard de langage préexistant avec des anomalies intercritiques abondantes sur l'EEG. Les principales plaintes des familles se focalisent davantage sur le déficit intellectuel et les difficultés comportementales à type de troubles de l'attention, que sur l'épilepsie.

Conclusion : Cette étude suggère des profils demeurants hétérogènes mais avec une entrée dans la maladie relativement similaire. La connaissance, plus fine, des difficultés rencontrées pourrait, à l'avenir, servir à mieux guider les prises en charge proposées aux patients nouvellement diagnostiqués. Les troubles des apprentissages et du langage ainsi que les difficultés comportementales demeurent les plaintes les plus fréquemment retrouvées.

Rubrique de classement : neuropédiatrie – génétique – épilepsie - neurodéveloppement

Président : Pr Vincent LAUGEL

Assesseurs : Pr Jean-Louis MANDEL ; Pr Anne DANION-GRILLIAT ; Dr Romain COUTELLE

Directrice : Dr Anne De SAINT MARTIN

Adresse de l'Auteur : REBERT Mathieu – Interne DES PEDIATRIE

CHU de HAUTEPIERRE – 1 avenue MOLIERE 67200 STRASBOURG

IUR CLEMENCEAU – 45 Boulevard CLEMENCEAU 67085 STRASBOURG



FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)
- Doyens honoraires : (1976-1983)
(1984-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- Charge de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

- M. DENÉKEN Michel
- M. SIBILLA Jean
- M. GOICHOT Bernard
- M. DÖRNER Marc
- M. MANTZ Jean-Made
- M. VINCENDON Guy
- M. GERLINGER Pierre
- M. LODES Bertrand
- M. VICENTE Sibert
- M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séliman Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Disciplines du Conseil National des Universités
ADAM Philippe PO001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HF	50.02 Orthopédie et traumatologie
AKLADIOS Chert PH101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / HF	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel PO002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEM Mathieu PO003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplaine	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent PO106	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED • Service de Rhumatologie / Hôpital de Hauteplaine	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe PO004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HF	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séliman PO005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil • Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BELDAUF Jean-Jacques PO006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteplaine	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas PO007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M002 / PO105	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HF	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Remy PO008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hauteplaine	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECHEUR François PO009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hauteplaine	54.02 Chirurgie infantile
BERNA樊尼兹 PO100	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles PO013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume PH108	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéopédiculaire-Pédiatrie / Hôpital Hauteplaine	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal PO014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP • Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hauteplaine	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric PH112	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie • Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric PH107	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstruction et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAING Laurent M009 / PO215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hauteplaine	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François PH017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HF	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan PH016	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Contaminologie / IMD • Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	53.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice PH020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cecile PO022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HF	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Groupe	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Odont ; chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-GILMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Dentaire / SMO - Service de Neurologie-Transplantation / NHD	52.03	Neurologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nadil P0026	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHD	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0113 / P0172	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie E / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHD	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAYVERT Philippe P0044	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0183	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHD	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRÉPIER Bernard P0045	NRP6 CS	* Pôle d'Urologie, Néphrologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GALK Frédéric P0048	RP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - ANS / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0068	RP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale - option gynécologie-obstétrique
DIERUNDOCH Pierre P0051	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
ERLINGER Mathieu P0168	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0058	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Elyse P0179	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - DO2 Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFFREMER Gamra P0066	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / FTM HUS et Faculté	45.01	Sacrétole-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie Biologique
FAITÔT François P0218	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Mathieu P0069	NRP6 NCS	* Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option ; Hématologie
GALLIX Benoît P0014	NCS	* IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et Imagerie médicale
GANDY Ashlin P0062	RP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventive / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Dentaire / SMO - Service d'Odontologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Dentaire
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHD	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0060	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHD	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GROUDEL Philippe P0065	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0068	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Groupe-section du Conseil National des Universités
HANVEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	43.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M014 / P0208	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antitétan - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Robert P0074	NRP0 CS	* Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRECH Edouard P0075	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessia P0194	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HORBETI Marie-Eve P0100	RP0 CS	* Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUB et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDONNER Nathalie P0079	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robersau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robersau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Med. E / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0105	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne- Sophie P0087	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NYC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphanie M0038 / P0174	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo- faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepleine	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Annie M0102 / P0217	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marc P0100	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepleine	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LSGG / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepleine	52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSCHER Dan P0093	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo- faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEUX Philippe P0094	RP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - DOO Main / Hôpital de Hautepleine	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Ghislain P0203	NRP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Oncologie médicaux / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MABCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-catégorie du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent #0182	NRP6 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe #0183	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel #0184	RP6 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas #0185	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	48.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZANI Farhat #0186	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre anti-infection - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONAGBIER Laurent #0187	NRP6 CS	* Pôle de Pharmacologie-pharmacologie - Labo. de Neurologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7255 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier #0188	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno #0189	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Néphrologie / SAMU - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier #0191	RP6 NCS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHO	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izale Jacques #0192	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges #0194	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric #0197 / #0218	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael #0211	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHO	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick #0195	RP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne #0204	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PALLARD Catherine #0199	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
FELACCIA Thierry #0205	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.03 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
Mme PERRETTA Devana #0217	NRP6 NCS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESBAUX Patrick #0198	NRP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry #0199	CCG	* ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier #0208	NRP6 NCS	* ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien #0181	NRP6 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain #0223	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François #0182	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien #0225	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHO * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie #0226	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RIDCI Roméo #0227	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Bioclimat et biologie moléculaire
ROHR Serge #0228	NRP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie #0196	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard #0229	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine #0240	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHO	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANE Nicolas P0112	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Gsténique - Service de Gynécologie-Gsténique/HP	54.03 Gynécologie-Gsténique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Gsténique
SAUER Amaul P0183	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	48.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option Biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antidote - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hauteleire	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0145	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychotérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	45.04 Psychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0146	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBLIA Jean P0148	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hauteleire	50.01 Rhumatologie
STEIS Jean-Paul P0149	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hauteleire	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THURIEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteleire	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0155	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	48.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option Biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
WILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.06 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertou	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0001	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hauteleire	49.01 Neurologie

RC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hauteleire - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CSpl : Chef de service par intérim CSOp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

PS : Pôle

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En sumambre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumambre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumambre universitaire jusqu'au 31.08.2017

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Dir : Directeur

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CG*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRF2 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERDETZER François	CS	* Pôle Hépatogastro Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		* Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
ERLWART Eric	CS	* Pôle Télé-Cou Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MD138 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers de l'Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADIN Arnaud M0001		* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0001		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-Normandie * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0120		* Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		* Pôle de Pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0001		* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUGIBES Olivier M0001		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0128		* Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventioanelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0114		* Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	45.02 Neurochirurgie
CERAILINE Jocelyn M0013		* Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		* Pôle d'Imagerie * UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0018		* Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassib M0017		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0138		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	55.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DENKELACKER Vera M0121		* Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-Normandie	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Inna M0034		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON AURÉLY M0034		* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et - Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILIBETTI Denis M0025	CS	* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jean M0027		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie // Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0001		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0124		* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / GMD - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARDAN-RASTEL Laura M0119		* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0003		* Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0008		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0008		* Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Veronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0138		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	48.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0048		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Gédéon M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0046		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMETTE Benoît M0116		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0003		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline Ep. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schillingheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0071		• Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du Travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENOREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0133		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0017		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0065		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf.A2) M0000		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0108		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	48.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDCKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénom	CL*	Services hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre		45.01 Bactériologie-Virologie : hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme BORDET Christèle M0068	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre		30.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0076	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0026	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre		54.02 Chirurgie Infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / OMCO Schiltigheim		54.09 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre		47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurore M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie : Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0078	• Pôle de Biologie - Labs. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michele M0079	• Charge de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ex: MARCANTONI M0118	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	PRIM	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
--------------------	------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		IGUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0081	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr ASS. GRIED Jean-Luc	M0006	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0006	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2015)
Pr HILD Philippe	M0006	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2015)
Dr ROUGERIE Fabien	M0007	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	ES.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BRETWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GROS-BERTHOU Anne	M0108	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2018)
Dr SANGELSKÉ Anne-Élisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESGLER Pia	M0105	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.07)
Mme GANDAS Peggy	M0008	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0007	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0105	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0008	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICAHG
Mme Dr GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Roberteau
Mme Dr LALLEMAN Lucile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEPESVIRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltgheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Roberteau
Dr NIGAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dr PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr RONDE DUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Bébé / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dr RONGIERE Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMARDY Dimbar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dr WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)
Mme DANION-BRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUÉX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Matte (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs BONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLIGFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.96
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et Traumatologie) / 01.10.99
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONGDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.19	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BUJOLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 19.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et Biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nell (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.95	MEDGER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.16	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.99	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.29	MOSBARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.29
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PADOUALJ Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOO Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RÜMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.28
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Dentomatologie) / 01.09.99	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.99
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.97
HÄSSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.19	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
IMBÉ Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
JACOMIN Dider (Urologie) / 09.06.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 34.03.08
JEZEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.15
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINGENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.09.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Pédiatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.98

Legende des adresses :

FAQ : Faculté de Médecine - 4, rue Kléber - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 425 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.56.67.06
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 425 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollere - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmelfich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Eraux* : 15, rue Cronach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.66

CMCO : Centre Médico-Chirurgical et Ostéopathe : 15, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.B. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 16, rue Spielmann - BP N°39 - 67069 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" : 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.29.24.24

URC : Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UDECAH (Unité pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67062 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DiVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISSES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Merci

Aux membres du Jury, c'est naturel

A tous mes compagnons de galère et d'infortune, surtout,

Aux mentors à qui j'ai donné des cheveux blancs, bien entendu

Aux mentors qui m'en ont donné, un peu moins.

Aux enfants qui ont jalonné mon parcours et aux parents qui jalonneront les leur.

Aux familles qui ont pris de leur temps pour ce projet, à leur courage et à leur abnégation.

A Dr De SAINT MARTIN, pour son inébranlable patience et qui n'a jamais retenu ses encouragements pour ce travail ni dans mes premiers pas d'interne.

Mais aussi

A tous ceux qui, en croisant ma route auront su influencer ma direction – ils se reconnaîtront

A Marc, sans qui la médecine serait peut-être restée une chimère

A ma mère, qui pourra parader avec un fiston docteur

A mon père, parti en cours de chemin mais qui sourit là-haut

Enfin, le plus grand *merci* de tous revient à ma tendre et bien aimée épouse, Astrid – à la fois soutien sans faille dans les difficiles épreuves des premiers pas en blouse et despote tyrannique lorsqu'il a été question de rédiger ces pages.

Table des Matières

Liste des figures et tableaux.....	19
Liste des Annexes	20
Glossaire	21
I. Introduction.....	24
I.1 SLC6A1 et GAT1	24
I.1.1 Définition SLC6A1 et GAT1	24
I.1.2 Découverte et mise en évidence	24
I.2. Implication pathogénique	25
I.2.1. Mise en évidence dans l'épilepsie.....	25
I.2.2 : Implication dans les TND et TSA.....	27
I.2.3 : Physiopathologie	30
I.3. Rationnel du projet et objectifs.....	32
II. Matériel et méthode	33
II.1. Patients :	33
II.1.1. Recrutement, réseaux du CReER et de généticiens	33
II.1.2 La plateforme numérique GENIDA.....	34
II.1.3 Consentement	35
II.2. Méthode	36
II.2.1. Le recueil de données médicales	36
II.2.2. Les évaluations développementales et comportementales : élaboration, passation, analyse des résultats	37
II.2.3. Analyse des données de GENIDA	41
II.3. Recherche bibliographique et logiciels utilisés	41
III. Résultats	42
III.1. Descriptions des histoires cliniques	42
III.1.1. Patient n°1 : NAM, 7 ans	42
III.1.2. Patiente n°2 : BCK, 11 ans	47
III.1.3. Patient n°3 : BJH, 45 ans.....	51
III.1.4. Patiente n°4 : SBL, 10 ans	56
III.1.5. Patient n°5 : BOI, 6 ans.....	61
III.1.6 Patient n°6 : LEV, 14 ans.....	65
III.1.7. Patiente n°7 : LJK, 3 ans ½	69
III.1.8. Patient n°8 : BAV, 12 ans.....	74

III.1.9. Patient n°9 : BCN, 7 ans ½.	76
III.1.10. Patiente n°10 : GSR, 6 ans	80
III.1.11. Patient n°11 : SAB, 17 ans	83
III.1.12. Patient n°12 : SBS 13 ans.....	86
III.1.13. Patient n°13 LMH, 12 ans	90
III.1.14 Patiente n°14 MGM, 9 ans 1/2.....	92
III.2. Résultats des passations d'échelles.....	94
III.2.1. Développement	94
III.2.2. Comportement	98
III.2.3. Profil Sensoriel.....	102
III.3. GENIDA	108
III.4. Corrélations génotypes phénotypes	112
IV. Discussion.....	114
IV.1. Des résultats hétérogènes : un spectre de TND et épilepsies	114
IV.2. Particularités de l'épilepsie – un début stéréotypé	117
IV.3. Influence quant à la prise en charge	119
IV.3.1. Prise en charge de l'épilepsie.....	119
IV.3.2. Trouble du neurodéveloppement.....	120
IV.3.3. Autre surveillance	121
IV.4. Limites	121
V. Conclusion	124
VI. Annexes.....	126
VI.1. Questionnaire médical	126
VI.2. Questionnaire GENIDA (simplifié).....	130
VI.3. Résultats détaillés du test de CONNERS et SCQ.....	132
VII. Bibliographie	134
VIII Conclusions signées ; Attestation sur l'honneur : Plagiat et Droit d'auteur.....	139

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Première représentation 2D du récepteur GAT-1.....	25
Figure 2 : Schéma du mode d'activation des récepteurs type GAT	30
Figure 3 : Historique des traitements du patient NAM.....	44
Figure 4 : Historique des traitements de la patiente BCK	50
Figure 5: Historique des traitements de la patiente SBL.....	59
Figure 6 : Historique des traitements du patient BOI	63
Figure 7 : Historique des traitements du patient LEV	67
Figure 8 : Historique des traitements de la patiente LJK	72
Figure 9 : Historique des traitements de la patiente GSR.....	82
Figure 10 : Historique des traitements du patient SAB.....	85
Figure 11 : Historique des traitements de la patiente SBS.....	89
Figure 12 : Historique des traitements du patient LMH.....	91
Figure 13 : Distribution des scores moyens en fonction du domaine de la VABS.....	97
Figure 14 : Scores moyens des différents facteurs de l'échelle ABC.....	102
Figure 15 : Age d'acquisition des premières étapes motrices et langagières en mois	110
Figure 16 : Répartition des mutations sur représentation 2D du transporteur GAT-1.....	113
Tableau 1 : Résultats de la passation de la VABS (âge de développement en années pour chaque subtest et score global (/100) pour chaque domaine).....	96
Tableau 2 : : Résumé des résultats aux épreuves type WECHSLER réalisées antérieurement aux entretiens.	97
Tableau 3 : Résultats des passations des échelles ADI-R	100
Tableau 4 : Résultats des passations des échelles ABC.....	101
Tableau 5 : Résultats des passations des Profils Sensoriels Abrégés.....	103
Tableau 6 : Résumé des caractéristiques développementales et comportementales	104
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de la maladie épileptique	107
Tableau 8: Diagnostic différentiel clinique entre symptômes épileptiques du gène SLC6A1 et Epilepsie myoclonono-atonique	118

Liste des Annexes

VI. Annexes.....	126
VI.1. Questionnaire médical.....	126
VI.2. Questionnaire GENIDA (simplifié).....	130
VI.3. Résultats détaillés du test de CONNERS et SCQ	132

Glossaire

ABA	Applied Behaviourial Analysis
ADI-R	Autism Diagnostic Interview - Revised
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
BGT1	Betaine Gaba Transporter
CAA	Chromatographie des Acides Aminés
CAO	Chromatographie des Acides Organiques
CAP	Certificat d'Aptitude Professionnelle
CERESA	Centre Régional d'Éducation et de Services pour l'Autisme
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CGTC	Crise généralisée tonico clonique
CLB	Clobazam
CLIS	Classe pour l'inclusion scolaire
CLN	Clonazépam
CMP	Centre Médico Psychologique
CMPP	Centre Médico Psycho-Pédagogique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRÉER	Centre de Référence des Epilepsies Rares
DI	Déficiencce Intellectuelle
EEG	Electro encéphalogramme
EGI	Epilepsie généralisée idiopathique
Epi	Epilepsie
ESAT	Établissement et service d'aide par le travail
ESM	Ethosuximide
GABA	Acide Gamma Amino Butyrique
GAT	GABA Transporter
GAT1	GABA Transporter Type 1

ICV	Indice de Compréhension Verbale (épreuve WECHSLER)
ILAE	International League Against Epilepsy
IME	Institut Medico Educatif
IMpro	Institut Medico Professionnel
IMT	Indice de Mémoire de Travail (épreuve WECHSLER)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRP	Indice de Raisonnement Perceptif (épreuve WECHSLER)
IVT	Indice de Vitesse de Traitement (épreuve WECHSLER)
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigine
MAE	Myoclonono Atonic epilepsy – épilepsie myoclonono atonique
NEPSY	A Developmental NEuroPSYchological Assessment
NF1	Neurofibromatose de type 1
PECS	Picture Exchange Communication System
PEP3	Profil Psycho Educatif 3 (Psycho Educative Profile 3)
POCS	Pointes Ondes Continues du Sommeil
PSA	Profil Sensoriel Abrégé
RASED	Réseau d'Aides Spécialisées aux Elèves en Difficulté
R.C.	Régime Cétogène
SA	Semaines d'aménorrhée
SCQ	Social Communication Questionary
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
SLC6A1	Solute Carrier Family 6 Member 1
SLI	Stimulation Lumineuse Intermittente
TDM	TomoDensitoMétrie
TDAH	Trouble de l'Attention – Hyper Activité
TFC (ULIS)	Trouble Fonctions Cognitives
TND	Trouble neurodéveloppemental

TPM	Topiramate
TSA	Trouble du spectre autistique
ULIS	Unité Localisée d'Inclusion Scolaire
VABS II	Vineland Adaptative Behavior Scale II
VPA	Valproate de Sodium
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WNV	Wechsler Non Verbal
WPPSI IV	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

I. Introduction

I.1 SLC6A1 et GAT1

I.1.1 Définition SLC6A1 et GAT1

Le gène SLC6A1 est situé sur le bras long du chromosome 3 (région 3p25.3)¹ et code l'une des quatre protéines les plus actives dans le transport du GABA nommée GAT1.²

GAT1 et GAT3 (respectivement codés par les gènes SLC6A1 et SLC6A11) sont les deux transporteurs gabaergiques les plus exprimés au sein du tissu cérébral. Les deux autres protéines sont GAT2 et BGT1 (respectivement codées par les gènes SLC6A13 et SLC6A12) et leur expression prédomine dans le foie même si elles sont également retrouvées dans le tissu cérébral, au sein du tissu méningé.³

Le GABA, en tant que neurotransmetteur le plus inhibiteur du potentiel de membrane cellulaire, joue un rôle clé dans l'activation neuronale et par conséquent dans la neurotransmission ainsi que dans les maladies épileptiques.⁴

La distribution des transporteurs GAT1 au sein du cerveau prédomine au niveau du néocortex et du cervelet⁵, et plus particulièrement à la surface des membranes astrocytaires et présynaptiques.⁶

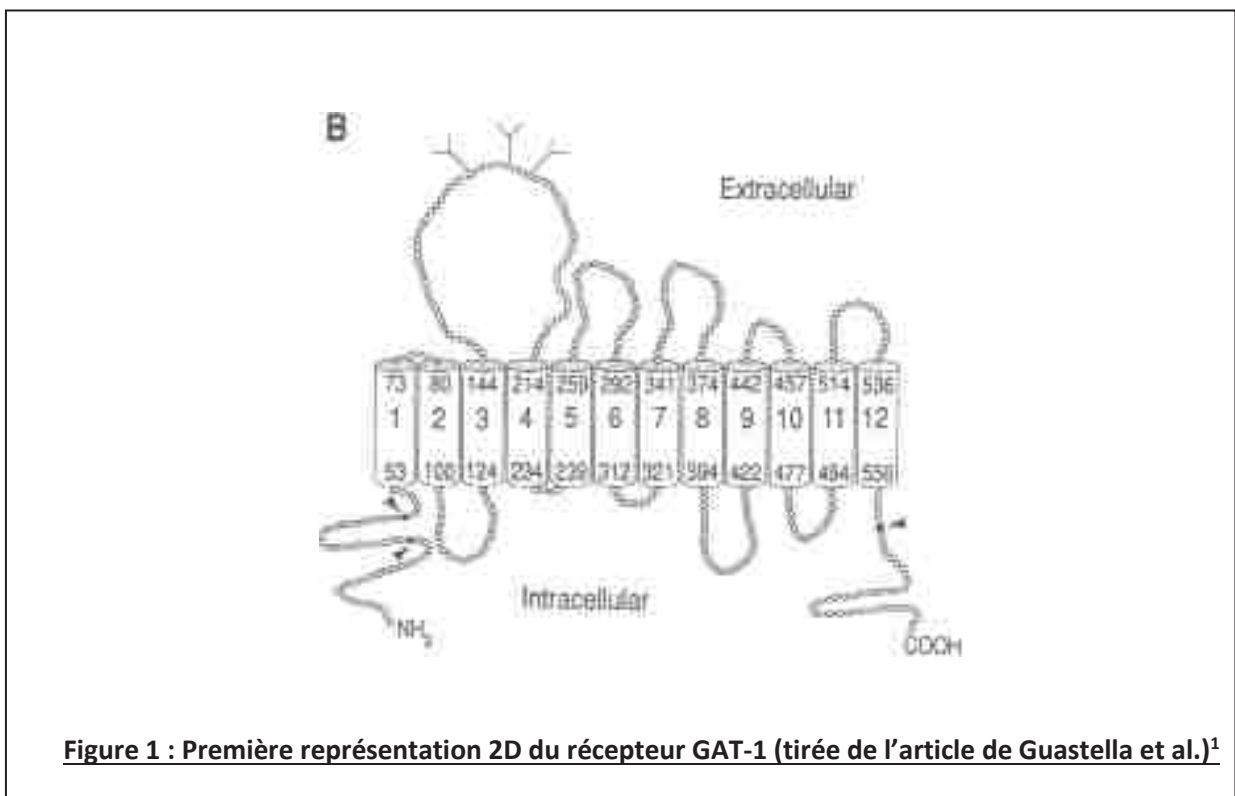
Le rôle principal de GAT1 est la recapture du GABA libéré dans la fente synaptique⁷ qui se fait par un mécanisme Na/Cl dépendant.⁸

I.1.2 Découverte et mise en évidence

En 1990, Guastella et al. parviennent à cloner une séquence ADN codant un transporteur GABA appelé GAT1 à partir de cellules nerveuses de rat.⁹ Le transporteur mis en évidence est composé de 599 acides aminés et son tracé d'hydrophobie permet de concevoir une organisation en 12 domaines transmembranaires (voir FIGURE 1)

La même année, Nelson et al. réussissent à cloner et à séquencer une chaîne d'ADN codant pour le transporteur de GABA (alors baptisé GABATHG) à partir de matériel humain.¹⁰ Ils seront imités en 1993 par Lam et al. qui parviendront également à mieux décrire la structure du gène, composé de 15 exons et dont l'étendue est de l'ordre de 25 kilobases.¹¹

Sa localisation sur le bras long du chromosome 3 est attribuée à Huang et al. 2 ans plus tard en 1995.¹²



I.2. Implication pathogénique

I.2.1. Mise en évidence dans l'épilepsie

Le rôle du transporteur GAT1 dans les pathologies épileptiques, étant donné sa place dans la transmission GABAergique, a été évoqué de longue date.

Dès 2009, Cope et al. suggèrent un lien entre l'activité du récepteur GAT1 et la survenue d'absences à partir de modèles animaux (souris knock out pour l'expression de GAT1)¹³

L'étude biochimique de l'un des modèles validés pour l'étude des épilepsies absence - le GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg)¹⁴ - a permis de montrer un déficit de l'activité de GAT1 au niveau des cellules astrocytaires comparativement à un groupe contrôle.¹⁵

La première démonstration potentielle d'un tel lien en médecine humaine fut publiée par l'équipe allemande de Heidelberg de Dikow et al. en collaboration avec plusieurs centres européens en 2014 sous la forme de 4 case-reports de patients pédiatriques porteur d'une microdélétion 3p25.3 intéressant les loci des gènes SLC6A1 et SLC6A11 – faisant de ces deux gènes des candidats potentiels pour l'étiologie de pathologies épileptiques.¹⁶

L'année suivante en 2015, le premier article mentionnant explicitement le lien entre variation pathogène du gène SLC6A1 et épilepsie est publié par Carvill et al. en 2015 en séquençant le gène chez 569 patients porteurs d'une encéphalopathie épileptique d'étiologie non déterminée permettant la mise en évidence de 4 variations estimées pathogéniques (c.131G>A(p.Arg44Gln) ; c.889G>A(p.Gly297Arg) ; c.1000G>C(p.Ala334Pro) et c.1369_1370 delGG(p.Gly457Hisfs*10).¹⁷

Les symptômes présentés par ces 4 patients s'inscrivaient dans un tableau d'épilepsie avec crises myoclonos atoniques. Ce point commun (alors que la cohorte originale ne comportaient que 85/569 patients chez qui ce syndrome avait été évoqué) pousse les chercheurs à confirmer l'implication du gène SLC6A1 dans l'épilepsie en procédant à son séquençage dans une seconde cohorte de validation de 75 patients présentant une épilepsie myoclonos atonique. Cette nouvelle étude permet de trouver deux nouvelles variations pathogènes (c.452 delT(p.Leu151Argfs*35) et c. 863C>T(p.Ala288Val)).

Les patients porteurs de ces mutations ont tous un déficit intellectuel, (déficit léger à moyen) ; pour trois d'entre eux, les crises avaient cessé entre les âges de 4 à 6 ans ; les imageries cérébrales étaient normales à une exception (retard de myélinisation). Les anomalies EEG les plus fréquentes étaient les bouffées de pointes ondes lentes entre 3 et 4 Hz.

Les caractéristiques de la maladie épileptique sont étudiées et décrites plus précisément par Johannesen et al. en 2018 avec une cohorte européenne de 34 cas dont 31 présentaient une pathologie épileptique.¹⁸ Le type de crise le plus fréquemment retrouvé était les absences. Le syndrome évoqué était dans plus de la moitié des cas (16/31) une épilepsie myoclonono atonique « Doose-like ». Parmi les autres syndromes évoqués au sein de la cohorte on retrouvait l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie absence à début précoce (early onset absence epilepsy,), l'épilepsie rolandique, une épilepsie temporale atypique et un syndrome de Lennox Gastaut.

Les anomalies EEG rapportées étaient à nouveau des bouffées de pointes ondes vers 3-4 Hz.

L'équipe sud-coréenne de Kim et al. a également publié une cohorte de 61 patients avec épilepsie non idiopathique sur laquelle plusieurs analyses génétiques ont été conduites.

23 mutations sont ainsi mises en évidence sur 11 gènes différents. Parmi eux, SLC6A1 est le plus représenté avec 7 cas nouvellement diagnostiqués. Parmi les 7 patients, 3 patients présentaient des absences à début précoce ; 1 patient présentait une épilepsie myoclonono atonique ; 3 patients présentaient un tableau difficilement classifiable.¹⁹

Que ce soit dans les cohortes de Johannesen et al. ou de Kim et al. ; l'épilepsie semblait contrôlée dans plus de la moitié des cas sous monothérapie.

I.2.2 : Implication dans les TND et TSA

- **Autisme et déficience intellectuelle**

Dans la cohorte de 2015 de Carvill et al. décrite ci-dessus ¹⁷, les 6 patients chez qui sont retrouvés un variant pathogène du gène SLC6A1 ont un déficit intellectuel (déficit léger à moyen) ; 5 présentent des troubles du spectre de l'autisme.

3 ans plus tôt en 2012, Rauch et al. publiaient dans le Lancet une cohorte de 51 patients présentant une déficience intellectuelle avec une patiente chez qui est retrouvée une délétion au sein du gène SLC6A1 par séquençage d'exome.²⁰

Sanders et al. publient la même année une étude sur une cohorte de 238 patients atteints de troubles autistiques avec mise en évidence de la mutation de novo c. 863C>T(p.Ala288Val) dans le gène SLC6A1 chez un jeune garçon (présentant également des absences à partir de l'âge d'un an et demi).²¹

La cohorte européenne de Johannesen et al. de 2018¹⁸ retrouvait un déficit intellectuel léger à modéré pour l'ensemble des 34 dossiers rapportés. Le développement avait été jugé normal antérieurement à la survenue de l'épilepsie dans seulement 5 cas. Dans la moitié des cas (17/34), les patients décrits rapportaient des associations plus ou moins complètes et sévères de troubles autistiques, de stéréotypies des mains, troubles de l'attention, et d'agressivité. Les troubles du langage oral étaient décrits chez la moitié des sujets rapportés. On notait également une tendance ataxique ou de troubles de la posture et/ou de la démarche chez 9 patients.

Un case report de 2020 rapporte également le cas d'une jeune fille avec trouble autistique attesté et retard global de développement malgré un bon contrôle de l'épilepsie dès l'âge de 3 ans (sous bithérapie par Valproate et Clobazam avec échec antérieur des traitements par Ethosuximide et Zonisamide)²²

Plus récemment en 2021, une étude menée sur des familles ayant partagé leurs données médicales sur la base numérique Simons Searchlight destiné à l'étude des pathologies avec TSA et TND a permis de publier une cohorte de 34 patients avec mutation pathogène du gène SLC6A1 et dont les principaux troubles rapportés sont une hypotonie initiale, un déficit intellectuel avec trouble du langage oral ; des troubles du spectre autistique ; une épilepsie ainsi que des troubles du sommeil.²³

- **Autres tableaux psychiatriques**

Dès 2008, une étude spécifique des variations génétiques du gène SLC6A1 est conduite sur une cohorte de 238 patients présentant des troubles anxieux. Thoeringer et al. y concluaient à la probable influence du polymorphisme du gène dans la survenue de troubles anxieux et d'attaques de panique.²⁴

SLC6A1 a également été présenté comme un gène candidat pour expliquer des tableaux d'hyperactivité sur une cohorte de 433 patients présentant un TDAH.²⁵

En 2018, un case report de deux sœurs jumelles insiste également sur les troubles de l'attention particulièrement marqués en plus d'un tableau d'épilepsie myoclonoto atonique avec DI.²⁶

En 2020 le rôle de SLC6A1 dans des pathologies purement psychiatriques telle la schizophrénie est suggéré par l'étude de Rees et al. après avoir réalisé une analyse génétique en trio sur 633 patients schizophrènes (dont 3 s'avèreront porteur d'une mutation pathogène de SLC6A1)²⁷

- **Troubles des apprentissages et du langage**

Dans l'ensemble des cohortes publiées, les auteurs décrivent un trouble sévère du développement du langage, semblant intéresser les composantes réceptives et expressives, volontiers discordant par rapport au reste du tableau. Islam et al. insistent particulièrement sur les troubles du langage présentés par une jeune fille présentant un trouble autistique et porteuse de la mutation c.302 A4G(p.Glu101Gly).²⁸

Un case-report italien²⁹ de 2019 rapporte un garçon de 12 ans dont l'histoire a débuté avec un trouble électif des apprentissages avec des difficultés de motricité fine sans déficience intellectuelle (Les évaluations psychométriques (WISC IV) retrouvaient un QI total compris entre 90 et 110 aux âges de 6 et 12 ans). Le tableau s'est complété de myoclonies des paupières à 12 ans contrôlées sous monothérapie par Valproate ; l'aspect EEG retrouvait de nombreuses bouffées de pointes ondes de fréquence 3 Hz.

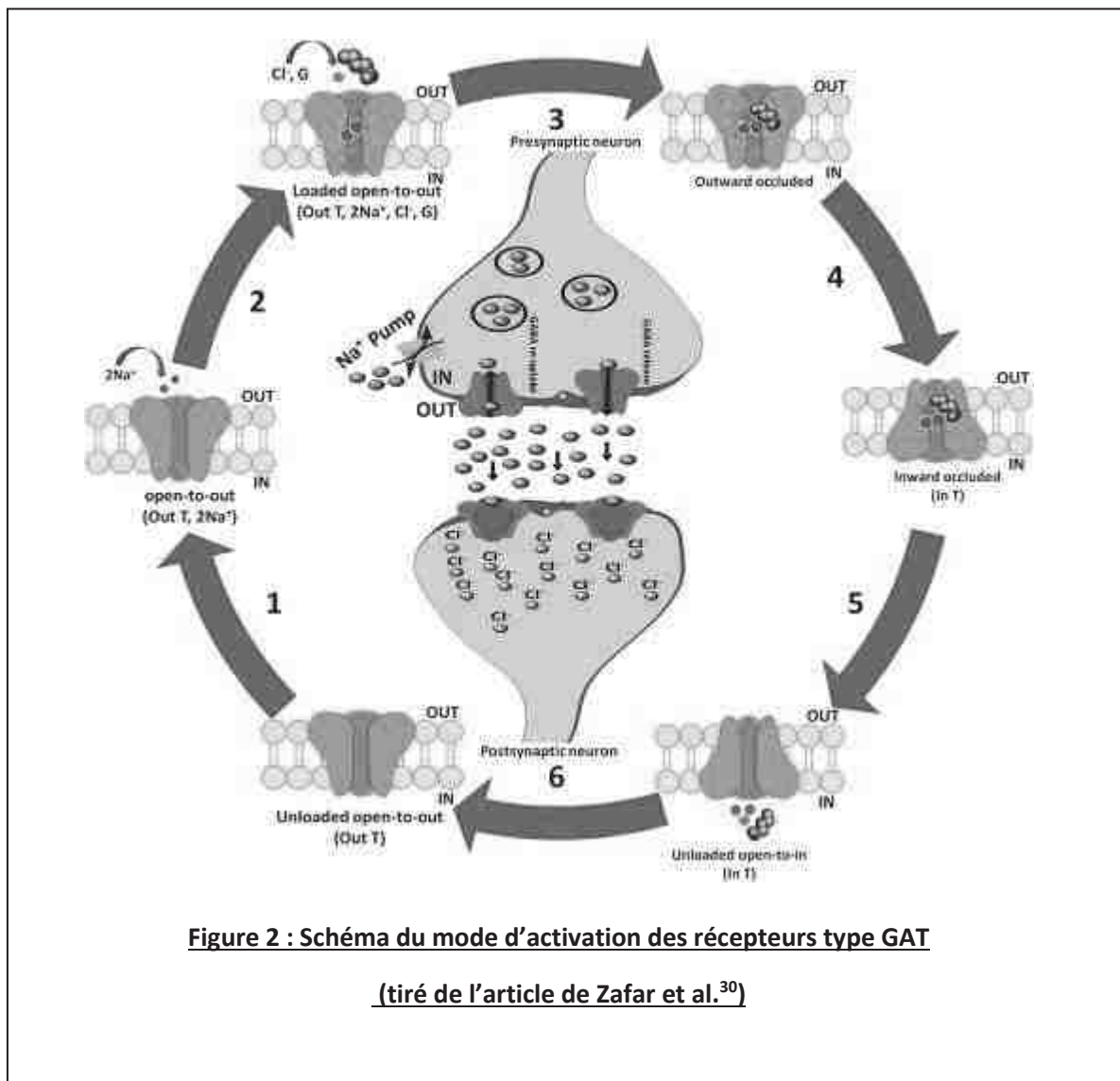
L'analyse par panel de gène a permis de retrouver la variation c.1697G>A (p.Arg566His) dans le gène SLC6A1, également présente chez le père – asymptotique.

I.2.3 : Physiopathologie

- Mécanisme cellulaire

GAT-1 est le transporteur GABA le plus actif dans la recapture du GABA libéré dans l'espace intersynaptique. Il assure environ 80% de la recapture du GABA libéré aux niveaux présynaptique et glial (astrocytaire principalement).³⁰

Son mode de fonctionnement fait intervenir les ions Na⁺ et Cl⁻ avec la capacité d'expulser une partie du GABA réabsorbé par une activité « reverse » (voir FIGURE 2)



En 2020 Wang, Poliquin et al. analysent sur le plan biochimique les conséquences de la mutation c.1081C>A (p. Pro361Thr) responsable d'un tableau associant épilepsie (absences et crises atoniques) avec anomalies EEG similaires à celles déjà décrites (Bouffées de pointes ondes vers 3Hz), troubles autistiques et déficience intellectuelle chez une jeune fille.

Grace à des techniques de marquage immunohistochimique, ils parviennent à mettre en évidence la rétention accrue des transporteurs en intracellulaire au niveau du réticulum endoplasmique du neurone semblant causée par les troubles induits de la glycosylation et de la mauvaise conformation tertiaire de la protéine. Il en résultait l'expression plus faible de GAT1 au niveau de la membrane cellulaire indépendamment de sa variation d'activité.³¹

Plus récemment encore, Mermer & al. se sont penchés sur les conséquences fonctionnelles en terme d'émission et de recapture du GABA aux différentes étapes de la synthèse et de la transmission cellulaire et synaptique en étudiant 22 modèles de protéines GAT-1 avec divers variations pathogènes associés aux différents spectre cliniques précédemment décrits.

La diminution de l'activité de recapture du GABA a été observée pour tous les variants pathogènes et semblait corrélée à la diminution de l'expression à la surface de la cellule ainsi qu'à une rétention et une dégradation accrues au niveau du réticulum endoplasmique.³²

- **Corrélation phénotype-génotype**

Que ce soit dans la cohorte de Kahen publiée en 2021 s'intéressant au lien entre type et emplacement de la mutation avec les signes cliniques observés ou dans les travaux plus fondamentaux de Mermer & al. s'intéressant aux concentrations de GABA intra et intercellulaire ; l'analyse des données peine à mettre en évidence une réelle corrélation entre les variations retrouvées et les conséquences fonctionnelles sur le plan biochimique ainsi que les signes observés sur le plan clinique^{23;32}. Les prédictions pronostiques – que ce soit sur le plan notamment de l'épilepsie, de la déficience intellectuelle et des troubles du comportement – doivent à ce jour encore demeurer prudentes.

I.3.Rationnel du projet et objectifs

Le nombre et le rythme de découvertes sans cesse grandissant de nouveaux variants pathogènes impliqués dans l'épilepsie et les troubles du neurodéveloppement ne permet souvent que des descriptions phénotypiques transversales et synthétiques.

En ce qui concerne le gène SLC6A1, son implication dans une épilepsie à début précoce, le plus souvent myoclonono-atonique et avec absences atypiques, et dans les troubles du neurodéveloppement avec TSA a déjà été bien soulignée.

Ces connaissances, utiles et précieuses pour le clinicien afin de le guider dans son raisonnement médical, ne peuvent pas toujours permettre de répondre aux interrogations des familles sur les questions du devenir, et de la possibilité d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.

Ce travail a eu pour but de tenter de décrire au plus près les parcours des patients chez qui a été mise en évidence une variation pathogène dans le gène SLC6A1 ; de décrire les particularités comportementales et les inquiétudes ressenties en lien avec ce diagnostic ; de décrire les prises en charge qui ont été proposées en fonction des différentes situations. Il se base en grande partie sur des entretiens avec les familles et non seulement sur des données strictement médicales.

L'un des objectifs était également de mettre en évidence un ou plusieurs « profil(s)-type(s) » dont la reconnaissance précoce pourrait guider la prise en charge ainsi que la mise en lumière de certains « invariants » dans l'histoire clinique des patients diagnostiqués.

II. Matériel et méthode

II.1. Patients :

II.1.1. Recrutement, réseaux du CReER et de généticiens

Ce travail synthétise des données obtenues d'une part auprès des professionnels médicaux et d'autre part, auprès de familles de patients inclus.

Les familles pouvaient donc être contactées initialement

- Via leur médecin référent
- Via un contact associatif
- Via un forum spécialisé ou réseau social internet

Les équipes médicales étaient contactées :

- Par l'adresse mail professionnelle
- Par l'intermédiaire des familles

Nous avons dans un premier temps recueilli des données médicales de patients de manière rétrospective à l'aide d'un questionnaire destiné aux cliniciens des centres susceptibles de suivre des patients (en particulier pédiatriques) porteurs d'une variation pathogène dans le gène SLC6A1.

Ce questionnaire était destiné aux médecins, notamment neuropédiatres, qui travaillent dans les centres de référence et de compétence des épilepsies rares (CReER) ainsi qu'aux généticiens des CHU de France.

Le seul critère d'éligibilité retenu alors était un diagnostic positif de variation pathogène ou probablement pathogène dans le gène SLC6A1 - prouvé par un test génétique grâce une technique de référence, sans limite d'âge.

Dans le même temps que l'envoi des questionnaires par mail, nous proposons aux praticiens ayant des patients éligibles de distribuer nos coordonnées pour que les familles puissent nous joindre si tel était leur souhait.

Dans le même temps, nous avons contacté les responsables d'associations susceptibles d'avoir au sein de leurs membres des familles intéressées par notre travail (notamment l'association américaine *SLC6A1 Connect*). Des notices d'information ont également été fournies sur différents forums spécialisés sur Internet. Une activité de veille sur les réseaux sociaux a été réalisée afin de pouvoir informer des familles sur la nature de notre travail. Lorsqu'elles ne s'y opposaient pas, le médecin référent du patient diagnostiqué pouvait être joint dans un second temps.

Dans chaque situation, la famille était invitée à prendre contact avec notre équipe soit par téléphone, soit par courrier électronique.

II.1.2 La plateforme numérique GENIDA

Le projet GENIDA est une plateforme numérique développée et hébergée par l'Université de Strasbourg et pilotée par l'équipe de Génétique médicale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Son but initial était de préciser les éventuelles atteintes connexes d'organes provoquées par des variations génétiques à l'origine d'une déficience intellectuelle ou de troubles autistiques.

Ses objectifs se sont progressivement étendus à toutes les atteintes neurologiques génétiquement identifiées.

Il est proposé aux familles des patients de remplir un questionnaire standardisé afin d'explorer un éventuel retentissement de la pathologie au niveau d'autres organes et/ou appareils.

L'inscription numérique sur la plateforme est gratuite et n'offre aucune rémunération. Les contributeurs sont informés lors de l'inscription que les données renseignées, une fois colligées, pourront être visualisées et utilisées par des professionnels de santé - enregistrés à ce titre sur la plateforme et dont l'activité est consultable.

Le questionnaire GENIDA repose sur des informations concernant les antécédents médicaux notamment périnataux et familiaux ; sur le suivi « actuel » du patient ainsi que sur des questions concernant le quotidien de la personne. Les réponses apportées peuvent être mises à jour régulièrement par le patient ou sa famille.

Le questionnaire peut être consulté en annexe dans sa globalité dans sa version française. Il est traduit dans plusieurs langues européennes.

La plateforme GENIDA a été présentée à chaque professionnel contacté lors de l'envoi des questionnaires destinés aux médecins.

Son principe a également été expliqué lors de chaque entretien avec les familles.

Enfin, une information concernant la plateforme GENIDA a été donnée aux membres responsables de l'association *SLC6A1 Connect* afin de pouvoir sensibiliser les familles non contactées.

Les patients non francophones rentrés en contact avec nous dans le cadre de cette étude ont également été invités à remplir le questionnaire de la plateforme.

II.1.3 Consentement

Un consentement oral, obtenu lors de chaque entretien avec une famille de patient, a systématiquement été complété par un consentement écrit envoyé par courrier électronique.

Le recueil des données a été fait selon les recommandations de bonnes pratiques édictées par la CNIL (Loi informatique et Liberté – Règlement Général sur la Protection des Données : <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>).

Il n'y a eu aucune compensation d'ordre financier proposée aux participants ou à leur proche.

II.2. Méthode

II.2.1. Le recueil de données médicales

Pour la création des questionnaires envoyés aux différentes équipes médicales, nous nous sommes basés sur la littérature existante ainsi que sur une validation chez trois patients strasbourgeois.

Les questionnaires comportent plusieurs volets :

Un premier volet « Informations générales et antécédents » renseignait les informations générales telles l'âge à l'inclusion, le sexe, le terme, l'existence ou non d'antécédents personnels et/ou familiaux notables susceptibles de devoir être pris en compte dans la discussion.

Un volet sur l'évolution longitudinale en trois phases : phase de début, phase active, phase de rémission ou chronicisation regroupant :

- Caractéristiques cliniques de l'épilepsie avec le type de crise, leur nombre et leur fréquence ainsi que leur réponse ou non à un traitement. L'évocation éventuelle d'un syndrome épileptique particulier selon la classification de l'ILAE³³ était également renseignée.
- Caractéristiques EEG.
- Neurodéveloppement : Pour chaque période, nous demandions au professionnel de renseigner le type de scolarité suivie par l'enfant, l'existence ou non de troubles psychiatriques et/ou autistiques ainsi que la réalisation ou non d'une évaluation

normée/chiffrée du neurodéveloppement (avec le test / sub-test utilisé le cas échéant ainsi que le résultat de l'évaluation si ce dernier était disponible)

Un volet sur le bilan étiologique et le résultat génétique : examens conduits notamment métaboliques ou radiologiques ainsi que leurs résultats. Le résultat de la variation de SLC6A1 retrouvée était demandé, de même que la technique utilisée.

Le questionnaire médical complet est consultable en Annexe I.

II.2.2. Les évaluations développementales et comportementales : élaboration, passation, analyse des résultats

Les entretiens ont été menés soit par téléphone soit par téléconsultation sur une application dédiée.

Une première présentation de notre travail était toujours réalisée préalablement à la passation de questionnaires afin de bien clarifier l'absence de nouvelle thérapie médicamenteuse en lien avec notre étude et la non substitution des entretiens aux consultations de suivi proposées par le médecin référent.

Nous avons sélectionné plusieurs tests et échelles d'évaluation avec l'aide de l'équipe de Pédiopsychiatrie de Strasbourg afin de dépister et de préciser de la manière la plus pertinente possible les particularités neurodéveloppementales, psychologiques et émotionnelles des patients éligibles. La pertinence ou non de chaque test d'évaluation se basait sur les connaissances déjà publiées sur le neurodéveloppement des patients atteints par une mutation du gène SLC6A1 (déficit intellectuel léger à modéré avec important impact sur la sphère langagière ; troubles anxieux et/ou autistiques fréquents)

Les tests choisis répondent tous au critère d'hétéro-évaluation afin de pouvoir se faire sans la présence du sujet. Ce critère avait été retenu en raison des troubles du langage fréquents dans la pathologie étudiée et devant le caractère souvent téléphonique de la passation.

Les tests et échelles choisis étaient au nombre de six :

- **- Vineland Adaptative Behavior Scale II :**

L'échelle VABS II, créée en 2015, permet la mesure des capacités d'adaptation à partir de situations tirées de la vie quotidienne des individus testés. Ses résultats sont exprimés sous forme d'un âge de développement ou sous forme d'un score standard (centré sur 100 avec une distribution supposée gaussienne dans la population générale)

Même exprimées sous une forme qui rappelle celle d'un QI, les valeurs données par la VABS II ne sont pas assimilables et n'explorent pas les mêmes structures cognitives que les échelles psychométriques « type Wechsler »³⁴.

C'est une échelle validée dans de nombreuses populations de patients, notamment suivis pour TSA³⁵ ou porteur d'un déficit intellectuel.³⁶

Sa passation, sous forme de questionnaire parental, comportait ses 11 premiers sub-tests à savoir : les langages réceptif ; expressif et écrit – Vie quotidienne personnelle ; domestique et communautaire – Interrelations personnelles – Jeu et temps libre – Adaptation Sociale – Motricité Globale – Motricité Fine.

- **- ADI-R (Autism Diagnose Interview – Revised)**

Créée et validée par Catherine Lord, Michael Rutter et Ann LeCouteur en 1994³⁷, l'ADI-R est une échelle d'hétéro évaluation basée sur le DSM IV, visant à guider le clinicien dans le diagnostic des TSA à partir d'une première version sortie en 1989.³⁸ Sa passation fait appel aux compétences et aux comportements actuels et passés de l'enfant. Les questions y figurant explorent quatre domaines distincts : La réciprocité dans les interactions sociales, les troubles de la communication et du

langage ; les comportements répétitifs et/ou stéréotypés ; les anomalies du développement avant 3 ans.

- **- SCQ (Social Communication Questionnaire)**

Reprenant certains des items de l'ADI-R, c'est une échelle de dépistage des TSA satisfaisante chez les sujets âgés de plus de 4 ans.³⁹ Elle comprend 40 questions binaires (oui/non). Nous avons opté pour la version «comportement actuel » (il existe également une version « vie entière »)

Le seuil pathologique évoquant un trouble autistique sévère est habituellement fixé à 15 (même si des seuils plus bas pourraient être utilisés chez les patients les plus jeunes ⁴⁰)

- **- Conners (version parents)**

Nous avons opté pour la version française à 48 items.⁴¹Le but de cette échelle est de détecter les sujets présentant un TDAH avec des questions explorant les difficultés de comportement, les difficultés d'apprentissage, la somatisation, l'anxiété et l'impulsivité.

La cotation a été réalisée avec la notation numérique suivante :

- Pas du tout : 0
- Un petit peu : 1
- Beaucoup : 2
- Enormément : 3

Un score moyen > 1.5 a été retenu comme positif.

- **- Profil Sensoriel Abrégé**

Adapté à partir du « Sensorial Profile » de Dunn, cette échelle permet de dépister les particularités sensorielles des sujets testés. Elle se base sur un questionnaire de type « Likert » et comporte 6 subtests (Sensibilité tactile ; Sensibilité au goût : à l'odorat ; Sensibilité au mouvement ; Filtrage auditif ; Manque d'énergie / faiblesse ; Sensibilité visuelle et auditive).

Les scores des différents domaines ; de même que le score global ; peuvent s'exprimer en «standard» ; « différence probable » et « différence avérée ».

- **- Aberrant Behavior Checklist**

Echelle destinée à sa conception en 1985⁴² à des sujets déficients ou handicapés pour évaluer l'effet des thérapeutiques instaurées, elle comporte 58 questions avec une réponse type « likert » explorant 5 sous-domaines (appelés « facteurs ») : irritabilité, agitation, pleurs (facteur I) ; léthargie, retrait social (facteur II) ; stéréotypies gestuelles (Facteur III) ; hyperactivité, inobservance (Facteur IV) et discours inapproprié (Facteur V)

La cotation proposée était la suivante

- 0 = Ce n'est pas du tout un problème
- 1 = C'est un problème peu important
- 2 = C'est un problème moyennement important
- 3 = C'est un problème très important

Un score moyen > 1.5 dans un domaine était retenu comme positif.

Une formation de l'investigateur a été apportée pour les échelles qui le nécessitaient (notamment VINELAND et ADI-R).

La passation des échelles et tests se faisait en un ou plusieurs entretiens. Les questions étaient généralement posées à l'oral. Des compléments de question ont pu être posés par mail notamment pour les échelles requérant une réponse binaire oui/non.

La passation des questionnaires n'a été réalisée que par un seul et unique investigateur. L'horaire de passation a toujours été laissé au choix et à la discrétion de la famille. Un seul parent ou les deux parents pouvaient être présents et participer. La présence du patient lors des séances était facultative.

L'histoire globale des patients et leur parcours a été retracée à partir des éléments joints des questionnaires médicaux, des entretiens téléphoniques ainsi que de la passation des différentes échelles.

II.2.3. Analyse des données de GENIDA

Les données issues de la plateforme GENIDA (voir II.1.2) et concernant les variations pathogènes SLC6A1 ont été collectées au mois de septembre 2021

II.3. Recherche bibliographique et logiciels utilisés

Le travail de bibliographie a été réalisé jusqu'au mois de septembre 2021. Les principaux moteurs de recherche spécialisés qui ont été utilisés furent « *pubmed* » et « *Google Scholar* ». Les articles étudiés étaient ceux rédigés en français ou en anglais.

Le travail d'indexation a été réalisé grâce au logiciel « *Zotero*® ». Les diagrammes, figures et statistiques ont été réalisés avec les logiciels « *RStudio* » (version 1.2.5042) et « *Microsoft Excel* »

III. Résultats

III.1. Descriptions des histoires cliniques

III.1.1. Patient n°1 : NAM, 7 ans

- **Histoire clinique**
 - Antécédents

NAM est un garçon né à terme sans notion de souffrance périnatale – Il n’y a pas d’antécédent familial notable en dehors d’une notion de troubles autistiques chez un grand oncle du côté paternel.

- Symptômes développementaux

Les premiers mois de vie avaient soulevé quelques inquiétudes avec des acquisitions motrices légèrement décalées dans le temps (station assise autonome acquise à 9 mois ; premiers pas entre 18 et 19 mois.). Rétrospectivement, les parents rapportent leurs premiers doutes quant au développement de leur fils à partir de l’âge de 6 mois.

- Evolution développementale

C’est le retard d’apparition des premiers mots vers 18-20 mois - ainsi que certaines difficultés de contact qui ont alerté par la suite la famille. Les symptômes ont, semble-t-il, été banalisés et relativisés dans les premiers mois selon les parents.

Un diagnostic de trouble autistique « modéré » est posé en pédopsychiatrie à l’âge de 3 ans et 4 mois

Il n’y a pas eu de notion de régression franche dans les acquisitions – motrices, sociales ou langagières – hormis une baisse transitoire des performances concernant le graphisme. On note un décalage dans l’acquisition de la continence avec une propreté diurne maîtrisée vers 5 ans et nocturne vers 6 ans.

L'évolution cognitive se fait vers un vraisemblable déficit intellectuel léger (sans test réalisé au moment de l'inclusion). L'examen neurologique demeure sans particularité.

- Prise en charge et scolarité

Un soutien en psychomotricité avait été instauré dès l'âge de 20 mois de manière à stimuler l'éveil et la motricité.

Une rééducation pluridisciplinaire avec notamment des séances en orthophonie est débutée à 3 ans, après le diagnostic de TSA. L'utilisation des outils de communication PECS (Picture Exchange Communication System) permet des progrès notables dans l'interaction.

Le suivi pédopsychiatrique et l'accompagnement par le SESSAD sont également maintenus

La scolarité s'est faite en section ordinaire avec mise en place d'une AESH devant les troubles de communication à partir de la seconde section de maternelle.

En raison des troubles d'apprentissage obligeant une demande d'orientation vers une ULIS TFC est actuellement demandée.

- **Epilepsie**

- Crises

Le premier contact neuropédiatrique, à l'âge de 4 ans et 3 mois, est motivé par l'apparition de chutes à partir de la fin de la quatrième année. Aucune exploration n'avait été conduite jusqu'alors.

Ces chutes sont atoniques, précédées d'un arrêt moteur avec « regard vague » évocateur d'« absences ». Leur caractère inhabituel a été remarqué par les parents ainsi que les différents professionnels gravitant autour du garçon. Elles deviennent rapidement pluriquotidiennes et peuvent être traumatiques.

Il n'y a jamais eu d'autre type de crise, d'état de mal épileptique, ni de recours à un traitement d'urgence de l'épilepsie.

- EEG :

Le premier EEG a été réalisé à l'âge de 4 ans ½ retrouvant des graphoéléments pathologiques à type de bouffées de pointes-ondes diffuses à 2.5 Hz et abondantes. Le rythme de fond est globalement lent pour l'âge.

Les EEG itératifs retrouvent tous l'aspect de bouffées de pointes ondes lentes ; généralement bilatérales mais parfois plus marquées sur l'hémisphère droit, quel que soit le traitement administré.

La SLI génère un minime entrainement sur un seul des 5 tracés disponibles au moment de l'inclusion.

Sur le plan syndromique, l'ensemble du tableau est évocateur d'une épilepsie avec crises myocloniques atoniques « atypique » avec possibles absences atypiques.

- Traitement :

Le premier traitement instauré est le Valproate de Sodium (MICROPAKINE[®]). Il n'y a pas d'amélioration sur le plan des chutes suite à son instauration, mais ; une certaine irritabilité à la posologie de 23mg/kg/J obligeant à une baisse de la posologie.

Face à l'inefficacité et la mauvaise tolérance, le traitement est modifié après 4 mois en faveur du Levetiracetam (KEPPRA[®]) permettant un meilleur contrôle des crises avec une posologie habituelle vers 30mg/kg/J, sans modification comportementale initiale.

Un relais vers un traitement par Ethosuximide (ZARONTIN[®]) est effectué peu avant l'inclusion devant une vraisemblable nouvelle tendance à l'agitation dans les suites. Il n'y a pas eu de crise constatée depuis sous réserve d'un faible recul.

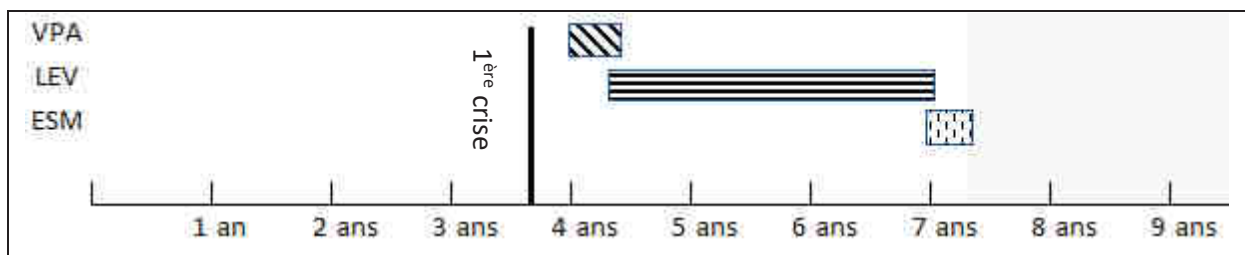


Figure 3 : Historique des traitements du patient NAM

- **Explorations étiologiques**

Il n'y a pas eu d'IRM ni de bilan biologique complémentaire.

- Génétique

L'analyse génétique est réalisée à l'âge de 4 ans et 4 mois (dans le cadre du protocole de recherche DISSEQ⁴³) et retrouve le variant NM_001348250.1(SLC6A1) : c.1531G>T responsable d'une mutation faux sens p.(Val511Leu) dans l'une des parties transmembranaires de la protéine GAT-1. L'ensemble des logiciels de prédiction (CADD, SIFT et Polyphen) prédisent cette variation comme pathogène. On la retrouve aussi dans ClinVar rapportée comme pathogène.

- **Entretien avec la famille**

Les parents de NAM parlent beaucoup de l'intérêt tout particulier que leur garçon a pour les grues et les clochers. Il semble avoir d'excellentes capacités visuo-spaciales étant donné qu'il peut se repérer dans des endroits qu'il ne connaît que peu grâce à ces éléments. Ses jeux, ses jouets et ses dessins soulignent également cette préférence ; de même que ses constructions en legos.

Les difficultés de langage et notamment de la pragmatique font que les parents d'AM ont appris à « choisir » les expressions utilisées au quotidien.

Extrait : « Nous avons un livre du type « Mais où est Charlie ? » et NAM ne parvenait pas à trouver le personnage qui se trouvait dans le coin supérieur – aussi lui ai-je dit de regarder « en haut » sur quoi NAM est monté derechef à l'étage... »

La *main-outil* est spontanément décrite par la famille lorsque le garçon avait 4 ans – elle n'est plus présente depuis.

Les interactions sociales semblent rester de bonne qualité. S'il n'est pas trop dans le jeu imitatif et qu'il éprouve des difficultés avec la création de scénarii, NAM arrive tout de même à jouer avec les autres enfants ; même si ce n'est pas toujours spontanément.

Extrait : « Un jour il avait été invité à une fête d'anniversaire de l'un de ses camarades dans un parc ; nous [les parents] n'étions pas là. Tout s'est très bien passé ; quand nous avons rencontré les parents en le cherchant, qui n'étaient pas au courant de ses problèmes, ils nous ont dit qu'ils n'avaient remarqué aucune différence »

Sur le plan moteur, on trouve une tendance à tout porter à la bouche y compris les mains.

Sur le plan sensoriel, NAM présente une claire hypersensibilité au bruit avec un enfant qui amène régulièrement avec lui un casque anti-bruit lors des sorties en ville.

L'entretien n'a pas montré un profil particulièrement anxieux en dehors d'une appréhension à la séparation mais qui reste largement compréhensible étant donné l'âge du garçon.

En résumé : NAM est un garçon de 7 ans présentant :

- un trouble du développement du langage oral, prédominant sur la pragmatique et troubles autistiques modérés, puis difficultés d'apprentissage.
- une épilepsie avec crises myoclonico-toniques atypique avec absences atypiques apparue vers 4 ans et contrôlée sous monothérapie.

III.1.2. Patiente n°2 : BCK, 11 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

La période périnatale n'a pas présenté de particularité notable avec une naissance eutrophe à 40SA.

Il n'y a pas d'antécédent familial notable notamment neurologique.

- Premiers symptômes développementaux

Les premières étapes jalonnant le développement moteur se sont déroulées normalement avec une station assise acquise à 7 mois et une marche autonome à 14 mois. Un retard sévère du langage oral est en revanche noté d'emblée avec les premiers mots « maman », encore non adressés ou ciblés, lors de la troisième année de vie et un vocabulaire d'environ 3 à 5 mots à ses 3 ans.

Rétrospectivement, les premiers signes d'inquiétudes remontaient vers l'âge de 8 mois devant l'absence de lallation du nourrisson d'une part ainsi que par un manque d'échange.

Extrait : « Peu avant son premier anniversaire, BCK s'était approchée à 4 pattes d'un radiateur en marche et s'y était accrochée. Elle ne s'est pas brûlée gravement mais a pleuré – elle n'a pas du tout cherché mon contact lorsque je suis accouru et que j'ai tenté de la consoler en regardant si tout allait bien. »

- Evolution développementale

Les débuts de la scolarisation ont été rendus difficiles par les troubles du comportement ainsi que par une épilepsie active insuffisamment contrôlée d'autre part (cf infra). Le développement, dans son ensemble, a présenté une relative stagnation durant la troisième année de vie. On note également un retard à la propreté – acquise de manière pérenne aux alentours de 6 ans.

Un bilan neuropsychologique réalisé à l'âge de 4 ans (avec la batterie K-ABC II) afin de mieux guider l'enfant dans son orientation confirme les difficultés marquées au niveau de l'ensemble de la sphère langagière ainsi que sur les capacités attentionnelles. Le QI global, (réalisé à l'aide du WNV), était estimé moyen faible avec un score à 83.

Un second bilan neuropsychologique est réalisé 3 ans plus tard, une fois l'épilepsie mieux contrôlée. Il montre les difficultés du langage persistantes mais également des difficultés attentionnelles, exécutives (avec un net défaut d'inhibition et une tendance aux persévérations) ainsi qu'en mémoire verbale et dans le traitement des informations visuo-spatiales.

Les scores de mémoires visuelles et associatives ainsi que le raisonnement logico déductif sont toutefois conformes pour l'âge – permettant l'élaboration de stratégies pour l'entrée dans les apprentissages.

- Scolarité et prise en charge

Une prise en charge en orthophonie vers l'âge de 2 ans a permis des progrès relatifs sur le plan du langage. BCK est une jeune fille qui a du mal à se poser et dont les acquis langagiers, fragiles, ont fait l'objet d'une relative régression durant sa troisième année de vie, avec mise en place d'un suivi en CMP et d'un suivi neuropédiatrique. La scolarité au primaire s'est faite avec un dispositif ULIS avec des inclusions par demi-journées en milieu ordinaire.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises sont remarquées à 18 mois par l'entourage à type d'épisodes stéréotypés, de fixité du regard avec parfois révulsion oculaire et entraînant de manière inconstante des chutes – volontiers traumatiques – faisant poser un diagnostic initial de syndrome de Doose. Elles ne s'accompagnent pas d'autres mouvements, notamment pas de spasme ni de myoclonie. Les parents n'observent pas de phénomène évoquant une phase post critique.

La fréquence croissante de ces épisodes atteint rapidement un rythme de 15 à 20 occurrences quotidiennes.

Le nombre d'absences atypiques et chutes atoniques atteint son maximum durant la 4^{ème} année de vie.

A partir de l'âge de 6 ans, les chutes disparaissent. Les crises se manifestent par des absences atypiques avec clignements sériels des paupières et fixité du regard pluriquotidiennes. Elles deviennent plus rares et sont quasiment contrôlées au moment de l'entretien à l'âge de 11 ans.

Il n'y a jamais eu de crise prolongée ni d'état de mal.

- EEG

Les tracés itératifs retrouvaient généralement une activité intercritique à type de pointes ondes lentes diffuses avec parfois des décharges paroxystiques de polypointes généralisées d'une durée de quelques secondes. Ces anomalies prédominent dans les régions centrales et temporales et sont globalement symétriques.

Sur les premiers tracés, le sommeil est mal organisé avec des figures hypniques difficiles à individualiser. On note le caractère activateur du sommeil.

La SLI est, sur les premiers tracés, décrite comme entraînant mais non activante.

L'ensemble de l'histoire fait poser le diagnostic d'épilepsie myoclonique atonique (syndrome de Doose)

- Traitements

Le premier traitement débuté à l'âge de 2 ans et 3 mois, a été le Valproate de Sodium (MICROPAKINE®) avec une efficacité modeste et la majoration des troubles de la concentration. La fréquence des crises motive l'instauration d'une bithérapie avec instauration de Lamotrigine (LAMICTAL®) à l'âge de 2 ans ½ avec une bonne efficacité initiale.

Dans les suites et devant l'évolution initialement peu favorable sont essayés, en adjonction, le Levetiracetam (KEPPRA®) puis un régime cétoène.

L'éthosuximide (ZARONTIN[®]) est introduit à 2 ans et 8 mois ; menant à une quadrithérapie Valproate, Lamotrigine, Ethosuximide et régime cétogène ; et permet de diminuer de manière significative le nombre d'absences et de chutes.

Les traitements par Lamotrigine et Ethosuximide ont par la suite permis un contrôle de l'épilepsie et ont été poursuivis en bithérapie.

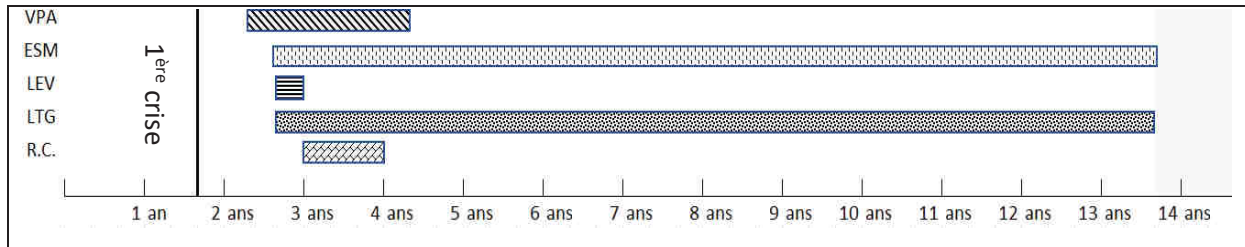


Figure 4 : Historique des traitements de la patiente BCK

- **Explorations étiologiques**

Une IRM réalisée à l'âge de 9 ans retrouvait une discrète atrophie du lobe temporal gauche de manière isolée.

Les bilans biologiques réalisés initialement à visée diagnostique ainsi que pour la surveillance des différents traitements notamment du régime cétogène n'ont pas révélé d'anomalie particulière.

- Génétique

Sur le plan génétique, la réalisation d'un séquençage à haut débit sur panel de gène a permis de mettre en évidence la mutation *de novo* NM_001348250.1(SLC6A1) : c.1342A>T responsable de la mutation non-sens p.(Lys448*) déjà rapportée par l'équipe de Johansen (Johannsen et al. 2018), ce qui permet de ranger ce variant en classe 5. Cette anomalie est localisée dans la boucle entre les 9ème et 10ème domaines transmembranaires.

- **Entretien avec la famille**

Lors de la discussion, les troubles qui affectaient le plus la vie quotidienne de la famille étaient ceux du comportement – cela était déjà le cas même lorsque l'épilepsie était encore bien active.

La maman de BCK la décrit comme « *impulsive* », « *voulant toujours être en première ligne* ».

La scolarité en ULIS a permis d'améliorer l'entrée dans les apprentissages mais les activités de lecture demeurent compliquées et possibles seulement sur une durée courte. Il existe une certaine anxiété face aux activités scolaires.

La famille rapporte une jeune fille régulièrement dans la recherche du mouvement – ce qui nuit aux interactions avec autrui et notamment avec ses camarades. Lors des jeux notamment, elle a toujours éprouvé des difficultés à attendre son tour.

En résumé, le tableau présenté par BCK est celui d'un

- trouble sévère du développement du langage oral associé à des troubles des interactions a minima, mais sans déficience intellectuelle.

- Une épilepsie Dose-like a débuté vers 18-20 mois. Très active initialement, elle a mené jusqu'à une quadrithérapie entre les âges de 3 et 4 ans pour finir par être contrôlée sous bithérapie.

La plainte principale reste comportementale avec une tendance à l'impulsivité et à l'hyperactivité. La scolarité se fait en dispositif ULIS.

III.1.3. Patient n°3 : BJH, 45 ans

BJH est le seul patient adulte de la cohorte au moment de son inclusion et de l'entretien avec la famille.

- **Histoire clinique**
 - Antécédents

La grossesse et la période périnatale n'ont vraisemblablement pas posé de problème particulier avec une naissance au terme de 38 SA avec des mensurations eutrophes. Il n'y a pas de notion d'antécédent familial notable.

On note sur le plan médical, une propension aux infections urinaires avec 3 épisodes distincts dans la petite enfance – sans récurrence par la suite.

- Premiers signes développementaux

La mère de BJH remarque rétrospectivement un certain décalage dans les acquisitions dès la première année de vie mais qui n'alertait alors pas le médecin généraliste.

Les premières étapes du développement ont semble-t-il été respectées avec toutefois un langage resté pauvre par rapport à celui de son grand frère et une marche autonome acquise vers 18 mois

L'histoire de l'enfant est surtout marquée par une épilepsie sévère et pharmacorésistante débutant à l'âge de 18 mois (cf. infra).

- Evolution développementale et scolarité.

La scolarisation s'est faite à l'âge de 3 ans en milieu ordinaire malgré les épisodes comitiaux répétés. Un décalage significatif des acquisitions a rendu nécessaire la sortie de milieu ordinaire dès le primaire en faveur d'une prise en charge en « école spécialisée » dans un premier temps puis en équivalent IME par la suite. Les activités de lecture et d'écriture ont pu y être acquises en dépit d'une probable déficience intellectuelle (il n'y a pas eu de bilan chiffré réalisé)

En institution, l'intégration a été limitée par des phases d'agressivité ayant nécessité plusieurs essais de traitement par neuroleptiques.

La période scolaire a permis de déboucher sur une formation équivalent CAP avec obtention d'un poste de travail au sein d'un foyer protégé type ESAT (entretien et réparation de clôtures et activité de ferrailleur) qu'il occupait de manière autonome.

- Evolution à l'âge adulte

Il n'y a pas eu de changement notable sur le plan de l'épilepsie qui demeure sévère et résistante. Les épisodes d'hétéro-agressivité ont eu tendance à se majorer. Même s'ils ne semblaient pas affecter la sphère familiale, ils ont progressivement limité les possibilités d'intégration en foyer.

Au cours de la 4^{ème} décennie, on note la survenue de longues phases de prostration d'allure parkinsonienne semblant différer cliniquement des épisodes comitiaux.

L'examen neurologique demeurait sans particularité en dehors des troubles du comportement.

A partir de l'âge de 42 ans est rapportée une hémiparésie gauche d'allure progressive sans argument pour une étiologie vasculaire. On note une diminution des capacités fonctionnelles depuis lors avec une boiterie seule initialement évoluant vers une perte progressive de la marche. La motricité fine ne posait pas de difficulté au préalable et l'usage d'un fauteuil roulant pour les déplacements longs semble bien maîtrisé. Des troubles débutant de la déglutition ont également été décrits – possiblement en lien avec l'activité comitiale – de même qu'un tableau d'apnées du sommeil.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises sont rapportées dès l'âge de 18 mois, non motrices initialement avec une symptomatologie à type d'absences. Elles sont rapidement suivies par des chutes. Ces dernières sont à l'origine de plusieurs traumatismes, obligeant, par leur fréquence pluriquotidienne, l'enfant d'alors porter un casque à partir de ses deux ans.

Durant l'enfance, d'autres types de crises apparaissent avec notamment des myoclonies mais aussi des crises toniques généralisées, ou tonico-cloniques. Ce n'est qu'à partir du moment où ces nouveaux types de crises apparaissent qu'est débuté un traitement anti-comitial.

Certaines crises toniques ont été prolongées – avec recours à des traitements d'urgence.

Elles demeurent pluriquotidiennes à ce jour, malgré les multiples lignes e traitement envisagées.

- EEG

Les tracés itératifs retrouvent une surcharge lente thêta bilatérale avec la présence de pointes multifocales – bilatérales et diffuses. Les enregistrements réalisés lors de la période pédiatrique ne sont pas disponibles.

- Traitements

Les thérapeutiques utilisées ont été nombreuses. La première ligne de traitement à avoir été administrée est la Carbamazépine (TEGRETOL[®]) à partir de l'âge de 4 ans ½. La molécule avait été à l'origine d'importantes insomnies.

Ont été introduits dans les suites le Levetiracetam (KEPPRA[®]); la Lamotrigine (LAMICTAL[®]), le phénobarbital (GARDENAL[®]), le Diazépam (VALIUM[®]) (Hors traitement d'urgence), le Valpromide (DEPAMIDE[®]), l'Eslicarbazépine (ZEBINIX[®]), le Lacosamide (VIMPAT[®]), le Felbamate (TALOXIA[®]). La seule thérapeutique à avoir eu une certaine efficacité semble avoir été l'implantation d'un stimulateur du nerf vague.

Les informations sur les périodes d'instauration et de chevauchement des traitements n'ont pas pu être obtenues.

- Autres explorations

Les imageries IRM retrouvent une atrophie cortico-sous-corticale modérée à prédominance hippocampique. Cet aspect semble stable dans le temps (les examens ayant été répétées en raison de la majoration du tableau hémiparétique gauche). Il n'y avait pas d'autre anomalie associée.

Les autres examens complémentaires notamment biologiques ne rapportaient pas d'autre particularité notable.

- Génétique

Un séquençage de l'exome a été réalisé devant la dégradation neurologique secondaire et a permis de mettre en évidence la variation NM_001348250.1(SLC6A1):c.242C>A *de novo*, responsable de la mutation faux-sens p.(Ala81Asp) touchant le second segment transmembranaire de la protéine. Cette mutation non rapportée dans la littérature est prédite délétère par de nombreux logiciel de prédiction (SIFT, Polyphen, CADD).

- **Entretiens avec la famille**

La principale plainte dans l'évolution de BJH est la perte progressive d'autonomie induite par les troubles moteurs nouvellement apparus. Leur étiologie exacte n'est à ce jour pas établie et son lien avec la mutation du gène SLC6A1 est incertaine.

Auparavant, et à l'âge pédiatrique, BJH a su garder un relatif degré d'autonomie et ce malgré une épilepsie sévère et non contrôlée et d'une très probable déficience. Il était ainsi capable de participer à plusieurs activités sportives en tant qu'adolescent tels le judo ou le canoë (sous supervision). Il appréciait également faire du vélo.

La discussion avec la mère dénote une tendance à la ritualisation avec des horaires fixes dans la journée.

Extrait : «Il a l'habitude d'avoir des journées bien réglées – il regarde rapidement le journal le matin et sort le chien ; et si quelque chose l'en empêche il s'énerve et parfois beaucoup sans comprendre pourquoi.»

On note également une importante intolérance à la frustration ; particulièrement au moment des repas et parfois compliqué par la survenue de véritables crises clastiques avec les conséquences néfastes sur la vie en collectivité précédemment décrites.

La vie en communauté reste limitée avec l'absence de notion d'argent, les difficultés pour les tâches de cuisine, l'absence de toilette spontanée. BJH est actuellement retourné habiter dans le domicile familial devant la récente dégradation motrice – dans l'attente de l'accueil dans une structure proposant de la rééducation.

En résumé : l'histoire de BJH est marquée avant tout par

- une épilepsie sévère (initialement myoclonos atoniques puis avec des crises tonico cloniques généralisées) extrêmement pharmacorésistante à l'origine d'une véritable encéphalopathie épileptique.

- une hétéro-agressivité importante ayant rendu nécessaire l'usage répété de neuroleptiques.

L'évolution plus récente, à partir de l'âge de 40ans, est marquée par la survenue progressive d'une hémiparésie gauche, d'étiologie incertaine à ce jour mais venant grever le pronostic fonctionnel initialement conservé.

III.1.4. Patiente n°4 : SBL, 10 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

SBL est une jeune fille née au terme de 37 SA, eutrophe. Il n'y a pas eu de problème dans la période périnatale. On retrouve des otites à répétition au cours des trois premières années de vie.

Il n'y a pas d'antécédent familial notable notamment neurologique.

- Premiers symptômes développementaux

Les premières acquisitions motrices n'ont pas soulevé d'inquiétude ; la marche autonome a été acquise à 15 mois. On note un retard de langage avec l'apparition des premiers mots vers 16-18 mois et leur mise en association vers 36 mois dans un contexte de bilinguisme. Le contact est jugé bon avec une enfant qui rentre bien dans les interactions non verbales. C'est la survenue répétée de chutes à l'âge de 2 ans qui motive des bilans complémentaires et font remarquer le décalage du langage.

- Evolution développementale

La mise en place d'un suivi en orthophonie permet une nette amélioration du langage oral avec un vocabulaire riche vers l'âge de 4 ans et la réalisation de phrases bien construites. On note néanmoins des troubles de l'élocution persistants. Sont rapportés également des troubles de l'oralité avec difficultés de déglutition vis-à-vis de certaines textures (pâteuses). Le sommeil est de bonne qualité initialement mais donne lieu à des réveils fréquents et anxieux vers l'âge de 7-8 ans. Il n'y a pas de tendance à l'hyperactivité ni de difficulté comportementale. Il n'y a pas de régression psychomotrice de rapportée.

- Scolarité et prise en charge

Des troubles de la concentration et des difficultés modérées en motricité fine motivent la mise en place d'un suivi en psychomotricité à partir de l'âge de 3 ans en plus du suivi en orthophonie qui se poursuivra au long cours.

Une AVS est mise en place à partir de la moyenne section de maternelle. Un test psychométrique (WPPSI IV) est réalisé à l'âge de 5 ans et retrouve des performances hétérogènes avec des scores s'inscrivant dans un déficit intellectuel léger.

L'auxiliaire scolaire est encore en place au moment de l'inclusion en classe de CM1. Il n'y a pas eu d'autre adaptation scolaire nécessaire à ce jour. Les progrès de SBL restent constants notamment depuis son entrée dans le cycle primaire. La lecture se met lentement en place et commence à être efficiente.

Une tendance aux troubles anxieux fait l'objet d'une prise en charge par une psychologue en CMPP avec de bons résultats.

La lecture se met lentement en place et commence à être efficiente.

- **Epilepsie**

- Crises

Les crises présentées par SBL se présentent par des chutes itératives ; d'emblée pluriquotidiennes, survenues à l'âge de 24 mois. Elles s'accompagnent de détournement du regard compatibles avec des absences atypiques de chutes atoniques, et d'une gêne visuelle intermittente.

Il n'y a pas d'autre type de crise. Il n'y a jamais eu d'état de mal épileptique ou de recours à des traitements d'urgence.

- EEG

Le premier tracé est enregistré à l'âge de 2 ans et 1 mois et retrouve un rythme de fond de veille très perturbé avec un ralentissement thêta global sur lequel survient des trains d'ondes delta (environ 3 Hz) hypervoltées et pouvant durer d'une quarantaine de secondes à une minute.

Au sommeil, l'activité est décrite comme pseudo-hypsarythmique avec de nombreuses figures de pointes bilatérales hypervoltées.

Les tracés suivants gardent ces mêmes caractéristiques avec un rythme de fond lent et une activité de pointes ondes lentes vers 3 Hz, diffuse, survenant en salves. Le tracé de sommeil est généralement désorganisé avec peu de figures hypniques physiologiques.

La SLI n'est pas décrite comme entraînant.

- Traitements

Le premier traitement à avoir été mis en place est le Valproate de Sodium (DEPAKINE[®]) à 25 mois rapidement associé à l'ethosuximide (ZARONTIN[®]) en bithérapie puis au Topiramate (EPITOMAX[®]) en trithérapie vers 3 ans et 2 mois.

Le topiramate est globalement mal toléré avec recrudescence du nombre d'absences atypiques et est arrêté au profit de la Lamotrigine (LAMICTAL[®]) permettant, à sa mise en place, de bons progrès sur le langage et sur les acquisitions développementales en générale.

La bithérapie ESM + LTG s'avère efficace pour le contrôle des crises (avec toutefois récurrence dès tentative de sevrage).

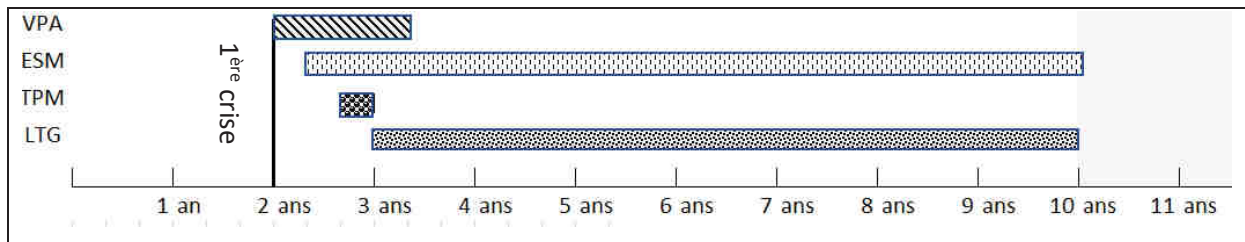


Figure 5: Historique des traitements de la patiente SBL

- **Explorations étiologiques**

Sur le plan biologique, plusieurs bilans métaboliques ont été demandés avec notamment CAA, CAO, déficit en créatine, LDH (augmentés de manière isolée à 1.3 x la normale), lactates-pyruvate. Il n'y a pas eu d'anomalie notable retrouvée.

Une IRM cérébrale est réalisée à l'âge de 3 ans et ne retrouvait pas d'anomalie significative.

- **Génétique**

Une étude par séquençage à haut débit sur panel de 451 gènes impliqués dans les troubles cognitifs a permis la mise en évidence en 2016 de la variation NM_001348250.1(SLC6A1) : c.1600C>T responsable d'un codon STOP prématuré p.(Gln534*). Le séquençage Sanger a permis de confirmer le caractère de novo de cette mutation. Etant donné que le phénotype est compatible et que cette mutation avait déjà été rapportée (Johansen et al. 2018), elle a été rendue en classe 5.

- **Entretiens avec la famille**

La plainte principale de la famille gravite autour de la question scolaire et des troubles présentés par SBL pour les apprentissages.

Les parents décrivent une jeune fille assez tournée vers les autres et très empathique – et souvent assez naïve vis-à-vis des intentions de ses camarades de classe.

Ils rapportent des troubles de l'attention rendant le travail scolaire fastidieux.

Extrait : « Ce qui est le plus difficile, ce sont les devoirs. On y passe au moins une heure tous les soirs en semaine et au moins trois heures quotidiennes les jours de week-end ; pour qu'elle ait une chance de bien réciter sa leçon. »

Les parents rapportent néanmoins une jeune fille « facile à vivre » en dehors d'une tendance à bouder et à fanfaronner.

Extrait : « On a bien conscience de ses difficultés à cause de la maladie mais elle reste toujours souriante et motivée et n'a jamais posé de problème de comportement ; du coup on se dit qu'elle arrivera bien à se faire une place quelque part ».

Ils ont également appris à ne pas trop mettre leur fille dans des situations inédites lorsque cela n'est pas nécessaire ainsi qu'à ne pas utiliser d'expression trop imagée que l'enfant ne maîtrise pas encore parfaitement.

En résumé : SBL est une jeune fille de 10 ans dont le tableau comporte :

- Un retard global prédominant sur le langage malgré de bons progrès dans ce domaine
- Une épilepsie avec absences atypiques et chutes atoniques ayant débuté à 2 ans et actuellement bien contrôlée sous bithérapie (LTG + ESM)
- Une anxiété avec suivi en CMPP

La scolarité se fait en milieu ordinaire avec mise en place d'une AVS.

III.1.5. Patient n°5 : BOI, 6 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

BOI est un garçon né au terme de 36 SA avec des mensurations eutrophes. La grossesse et la période périnatale étaient sans particularité.

Il n'y a pas d'antécédent familial rapporté notable notamment neurologique.

- Premiers signes développementaux

Un retard des acquisitions par rapport à son grand frère est noté dès les premiers mois de vie avec notamment une hypotonie axiale. La tenue assise n'a été acquise qu'à 10 mois, la marche autonome vers 19 mois. Le retard de langage semble avoir été plus important avec les premiers mots prononcés vers 26 mois. Les premiers épisodes comitiaux sont rétrospectivement placés vers 14 mois de vie.

- Evolution développementale

Les difficultés liées au langage restent importantes avec, à l'âge de 4 ans, un lexique limité à quelques mots. Le garçon présente également d'importants troubles du comportement avec une intolérance à la frustration, une impulsivité majeure.

Le diagnostic de trouble du spectre autistique est posé à l'âge de 5 ans.

Sur le plan moteur, la motricité globale est satisfaisante avec un garçon qui parvient à faire du vélo sans support avant ses 6 ans malgré des difficultés à freiner. On note néanmoins des difficultés dans toutes les activités de motricité fine.

- Scolarité et prise en charge

Une prise en charge rééducative globale s'organise rapidement autour de l'enfant avec dès l'âge de 27 mois, la mise en place de séances d'orthophonie et de psychomotricité permettant d'importants progrès.

Les progrès dans la communication passent par la mise en place d'une période avec langage MAKATON entre 4 et 5 ans puis le support d'une tablette de communication – de moins en moins utilisée par la suite devant le développement du lexique de l'enfant.

Un suivi psychologique, en musicothérapie et avec un éducateur spécialisé est également proposé par le CERESA devant les troubles importants du comportement.

La scolarisation en maternelle se fait avec la présence d'une AVS.

- **Epilepsie**

- Crises

Rétrospectivement, la famille place la survenue des premières crises vers l'âge de 14 mois à type de myoclonies avec hypotonie buccale. S'y additionnent des chutes à partir de l'âge de 18 mois.

A l'occasion d'un épisode fébrile à 27 mois, BOI présente des chutes atoniques en salves motivant un premier contact neuropédiatrique.

Il n'y a pas eu d'autre type de crise. En dehors des épisodes répétés en contexte de virose décrits ci-dessus ; il n'y a pas eu de véritable état de mal. Les récurrences de crise ne surviennent pas qu'en contexte fébrile.

- EEG

Le tracé disponible retrouve des éléments à 5-6 Hz, bi-occipitaux, sensiblement symétriques, parfois remplacés par des graphoéléments triphasiques. Il n'y a pas de décharge de pointes ondes.

La SLI n'est pas entrainante.

○ Traitements

Devant le tableau aigu et fébrile à la première consultation, le premier traitement instauré est le Clonazépam (RIVOTRIL®) à l'âge de 2 ans 3 mois avec une bonne efficacité sur les chutes ainsi que sur la marche.

Le traitement est relayé par Valproate (DEPAKINE®) auquel sera adjoint secondairement du Clobazam (LIKOZAM®) devant la récurrence de chutes à l'âge de 3 ans.

L'épilepsie est imparfaitement contrôlée sous bithérapie avec persistance de quelques chutes – rares toutefois.

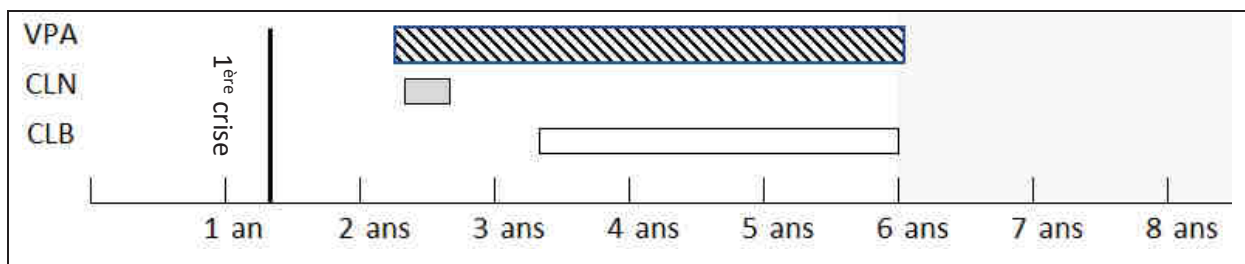


Figure 6 : Historique des traitements du patient BOI

• Explorations étiologiques

Une imagerie IRM est réalisée lors de la première consultation ; de même qu'une ponction lombaire à la recherche d'un tableau infectieux encéphalique. Les examens ne retrouvent aucune anomalie particulière.

○ Génétique

La réalisation d'une étude par séquençage à haut débit d'un panel de gènes impliqués dans l'épilepsie et la déficience intellectuelle a permis de mettre en évidence la mutation NM_001348250.1 : c.198C>A p.(Asn66Lys) responsable d'une modification dans le 3^{ème} exon, ce qui

correspond au 1er domaine transmembranaire protéique. Cette mutation jamais rapportée est prédite délétère par de nombreux logiciels de prédiction (CADD, SIFT, Polyphen et Grantham).

- **Entretiens avec la famille**

La plainte la plus prégnante pour la famille est celle du comportement de BOI avec des colères fréquentes et de véritables crises clastiques ; rendant l'enfant difficile à gérer au quotidien – avec notamment une importante hétéro agressivité envers le grand frère.

Extrait : « Il a une excitation incontrôlable, malgré l'éducateur. Il jette facilement des objets lorsqu'on ne fait pas ce qu'il veut et il a beaucoup de force. Lorsqu'il est en colère ; ça a pu lui arriver de me quitter en plein milieu de la rue et de courir à travers la route. »

La famille rapporte également beaucoup de phénomènes de ritualisation au quotidien mieux cernés depuis que le diagnostic de TSA a été posé. Ils concernent notamment le coucher avec des rituels de rangement des objets personnels (habits et chaussons) et de présence de la maman pour répondre à une série de questions. Il existe également un manque de flexibilité quant aux jeux faits ; aux livres lus ; aux habits portés (attirance marquée pour le bleu).

On décrit également un enfant qui se répète sans cesse (sans écholalie vraie toutefois) et qui a du mal à s'arrêter dans les activités répétitives.

La maman insiste sur les progrès majeurs et récents de son garçon – favorisés notamment par le vraisemblable intérêt qu'il porte aux différentes thérapies rééducatives.

Extrait : Il adore la musique classique, qu'il a découvert en musicothérapie ; et adore les chevaux découverts en équithérapie. Il a fait plus de progrès sur la dernière année que sur les trois années précédentes. Il est plus calme et préfère désormais les enfants plus calmes plutôt que les turbulents – même s'il a encore du mal à engager le jeu avec eux. »

La multiplicité des professionnels autour de BOI oblige l'enfant à consacrer 4 demi-journées par semaine aux différents ateliers.

En résumé : BOI est un garçon de 6 ans dont le tableau comporte :

- Un retard global plus marqué sur le langage avec d'importants progrès à partir de 5 ans
- Une épilepsie d'allure myoclonono atonique ayant débuté vers 14 mois actuellement quasi contrôlée par bithérapie.
- des troubles du comportement avec agitation et hétéro-agressivité.

III.1.6 Patient n°6 : LEV, 14 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

LEV est un garçon né eutrophe au terme de 38 SA. La grossesse a été marquée par une menace d'accouchement prématuré au terme de 30 semaines d'aménorrhée sans autre anomalie notable.

Il n'y a pas d'antécédent familial neurologique notable en dehors d'une suspicion de TDAH chez le frère aîné.

- Premiers signes développementaux

Les premières étapes du développement moteur ont été acquises dans les limites de la normale avec une tenue assise acquise à l'âge de 9 mois et une marche autonome vers les 18 mois. Sur le plan du langage, le retard était d'emblée présent avec les premiers mots prononcés vers 24 mois. Le décalage avait été étiqueté « troubles de l'oralité » devant un refus des morceaux dans l'alimentation.

La prise en charge neuropédiatrique s'est précocement mise en place devant la survenue d'une maladie épileptique dès 17 mois de vie (cf. infra) – permettant la mise en place précoce de professionnels de rééducation notamment en orthophonie.

La propreté, diurne comme nocturne, ne sera acquise de manière pérenne que vers 6 ans.

- Evolution développementale

Des explorations plus poussées sont demandées à partir de l'âge de 5 ans devant un décalage global des acquisitions. Un bilan psychométrique (WPPSI) est alors notamment réalisé à 5 ans et 10 mois retrouvant des résultats globalement faibles avec un indice de compréhension verbale à 66 ; un indice de raisonnement perceptif à 48 et un indice de vitesse de traitement à 63. La mesure globale du QI verbal était évaluée à 70. Un bilan neuropsychologique réalisé dans les suites concluait à un retard global d'acquisition sans discordance marquée.

Devant la déficience, une scolarisation en CLIS est mise en place dans un premier temps. Vers la fin du primaire et devant les difficultés persistantes dans l'entrée dans les apprentissages retrouvées sur un nouveau bilan neuropsychologique, l'orientation en IME est discutée et finalement écartée pour une poursuite en ULIS.

Un nouveau bilan psychométrique est réalisé en libéral à l'âge de 11 ans (WISC V) retrouvait des capacités intellectuelles faibles avec un indice de Compréhension Verbale à 70 ; un indice Visuo-Spatial à 78 ; un indice de Raisonnement Fluide à 76 ; un indice de Mémoire de Travail à 55 et un indice de Vitesse de Traitement à 53.

La scolarisation se poursuit en 4ème ULIS avec toutefois une non acquisition de la lecture, de l'écriture ou des calculs.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises présentées par le garçon surviennent à 17 mois et se manifestent par des absences avec chutes. Il y a eu une seule occurrence crise tonico-clonique. Elles deviennent rapidement pluriquotidiennes avant l'introduction d'un traitement.

- EEG

Les premiers EEG réalisés avant 2 ans retrouvent des séquences de pointes-ondes diffuses et rythmiques. Y succèdent à partir de 5 ans une riche activité de pointes répétitives centro-temporales droites favorisées par le sommeil faisant évoquer le diagnostic d'épilepsie partielle idiopathique à pointes centro-temporales.

Par la suite les tracés retrouvent des bouffées rythmiques de pointes ondes dont l'intensité est majorée au sommeil évoquant un authentique tracé « POCS »

Les pointes persistent jusqu'au début de l'adolescence après laquelle elles disparaissent. Les tracés les plus récents montrent un rythme de fond est ralenti.

- Traitements

Le premier traitement instauré au diagnostic est le Valproate (MICROPAKINE®) efficace initialement et relayé à l'âge de 7 ans devant l'aspect de POCS par une bithérapie par Levetiracetam (KEPPRA®) et Ethosuximide (ZARONTIN®). A 13 ans, devant le bon contrôle de la maladie épileptique, l'ESM est stoppé sans récurrence d'absence.

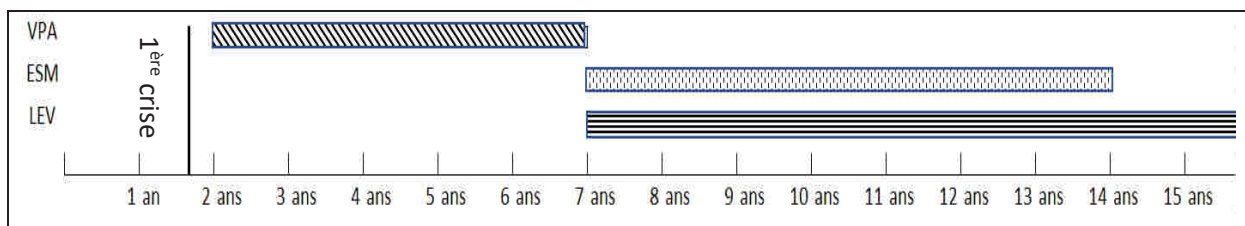


Figure 7 : Historique des traitements du patient LEV

- **Explorations étiologiques**

Une IRM cérébrale réalisée à l'âge de 5 ans retrouve un vermis à limite inférieure de la normale en taille mais complet associé à une méga grande citerne. Absence d'anomalie associée au niveau du ruban cortical.

Les bilans biologiques ainsi que l'examen somatique et neurologique ne retrouvaient pas d'anomalie significative.

- **Génétique**

La réalisation d'un panel ciblé de gènes de l'épilepsie a permis la mise en évidence de la mutation NM_001348250.1(SLC6A1) : c.695G>T responsable de l'anomalie p.(Gly232Val) localisé dans la boucle entre le 4ème et 5ème domaine transmembranaire. Cette mutation a déjà été rapportée à plusieurs reprises dans la publication de Johansen et al. en 2018 que ce soit de novo ou héritée d'un parent.

- **Entretiens avec la famille**

La discussion avec les parents de LEV met en lumière leur inquiétude quant à l'insertion future du garçon dans le milieu professionnel.

Ils décrivent un jeune homme n'ayant besoin que de peu de sommeil et qui a un réveil extrêmement matinal mais qui ne présente pas d'agitation marquée même lorsque c'est le premier levé.

Les particularités comportementales semblent surtout liées au caractère répétitif des loisirs et des jeux.

Les parents décrivent un enfant parfois hyper émotif – notamment lorsqu'il suivait le traitement par Valproate ; avec, en fonction des capacités très différente d'un jour sur l'autre notamment sur tout ce qui est mémorisation. A contrepied, il est décrit comme extrêmement *dur* à la douleur et ne se plaignant que peu.

En résumé : LEV est un garçon de 14 ans dont le tableau comporte :

- une déficience intellectuelle légère prédominant initialement sur le langage
- une épilepsie ayant évolué vers un aspect de POCS actuellement bien maîtrisée sous monothérapie (par Levetiracetam)

La scolarisation se fait actuellement en dispositif ULIS

III.1.7. Patiente n°7 : LJK, 3 ans ½

- **Histoire clinique**

- Antécédents

LJK est née au terme de 30 SA dans un contexte de grossesse gémellaire compliquée d'une chorioamniotite responsable d'une souffrance fœtale aigüe avec décès in utero du jumeau.

L'hospitalisation en réanimation néonatale initiale dans les suites n'a semble-t-il pas amené de nouvelle complication.

Il n'y a pas d'autre antécédent notable au niveau familial notamment neurologique.

- Premiers signes développementaux

Les premières étapes développementales de l'enfant sont d'emblée perturbées. Des anomalies retrouvées dès la période néonatale avec notamment une hypotonie axiale significative. Il y a eu un retard à la tenue de tête, de la station assise ainsi que de l'acquisition de la marche ; et cela même en prenant en compte l'âge corrigé du fait de la prématurité.

Sur le plan relationnel et du langage, la jeune fille présente très tôt dans la vie des symptômes évoquant des troubles précoces des interactions avec absence de mot et de pointage à l'âge de 18 mois.

- Evolution développementale

LJK semble présenter un retard sévère des acquisitions notamment concernant le langage avec tout au plus l'association fragile de quelques mots à l'âge de trois ans et demi. L'évolution sur le plan moteur semble avoir été plus favorable ; du moins sur la motricité globale ; l'enfant n'étant pas encore rentrée dans la découverte des activités de motricité fine.

On note la survenue de chutes à partir de l'âge de trois ans et deux mois dans un contexte de comitialité débutante. Les parents rapportent également un refus de la station debout progressif à partir de l'âge de trois ans et cinq mois, non résolutif au moment de l'inclusion de l'enfant et a priori non en lien avec les chutes ou un hypothétique traumatisme.

On note de manière très précoce des troubles du comportement, avec une jeune fille qui pousse des cris et des hurlements de manière extrêmement fréquente ; parfois en continu.

Il existe également d'importants troubles du sommeil avec parfois des insomnies qui semblent pouvoir se prolonger sur plus d'une journée et qui sont arrivés avant la fin de la 2^e année de vie. Ces longues périodes pendant lesquelles l'enfant ne trouve pas le sommeil ont déjà fait l'objet d'hospitalisations itératives. Le traitement par Mélatonine, même avec un dosage plus important qu'à l'accoutumée, aurait été inefficace à corriger ces symptômes.

- Scolarité et prise en charge

Devant la précocité des signes présentés et la sévérité de ces derniers, le suivi de l'enfant s'est rapidement fait en structure spécialisée avec notamment recours initial au CAMSP. Certains éléments - notamment l'absence complète de langage - ont fait évoquer à certains professionnels un certain degré de carence de stimulation venant grever cette situation de potentielles séquelles de souffrance périnatale.

Sur le plan médicamenteux ; devant l'association de troubles du comportement avec agitation, un certain degré d'hétéro agressivité, la tendance marquée à pousser des cris sur l'ensemble du

nycthémère, un traitement par Théralène est débuté dès l'âge de 20 mois. Ce premier traitement pharmacologique ne permet qu'une accalmie très relative de l'agitation ainsi que des troubles du sommeil présentés par l'enfant. Il est complété durant la 3e année de vie par un traitement par Tercian (en doses biquotidiennes).

LJK bénéficie d'une scolarité adaptée avec fréquentation de la petite section de maternelle de manière fractionnée par demi-journée.

L'orientation la plus pertinente pour l'enfant est en cours de discussion mais semble se diriger vers une structure spécialisée du type IME.

- **Epilepsie**

- Crises

Les crises présentées par l'enfant sont essentiellement des chutes semblant être de mécanisme atonique. Elles peuvent être pluriquotidiennes et sont survenues peu après le 3e anniversaire. Il n'y a jamais eu d'autres types de crise présentée à ce jour ; pas d'état de mal épileptique et aucun recours à un traitement d'urgence de l'épilepsie.

- EEG

Aucun tracé EEG n'a pu être disponible pour cet enfant.

- Traitements

Une monothérapie par Levetiracetam (KEPPRA[®]) a été débutée à l'âge de trois ans et 6 mois ; soit un mois avant l'inclusion de l'enfant. On note une réduction significative du nombre de chutes ; avec une enfant qui ose à nouveau se déplacer en autonomie. Le traitement semble extrêmement mal toléré sur le plan neurocomportemental avec une jeune fille semblant régresser au niveau des acquis communicationnels, interactionnels et langagier, déjà fragile au préalable. La forte diminution du traitement (posologie < 15 m/kg/J) entamée n'a pas eu d'effet drastique sur le contrôle de l'épilepsie

mais n'a pas permis d'apaiser les épisodes d'agitation ainsi que les troubles du sommeil présentés par la jeune fille.

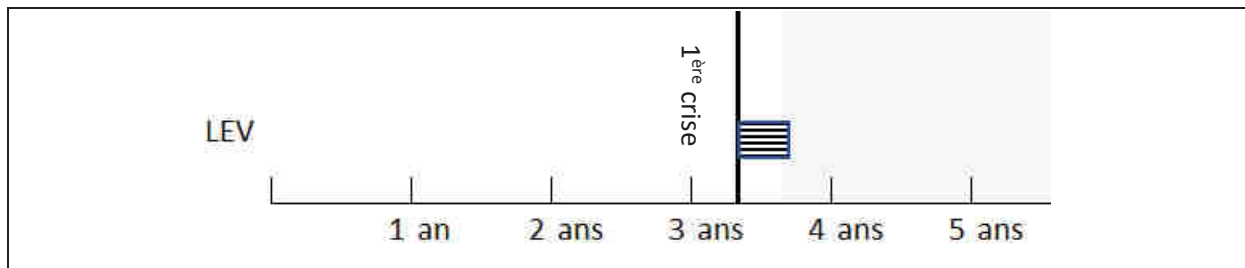


Figure 8 : Historique des traitements de la patiente LJK

- **Autres explorations**

Plusieurs bilans biologiques à visée diagnostic ont été demandés chez LJK et seraient revenus normaux (ils n'ont cependant pas pu être consultés)

Sur le plan radiologique, une IRM cérébrale a également été déjà réalisée mais dont nous n'avons pas le compte rendu.

- Génétique

Le diagnostic génétique a été posé à l'âge de 1 an et 10 mois grâce à un séquençage haut débit d'un panel de gènes inclus dans les troubles du neurodéveloppement. Il retrouvait la variation *de novo* NM_001348250.1(SLC6A1) : c.1105C>T responsable de la modification protéique p.(Pro369Ser). Cette mutation localisée dans la boucle extracellulaire entre les 7ème et 8ème domaine transmembranaire a été prédite délétère par plusieurs logiciels de prédiction et non retrouvée dans les bases de données (gnomAD, clinvar).

- **Entretiens avec la famille**

Les parents de LJK parlent en premier lieu de l'importante agitation – quasi permanente – ainsi que des troubles du sommeil associés avec une enfant pouvant pousser des hurlements quasi-quotidiens et ce, plusieurs nuits d'affilée.

L'entretien gravite autour des difficultés à trouver un environnement correspondant aux besoins de la jeune enfant, aux difficultés également de maintenir une dynamique familiale correcte malgré les consultations et examens de santé itératifs et des relativement faibles possibilités d'avoir recours à des personnes ressources pour pouvoir y confier la jeune fille en urgence lorsque l'épuisement familial est trop important.

Extrait : « Je suis obligé de vous appeler depuis la voiture car il m'est impossible de passer le moindre coup de fil en sa [LJK] présence – elle ne ferait que hurler sans discontinuer »

La famille raconte également les réserves qu'elle conserve envers les professionnels ayant soupçonné, devant la sévérité des troubles, des carences de stimulation, voire des sévices, et qui ont pu engager différents types de démarches dans ce contexte.

La balance entre les effets bénéfiques des traitements et leurs conséquences parfois plus néfastes nous a également été décrites comme difficiles à appréhender au quotidien. La jeune fille avait en effet quasi perdu la marche étant donné les nombreuses chutes quotidiennes ; et il était difficile de jauger le bénéfice d'un traitement qui contrôlait l'épilepsie mais au prix d'une nette dégradation du comportement.

En résumé : LJK est une jeune fille de 3 ans ½ dont le tableau comporte :

- Une grande prématurité avec difficultés de pouvoir rattacher les signes à la mutation et/ou à la souffrance périnatale.
- Des troubles envahissants du développement sévères
- Une épilepsie myoclonoto atonique débutée vers l'âge de 3 ans.

III.1.8. Patient n°8 : BAV, 12 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

BAV est né à terme. Il n'y a pas d'antécédent personnel significatif. Il n'y a pas d'antécédent familial rapporté notamment neurologique.

- Premiers signes développementaux

Il n'y a pas eu de décalage pour les acquisitions motrices globales avec une marche autonome avant 18 mois. Il existe un retard de langage avec les premières associations de mots après 2 ans.

Il n'y a pas eu de régression ou de trouble du comportement rapporté.

- Evolution développementale

Sur le plan du comportement, BAV présente un déficit attentionnel apparaissant en même temps qu'une épilepsie pharmaco résistante (cf. infra) remarqués et pris en charge à partir de l'âge de 5 ans. Il n'y a pas de régression ou de signe autistique.

BAV a su faire du vélo sans stabilisateur à partir de 7 ans. On note d'importantes perturbations du sommeil survenues vers l'âge de 9-10 ans et ayant duré pendant une année.

- Scolarité et prise en charge

La scolarisation a été faite via un équivalent de dispositif ULIS avec une intégration satisfaisante. Une prise en charge en orthophonie a pu permettre de bons progrès au niveau de la sphère langagière.

- **Epilepsie et explorations neuropédiatriques**

- Crises

Les premières crises sont survenues lors de la 5^{ème} année de vie, à type de brèves absences, d'emblée pluriquotidiennes. Des chutes sont survenues secondairement et ont disparu vers 6 ans. Les crises demeurent extrêmement fréquentes malgré plusieurs lignes de traitement essayées.

- EEG

Les tracés EEG n'étaient pas disponibles pour ce patient.

- Traitements

De nombreux traitements ont été mis en place à partir de l'âge de 5 ans ; allant jusqu'à une trithérapie. Les traitements ayant été retenus comme efficaces sont le Valproate de Sodium, la Lamotrigine et l'Ethosuximide. L'épilepsie avait été aggravée par un traitement par Vigabatrin (SABRIL®)

Un traitement par Phénylbutyrate (Ammonaps®) venait d'être débuté à l'inclusion dans le cadre d'un protocole d'essai et s'était accompagné de nausées, vomissements, fatigue et maux de tête. Une dose plus réduite par la suite a permis d'améliorer la concentration mais sans effet sur l'épilepsie.

- **Explorations étiologiques**

Les bilans biologiques et radiologiques réalisés n'ont pas montré d'anomalie significative.

- Génétique

La réalisation d'un panel ciblé sur les gènes impliqués dans l'épilepsie a permis de mettre en évidence la variation NM_001348250.1 : c.1084G>A responsable de la modification protéique suivante p.(Gly362Arg), survenue de novo. Cette variation localisée entre les 7ème et 8ème domaines transmembranaires a déjà été rapportée comme pathologique dans Clinvar et dbSNP.

- **Entretiens avec la famille**

Les inquiétudes de la famille concernent l'épilepsie et les difficultés d'apprentissage. BAV est décrit comme un enfant volontaire dont les acquisitions sont freinées par la fréquence de ses absences avec notamment des difficultés à maintenir une attention plus de quelques minutes sur une tâche complexe.

Les parents décrivent également des accès de colère pouvant survenir à l'emporte-pièce.

Extrait : « Il peut avoir des épisodes de « rage ». On lui fait faire beaucoup de sport et d'activités physiques pour canaliser ça. Le but est qu'il soit fatigué de manière saine tous les jours. On le fait souvent sauter à la corde à la maison. »

BAV est également décrit comme un garçon très naïf et qui a tendance à être passif dans ses interactions. Il y a eu de gros problèmes de harcèlement scolaire avec un jeune homme qui n'arrivait pas bien identifier la problématique de sa situation. Il lui est arrivé de fuguer de manière impulsive – notamment de l'école dans ce contexte.

En résumé : Garçon de 12 ans présentant :

- une épilepsie sévère avec absences et chutes atoniques ; après l'âge de 6 ans les absences demeurent malgré plusieurs lignes de traitement.
- un retard de langage initial avec scolarisation type ULIS.
- un décalage des acquisitions renforcé par le mauvais équilibre de l'épilepsie.

III.1.9. Patient n°9 : BCN, 7 ans ½.

- Histoire clinique
 - Antécédents

BCN est un garçon né avec une légère prématurité à 36 SA pour cause maternelle avec un poids de 2.4 kg pour un PC de 32 cm. Il n'y a pas d'autre antécédent médical notable personnel. Le père présente un syndrome bipolaire léger. Il n'y a pas d'autre antécédent familial notable.

- Premiers signes développementaux

Le développement est perturbé dès la première année avec une station acquise à l'âge de 12 mois ; et une marche devenue autonome à 19 mois. Les premiers mots ne sont prononcés qu'à l'âge de 3 ans.

- Evolution développementale

A l'âge de 15 mois débute une épilepsie extrêmement résistante dominant l'ensemble du tableau clinique. On note la survenue d'importants troubles du sommeil à partir de l'âge de 4-5 ans.

Il n'est pas rapporté de trouble autistique ou de régression psychomotrice mais BCN est décrit comme un garçon pouvant être très agité. Des accès violents surviennent après 5 ans.

- Scolarité et prise en charge

L'importance des crises et de leur retentissement motive l'admission en IME. Un bilan neuropsychologique est réalisé alors mais dont les résultats n'ont pas pu être récupérés. Une inscription en milieu ordinaire avec mise en place d'une AVS va être tentée pour la rentrée prochaine.

Sur le plan du langage, le lexique oral reste limité à une quarantaine de mots à 7 ans – motivant la mise en place de moyens de communication alternatifs comme le Makaton avec une relativement bonne efficacité.

Sur le plan de l'épilepsie, les chutes fréquentes ont rendu nécessaire le port d'un casque à partir de l'âge de 3 ans.

- **Epilepsie et explorations neuropédiatriques**

- Crises

Les premières crises sont remarquées à l'âge de 15 mois à type de myoclonies légères avec crises atoniques. On note une aggravation progressive jusqu'à donner des chutes qui deviennent pluriquotidiennes faisant évoquer sur le plan clinique un syndrome de Doose.

Il n'y a pas d'autre type de crise décrit ni de survenue d'état de mal.

- EEG

Les EEG ont tous globalement le même aspect avec un tracé de veille bien organisé mais un peu lent (thêta) avec des bouffées de pointes ondes généralisées de début et de fin brutale.

Au sommeil on retrouve les mêmes aspects de pointes ondes asynchrones à prédominance frontale.

La famille rapporte le caractère photosensible des crises. La SLI n'est pas décrite comme activatrice.

- Traitements

Le premier traitement instauré vers 15 mois a été le Valproate de Sodium (DEPAKINE[®]) ; rapidement associé à la Lamotrigine puis au Levetiracetam.

La pharmacorésistance de l'épilepsie a fait instaurer de nombreux traitements- notamment concernant les chutes.

Les traitements semblant avoir eu une efficacité (réduction du nombre de crises de plus de 50 %) furent le Valproate de Sodium ; les benzodiazépines avec le Clobazam et le Clonazépam ; les corticoïdes (jugés comme le traitement avec l'efficacité maximale mais très mal tolérée sur le plan métabolique et psychique par le garçon) ; l'Ethosuximide et le Rufinamide. La mise en place d'un stimulateur du nerf vague semble également avoir apporté une amélioration dans un premier temps.

Les traitements jugés peu ou non efficaces ont été le Lacosamide, la Carbamazépine, la Lamotrigine, le Zonisamide, le Felbamate et le Nitrazepam, le régime cétogène et le Cannabidiol.

Un traitement par Topiramate a également été introduit et a été jugé responsable d'une dégradation de l'épilepsie.

- **Autres explorations**

Deux IRM ont été réalisées aux âges de 2 et 5 ans et ont été interprétées normales. Un bilan métabolique a également été conduit mais n'a pas retrouvé d'anomalie significative.

Sur le plan clinique, la famille rapporte une hyposensibilité du côté gauche sans autre atteinte de l'examen neurologique.

- Génétique

La réalisation d'un panel ciblé de gènes sur les gènes impliqués dans l'épilepsie a permis de mettre en évidence la variation de novo NM_001348250.1(SLC6A1) : c.1024G>A responsable du changement protéique suivant (p. Val342Met). Cette variation présente une fois dans gnomAD sur 251402 allèles analysés (chez un homme latino-américain de plus de 80ans) a aussi été rapporté comme pathogène à 2 reprises dans ClinVar et a déjà été publié en 2018 par l'équipe de Johannsen et al.

- **Entretiens avec la famille**

Les plaintes de la famille concernent en premier lieu l'épilepsie, son retentissement et le peu d'efficacité qu'ont apporté des traitements pourtant multiples.

Extrait : « Il prend vraiment beaucoup de médicaments ; et ça aussi ça a des effets – sur le sommeil et sur l'humeur. C'est dur à la fin de savoir qu'est ce qui fait quoi. [...] malgré tout ça, il a une grosse mémoire. »

On note également un enfant qui essaie de s'intégrer avec ses pairs malgré ses difficultés – il s'entend très bien avec sa fratrie. Il tolère bien les changements avec les obligations de déménagement ou de longs transports pour trouver un accueil en établissement spécialisé. Quelques conduites rituelles sont également rapportées mais n'envahissent pas le quotidien.

En résumé : BCN est un garçon de 7 ans ½ dont le tableau est marqué avant tout par une encéphalopathie épileptique avec une pharmacorésistance importante (pentathérapie)

On note également une agitation avec des accès de violence et des troubles du sommeil.

Scolarité en IME avec tentative d'inclusion en milieu ordinaire.

III.1.10. Patiente n°10 : GSR, 6 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

GSR est une jeune fille née au terme d'une grossesse sans particularité. La première consultation en neuropédiatrie a été médiée par une suspicion de NF1 devant quelques lésions cutanées suspectes.

Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familial notable.

- Premiers signes développementaux

On note un décalage des acquisitions dès la première année de vie avec une station assise acquise à l'âge de 11 mois et une marche autonome à 18 mois. Les premiers mots n'apparaissent qu'à 24 mois.

- Evolution développementale

L'évolution se fait avec une rigidité comportementale et une intolérance à la frustration. Un test psychométrique par l'échelle PEP3 st réalisée à l'âge de 4 ans et 4 mois et retrouve un quotient

développemental langagier < 27 mois (équivalent QI <52) ainsi qu'un quotient de motricité de 33 mois (équivalent à un score de 63).

La propreté est acquise vers 5 ans.

L'examen neurologique demeure normal avec toutefois la mise en évidence de difficultés praxiques et une tendance à l'hypotonie axiale.

- Scolarité et prise en charge

La mise en place de rééducation orthophonique s'est faite de manière précoce. Une prise en charge par le CAMSP est faite dès l'âge de 3 ans avec accompagnement de la communication notamment par la mise en place de méthodes de communication alternatives type Makaton.

Un diagnostic de TDAH est également posé.

Un redoublement de la grande section de maternelle avec mise en place d'une AVS a été proposée dans l'attente d'une place en IME.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises sont survenues vers l'âge de 30 mois, à type d'absences et de crises myoclonotoniques. Il n'y a pas eu d'autre type de crise ni de recours à des traitements d'urgence.

La fréquence des crises est variable selon l'observance thérapeutique mais n'excède pas un épisode quotidien.

- EEG

Les tracés de veille rapportent un rythme de fond correct avec quelques ondes lentes delta. Il y a quelques pointes bilatérales.

Au sommeil apparaissent des ondes lentes pointues ainsi que des pointes ondes en bouffées.

- Traitements

Le seul traitement mis en place est l'éthosuximide avec une bonne efficacité une fois la bonne observance obtenue.

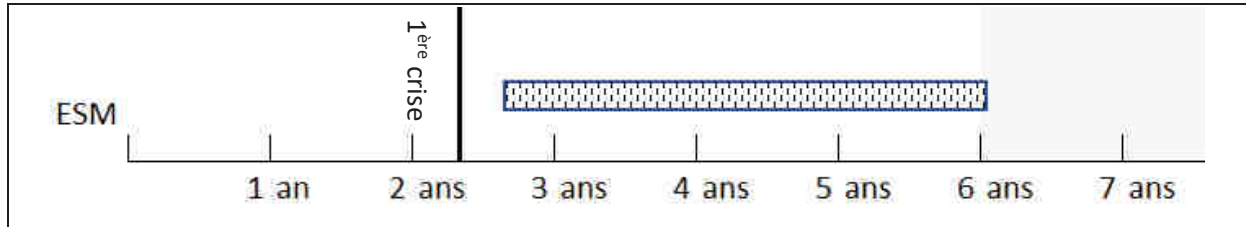


Figure 9 : Historique des traitements de la patiente GSR

- Explorations étiologiques.

Une IRM cérébrale est réalisée à l'âge de 4 ans et ne retrouve pas d'anomalie.

Les examens à visée métabolique retrouvent un dosage des biopptérines diminué dans le LCR (4 ui pour ne normale entre 7 et 55 ui) ainsi que du 5 MTHF (mesuré à 38 ui pour une norme supérieure à 44ui.) sans autre anomalie significative.

- Génétique

L'analyse par séquençage de haut débit d'un panel de gène a permis la mise en évidence de la mutation faux sens c.C456A responsable de l'anomalie p.Tyr152Stop

- Entretiens avec la famille

GSR est décrite comme une jeune fille « *introvertie* » ; « *peu câline* ».

La famille rapporte les difficultés liées à la déficience intellectuelle ainsi qu'aux troubles de la concentration de manière générale.

L'épilepsie, contrôlée, n'est pas vraiment abordée.

Extrait : « Elle a beaucoup plus de mal à comprendre que son frère et ses sœurs. Avec le Makaton ça va un peu mieux mais elle ne compte que jusqu'à trois. »

En résumé : GSR est une fille de 7 ans dont le tableau comporte :

- Une épilepsie Doose like pharmacosensible
- Une déficience intellectuelle
- Des troubles du comportement avec diagnostic de TDAH

III.1.11. Patient n°11 : SAB, 17 ans

- Histoire clinique

- Antécédents

SAB est un garçon né à terme. Il n'y a pas eu de particularité lors de la période périnatale. On note l'existence d'une fossette sacro coccygienne borgne dans les antécédents ; sans anomalie clinico-radiologique associée.

- Premiers signes développementaux

Les premières acquisitions motrices se sont faites dans les limites de la normale avec une station assise seul acquise à 9 mois et une marche autonome à 18 mois.

L'évaluation fine du langage a été initialement rendue difficile par une importante barrière de langue mais avec un lexique qui n'excédait pas 10 mots à 3 ans.

- Evolution développementale

L'évolution se fait vers des troubles modérés du comportement avec notamment une agitation et une intolérance à la frustration. SAB présente une déficience intellectuelle avec des difficultés marquées sur le plan scolaire. Les premières acquisitions en lecture se font vers l'âge de 12 ans avec

capacité de reconnaître son prénom ainsi que quelques autres mots choisis. L'âge développemental est estimé vers 6 ans pour les capacités de lecture ; vers 8-9 ans pour le niveau en mathématiques.

L'autonomie dans la vie quotidienne est bonne malgré des troubles de motricité fine.

On note un très faible appétit avec un enfant qui a tendance à fractionner ses repas.

- Scolarité et prise en charge

Une prise en charge en orthophonie est mise en place de manière précoce avant d'être relayée par une prise en charge plus globale par le SESSAD.

La scolarité est soutenue dès le cycle primaire par le RASED et se fait en CLIS avec mise en place d'une AVS. Par la suite, la scolarité se fait en collège ULIS mais ne permet pas une rentrée véritable dans les apprentissages.

L'orientation envisagée est celle d'un IM pro.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises sont remarquées vers 2 ans ½ sous la forme de chutes pluriquotidiennes souvent précédées de clonies palpébrales et d'absences. Sont décrits également des épisodes de mâchonnement ayant fait évoquer initialement une épilepsie focale.

A partir de l'âge de 6-7 ans, les crises sont brèves ; souvent accompagnées de mâchonnement et se présentent par des ruptures de contact plus ou moins brèves avec fréquentes révulsions oculaires.

- EEG

Les premiers EEG retrouvent un tracé de veille plutôt correct mais un tracé de sommeil désorganisé et avec des activités amples encochées de pointes.

A partir de l'âge de 4 ans sont notées de nombreuses anomalies intercritiques à type d'ondes lentes au sommeil ainsi que des bouffées de pointes ondes et de polypointes.

○ Traitements

Le premier traitement instauré est le Valproate de Sodium (DEPAKINE® puis MICROPARKINE®) à l'origine de troubles du comportement modérés. La persistance des chutes motive l'ajout d'Ethosuximide (ZARONTIN® puis PETNIMID®) à 4 ans puis de la Lamotrigine (LAMICTAL®) à 6 ans.

Le bon contrôle des crises permet le sevrage du Valproate vers l'âge de 12 ans puis de l'Ethosuximide à 16 ans.

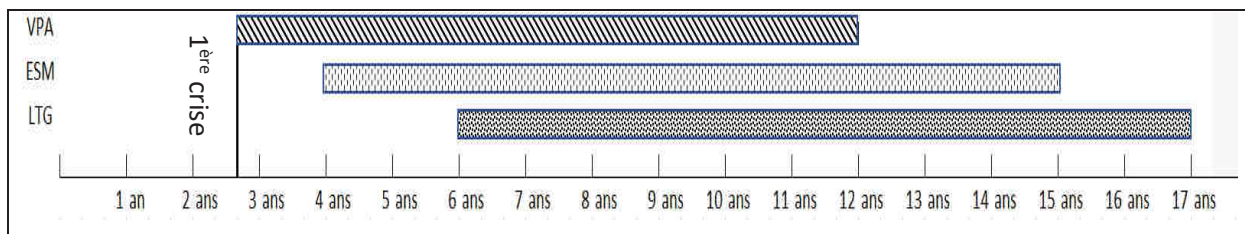


Figure 10 : Historique des traitements du patient SAB

• Explorations étiologiques

Une IRM est réalisée vers 4 ans et ne retrouve pas d'anomalie. De nombreux bilans métaboliques sont demandés notamment devant l'existence de vomissements fréquents et retrouvent des augmentations aspécifiques des acides aminés sur les chromatographies. Les analyses biochimiques sur le LCR sont également sans particularité notable.

○ Génétique

L'étude en séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqué dans l'épilepsie a permis de mettre en évidence une délétion de 3 paires de bases NM_001348250.1(SLC6A1) : c.881_883del dans l'exon 9 d'une délétion sans décalage du cadre de lecture p.(Phe294del) au niveau du 6ème domaine

transmembranaire de la protéine. Cette mutation déjà rapportée (Johannsen et al. 2018) n'est pas retrouvée dans gnomAD et est rapporté dans ClinVar a 2 reprises comme probablement pathogène.

En résumé : SAB est un garçon dont le tableau comporte

- Une épilepsie ayant nécessité une trithérapie mais d'évolution favorable à l'adolescence.
- Un déficit intellectuel modéré avec troubles prédominant sur les sphères langagières.
- Une bonne autonomie dans la vie quotidienne malgré quelques troubles de motricité fine.

III.1.12. Patient n°12 : SBS 13 ans

- Histoire clinique

- Antécédents

SBS ne présente pas d'histoire périnatale particulière avec une naissance à terme et un périmètre crânien limite vers 31.5 cm. On note un asthme du nourrisson d'évolution favorable ainsi qu'un souffle systolique d'allure physiologique.

Il n'y a pas d'antécédent familial notable – notamment neurologique.

- Premiers signes développementaux

Les premières étapes du développement moteur ne posent pas de difficulté significative avec une marche autonome acquise à 13 mois. On note un décalage des acquisitions langagières difficile à évaluer du fait d'un trilinguisme – les premiers mots véritables ont été prononcés vers 18 mois.

- Evolution développementale

SBS ne présente pas de régression – la propreté a été acquise avant 3 ans. A l'âge de 5 ans, il est capable d'écrire son prénom et reconnaît plusieurs lettres (émanant de plusieurs alphabets). Des intérêts particuliers notamment envers le calcul et l'astrologie ainsi que des troubles de l'interaction sont remarqués durant la 6^{ème} année de vie et font poser le diagnostic de trouble du spectre autistique.

Vers l'âge de 7 ans sont notés des troubles de l'attention et des accès d'agitation paroxystiques.

Un bilan neuropsychologique réalisé à l'âge de 12 ans confirme les différentes difficultés avec notamment une fatigabilité ; des troubles dans les fonctions exécutives, en mémoire de travail et en capacité d'apprentissage visuo-spatial. Les capacités d'apprentissage en modalité verbale sont quant à elles de bonne qualité.

- Scolarité et prise en charge

Une prise en charge en orthophonie est mise en place dès la seconde année de vie permettant des progrès réguliers. Les difficultés rencontrées dans les habiletés sociales associées aux particularités développementales motivent une prise en charge en psychothérapie et en pédopsychiatrie à partir de l'âge de 6 ans avec d'excellents progrès. Le diagnostic de syndrome d'Asperger est évoqué à plusieurs reprises.

La scolarité se fait en milieu ordinaire ; en section bilingue de collège accompagnée par une AVS avec toutefois une fatigabilité et des difficultés semblant principalement liées aux capacités d'organisation du travail et aux stratégies utilisées.

- **Epilepsie et explorations neuropédiatriques**

- Crises

SBS présente initialement, à partir de l'âge de 2 ans ½, des myoclonies isolées notamment des membres supérieurs faisant suspecter au départ une épilepsie myoclonique bénigne mais rapidement accompagnées de chutes itératives avec absences. L'épilepsie est contrôlée avec absence de crise constatée à l'âge de 4 ans. On note la récurrence des chutes à 7 ans au décours du sevrage médicamenteux progressif entamé alors avec à nouveau un bon contrôle par la suite.

A l'âge de 11 ans sont notées de nouveaux épisodes d'absences isolées.

Il n'y a jamais eu de crise tonico clonique généralisée ni crise fébrile. Il n'y a pas eu de recours à un traitement d'urgence.

- EEG

Les EEG initiaux retrouvent tous de nombreuses décharges de pointes ondes bilatérales. On note également au sommeil des ondes lentes de grande amplitude et encochées.

Les bouffées de pointes ondes sont décrites jusqu'à l'âge de 5-7 ans. Les anomalies disparaissent peu à peu sur les tracés suivants. L'hyperpnée est systématiquement décrite comme génératrice d'une activité ample postérieure. La SLI n'est pas activatrice.

Les EEG réalisés à partir de 10 ans ne retrouvent pas d'anomalie significative.

- Traitements

Le premier traitement à avoir été instauré est le Valproate de Sodium (DEPAKINE®) complété par une association avec l'Ethosuximide à partir de 4 ans.

Le sevrage du Valproate est réalisé durant la 5^{ème} année avec une couverture par Clobazam (URBANYL®) poursuivie un peu plus d'un an. Le traitement par Ethosuximide est maintenu devant des doutes sur des récurrences lors de deux tentatives de sevrage.

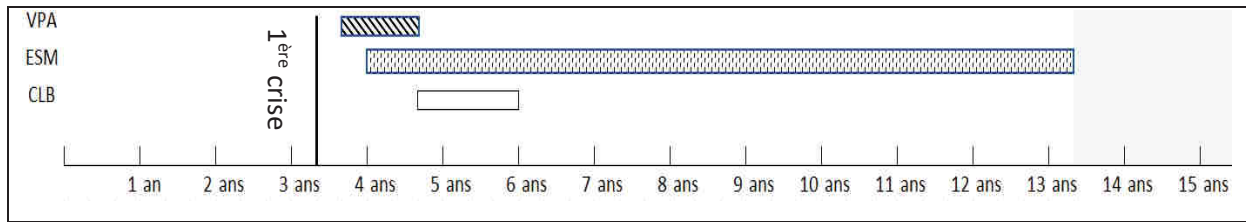


Figure 11 : Historique des traitements de la patiente SBS

- **Explorations étiologiques**

Une IRM cérébrale est réalisée à l'âge de 3 ans ne retrouve pas d'anomalie. Un bilan métabolique large est réalisé ne permettant pas de retrouver une anomalie significative notamment au niveau de l'étude du LCR.

- Génétique

Un séquençage haut-débit de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle a permis de mettre en évidence la mutation NM_001348250.1(SLC6A1) : c.419A>G responsable de l'anomalie p.(Tyr140Cys). Cette variation apparue de novo, touche un acide aminé conservé et est prédite délétère par les logiciels de prédiction (SIFT, Polyphen2). Elle n'a jamais été rapportée dans les bases de données et a déjà été publiée (Johannsen et al. 2018).

En résumé : SBS est un garçon dont le tableau comporte

- Une épilepsie ayant nécessité une bithérapie et d'évolution favorable à l'adolescence.
- Un tableau de TSA sans déficience intellectuelle associée

III.1.13. Patient n°13 LMH, 12 ans

- **Histoire clinique**

- Antécédents

LMH est un garçon né à 33 SA et 6 jours, sans complication. On note de fréquentes laryngites dans ses antécédents. Il n'y a pas d'antécédent familial notable notamment neurologique.

- Premiers signes développementaux

Les premières acquisitions motrices ne posent pas de difficulté avec une marche autonome acquise vers 14 mois. Un retard de langage est rapporté avec l'apparition des premiers mots après 18 mois.

- Evolution développementale

On note des troubles du comportement avec des difficultés de concentration et une anxiété excessive.

Il n'y a pas de signe évocateur de trouble autistique ni de régression.

- Scolarité et prise en charge

La scolarisation se fait en ULIS dès l'arrivée dans le primaire et poursuit en ULIS collège (avec un niveau estimé CE1 à l'âge de 12 ans). On note la persistance de troubles anxieux importants ainsi que d'une immaturité affective. Le suivi rééducatif en place fait appel à des séances hebdomadaires d'orthophonie et d'ergothérapie.

Un test psychométrique (WISC-V) est réalisé à l'occasion de l'entrée en ULIS collège à l'âge de 12 ans et retrouve les valeurs suivantes :

- Indice de Compréhension Verbale : 69
- Indice de Raisonnement Perceptif : 92
- Indice de Vitesse de Traitement : 73
- Indice de Mémoire de Travail : 56

- **Epilepsie**

- Crises

LMH présente une crise tonico clonique généralisée isolée à l'âge de 5 ans. Aucun traitement n'est débuté initialement. Au cours de la sixième année de vie sont remarquées des absences devenant rapidement pluriquotidiennes. Il n'y a pas de chute. L'examen clinique demeure normal.

- EEG

Les premiers tracés n'ont pas été rendus disponibles.

Un tracé réalisé à l'âge de 10 ans retrouve une discrète surcharge lente postérieure sans autre anomalie notable.

- Traitements

Un traitement par Valproate de Sodium est débuté vers 5 ans ½ lorsque les absences atypiques sont mises en évidence. Le traitement est complété secondairement par la Lamotrigine permettant un bon contrôle de l'épilepsie.

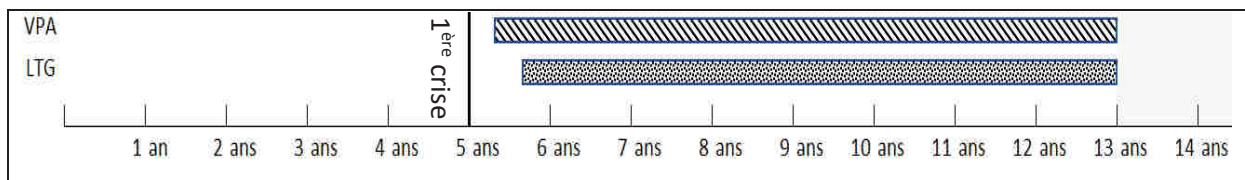


Figure 12 : Historique des traitements du patient LMH

- **Autres explorations**

Le bilan est complété par la réalisation d'une IRM cérébrale à l'âge de 5 ans qui est interprétée normale ainsi que par un bilan métabolique comprenant notamment une ponction lombaire ne retrouvant pas d'anomalie significative.

- Génétique

La réalisation d'un panel ciblé de gènes de l'épilepsie a permis la mise en évidence de la mutation pathogène NM_001348250.1(SLC6A1) : c.715G>C responsable de l'anomalie p.(Val239Leu) située dans le 5ème domaine transmembranaire de la protéine. Cette variation n'est pas retrouvée dans les bases de données et prédite délétère par de nombreux logiciels (SIFT, mutation tester, CADD).

En résumé : LMH est un garçon dont le tableau comporte

- Une épilepsie avec crise tonico clonique initiale à 5 ans avec des absences atypiques dans les suites
- Une déficience intellectuelle légère avec scolarisation en ULIS
- des troubles du comportement sans retrait autistique.

III.1.14 Patiente n°14 MGM, 9 ans 1/2

- Histoire clinique

- Antécédents

MGM est une jeune fille née à terme à 39 SA +5 jours sans complication notable. IL n'y a pas d'antécédent personnel notable. Une grande sœur présente une épilepsie dont le bilan étiologique retrouvera la même mutation au sein du gène SLC6A1. IL n'y a pas d'autre antécédent familial notable.

- Premiers signes développementaux

Les premières étapes neurodéveloppementales ont été respectées avec une tenue assise acquise au 6^{ème} mois et une marche autonome à 13 mois.

On note un retard de langage d'emblée avec l'apparition des premiers mots à 2 ans ½. IL n'y a pas de notion de régression.

- Evolution développementale

Les troubles de compréhension du langage oral persistent. On note également un retard dans les jeux d'imitation et de « faire semblant » avec toutefois une jeune fille très sociable et sans trouble marqué des interactions. L'autonomie dans les jeux et les activités de la vie quotidienne est bonne.

Une évaluation de l'intelligence par le WISC IV à l'âge de 6 ans ½ retrouve un indice de compréhension verbale et de raisonnement perceptif à 70.

- Scolarité et prise en charge

Une prise en charge en orthophonie est mise en place précocement. La scolarité se fait en dispositif ULIS avec une bonne intégration.

- **Epilepsie**

- Crises

Les premières crises sont notées à l'âge de 15 mois avec épisode d'absence pluri hebdomadaire parfois associés à des chutes de la tête. Il n'est pas rapporté d'autre type de crise.

- EEG

Les différents tracés réalisés retrouvent un rythme de fond faisant apparaître des ondes lentes encochées notamment à l'hyperpnée.

Lors des absences et/ou des chutes de tête sont constatées des ondes lentes diffuses encochées de pointes. Elles semblent également être favorisées par l'hyperpnée.

- Traitements

Le premier traitement à avoir été instauré est le Valproate de Sodium (DEPAKINE®). Une couverture initiale par Rivotril est mise en place rapidement relayée par un second traitement par Ethosuximide (ZARONTIN®) permettant un bon contrôle de l'épilepsie sous bithérapie.

- **Autres explorations**

Une IRM cérébrale est réalisée à 4 ans et retrouvent des hypersignaux de la substance blanche en séquences T2 et flairs au niveau des carrefours postérieurs. Il n'y a pas d'autre anomalie rapportée.

L'examen neurologique est décrit comme normal.

- Génétique

La réalisation d'une recherche sur panel de gène a permis de mettre en évidence la variation NM_001348250.1(SLC6A1) : c.331G>A responsable de l'anomalie p.(Gly111Arg) au sein de l'exon 4 intéressant la boucle intracellulaire entre les 2ème et 3ème domaines transmembranaires. Elle est prédite délétère par plusieurs logiciels de prédiction.

En résumé : MGM est une fille dont le tableau comporte

- Une épilepsie avec absences et chutes atoniques du chef contrôlée par bithérapie.
- Une déficience intellectuelle légère avec scolarisation en ULIS

III.2. Résultats des passations d'échelles

III.2.1. Développement

- **Premières étapes développementales**

Les étapes initiales du développement postural et notamment l'acquisition de la marche ne semblent pas différer de la norme habituelle avec une marche autonome obtenue en moyenne à 1 an 4 mois (IC95% [1 an 3 mois ; 1 an 6 mois]). On note par contre un retard de langage avec un âge moyen pour la production des premiers mots à 2 ans et 2 mois (IC95% [1 an 10 mois ; 2 ans 5 mois])

L'âge de l'acquisition de la marche autonome est significativement plus jeune que celui de la production des premiers mots (T test $p < 0.01$)

L'âge de l'acquisition de la propreté semble également plus tardif que dans la population générale et se situe en moyenne vers 5 ans.

- **VABS II**

La passation de la Vineland Adaptive Behaviour Scale (VABS) a été rendue possible chez 9 patients de la cohorte.

Ses résultats globaux sont résumés dans le TABLEAU 1 avec expression des différents âges de développement pour chaque sub-test et du score global au sein de chaque domaine (comparativement à une moyenne de 100 pour la population générale)

Les scores retrouvés sont généralement compatibles avec un déficit intellectuel léger à moyen mais les scores sont souvent plus déficitaires en ce qui concerne la sphère langagière

Tableau 1 : Résultats de la passation de la VABS (âge de développement en années pour chaque subtest et score global (/100) pour chaque domaine)

	NAM		BCK		SBL		BOI		LEV	
Réceptif	Assez Faible	3,9	Faible	2,4	Faible	3,9	Faible	2,3	Assez Faible	5,9
Expressif	Faible	1,9	Faible	4,9	Adapté	11	Faible	2,8	Faible	4,6
Ecrit	Faible	5,3	Faible	6,1	Adapté	9,1	Assez Faible	4,8	Faible	6,1
COMMUNICATION (/100)		32		20		76		50		20
Personnel	Faible	3,1	Assez Elevé	17,7	Adapté	8,8	Adapté	6,3	Assez élevé	18
Domestique	Assez Faible	3,8	Assez Elevé	18	Assez Elevé	15,8	Adapté	6,3	Assez élevé	17,9
Communauté	Faible	2,8	Adapté	10,2	Adapté	9,9	Assez faible	4,1	Faible	6,8
VIE QUOTIDIENNE (/100)		31		119		107		91		84
Relations Interpersonnelles	Assez Faible	3,9	Faible	5,9	Assez Elevé	12,5	Assez faible	3,3	Assez Faible	12,8
Jeu Temps libre	Faible	4,1	Faible	4,3	Assez Elevé	12,9	Faible	2,3	Faible	6,3
Adaptation	Adapté	6,1	Faible	4,6	Adapté	12,2	Faible	1,7	Assez Faible	8,6
SOCIALISATION (/100)		78		35		119		46		56
	LJK		BAV		BCN		GSR			
Réceptif	Faible	0,8	Faible	2,6	Faible	2,3	Faible	2,6		
Expressif	Faible	0,3	Faible	2,8	Faible	2,1	Faible	2,3		
Ecrit	Adapté	3,1	Faible	6,1	Faible	5,3	Faible	4,3		
COMMUNICATION (/100)		38		20		25		42		
Personnel	Faible	2,1	Adapté	13,3	Faible	4,1	Faible	3,4		
Domestique	Faible	1,2	Assez Elevé	16,3	Adapté	7,6	Adapté	6,3		
Communauté	Faible	1,5	Faible	7,1	Faible	3,1	Faible	2,8		
VIE QUOTIDIENNE (/100)		52		93		60		63		
Relations Interpersonnelles	Faible	0,5	Faible	6,3	Faible	1,8	Assez Faible	3,4		
Jeu Temps libre	Faible	0,6	Adapté	8,6	Assez faible	4,4	Assez Faible	4,1		
Adaptation	Faible	1,1	Faible	3,8	Faible	3,1	Assez Faible	4,4		
SOCIALISATION (/100)		29		63		50		82		

Les scores retrouvés sont régulièrement hétérogènes même au sein d'un même domaine.

On trouve néanmoins des difficultés significativement plus prononcées (T-Test apparié $p < 0.01$) pour les items ayant trait au langage par rapport aux compétences sociales et d'autonomie dans la vie quotidienne (cf Figure 13)

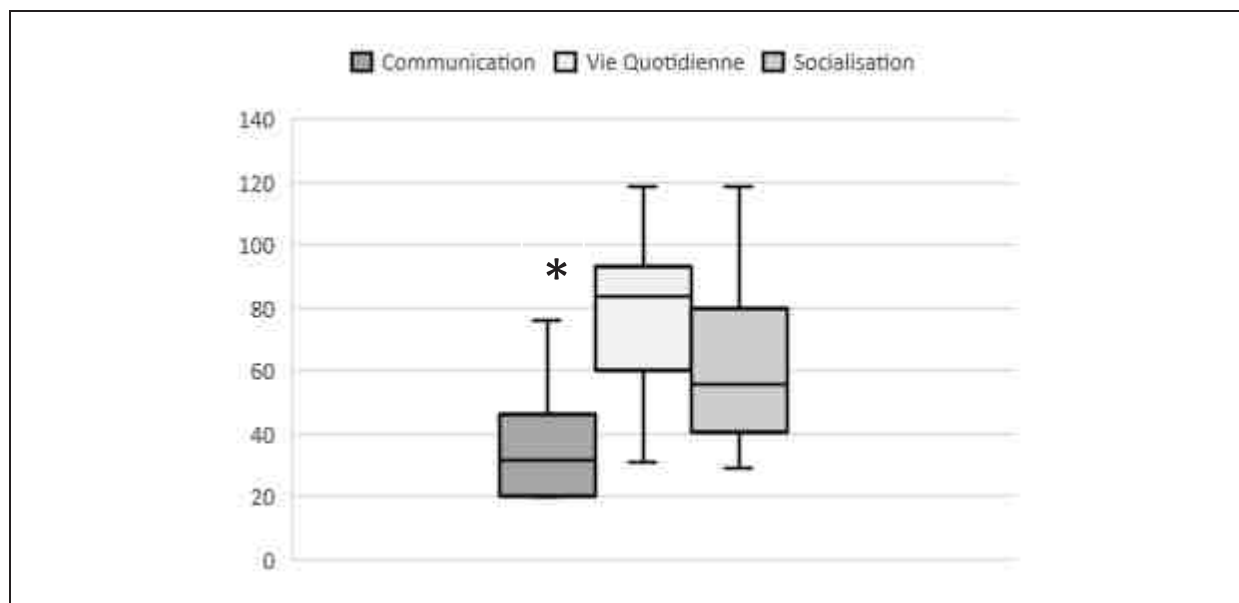


Figure 13 : Distribution des scores moyens en fonction du domaine de la VABS

On note également les performances relativement homogènes rapportées aux épreuves de facteur G (type Wechsler notamment) passées dans le cadre du suivi antérieurement aux entretiens. On retrouve généralement un profil laissant évoquer un déficit intellectuel léger à moyen (cf TABLEAU 2)

Tableau 2 : Résumé des résultats aux épreuves type WECHSLER réalisées antérieurement aux entretiens.

<u>Nom</u>	<u>Age au moment du test</u>	<u>WISC</u>				<u>Autre test (Type WECHSLER)</u>
		<u>ICV</u>	<u>IRP</u>	<u>IVT</u>	<u>IMT</u>	
BCK	3 ans 5 mois	NA				WNV (note globale 83)
SBL	4 ans	NA				WPPSI (note globale 63)
LEV	5 ans 10 mois	66	48	63	70	NA
LMH	12 ans	69	92	73	56	NA
MGM	6 ans 6 mois	70		70		NA

III.2.2. Comportement

- Echelle de Conners

La passation de l'échelle de Conners parentale à 48 items a pu être réalisée pour 8 enfants de la cohorte (cf Tableau III.2.)

La cotation a été réalisée avec la notation numérique suivante :

- Pas du tout : 0
- Un petit peu : 1
- Beaucoup : 2
- Enormément : 3

Un score moyen par item > 1.5 a été considéré comme positif.

Le score moyen total retrouvé est de 56.5 (IC95% [43.8 ; 69.2]) soit une cotation moyenne de 1.18 par item. Un seul enfant (BAV) sur les 8 dépasse le seuil de positivité sur l'échelle à 48 questions.

Ce sont surtout les items en lien avec les troubles des apprentissages (Items 10, 25, 31 et 37) avec une moyenne de 2.25 par cotation et ceux liés à l'impulsivité (items 4, 5, 11 et 13) avec une moyenne de 1.8 qui reviennent plus fortement positifs.

Les items les moins cotés sont ceux en lien avec la somatisation (items 32, 41, 43 et 44) avec une note moyenne de 0.45 ainsi que ceux liés aux difficultés de comportement.

Les 10 items faisant partie de la forme simplifiée du test de Conners (items 4, 7, 11, 13, 14, 25, 31, 33, 37 et 38) reviennent davantage positifs avec une cotation moyenne à 1.81. Cinq enfants sur les 8 dépassent le seuil de 15 points sur ce test tronqué.

Les deux items les plus pathologiques sont les items n°4 et n°31

Item n°4 : Mon enfant est excitable / impulsif

Item n°31 : Mon enfant a un problème pour fixer son attention / de distractibilité.

Le tableau représentant l'ensemble des résultats pour les sujets chez qui la passation a été rendue possible est disponible en annexe. Une synthèse des résultats globaux et notamment du test de CONNERS est disponible au sein des annexes.

- **Echelle Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R)**

La passation de l'ADI-R a pu être réalisée pour 7 patients de la cohorte.

L'étude des interactions sociales réciproques (Facteur A) retrouvent des difficultés significatives chez deux sujets sur les 7 testés.

Les items concernant les anomalies qualitatives de la communication (Facteur B) ne sont pas significativement impactés chez les 7 patients. En particulier, les items concernant la compensation du manque de langage oral par la gestuelle sont négatifs pour toute la cohorte.

L'étude des patterns de comportements (Facteur C) compatibles avec un trouble autistique retrouve des résultats pathologiques chez 6 patients sur les 7 testés.

Les anomalies du développement sont dans tous les cas compatibles avec le diagnostic d'autisme (Facteur D)

Au total la passation de l'ADI-R ne permet de retenir le diagnostic franc de TSA chez aucun des sujets testés.

Tableau 3 : Résultats des passations des échelles ADI-R

	Interaction sociale réciproque					Anomalie de la communication					Patterns de comportements					Développement
	Facteur A					Facteur B					Facteur C					Facteur D
	A1	A2	A3	A4	Total	B1	B2	B3	B4	Total	C1	C2	C3	C4	Total	
NAM	2	6	0	4	<u>12</u>	0	3	0	2	5	4	1	3	3	<u>11</u>	<u>5</u>
BCK	2	1	1	4	8	0	1	1	4	6	0	1	0	1	2	<u>5</u>
SBL	0	2	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	2	4	<u>3</u>
BOI	1	3	1	3	8	0	1	1	3	5	1	2	2	3	8	<u>5</u>
LEV	0	1	1	4	6	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4	<u>4</u>
LJK	2	6	0	3	<u>11</u>	0	0	2	0	2	1	0	2	2	5	<u>3</u>
BAV	2	3	0	3	8	0	1	1	1	3	0	1	1	2	4	<u>5</u>
<i>Cut off 10</i>					<i>Cut off 7 ou 8</i>					<i>Cut off 3</i>					<i>Cut-off : 1</i>	

- **Echelle « Social Communication Questionnaire » (SCQ)**

Lors des entretiens, 8 patients ont pu bénéficier de la passation de la SCQ (cf Tableau III.2.2).

Seul un patient de la cohorte obtient une valeur supérieure (LJK : 17). La moyenne se situe à un score à 9 (IC95% [5.4 – 12.6])

Les items rapportant les difficultés les plus fréquentes étaient :

- Q4 : L'existence de remarques inopportunes / commentaires inappropriés.
- Q5 : L'utilisation de pronoms inadaptés (parler à la 3^{ème} personne).
- Q19 : L'absence d'un(e) meilleur(e) ami(e)
- Q40 : L'absence de participation à des jeux coopératifs.

Les scores détaillés des passations sont disponibles en annexe.

- **Echelle « Aberrant Behavior Checklist » (ABC)**

L'ABC a pu être réalisée chez 7 patients de la cohorte.

Pour chaque item, la cotation proposée était

- 0 = Ce n'est pas du tout un problème
- 1 = C'est un problème peu important

- 2 = C'est un problème moyennement important

Le score moyen global de cotation des items était de 0.67 (IC_{95%} [0.4 – 0.94])

Les items les plus associés à des problématiques étaient ceux impliqués dans l'hyperactivité avec un score moyen de 1.02. Les scores globaux font état de troubles du comportement qui n'ont pas nécessairement de retentissement sévère sur le quotidien.

Les scores moyens de chaque item sont résumés dans le tableau 4

Les items isolés vecteurs du retentissement le plus important étaient :

- Item 13 : Est impulsif (agit sans réfléchir) (score moyen : 2.0 (IC_{95%} [1.79 – 2.21]))
- Item 44 : Se laisse facilement distraire (score moyen : 1.86 (IC_{95%} [1.49 – 2.22]))
- Item 15 : Est agité, incapable de rester en place (score moyen : 1.57 (IC_{95%} [1.09– 2.06]))
- Item 1 : Est excessivement actif à la maison, à l'école, au travail ou ailleurs (score moyen : 1.57 (IC_{95%} [1.0– 2.15]))

Tableau 4 : Résultats des passations des échelles ABC

	Irritabilité, Agitation, Pleurs	Léthargie, Retrait Social	Stéréotypies Gestuelles	Hyperactivité Inobservance	Discours Inapproprié
NAM	0,53	0,56	0,57	0,69	0,50
BCK	0,20	0,50	0,43	0,69	0,00
SBL	0,53	0,63	0,29	0,75	0,75
BOI	0,60	0,38	0,14	1,38	0,25
LEV	0,20	0,81	0,29	1,00	0,25
LJK	1,87	0,44	1,00	1,88	0,00
BAV	0,40	0,44	1,00	0,75	0,00
Moyenne	<u>0,62</u>	<u>0,54</u>	<u>0,53</u>	<u>1,02</u>	<u>0,25</u>

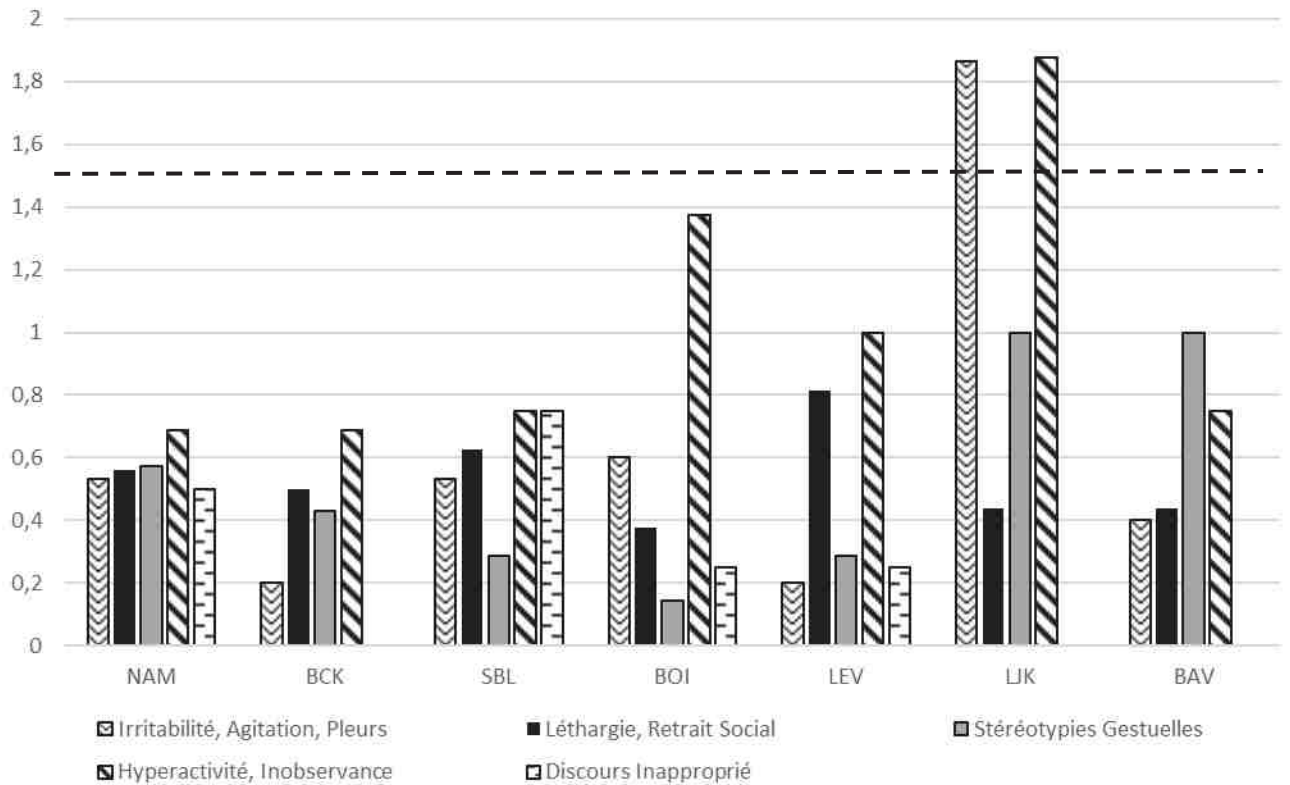


Figure 14 : Scores moyens des différents facteurs de l'échelle ABC

III.2.3. Profil Sensoriel

La passation du Profil Sensoriel Abrégé a pu être réalisée pour 7 sujets. Les résultats globaux sont résumés dans le tableau 5.

Les items relatifs à la sensibilité tactile et à l'hyporéactivité ne sont perturbés que dans 1 cas sur 7. Ceux explorant l'olfaction et la sphère gustative ; la sensibilité visuelle et auditive, le filtrage auditif ou la sensibilité au mouvement le sont dans 2 cas sur 7.

Lorsque l'on s'intéresse aux scores globaux, on retrouve une différence probable d'avec la population générale dans la majorité des cas (5 cas sur 7).

Tableau 5 : Résultats des passations des Profils Sensoriels Abrégés

	Valeurs typiques	NAM	BCK	SBL	BOI	LEV	BAV	GSR
Sensibilité tactile	29 - 35	23*	29	35	30	32	32	30
Sensibilité au gout ; à l'odorat	15 - 20	17	20	16	14*	12*	18	20
Sensibilité au mouvement	12 - 15	7**	15	14	15	7**	15	15
Hyporéactivité	22 - 35	22	14**	33	22	34	15**	31
Filtrage auditif	20 - 30	19*	11**	27	16*	23	18*	18*
Manque d'énergie ; faiblesse	26 - 30	25*	30	28	26	12**	29	26
Sensibilité visuelle et auditive	17 - 25	9**	21	14*	20	20	18	23
Score total	150 - 190	122**	140*	167	143*	140*	145*	163

Score standard ; * : *différence probable* ; ** : *différence avérée*

Nom	Age à l'inclusion	Mutation		Développement				Troubles autistiques				Troubles du comportement			
				Retard moteur	Langage (1)	Scolarité	Vineland (2)	Diagnostic posé (3)	Autisme selon ADI-R (4)	SCQ	Différence au Profil sensoriel	Selon ABC	Selon Conners 48	Selon Conners 10	Selon famille (5)
NAM	7	c.1531G>T	p.(Val511Leu)	léger	modéré (19 mois)	ULIS	C32 VQ31 S78	oui (TSA)	non (3/4)	9	avérée	non	non	non	non
BCK	11	c.1342A>T	p.(Lys448*)	non	sévère (36 mois)	ULIS	C20 VQ119 S35	non	non (1/4)	13	probable	non	non	oui	oui
BJH	45	c.242C>A	p.(Ala81Asp)	non	modéré	adaptée puis ESAT	non fait	non	non fait	nf	non fait	non fait	non fait	non fait	oui
SBL	10	c.1600C>T	p.(Gln534*)	non	léger (16 mois)	standard avec AVS	C76 VQ107 S119	non	non (2/4)	3	standard	non	non	non	non
BOI	6	c.198C>A	p.(Asn66Lys)	léger	modéré (26 mois)	standard avec AVS	C50 VQ91 S46	oui (TSA)	non (2/4)	14	probable	non	non	non	oui
LEV	14	c.695G>T	p.(Gly232Val)	non	modéré (24 mois)	ULIS	C20 VQ84 S78	non	non (2/4)	3	probable	non	non	non	non
LJK	3,5	c.1105C>T	p.(Pro369Ser)	modéré	modéré à sévère	IME	C38 VQ52 S29	oui (TSA)	non (3/4)	17	probable	oui	non fait	non fait	oui
BAV	12	c.1084G>A	p.(Gly362Arg)	non	léger	ULIS	C20 VQ93 S63	non	non (2/4)	7	standard	non	non	oui	oui
BCN	7,5	c.1024G>A	p.(Val342Met)	modéré	sévère (>36 mois)	IME	C25 VQ60 S50	oui (TSA)	non fait	6	non fait	non	non	oui	oui
GSR	6	c.456C>A	p.(Tyr152*)	léger	modéré (24 mois)	ULIS puis IME	C42 VQ 63 S82	oui (TDAH)	non fait	nf	non fait	non	non	oui	oui
SAB	17	c.881_883del	p.(Phe294del)	non	modéré (24 mois)	ULIS puis IMpro	non fait	non	non fait	nf	non fait	non fait	non fait	non fait	non
SBS	13	c.419A>G	p.(Tyr140Cys)	non	modéré (>18 mois)	standard avec AVS	non fait	oui (TSA)	non fait	nf	non fait	non fait	non fait	non fait	oui
LMH	12	c.715G>C	p.(Val239Leu)	non	modéré (>18 mois)	ULIS	non fait	non	non fait	nf	non fait	non fait	non fait	non fait	non
MGM	9,5	c.331G>A	p.(Gly111Arg)	non	sévère (>30 mois)	ULIS	non fait	non	non fait	nf	non fait	non fait	non fait	non fait	non

'1) : Langage : retard léger si premiers mots < 8 mois ; modéré si premiers mots entre 18 et 30 mois ; sévère si premiers mots au-delà de 30 mois ;

'2) : C : score de communication (moyenne de 100) | VQ : Score de vie quotidienne (moyenne de 100) | S : Score de compétence sociale (moyenne de 100) ;

'3) : Diagnostic pédopsychiatrique posé par l'équipe spécialisée assurant le suivi (indépendamment des résultats des passations d'échelle) ;

'4) : Aucune passation d'ADI-R n'a retrouvé un score positif dans les 4 domaines – le nombre de domaine avec une valeur significative est indiqué

'5) : Appréciation globale de la famille sur l'existence ou non de troubles pathologiques du comportement (selon entretien et/ou renseignements cliniques)

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques développementales et comportementales

III.2.4. Phénotype de l'épilepsie

L'ensemble des quatorze patients inclus dans cette étude ont présenté une maladie épileptique.

Age de début

L'âge médian de survenue des crises dans notre cohorte est de 2 ans et 3 mois pour un âge moyen de 2 ans et 7 mois (IC_{95%} [1 an 10 mois ; 3 ans 4 mois])

Crises

Les types de crises rapportées sont les chutes atoniques (86%), les absences (79%) et les myoclonies (72%). Deux patients seulement ont présenté un état de mal épileptique dans leur histoire clinique.

Des crises tonico cloniques généralisées n'ont été rapportées que dans 35% des cas – jamais avant l'âge de 5 ans

Sous traitement, la majorité des patients continue de présenter des crises à type d'absence brève avec parfois atonie. Les autres types de crise disparaissent dans la majorité des cas. La persistance de crises motrices est attestée dans 2 cas au sein de la cohorte.

EEG

L'EEG video montre généralement des graphoéléments pathologiques intercritiques très abondants avec des bouffées de pointes-ondes généralisées, ou d'ondes lentes encochées en bouffées irrégulières, et de focalisation variable, à la veille comme au sommeil.

Syndrome évoqué par le clinicien

En raison des premières manifestations à type de chute, le syndrome le plus couramment évoqué par les neuropédiatres est le syndrome de Doose (cf TABLEAU 7)

Traitement

Le premier traitement débuté, en dehors des benzodiazépines a généralement été le Valproate. Les traitements instaurés par la suite ont été le Lévétiracétam et l'Éthosuximide.

Seul le Topiramate a été rapporté à plusieurs reprises comment ayant potentiellement aggravé l'épilepsie.

La pharmacodépendance avérée a été observée dans au moins 35% des cas avec récurrence de crises (généralement à type d'absences) lors de la diminution ou du sevrage des thérapeutiques.

Seuls 3 patients de la cohorte étaient contrôlés par une monothérapie. Les traitements instaurés font généralement appel à deux ou trois molécules simultanément – parfois davantage.

Le seul patient adulte de la cohorte continue d'avoir une polythérapie antiépileptique avec une épilepsie résistante. Les patients adolescents de la cohorte sont en revanche généralement bien contrôlés sous mono ou bithérapie avec dans la majorité des cas, un projet de sevrage médicamenteux à court ou moyen terme.

Les différentes caractéristiques de l'épilepsie sont résumées dans le tableau 7

Nom	Age	Mutation	Age à la 1 ^{ère} crise (années)	Syndrome	Nombre maximal de MAE utilisés	Réponse pharmacologique	MAE jugés efficaces	MAE aggravants	MAE mal tolérés
NAM	7	c.1531G>T p.(Val511Leu)	3,7	MAE atypique	2	Pharmacosensible	LEV - ESM	/	VPA (hirsutisme ; tb concentration)
BCK	11	c.1342A>T p.(Lys448*)	1,5	MAE	4	Pharmacodépendant	ESM - LTG	/	VPA (tb concentration)
BIJH	45	c.242C>A p.(Ala81Asp)	1,5	Epileptie avec CGTC puis non classable	4	Pharmacorésistant	VNS	/	CBZ (insomnies)
SBL	10	c.1600C>T p.(Gln534*)	2	MAE atypique	3	Pharmacodépendant	ESM - LTG	TPM	TPM (stagnation développement)
BOI	6	c.198C>A p.(Asn66Lys)	1,2	MAE atypique	2	Pharmacodépendant	VPA	/	/
LEV	14	c.695G>T p.(Gly232Val)	1,4	MAE - POCs	2	Pharmacosensible	ESM - LEV	/	VPA (hyperémotivité)
LIK	3,5	c.1105C>T p.(Pro369Ser)	3,1	Chutes atoniques	1	Pharmacosensible	LEV - ESM	/	LEV (agitation)
BAV	12	c.1084G>A p.(Gly362Arg)	5	Absences puis Chutes atoniques	3	Pharmacorésistant	ESM (VPA LTG)	VGB	Phéylbutyrate (Nausées céphalées)
BCN	7,5	c.1024G>A p.(Val342Met)	1,2	MAE et CGTC	4	Pharmacorésistant	ESM - CT - VPA - BZD - VNS	TPM	Corticoides (agitation)
GSR	6	c.456C>A p.(Tyr152*)	2,4	Absence et MAE	1	Pharmacosensible	ESM	/	/
SAB	17	c.881_883del p.(Phe294del)	2,5	Absence et MAE	3	Pharmacosensible	ESM - LTG	/	/
SBS	13	c.419A>G p.(Tyr140Cys)	2,5	MAE puis absences	2	Pharmacodépendant	ESM	/	/
LMH	12	c.715G>C p.(Val239Leu)	5	CGTC puis absences	2	Pharmacosensible	VPA LTG	/	/
MGM	9,5	c.331G>A p.(Gly111Arg)	1,2	Absences puis Chutes atoniques	2	Pharmacosensible	ESM	/	/

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de la maladie épileptique

III.3. GENIDA

Au 1^{er} septembre 2021, la plateforme avait recueilli 21 inscriptions de famille avec un proche porteur d'une mutation pathogène du gène SLC6A1.

- **Plainte principale des familles**

La plainte principale (n=13) rapportée par les familles ne concerne l'épilepsie que dans un seul cas. Le reste des inquiétudes concerne les troubles scolaires en premier lieu ainsi que le déficit langagier. L'absence de « *filtre émotionnel* » est également rapportée plusieurs fois.

Extraits : (pour une patiente de 54 ans) « *la gestion des émotions : un changement dans son quotidien, la perte d'un objet peut entraîner ma fille à des angoisses voir des crises d'anxiétés et de pleurs.les phobies (peur des clowns, en avions) »*

« *Ne sais pas lire, ne filtre pas ses émotions* » Pour une adolescente de 16 ans

Au sujet d'un jeune garçon de 5 ans « *Behavior. We cannot leave our house.* » ([son] *comportement. Nous ne pouvons pas quitter la maison*)

L'épilepsie était néanmoins le premier « problème médical majeur » cité ; y compris parmi les familles dont ce n'était pas là la plainte principale.

Sur le plan strictement cognitif, les familles rapportent en premier lieu la propension à l'agitation et la fatigue qui en résulte pour les parents.

Extrait : (traduit de l'anglais et au sujet d'un garçon de 5 ans ½) « *A. a des crises qui sont très difficiles à contrôler et épuisantes pour nous en tant que famille. Il ne sait pas quand s'arrêter quand il fait quelque chose que quelqu'un n'aime pas. Il aime beaucoup sa petite sœur mais essaie aussi souvent de la blesser, il commence à bien jouer et s'intensifie toujours pour la blesser ou la faire pleurer. Il vient tout juste d'apprendre les couleurs, il ne peut pas toujours compter au-delà de 5, il ne peut ni écrire ni lire. Il ne reconnaît pas son nom de façon constante. Nous avons dû intégrer des aides*

visuelles et du makaton dans notre vie familiale pour répondre à ses besoins. il peut être difficile de deviner le niveau d'écriture pour cibler son apprentissage. Il n'écoute pas bien les instructions, il est très facilement distrait et cela cause beaucoup de problèmes. Si les gens ne le connaissent pas bien, ils pensent juste qu'il est méchant tout le temps. ».

- **Epilepsie :**

Les douze témoignages recueillis rapportent une épilepsie avec myoclonies et/ou chutes atoniques avec un âge de début généralement entre 18 mois et 4 ans pour les premières crises (une famille rapporte les premières absences dès le premier mois de vie). Les absences sont également communément rapportées.

Concernant les effets secondaires, on trouve une occurrence de mauvaise tolérance comportementale des corticoïdes, de Clobazam et du Valproate dans les témoignages. Le Vigabatrin a été associé à une ataxie.

- **Développement et habiletés :**

Le principal trouble néonatal rapporté est un certain degré d'hypotonie (50% des témoignages)

Les premières acquisitions motrices se font généralement dans les temps (avec une marche acquise autour de 15-18 mois). On note néanmoins un décalage plus ou moins important pour l'émission des premiers mots (Cf FIGURE 15).

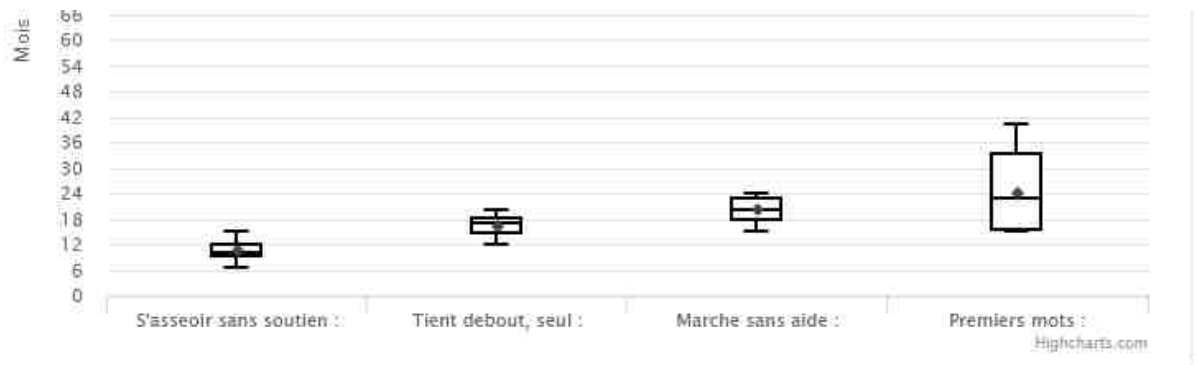


Figure 15 : Age d'acquisition des premières étapes motrices et langagières en mois

(Diagramme tiré de GENIDA (sept 2021))

Des difficultés dans les activités de la vie quotidienne sont rapportées dans tous les témoignages concernant des enfants de moins de 10 ans avec un degré d'autonomie semblant réduit. Un seul témoignage correspond à un sujet plus vieux (15 ans) et le décrit comme autonome.

Par la suite, la marche est régulièrement décrite comme « particulière » et/ou « instable » (n=7)

- **Comportement et atteinte cognitive:**

Des troubles du comportement étaient rapportés chez 78% des répondants (n=14). Au niveau du retentissement ressenti, les stéréotypies (n=7), l'hyperactivité (n=7) et le déficit d'attention (n=7) étaient les plaintes les plus marquées. A noter que la dépression, les phobies et l'auto agressivité sont pas ou très peu rapportés dans la cohorte numérique.

Les diagnostics de troubles autistiques ne sont pas suffisamment étayés de même que les tests évaluant l'efficacité intellectuelle.

On note une tendance à la sélectivité alimentaire et/ou à des mâchonnements / jeux oraux mis sur le compte de jeux sensoriels durant l'alimentation dans 5 situations.

- **Langage :**

La description du langage par les familles retrouve une discordance entre le langage réceptif et expressif à plusieurs reprises. Le vocabulaire est décrit à plusieurs reprises comme « faible » et/ou « pauvre ».

L'accès à la lecture est moins bien renseigné mais aucun des enfants dont les histoires sont partagées n'est entré dans cet apprentissage – idem pour l'écriture.

- **Autres signes neurologiques**

Des troubles du sommeil sont rapportés chez 5 patients inscrits sur la plateforme.

Un tremblement (semblant d'étiologie varié) est rapporté chez 5 enfants. On note également une impression de faiblesse musculaire avec faible endurance et accompagnant une maladresse globale.

- **Systemes non touchés**

Il n'y avait pas ou peu d'éléments notables dans les items concernant les atteintes sensorielles (Odorat / vision / ouïe). Il ne semblait pas y avoir de propension à des atteintes cardio-vasculaires ; respiratoires ; digestives ou cutanées. Il n'y avait pas non plus de situation particulière sur le plan métabolique et hématologique.

Par ailleurs, les données anthropométriques récoltées sont en faveur de valeurs standards pour la taille, le poids et le périmètre crânien dans les deux sexes.

- **Impression globale**

Le questionnaire GENIDA permet aux familles de lister les qualités et points forts des proches atteints par la maladie. Les adjectifs revenant les plus fréquemment sont « persévérants » et « volontaires »

Extraits : (jeune fille de 7 ans néerlandaise) « *S. est une fille ouverte et généralement joyeuse à voir. Elle établit rapidement des contacts non verbaux et aime le contact avec d'autres personnes. À sa manière, S. trouve toujours des solutions pour apprendre des choses de toute façon. Saisir les*

choses différemment ou demander à quelqu'un d'autre de faire le travail pour qu'elle puisse toujours participer. »

(jeune homme de 5 ans) « A. est aimant et attentionné. Il peut être déterminé à réussir une tâche qui le motive et qu'il a initiée. Il est très drôle et a un bon sens de l'humour. Il n'abandonne pas quand les choses sont trop difficiles comme apprendre à parler ou s'entraîner à la toilette, la route a été longue et ce n'est pas encore fini. Avec la bonne contribution cette année, il a appris les couleurs, apprend à compter, trace la lettre. Il aime apprendre. Il est très sociable et il aime jouer avec d'autres adultes et enfants. Il peut bien lancer et attraper et est bon dans les sports de balle, il peut jouer au golf, au football, au basket-ball et il peut frapper des balles avec des raquettes. Il apprend à se déshabiller et à s'habiller. »

(adolescent de 16 ans) « Volontaire, Forte autonomie malgré la non lecture, dépasse ses peurs »

(patiente adulte) « [C. a une] sensibilité à la vie autour d'elle, de l'humour avec ces proches et amis amies, une bonne mémoire visuelle repérage des transports en communs, souvenirs de son avance, a développé d'autres moyens de communications étant donné que C. ne sait ni lire ni écrire elle se sert très bien des appareils numériques avec les pictogrammes »

III.4. Corrélations génotypes phénotypes

La diversité des atteintes du neurodéveloppement ne semble pas corrélée à des locus particuliers de la mutation du gène SLC6A1.

La figure 16 indique la répartition des mutations sur l'ensemble de la protéine GAT-1 en indiquant les tableaux cliniques avec

- Trouble du spectre autistique (en fonction d'un diagnostic porté par l'équipe qui suit le sujet et non pas selon résultats des échelles réalisées au cours des entretiens)
- Un déficit intellectuel global (approché par l'institutionnalisation en IME)
- Une épilepsie sévère (persistante malgré traitement)
- Un retard sévère à la production des premiers mots (>30 mois)

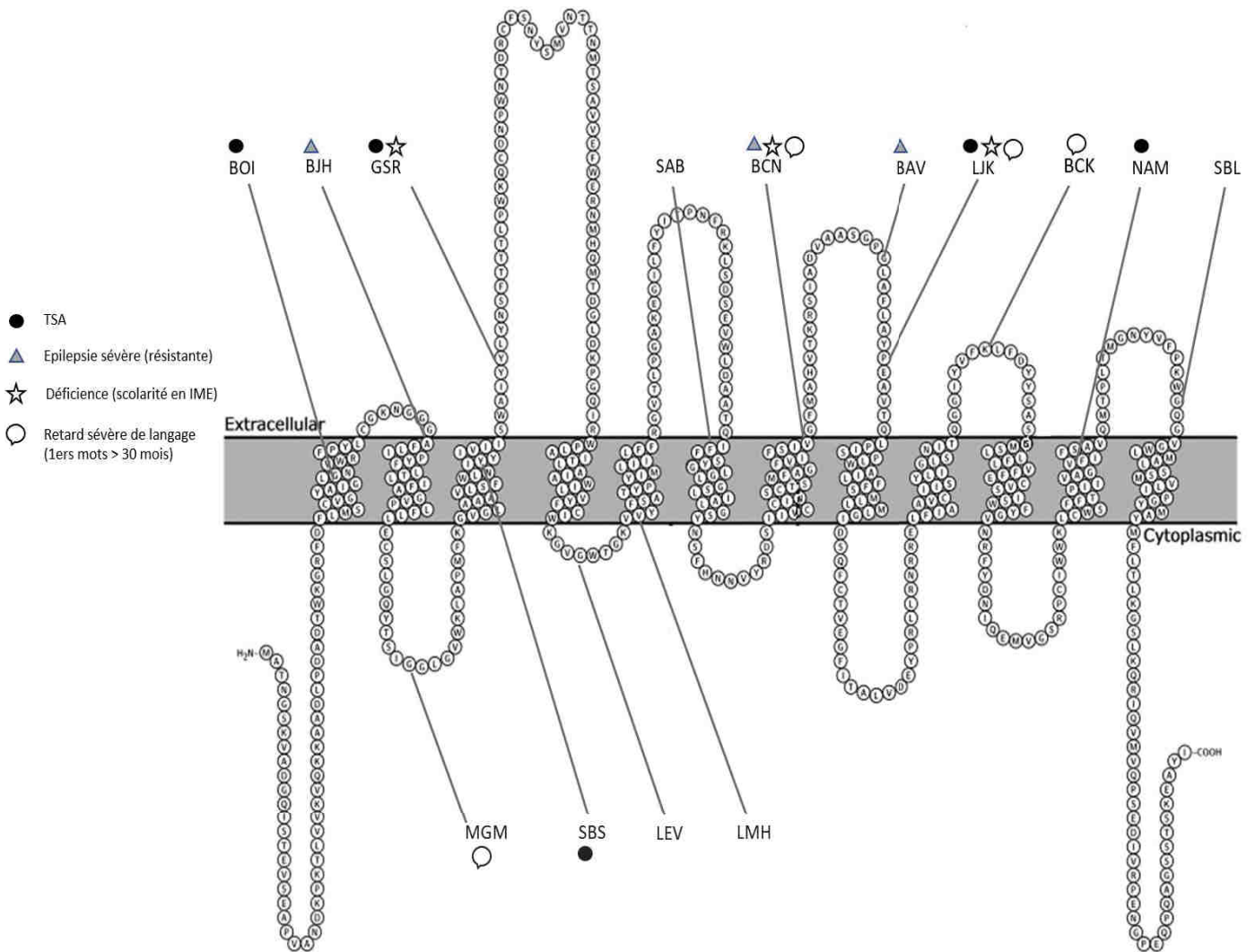


Figure 16 : Répartition des mutations sur représentation 2D du transporteur GAT-1

(Schéma tiré de CARVILL et al. (2015)¹⁷)

IV. Discussion

IV.1. Des résultats hétérogènes : un spectre de TND et épilepsies

Les principaux symptômes rapportés pour les patients de notre cohorte sont un déficit intellectuel généralement d'intensité modérée et permettant tout de même une relative autonomie dans les activités de la vie quotidienne ; une épilepsie (cf infra IV.2) ; et un ensemble variable de troubles des interactions.

Le déficit intellectuel semble relativement constant quel que soit le tableau ; les troubles autistiques et l'épilepsie semblent en revanche assez variables dans leur expression mais surtout dans leur sévérité et leur retentissement.

Déficit intellectuel

Les cohortes déjà publiées ^(17, 18 20, 21, 22) rapportent, concernant le DI, des profils correspondant à un déficit intellectuel de léger à moyen. Les performances retrouvées chez les sujets de notre cohorte sont similaires lorsque l'on recueille les épreuves de facteur G réalisées (Notamment type Wechsler avec des scores standardisés vers 60) ou bien lorsque l'on observe les capacités sur des échelles type Vineland (avec toutefois des scores retrouvant des difficultés sévères chez 2 des 9 enfants ainsi testés).

Troubles autistiques

Sur le plan des troubles autistiques, il est notable qu'aucune passation de l'ADI-R ne valide l'ensemble des items -notamment ceux en lien avec la communication. Les critères précis permettant de retenir le diagnostic de TSA ne sont généralement pas précisément explicités dans les cohortes où les variations pathogènes du gène SLC6A1 ont été mises en lien avec des TND.

De nombreux éléments rapportés lors des entretiens laissent néanmoins présager les particularités relationnelles que développent ces jeunes patients, avec notamment beaucoup de stéréotypies et des difficultés accrues à intégrer les groupes d'autres enfants. Le profil sensoriel des enfants testés retrouve dans la majorité des cas des scores différant *probablement* (sic) de la population générale.

Les troubles du comportement apparaissent de manière globale comme modérés à une exception près et ce, bien que l'agitation et le manque de concentration arrivent dans les plaintes les plus fréquentes des parents.

On note de nombreuses descriptions de patients sans épilepsie dans la littérature, tirées de cohortes de patients présentant un TSA. ^(20, 21) Il n'est pas précisé dans ces cohortes si ces patients ont eu un EEG.

Troubles du langage

Les premières inquiétudes sont rapportées généralement dans la première année de vie et concernent la communication et le langage.

Les premiers mots sont émis tardivement vers 24 mois en décalage significatif d'avec les premières acquisitions motrices – plus rarement perturbées.

Les troubles du langage expressifs et réceptifs, régulièrement rapportés dans la littérature, semblent quasi constants et plus sévères que les atteintes dans les autres domaines chez nos patients. Ils tendent à persister avec l'âge et touchent particulièrement le domaine pragmatique.

Les performances mesurées par l'échelle de Vineland retrouvent des performances significativement plus faibles dans les items langagiers que dans les items de vie quotidienne et de socialisation avec des difficultés sévères. Cette atteinte plus élective de la sphère langagière avait déjà été suspectée dans un cas rapporté par Islam & al. ⁽²⁸⁾

Les troubles rapportés du langage oral semblent toujours améliorés par la mise en place de techniques de communication non verbales telles la PECS, le Makaton, la tablette de communication.

Il en résulte probablement l'absence de trouble significatif retrouvé dans les items de communication de l'ADI-R.

Autres

Les troubles de la motricité fine sont régulièrement rapportés mais n'entravent pas nécessairement les gestes du quotidien.

Sur le plan du comportement, il découle des entretiens une tendance à l'agitation et au manque de concentration sans nécessairement rencontrer les critères diagnostiques formels d'un TDAH. Cette tendance à l'agitation n'est accompagnée d'une hétéro-agressivité que dans une minorité de cas.

Ce sont ces difficultés qui semblent avoir le retentissement le plus important sur les familles au vu de ce qu'elles ont rapporté durant les entretiens.

On note également des troubles du sommeil avec des nuits courtes et des réveils précoces qui ont été rapportés dans une majorité d'entretien. L'absence de questionnaire spécifique n'a pas permis d'étudier plus avant ce point particulier.

Le spectre des manifestations neurodéveloppementales ne semble pas corrélé au type de mutation ni à la région du gène en cause.

La sévérité de l'épilepsie, au-delà d'un certain seuil, semble corrélée à un déficit intellectuel plus important. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées : l'épilepsie et le trouble neurodéveloppemental sont deux symptômes distincts du dysfonctionnement gabaergique, leur gravité correspondant alors à une expression phénotypique plus sévère. Il est possible également que l'épilepsie *per se* entrave la trajectoire développementale déjà altérée, par l'impact cognitif de la répétition des crises et des polythérapies.

IV.2. Particularités de l'épilepsie – un début stéréotypé

Tous les patients inclus dans notre cohorte présentent une épilepsie. Le début des symptômes de la maladie semble suffisamment stéréotypé pour en faire une entité clinique à part entière.

Les premières crises, à type de chutes avec absences surviennent au cours de la troisième année de vie en moyenne mais peuvent être plus précoces.

L'EEG montre généralement des graphoéléments pathologiques intercritiques très abondants avec des bouffées de pointes-ondes généralisées, ou d'ondes lentes encochées en bouffées irrégulières, et de focalisation variable, à la veille comme au sommeil. La corrélation électroclinique avec ces graphoéléments pathologiques est parfois difficile à établir, dans la mesure où il s'agit de symptômes « négatifs » : absences, chutes, modification de perception, altération de vigilance. L'analyse de l'expression clinique de ces décharges varie donc en fonction des conditions d'enregistrement lors de l'EEG couplé à la vidéo de veille, parfois difficiles à obtenir et à analyser, chez des enfants avec déficit intellectuel et troubles du comportement.

Ces anomalies EEG intercritiques ne sont en soi pas « typiques » d'un syndrome électroclinique classique, mais pourraient orienter vers le diagnostic, dans le contexte clinique indiqué. Elles se rapprochent des anomalies observées dans le syndrome d'Angelman, ou chez des patients porteurs de variations de gènes de récepteurs GABA. Elles semblent témoigner du dysfonctionnement de la neurotransmission GABAergique sous-jacente.

L'épilepsie des patients avec mutation SLC6A1 est classée le plus souvent comme une épilepsie avec crises myoclonono-atoniques (EMA) (ou syndrome de Doose), et rapportée comme telle par les neuropédiatres référents de nos patients.

Néanmoins, plusieurs critères cliniques et électrocliniques l'en différencient de l'EMA dans sa forme classique. L'absence de crise tonico-clonique généralisée initiale, associée à des anomalies EEG intercritiques très particulières dans la majorité des cas pourraient permettre de différencier les

mutations SLC6A1, d'une EMA typique telle que définie par l'ILAE et décrit par Kelley & Kossoff ⁴⁴. Par ailleurs, les crises avec chutes, rarement enregistrées en vEEG chez les patients avec mutation SLC6A1, semblent plutôt atoniques, et non myoclonono-atoniques (cf VEEG patients de notre cohorte strasbourgeoise). La survenue de fréquentes absences par la suite, l'absence d'état de mal permettent également d'orienter le diagnostic (cf tableau 8)

Cette distinction, au-delà d'aspects purement nosologiques, peut avoir des implications thérapeutiques, notamment afin d'éviter une escalade thérapeutique, potentiellement aggravante. Les objectifs de traitement doivent être bien orientés sur les manifestations cliniques ictales, et non les anomalies EEG interictales, en lien avec la physiopathologie du gène.

Tableau 8: Diagnostic différentiel clinique entre symptômes épileptiques du gène SLC6A1 et Epilepsie myoclonono-atonique

	Syndrome de Doose (Epilepsie Myoclonono Atonique)	Mutation pathogène <u>SLC6A1</u>
Développement antérieur	Normal	Trouble du langage et de communication
Absences	Pas au premier plan	Fréquentes
Crises myoclonono-atoniques	Fréquentes	Chutes atoniques
Crises tonico-cloniques	Fréquentes au début	Rares, plutôt dans un deuxième temps
Etat de mal	Possible	Rare
Age de Début	Entre 7 mois et 6 ans	Entre 15 mois et 4 ans

Devant ce début relativement stéréotypé, on peut se poser la question de l'influence ultérieure des traitements sur l'évolution de la pathologie épileptique dans certains cas, indépendamment d'autres facteurs génétiques de sévérité phénotypique.

La gamme des tableaux épileptiques potentiellement présentés par les patients semble toutefois large avec déjà plusieurs autres syndromes épileptiques décrits dans la littérature notamment :

- Epilepsie absence à début précoce (EOAE)
- Epilepsie temporale
- Syndrome de Lennox Gastaut
- Epilepsie avec Pointes Ondes Continues du Sommeil
- Epilepsie familiale avec crises fébriles (ex GEFS)

IV.3. Influence quant à la prise en charge

Notre étude a permis de mettre en lumière plusieurs points clefs pouvant orienter la prise en charge une fois le diagnostic de la mutation réalisé.

IV.3.1. Prise en charge de l'épilepsie

Objectifs de traitement : Le traitement de l'épilepsie ne semble pas devoir répondre au but de « nettoyer » le tracé – certains des patients ayant des EEG retrouvant d'abondantes anomalies intercritiques sans toutefois présenter de symptomatologie ictale importante ; il doit avant tout se baser sur le retentissement des crises rapporté par le sujet et/ou sa famille.

Les traitements par Ethosuximide, Valproate, Lamotrigine et Lévétiracétam ont été les médicaments semblant avoir la meilleure efficacité dans notre cohorte. L'Ethosuximide en monothérapie a permis dans plusieurs cas un contrôle de la maladie épileptique.

Dans plusieurs cas, les traitements par Valproate et Lévétiracétam ont donné des effets secondaires (attendus) ayant motivé une modification thérapeutique (hirsutisme et agitation pour le Valproate ; dégradation du comportement et agitation pour le Lévétiracétam). Les corticostéroïdes ont été

utilisés avec succès dans deux occasions mais ont été mal tolérés et il paraît difficile de les envisager en première ligne devant cette expérience limitée.

Les benzodiazépines semblent avoir un effet globalement positif et peuvent servir de traitement d'appoint.

Le Topiramate a été rapporté à 3 reprises comme ayant aggravé la maladie épileptique et n'a semble-t-il jamais concouru à une amélioration du tableau clinique.

La revue de la littérature ne permet pas de retenir une classe d'antiépileptique comme aggravante ou plus efficace – le Topiramate avait déjà été dans un case report comme ayant eu un effet néfaste sur l'épilepsie

IV.3.2. Trouble du neurodéveloppement

Les patients porteurs d'une mutation pathogène du gène SLC6A1 semblent présenter des difficultés significativement plus importantes dans la sphère langagière que dans les autres champs du neurodéveloppement – particulièrement sur les aspects pragmatiques du langage.

La mise en place d'un soutien par des séances de rééducation en orthophonie semble souhaitable pour tous les patients diagnostiqués avec de réelles possibilités de progrès par la suite. La mise en place de communication alternative et améliorée avec notamment langage signé, a pu permettre à plusieurs enfants de notre cohorte d'améliorer sensiblement leurs capacités de communication.

La fréquence des troubles du spectre de l'autisme, du TDAH et, comme cela est rapporté dans la littérature, des troubles anxieux, doit orienter le recours à l'évaluation et au suivi par une équipe de pédopsychiatrie spécialisée.

Les difficultés comportementales ne sont pas majoritaires mais doivent faire bénéficier d'un traitement spécifique lorsqu'elles sont présentes. Dans notre cohorte ; les traitements par Risperidone et Alimemazine ont eu une efficacité modeste chez les deux sujets traités.

L'accompagnement de la scolarité est indispensable avec des mesures à corréler à la sévérité du déficit intellectuel – allant du simple accompagnement par un(e) AESH à l'orientation en IME.

Les patients de notre cohorte relevant pour la majorité de la sphère pédiatrique, les possibilités d'entrée dans la vie professionnelle n'ont pas pu être réellement étudiées. Le seul patient adulte inclus dans notre étude a pu exercer une activité professionnelle en milieu protégé de manière autonome.

IV.3.3. Autre surveillance

La fréquence des troubles du sommeil rapportée dans notre cohorte doit conduire à régulièrement évaluer ce dernier et à ne pas minimiser les plaintes concernant les potentielles insomnies.

L'impression de manque d'endurance et/ou de faiblesse motrice semble également fréquemment rapportée par les familles sans pour autant être objectivée par l'examen médical.

Le reste des données récoltées n'a pas permis de mettre en lumière d'autre particularité dans l'examen clinique et dans l'anamnèse.

IV.4. Limites

Notre étude s'est focalisée sur les entretiens avec les familles qui ont pu éclairer sur les préoccupations des aidants familiaux et préciser sous un autre regard les caractéristiques de début de la maladie ainsi que son évolution. En effet, la majorité des descriptions de patients retrouvées dans la littérature médicale se base principalement sur un retour au dossier médical clinique qui, s'il

relate certains éléments anamnestiques rapportés par les proches, ne peut se substituer à leur regard sur l'histoire du sujet.

Limites

La première limite de notre étude et à la portée de ses conclusions est le nombre limité de patients recrutés. Les patients atteints de variation du gène SLC6A1 sont peu nombreux, et récemment identifiés, ce gène n'ayant été inclus dans des panels diagnostics ciblés que depuis 2016.

La pandémie mondiale à Sars-Cov 2, les mesures de restriction globale qu'elle a entraînées ainsi que le temps médical qu'elle a mobilisé durant les années 2020 et 2021 ont contribué au faible nombre de données collectées. C'est la raison pour laquelle tous les entretiens ont été menés en téléconsultation ou par téléphone plutôt qu'en présentiel.

La réalisation d'entretiens avec les parents a pu être responsable d'un certain nombre d'erreurs avec notamment un biais de déclaration. Les traitements anti épileptiques employés ont été difficiles à récupérer lorsqu'ils étaient soumis à de nombreux changements.

Les questionnaires choisis contenant de nombreux items avec une réponse subjective ; les différents sujets abordés pendant l'entretien ont pu biaiser certaines réponses et donc certaines évaluations.

La passation exclusive d'hétéro-questionnaires auprès des parents a également pu biaiser certains résultats.⁴⁵ Certaines échelles n'ont pas été formellement validées auprès de patients avec déficit intellectuel et/ou avec déficit de langage oral.

De manière plus générale, l'interprétation des résultats d'échelle doit être faite en se rappelant qu'aucun enfant n'a été évalué cliniquement au préalable par l'investigateur.

Perspectives

Les nombreuses anomalies intercritiques des tracés EEG recueillies dans le cadre de cette étude n'ont pas fait l'objet d'une analyse exhaustive. Un travail ultérieur pourra étudier les éventuelles corrélations entre les différentes anomalies observées et l'intensité de la maladie épileptique.

Les aspects des tracés EEG semblent également changer dans le temps et il serait intéressant de réaliser un suivi longitudinal chez les patients diagnostiqués.

L'ensemble des données recueillies dans le cadre de cette étude méritera d'être complété ultérieurement par des études longitudinales – idéalement prospectives.

L'âge encore relativement jeune des sujets inclus dans cette étude rend difficile l'extrapolation au long cours du devenir de ces patients.

V. Conclusion

Cette étude se base sur la première cohorte française de patients – principalement d'âge pédiatrique – porteur d'une mutation pathogène SLC6A1.

Le travail d'anamnèse auprès des familles sur le début de la maladie et sur son retentissement sur le développement de manière large n'avait encore jamais été fait.

Cette étude a notamment pu souligner les difficultés plus marquées au niveau du langage oral, le début semblant stéréotypé de l'épilepsie et ses caractéristiques ainsi que la nature des plaintes et des attentes familiales (davantage centrées sur le manque de concentration et l'absence de langage que sur l'épilepsie)

Les variations pathogènes du gène SLC6A1 sont responsables de tableaux cliniques mêlant à divers degrés un déficit intellectuel modéré avec une atteinte significativement plus marquée au niveau de la sphère langagière, des troubles du neurodéveloppement ainsi qu'une épilepsie.

La mise en place de moyens de communication non verbale permet dans la grande majorité des cas des progrès importants et devrait être rapidement proposée lorsque le diagnostic est suspecté.

Le début de l'épilepsie, lorsqu'elle est présente, semble stéréotypé et peut faire évoquer initialement un syndrome de Doose malgré plusieurs différences anamnestiques. La présentation globale des patients lors des premières crises pourrait faire évoquer rapidement le diagnostic. Les molécules semblant efficaces sont le Valproate, l'Ethosuximide, le Lévétiracétam. Certains traitements comme le Topiramate peuvent avoir un effet néfaste sur l'épilepsie.

Le tracé EEG semble généralement montrer d'abondantes anomalies intercritiques dont la description et la systématisation plus fine pourra potentiellement guider le diagnostic à l'avenir – mais l'importance des anomalies semble mal corrélée au retentissement de l'épilepsie.

Les plaintes rapportées par les familles concernent davantage les difficultés de comportement avec notamment les phases d'agitation et les troubles attentionnels, que la maladie épileptique. Le retentissement des faibles performances dans les activités langagières, surtout sur la scolarité et les apprentissages, est également l'un des aspects de la maladie évoqué en premier lieu.

VI. Annexes

VI.1. Questionnaire médical

Fiche de recueil de données de patient porteur de mutation SLC6A1

Nom du médecin :

Lieu d'exercice / structure assurant le suivi :

Informations générales et antécédents

Genre M F Age à la date de l'inclusion :

Grossesse/naissance :

Terme (si connu) : SA

Antécédents médicaux personnels :

Cas d'épilepsie familiale (1er ou 2nd degré) :

Autres antécédents familiaux notables :

Développement général

Tente assise : mois Marche autonome : mois Premiers mots mois

Début de l'épilepsie : phase inaugurale:

Age à la première crise :

Examen neurologique :

Premières crises : Absences Chutes Crises toniques Crises cloniques Crises tonico-cloniques Myoclonies Spasmes Autre :

Contexte fébrile
Diurnes Nocturnes

Commentaires

Syndrome épileptique évoqué :

Etats de mal : Oui Non - fréquence :

Fréquence moyenne des crises :

< 2-3 par mois 3-8 par mois 2-7 par semaine (Pluri)quotidiennes :

Commentaire :

Premier traitement instauré :
 Autres traitements utilisés :

EEG : Veille :
 Sommeil :

Test psychométrique / neuropsychologique réalisé AVANT ou lors des premières crises :

Wechsler Score :

Vineland Score :

Autre : ; Score :

Comportement : Sans particularité
 Troubles autistiques
 Troubles psychiatriques non autistiques
 Autres :

Scolarité au moment des premières crises :

Standard : Adaptée/avec aide : En institution :

Phase active de l'épilepsie (si présente)

Durée et âge de début :

Examen neurologique :

Type de crises : Absences Contexte fébrile
 Chutes Diurnes Nocturnes
 Crises toniques
 Crises cloniques
 Crises tonico-cloniques
 Myoclonies
 Spasmes
 Autre :

Commentaires :

Syndrome épileptique évoqué :

Etats de mal : Oui Non - fréquence :

Fréquence moyenne des crises :

< 2-3 par mois 3-8 par mois 2-7 par semaine (Pluri)quotidiennes :

Commentaire :

Traitements utilisés :

EEG : Veille :

Sommeil :

Commentaires sur les EEG

Test psychométrique / neuropsychologique réalisé durant la phase active : Age

Wechsler Score :

Vineland Score :

Autre : : Score :

Comportement : Sans particularité
 Troubles autistiques
 Troubles psychiatriques non autistiques
 Autres :

Scolarité au moment de la phase plateau

Standard Adaptée/avec aide En institution

Phase chronique / phase de rémission

Examen neurologique :

Type de crises : Absences Contexte fébrile
 Chutes Diurnes Nocturnes
 Crises toniques
 Crises cloniques
 Crises tonico-cloniques
 Myoclonies
 Spasmes
 Autre :

Commentaires

Etats de mal : Oui Non - fréquence :

Fréquence moyenne des crises : <1 par an : 2-5 par an 5-10 par an
< 2-3 par mois 3-5 par mois 2-7 par semaine (Phr)quotidiennes :

Commentaire :

Traitements utilisés :

EEG : Veille :

Sommeil :

Commentaires sur les EEG

Test psychométrique / neuropsychologique réalisé

Wechsler Score :

Vineland Score :

Autre : : Score :

Comportement : Sans particularité
 Troubles autistiques
 Troubles psychiatriques non autistiques
 Autres :

Scolarité

Standard Adaptée/avec aide : En institution :

Niveau académique

Intégration sociale / professionnelle

Traitements

Traitements efficaces (Réduction de plus de 50% des crises)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Traitements peu ou non efficaces (Réduction 0 à 50% des crises)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Traitements aggravants (Augmentation de la fréquence ou de l'intensité des crises)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Commentaires :

<input type="text"/>
<input type="text"/>

Génétique :

Examens demandés : Caryotype ACPA FISH ciblées Panels Exome

Mutation retrouvée :

Mutation Non sens Faux sens Codon stop Autre

Transmission / hérédité :

Autres explorations

Imagerie cérébrale :

Date : IRM TDM Autre

Résultats

Date : IRM TDM Autre

Résultats

Date : IRM TDM Autre

Résultats

Bilan métabolique effectué : oui non Anomalie retrouvée :

VI.2. Questionnaire GENIDA (simplifié)

Questions ouvertes

1/46. Quel est le problème majeur qui affecte la vie de tous les jours de votre proche (qualité de vie) ? (Même si cela ne semble pas lié au problème génétique.)

2/46. Quel est le problème majeur de comportement ou cognitif qui affecte la vie de votre proche et de la famille ?

3/46. Est-ce que votre proche a souffert d'un problème médical majeur ou d'un inconfort suivant une médication particulière ?

4/46. Quels sont les problèmes médicaux majeurs survenus jusqu'ici ?

5/46. Décrivez les points forts de votre proche

6/46. Poids de votre proche :

7/46. Taille de votre proche :

8/46. Périmètre crânien :

9/46. Y-a-t-il eu des problèmes au cours de la grossesse, du travail et/ou de l'accouchement ? (o/n/nsp)

10/46. Scores Apgar : (seulement si calculé par un professionnel) (à 1 – 5 – 10min)

11/46. Votre proche a-t-il souffert d'un (ou plusieurs) problèmes de santé durant ses quatre premières semaines de vie ?

12/46. Etapes du développement : précisez l'âge de votre proche au moment de la réussite de ces étapes (si c'est le cas) : S'asseoir sans soutien / Tient debout, seul / Marche sans aide / Premier mots (en mois)

13/46. Soins corporels :

Est-ce que votre proche est capable de : Activement participer à ses propres soins corporels ? Se laver, brosser les dents ? S'habiller ? Faire ses lacets ? Utiliser un pot/toilettes pour uriner (en journée) / Utiliser un pot/toilettes pour uriner (de nuit) / Utiliser un pot/toilettes pour ses selles (en journée) / Utiliser un pot/toilettes pour ses selles (de nuit)

14/46. Aptitude à communiquer :

Est-ce que votre proche est capable de communiquer d'une (ou plusieurs) de ces manières ? En parlant – Sons vocaux / bruits – Mouvements / gestes – En écrivant des mots – Avec des symboles / images – Utilise le langage des signes – Aucun de ces choix – Autre :

A quel âge votre proche a atteint son niveau de communication actuel ?

15/46. Aptitude à parler : **Comprend-t-il quand on lui parle ? Communication non-verbale ? Votre proche est susceptible d'être facilement compris par :** La famille / Des inconnus qui rencontrent votre enfant pour la première fois / Ni la famille, ni des inconnus

16/46. Aptitude à lire : (Bonne / Limitée / Pas d'accès à la lecture)

A eu un diagnostic de dyslexie ou dyscalculie ?

17/46. Aptitude à écrire : (Bonne / Limitée / N'écrit pas)

18/46. Education :

Est-ce que votre proche est reconnu comme ayant des besoins d'éducation spécifiques ? (o/n/nsp)

19/46. Diagnostic de déficience intellectuelle ? (o/n/nsp)

20/46. Est-ce qu'un test de QI a été réalisé ? (o/n/nsp)

Quel test ? Résultat du test :

21/46. Diagnostic d'autisme ? (trouble du spectre autistique) (o/n/nsp)

22/46. Est-ce qu'un test d'autisme a été réalisé ? (o/n/nsp)

Quel test ? Résultat du test :

23/46. Problèmes de comportement : (o/n/nsp)

24/46. Problèmes d'alimentation : (o/n/nsp)

Quels termes les décrivent le mieux ? Mange trop / Mange de manière compulsive / Ne mange que certains types d'aliments / Ne veut pas manger (anorexique) / Autre :

Comment évaluez vous la gravité de ce(s) problème(s) ? Mineure / Modérée / Majeure

25/46. Comment décririez vous la sociabilité de votre proche ?

Dans chacun des quatre cas suivant : Avec des adultes familiers / Avec des adultes inconnus / Avec des

enfants familiaux / Avec des enfants inconnus (Très sociable / Sociabilité moyenne / Faible sociabilité / Pas d'interaction)

Problèmes physiques et neurologiques

26/46. Difficultés pour marcher : (o/n/nsp)

27/46. Tremblements : (o/n/nsp)

28/46. Autres désordres des mouvements : (o/n/nsp)

29/46. Epilepsie : est-ce que votre proche a eu des crises d'épilepsie ? (o/n/nsp)

Est-ce que cette épilepsie nécessite une médication ? (o/n)

Quel est le nom du médicament / molécule ?

Quel est (ou fut) l'efficacité du médicament ? Aucun effet / Très bonne / Bonne / Peu d'effet / Pas très bien toléré / Effet indésirable majeur (ou significatif) / Autre

L'épilepsie est-elle pharmaco-résistante ?

Quels furent les médicaments testés ?

Décrivez le type(s) d'épilepsie et sa gravité : (Non / Mineur / Modérés / Majeure / nsp) Spasmes infantiles / Convulsion hyperthermique / Absence épileptique (petit mal) / Epilepsie tonico-clonique (Grand mal) / Epilepsie atonique (drop attack) / Epilepsie partielle simple (crises focales) / Epilepsie partielle complexe (crises focales) / Epilepsie nocturne / Syndrome de Lennox-Gastaut / Epilepsie de type inconnu / Autre ?

30/46. Est ce que des analyses d'imagerie de la tête / cerveau ont été effectuées ? (scanner, IRM, etc.)

Type d'analyse / imagerie et résultat

31/46. Problèmes de vision et de l'oeil : (o/n/nsp)

Est-ce que votre proche a besoin de lunettes ?

(32/46. Problèmes d'audition : (o/n/nsp)

Comment les problèmes d'audition sont-ils traités ?

33/46. Problèmes d'odorat : (o/n/nsp) **Comment évaluez vous la gravité de ce(s) problème(s) ?**

34/46. Troubles du sommeil : (o/n/nsp)

35/46. Anomalies dentaires : (o/n/nsp)

36/46. Problèmes liés à la bouche / cavité buccale : (o/n/nsp)

37/46. Problèmes cardiaques : (o/n/nsp)

38/46. Problèmes vasculaires : (o/n/nsp)

39/46. Problèmes respiratoires et pulmonaires : (o/n/nsp)

40/46. Problèmes digestifs : (o/n/nsp)

41/46. Problèmes rénaux, de la vessie et du système urogénital : (o/n/nsp)

Suivi par un spécialiste : (o/n)

A subi une intervention chirurgicale : (o/n)

Prend des médicaments : (o/n)

Quel est le nom du médicament / molécule ?

42/46. Problèmes musculo-squelettique : (o/n/nsp)

Quels termes les décrivent le mieux ? (o/n/nsp) Malformation au niveau de la colonne vertébrale / Scoliose / Cyphose (dos arrondi) / Fragilité (ex : fractures à répétition) / Malformation dans les membres supérieurs / Malformation dans les membres inférieurs / Anomalie ou malformation du crâne / Pectus excavatum (thorax en entonnoir) / Pectus carinatum (thorax en carène/bréchet) / Luxation congénitale de la hanche (dysplasie congénitale ou développementale) / Pied plat

(pes planus) / Pied creux (pes cavus) / Pied bot / Contractures (raccourcissement permanent d'un muscle ou d'une articulation) / Hyperlaxité ligamentaire (élasticité excessive) / Autre :

Votre proche a-t-il dû être opéré ?

43/46. Problèmes de la peau, des cheveux et des ongles : (o/n/nsp)

44/46. Problèmes des systèmes endocrinien ou métabolique : (o/n/nsp)

Est-ce que votre enfant a été diagnostiqué avec un trouble du système endocrinien ou métabolique ?

Si ceci s'applique, quel a été l'âge des premières menstruations ?

45/46. Système immunitaire et sanguin :

Est-ce que votre proche a été diagnostiqué comme étant atteint d'un trouble du système sanguin ou immunitaire ?

46/46. Développement de cancers ? (o/n/nsp)

VI.3. Résultats détaillés du test de CONNERS et SCQ

	Moyenne	NAM	BCK	SBL	BOI	LEV	BAV	BCN	GSR
q1	0,88	1	3	0	0	0	1	2	0
q2	1,00	1	1	0	1	1	2	2	0
q3	1,25	2	0	0	1	0	2	2	3
q4	2,63	1	3	2	3	3	3	3	3
q5	1,38	1	3	3	2	0	0	2	0
q6	1,25	2	3	0	0	0	3	1	1
q7	1,13	1	0	1	1	0	3	1	2
q8	0,75	0	1	0	1	1	3	0	0
q9	1,25	2	1	2	1	0	0	1	3
q10	2,38	3	1	2	3	2	2	3	3
q11	1,75	2	3	0	2	0	2	2	3
q12	1,38	1	2	2	1	1	3	1	0
q13	1,88	2	3	2	2	0	0	3	3
q14	1,00	0	3	0	2	0	2	1	0
q15	0,88	0	2	1	1	0	2	1	0
q16	1,25	1	1	1	1	3	2	0	1
q17	1,00	0	0	2	2	0	3	1	0
q18	2,38	3	3	1	3	0	3	3	3
q19	1,13	0	3	0	1	1	0	1	3
q20	0,50	0	0	0	2	0	0	1	1
q21	1,38	1	1	3	2	1	0	2	1
q22	0,75	1	2	0	1	0	1	0	1
q23	1,50	1	2	1	2	0	1	2	3
q24	1,38	1	1	2	1	2	3	1	0
q25	2,50	2	3	3	3	2	2	3	2
q26	1,25	1	1	1	2	1	1	0	3
q27	0,38	0	2	0	1	0	0	0	0
q28	1,88	1	3	1	2	3	3	2	0
q29	0,50	0	1	0	0	0	3	0	0
q30	1,75	1	3	1	2	0	3	3	1
q31	2,63	2	3	2	2	3	3	3	3
q32	0,75	0	0	1	0	1	2	0	2
q33	1,63	0	1	0	3	2	3	2	2
q34	1,25	0	2	0	1	0	3	1	3
q35	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
q36	0,75	1	2	0	2	1	0	0	0
q37	1,50	2	1	1	1	0	3	2	2
q38	1,50	1	3	0	1	1	1	3	2
q39	0,75	1	0	0	0	0	3	1	1
q40	0,63	0	0	0	1	2	0	2	0
q41	0,38	0	0	0	0	0	2	1	0
q42	0,50	0	0	0	0	0	3	1	0
q43	0,38	0	0	0	1	0	2	0	0
q44	0,38	0	0	0	0	0	3	0	0
q45	1,00	0	1	3	1	1	1	0	1
q46	0,88	1	0	2	0	0	3	0	1
q47	1,13	1	1	1	1	1	3	1	0
q48	0,25	0	0	0	0	0	2	0	0
Total	56,50	41	69	41	60	33	90	61	57
Moyenne	1,18	0,85	1,44	0,85	1,25	0,69	1,88	1,27	1,19

TABLEAU Annexe I : Résultats des passations des échelles parentales de Connors à 48 items

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Q17	Q18	Q19	Q20	
NAM	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	
BCK	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	
SBL	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
BOI	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	
LEV	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
LJK	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
BAV	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
BCN	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	Q21	Q22	Q23	Q24	Q25	Q26	Q27	Q28	Q29	Q30	Q31	Q32	Q33	Q34	Q35	Q36	Q37	Q38	Q39	Q40	Total
NAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	9
BCK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	13
SBL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
BOI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	14
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
LJK	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	17
BAV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7
BCN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	6

TABLEAU Annexe II : Résultats des passations des échelles SCQ

VII. Bibliographie

- ¹ Fang Huang et al., « Assignment of the Human GABA Transporter Gene (GABATHG) Locus to Chromosome 3p24-P25 », *Genomics* 29, n° 1 (1 septembre 1995): 302-4, <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1253>.
- ² Rungnapa Hirunsatit et al., « Twenty-One-Base-Pair Insertion Polymorphism Creates an Enhancer Element and Potentiates SLC6A1 GABA Transporter Promoter Activity », *Pharmacogenetics and Genomics* 19, n° 1 (janvier 2009): 53-65, <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328318b21a>.
- ³ Yun Zhou et Niels Christian Danbolt, « GABA and Glutamate Transporters in Brain », *Frontiers in Endocrinology* 4 (11 novembre 2013), <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00165>.
- ⁴ George B. Richerson et Yuanming Wu, « Role of the GABA Transporter in Epilepsy », in *Recent Advances in Epilepsy Research*, éd. par Devin K. Binder et Helen E. Scharfman, Advances in Experimental Medicine and Biology (Boston, MA: Springer US, 2004), 76-91, https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6376-8_6.
- ⁵ Annalisa Scimemi, « Structure, Function, and Plasticity of GABA Transporters », *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8 (2014), <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00161>.
- ⁶ A. Minelli et al., « GAT-1, a High-Affinity GABA Plasma Membrane Transporter, Is Localized to Neurons and Astroglia in the Cerebral Cortex », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15, n° 11 (novembre 1995): 7734-46.
- ⁷ Stefan Bröer et Ulrik Gether, « The Solute Carrier 6 Family of Transporters », *British Journal of Pharmacology* 167, n° 2 (2012): 256-78, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01975.x>.
- ⁸ D. D. Loo et al., « Role of Cl⁻ in Electrogenic Na⁺-Coupled Cotransporters GAT1 and SGLT1 », *The Journal of Biological Chemistry* 275, n° 48 (1 décembre 2000): 37414-22, <https://doi.org/10.1074/jbc.M007241200>.
- ⁹ J. Guastella et al., « Cloning and Expression of a Rat Brain GABA Transporter », *Science (New York, N.Y.)* 249, n° 4974 (14 septembre 1990): 1303-6, <https://doi.org/10.1126/science.1975955>.
- ¹⁰ Hannah Nelson, Sreekala Mandiyan, et Nathan Nelson, « Cloning of the Human Brain GABA Transporter », *FEBS Letters* 269, n° 1 (20 août 1990): 181-84, [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)81149-l](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)81149-l).

- ¹¹ **Dominic Man-Kit Lam et al., « Molecular Cloning and Structure of the Human (GABATHG) GABA Transporter Gene », *Molecular Brain Research* 19, n° 3 (1 août 1993): 227-32, [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(93\)90032-K](https://doi.org/10.1016/0169-328X(93)90032-K).**
- ¹² **Huang et al., « Assignment of the Human GABA Transporter Gene (GABATHG) Locus to Chromosome 3p24-P25 ». *Genomics* 302 (septembre 1995)**
- ¹³ **David W. Cope et al., « Enhanced Tonic GABA A Inhibition in Typical Absence Epilepsy », *Nature Medicine* 15, n° 12 (décembre 2009): 1392-98, <https://doi.org/10.1038/nm.2058>.**
- ¹⁴ **C. Marescaux, M. Vergnes, et A. Depaulis, « Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg — A Review », in *Generalized Non-Convulsive Epilepsy: Focus on GABA-B Receptors*, éd. par C. Marescaux, M. Vergnes, et R. Bernasconi, Journal of Neural Transmission (Vienna: Springer, 1992), 37-69, https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9206-1_4.**
- ¹⁵ **Tiina Pirttimäki, H. Rheinallt Parri, et Vincenzo Crunelli, « Astrocytic GABA Transporter GAT-1 Dysfunction in Experimental Absence Seizures », *The Journal of Physiology* 591, n° 4 (2013): 823-33, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.242016>.**
- ¹⁶ **Nicola Dikow et al., « 3p25.3 Microdeletion of GABA Transporters SLC6A1 and SLC6A11 Results in Intellectual Disability, Epilepsy and Stereotypic Behavior », *American Journal of Medical Genetics. Part A* 164A, n° 12 (décembre 2014): 3061-68, <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36761>.**
- ¹⁷ **Gemma L. Carvill et al., « Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures », *American Journal of Human Genetics* 96, n° 5 (7 mai 2015): 808-15, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.02.016>.**
- ¹⁸ **Katrine M. Johannesen et al., « Defining the Phenotypic Spectrum of SLC6A1 Mutations », *Epilepsia* 59, n° 2 (février 2018): 389-402, <https://doi.org/10.1111/epi.13986>.**
- ¹⁹ **Soo Yeon Kim et al., « Dissecting the Phenotypic and Genetic Spectrum of Early Childhood-Onset Generalized Epilepsies », *Seizure* 71 (octobre 2019): 222-28, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.024>.**
- ²⁰ **Anita Rauch et al., « Range of Genetic Mutations Associated with Severe Non-Syndromic Sporadic Intellectual Disability: An Exome Sequencing Study », *The Lancet* 380, n° 9854 (10 novembre 2012): 1674-82, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61480-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61480-9).**
- ²¹ **Stephan J. Sanders et al., « De Novo Mutations Revealed by Whole-Exome Sequencing Are Strongly Associated with Autism », *Nature* 485, n° 7397 (mai 2012): 237-41, <https://doi.org/10.1038/nature10945>.**

- ²² Seth Devries et al., « **SLC6A1 G443D associated with developmental delay and epilepsy** », *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies* 6, n° 4 (août 2020), <https://doi.org/10.1101/mcs.a005371>.
- ²³ Ashley Kahen et al., « **Neurodevelopmental Phenotypes Associated with Pathogenic Variants in SLC6A1** », *Journal of Medical Genetics*, 17 mai 2021, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107694>.
- ²⁴ C. K. Thoeringer et al., « **The GABA Transporter 1 (SLC6A1): A Novel Candidate Gene for Anxiety Disorders** », *Journal of Neural Transmission* 116, n° 6 (1 juin 2009): 649-57, <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0075-y>.
- ²⁵ Shu-Tsen Liu et al., « **Attentional Processes and ADHD-Related Symptoms in Pediatric Patients with Epilepsy** », *Epilepsy Research* 93, n° 1 (1 janvier 2011): 53-65, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.10.012>.
- ²⁶ Sarah Poliquin et al., « **Genetic Mosaicism, Intrafamilial Phenotypic Heterogeneity, and Molecular Defects of a Novel Missense SLC6A1 Mutation Associated with Epilepsy and ADHD** », *Experimental Neurology* 342 (1 août 2021): 113723, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113723>.
- ²⁷ Elliott Rees et al., « **De Novo Mutations Identified by Exome Sequencing Implicate Rare Missense Variants in SLC6A1 in Schizophrenia** », *Nature Neuroscience* 23, n° 2 (février 2020): 179-84, <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0565-2>.
- ²⁸ Monica P. Islam, Gail E. Herman, et Emily C. de Los Reyes, « **Language Regression in an Atypical SLC6A1 Mutation** », *Seminars in Pediatric Neurology* 26 (juillet 2018): 25-27, <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.04.001>.
- ²⁹ Annio Posar et Paola Visconti, « **Mild Phenotype Associated with SLC6A1 Gene Mutation: A Case Report with Literature Review** », *Journal of Pediatric Neurosciences* 14, n° 2 (2019): 100-102, https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_2_19.
- ³⁰ Sadia Zafar et Ishrat Jabeen, « **Structure, Function, and Modulation of γ -Aminobutyric Acid Transporter 1 (GAT1) in Neurological Disorders: A Pharmacoinformatic Prospective** », *Frontiers in Chemistry* 6 (11 septembre 2018), <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00397>.
- ³¹ Jie Wang et al., « **Endoplasmic Reticulum Retention and Degradation of a Mutation in SLC6A1 Associated with Epilepsy and Autism** », *Molecular Brain* 13, n° 1 (décembre 2020): 76, <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00612-6>.
- ³² Felicia Mermer et al., « **Common Molecular Mechanisms of SLC6A1 Variant-Mediated Neurodevelopmental Disorders in Astrocytes and Neurons** », *Brain: A Journal of Neurology* 144, no 8 (4 septembre 2021): 2499-2512, <https://doi.org/10.1093/brain/awab207>.

- ³³ **Ingrid E. Scheffer et al., « ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology »**, *Epilepsia* 58, n° 4 (avril 2017): 512-21, <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- ³⁴ **M. Saleem, N. Beail, et S. Roache, « Relationship between the Vineland Adaptive Behaviour Scales and the Wechsler Adult Intelligence Scale IV in Adults with Intellectual Disabilities »**, *Journal of Intellectual Disability Research* 63, n° 9 (2019): 1158-62, <https://doi.org/10.1111/jir.12610>.
- ³⁵ **Annelies de Bildt et al., « The Psychometric Properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in Children and Adolescents with Mental Retardation »**, *Journal of Autism and Developmental Disorders* 35, n° 1 (1 février 2005): 53-62, <https://doi.org/10.1007/s10803-004-1033-7>.
- ³⁶ **Nigel Beail, « Utility of the Vineland Adaptive Behavior Scales in Diagnosis and Research With Adults Who Have Mental Retardation »**, *Mental Retardation* 41, n° 4 (1 août 2003): 286-89, [https://doi.org/10.1352/0047-6765\(2003\)41<286:UOTVAB>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0047-6765(2003)41<286:UOTVAB>2.0.CO;2).
- ³⁷ **Catherine Lord, Michael Rutter, et Ann Le Couteur, « Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders »**, *Journal of Autism and Developmental Disorders* 24, n° 5 (1 octobre 1994): 659-85, <https://doi.org/10.1007/BF02172145>.
- ³⁸ **Ann Le Couteur et al., « Autism Diagnostic Interview: A Standardized Investigator-Based Instrument »**, *Journal of Autism and Developmental Disorders* 19, n° 3 (1 septembre 1989): 363-87, <https://doi.org/10.1007/BF02212936>.
- ³⁹ **Steven R Chesnut et al., « A Meta-Analysis of the Social Communication Questionnaire: Screening for Autism Spectrum Disorder »**, *Autism* 21, n° 8 (1 novembre 2017): 920-28, <https://doi.org/10.1177/1362361316660065>.
- ⁴⁰ **Christina Corsello et al., « Between a ROC and a Hard Place: Decision Making and Making Decisions about Using the SCQ »**, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48, n° 9 (2007): 932-40, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01762.x>.
- ⁴¹ **Pierre Fumeaux et al., « Validation of the French Version of Conners' Parent Rating Scale-Revised, Short Version (CPRS-R:S): Scale Measurement Invariance by Sex and Age »**, *Journal of Attention Disorders* 24, n° 12 (octobre 2020): 1693-1700, <https://doi.org/10.1177/1087054717696767>.
- ⁴² **Michael Aman et al., « The Aberrant Behavior Checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects »**, *American journal of mental deficiency* 89 (1 avril 1985): 485-91.

⁴³ **DISSEQ** : Evaluation médico-économique des différentes stratégies de technologies de séquençage par haut débit dans le diagnostic des patients atteints de déficience intellectuelle. PRME 2015. Investigateur principal: Pr Christel Thauvin-Robinet « Contrats de recherche et financements en cours », consulté le 25 mars 2021, <http://www.gimi-institute.org/recherche/activites-de-linstitut/projets-de-recherche.html>.

⁴⁴ **Sarah A. Kelley et Eric H. Kossoff, « Doose Syndrome (Myoclonic–Astatic Epilepsy): 40 Years of Progress »**, *Developmental Medicine & Child Neurology* 52, n° 11 (2010): 988-93, <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x>.

⁴⁵ **Daniela Barni et al., « Parents' perceptions of their adolescent children's personal values: truth or bias? »**, *Journal of Family Studies* 25, n° 3 (3 juillet 2019): 319-36, <https://doi.org/10.1080/13229400.2016.1259120>.

VIII. Conclusions signées ; attestation sur l'honneur concernant le plagiat et le droit d'auteur.

STRASBOURG le 14 Avril 2021

CONCLUSION de la thèse pour le Diplôme de Docteur en Médecine, diplôme d'Etat, par Mathieu REBERT

Titre de la thèse : « *Phénotype développemental et comportemental d'une cohorte de patients avec variation pathogène du gène SLC6A1* »

Cette étude se base sur la première cohorte française de patients – principalement d'âge pédiatrique – porteur d'une variation pathogène dans le gène SLC6A1.

Ces variations sont responsables de tableaux cliniques mêlant à divers degrés un déficit intellectuel modéré avec notamment une atteinte plus marquée au niveau de la sphère langagière ; des troubles du comportements avec traits autistiques ainsi qu'une épilepsie à chutes atoniques.

Le début de l'épilepsie, lorsqu'elle est présente, semble stéréotypé et peut faire évoquer initialement un syndrome de Doose malgré plusieurs différences anamnestiques. La présentation globale des patients lors des premières crises pourrait faire évoquer rapidement le diagnostic. Les molécules semblant efficaces sont le Valproate, l'Ethosuximide, le Lévétiracétam. Certains traitements comme le Topiramate peuvent avoir un effet néfaste sur la maladie épileptique.

Le tracé EEG semble généralement montrer d'abondantes anomalies intercritiques dont la description et la systématisation plus fine pourra également guider le diagnostic à l'avenir.

Les plaintes rapportées par les familles concernent davantage les difficultés de comportement avec notamment les phases d'agitation et les troubles attentionnels ; plutôt que la maladie épileptique. Le retentissement des faibles performances langagières, notamment sur la scolarité, est également l'un des aspects évoqués en premier. Le déficit intellectuel est relativement constant et de sévérité modérée.

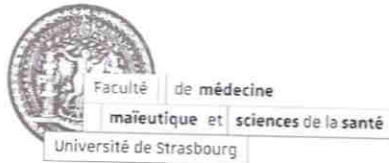
Les critères diagnostiques en faveur d'un trouble autistique ne semblent pas rencontrés dans leur ensemble de manière systématique. Le retard souvent marqué du langage oral bénéficie dans la majorité des cas de la mise en place de dispositifs de communication non verbale.

VU
STRASBOURG le 14/04/2021
Professeur V. LAUGEL



VU et approuvé
Strasbourg, le 01 SEP. 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé





DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : REBERT Prénom : Dathien

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A STRASBOURG, le 01/11/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME : Introduction : SLC6A1 est un gène codant un canal intervenant dans la transmission GABAergique dont l'implication dans les troubles du neurodéveloppement et dans l'épilepsie a été mise en évidence depuis 2015. Le spectre des phénotypes neuro-comportementaux induits par ses variants pathogènes semble large – avec une implication, outre le déficit intellectuel dans les troubles anxieux, dans l'autisme, mais également dans certains tableaux psychiatriques - et leur évolution au cours du temps est encore mal connue. Cette étude est destinée à décrire plus finement les trajectoires cliniques, développementales et comportementales des patients -notamment pédiatriques – porteurs d'une variation pathogène du gène SLC6A1.

Matériel et Méthodes : Nous avons recueilli des données sur le neurodéveloppement à l'aide de questionnaires médicaux envoyés dans les différents services de neuropédiatrie français susceptibles de suivre des patients porteurs de cette variation pathogène, et nous avons mené des entretiens avec des familles de patients recrutées via leur médecin référent, par le biais d'association ou par le biais de réseaux internet. Ces entretiens étaient guidés par l'histoire clinique des différents patients ainsi que par la passation de plusieurs échelles normées visant à mieux cerner le phénotype développemental et comportemental des sujets évalués (Vineland ; Conners ; ADI-R ; Aberrant Behavior Checklist ; Profil Sensoriel Abrégé, Social Communication Questionnaire). Des données issues de la plateforme numérique GENIDA ont également été utilisées et analysées.

Résultats : Des données sur l'histoire clinique et neurodéveloppementale ont été récupérées pour 13 patients pédiatriques ainsi qu'un patient adulte. Elles laissent apercevoir des profils hétérogènes au sein desquels les troubles du langage expressifs et un déficit intellectuel modéré sont constants. Les premiers signes d'inquiétude ainsi que les caractéristiques invalidantes au quotidien ont également été prises en compte.

Les profils quoique variés montrent un début des symptômes relativement stéréotypé avec des crises atoniques survenant dans un contexte de retard de langage préexistant avec des anomalies intercritiques abondantes sur l'EEG. Les principales plaintes des familles se focalisent davantage sur le déficit intellectuel et les difficultés comportementales à type de troubles de l'attention, que sur l'épilepsie.

Conclusion : Cette étude suggère des profils demeurants hétérogènes mais avec une entrée dans la maladie relativement similaire. La connaissance, plus fine, des difficultés rencontrées pourrait, à l'avenir, servir à mieux guider les prises en charge proposées aux patients nouvellement diagnostiqués. Les troubles des apprentissages et du langage ainsi que les difficultés comportementales demeurent les plaintes les plus fréquemment retrouvées.

Rubrique de classement : neuropédiatrie – génétique – épilepsie - neurodéveloppement

Président : Pr Vincent LAUGEL

Assesseurs : Pr Jean-Louis MANDEL ; Pr Anne DANION-GRILLIAT ; Dr Romain COUTELLE

Directrice : Dr Anne De SAINT MARTIN

Adresse de l'Auteur : REBERT Mathieu – Interne DES PEDIATRIE

CHU de HAUTEPIERRE – 1 avenue MOLIERE 67200 STRASBOURG

IUR CLEMENCEAU – 45 Boulevard CLEMENCEAU 67085 STRASBOURG