

30ÈME

CONGRÈS  
DE LA SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE DE  
NEUROLOGIE  
PÉDIATRIQUE

15-17.01.2020

LA  
COGNITION

Toulouse



**Notre mission** consiste à utiliser la science des cannabinoïdes. Nous reconnaissons les besoins des patients et de leurs aidants et orientons nos programmes de recherche en nous appuyant sur ces connaissances.

**GW Pharmaceuticals** s'est engagé à évaluer de nouvelles options thérapeutiques dans les domaines de la neurologie, de l'oncologie et des maladies psychiatriques.

**Engagés à faire  
la différence**

**GW Pharmaceuticals** est un acteur mondial dans le développement des médicaments à base de cannabinoïdes.

# SOMMAIRE

Comités	4
Édito	5
Programme	6
■ Mercredi 15 janvier	
■ Jeudi 16 janvier	
■ Vendredi 17 janvier	
Remerciements aux partenaires	22
Lieu du congrès	23
Inscriptions	24
Plan des espaces	25
Plan d'exposition	26
Vos rendez-vous	27
Résumés du congrès	28

# COMITÉ D'ORGANISATION

Dr Eloise Baudou  
Dr Claude Cances  
Pr Yves Chaix  
Dr Emmanuel Cheuret  
Dr Caroline Karsenty  
Dr Caroline Lecamus  
Dr Jacques Yves Letallec  
Dr Carole Majorel  
Dr Myriam Millon  
Dr Lieselot Tampere  
Dr Camille Tison  
Dr Agnes Viguier  
Dr Elisabeth Wallach

## MEMBRES DU BUREAU

Dr Caroline Espil-Taris  
Dr Arnaud Isapof  
Dr Sylvie Lamoureux  
Pr Mathieu Milh  
Dr Marie Vermelle

## BUREAU DE LA SFNP

Pr Sylvie Nguyen The Tich  
*(Présidente d'honneur)*  
Pr Stéphane Auvin  
*(Président)*  
Pr Kumaran Deiva  
*(Secrétaire)*  
Dr Jérémie Lefranc  
*(Trésorier)*

# ÉDITO

Bienvenue à tous en Occitanie,

Comme Dumas avait retrouvé le gascon D'Artagnan, nous sommes heureux de vous retrouver vingt ans après à Toulouse pour le **30<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique**.

Nous espérons partager avec vous toutes les nouveautés de la neurologie pédiatrique, articulées autour de la cognition et de son implication dans nos différentes disciplines.

Toulouse la rose est terre de culture et de gastronomie, mais aussi terre de rugby, où même les bébés aiment la castagne... Nous vous invitons à la redécouvrir au décours des conférences.

Enfin, nous vous proposons un voyage au sein de la cognition animale, à l'image de notre région, nature et patrimoine, traditions et technologie.

Toute l'équipe de neuropédiatrie de Toulouse vous remercie de votre venue !

**ADISHATZ !**

# PLANNING

MERCREDI 15 JANVIER	08.30	ESNP : Enseignement Supérieur en Neurologie Pédiatrique  Cassiopée - Niv.1	Réunions des commissions Salles Argos, Spot, Diamant & Ariane 2 - Niv.1	Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant Auditorium St Exupéry - Niv.2	Neuropédiatrie en libéral Salle Mermoz - Niv.0.5
	12.00	Symposium EISAI Auditorium St Exupéry - Niv.2		Symposium ZOGENIX Cassiopée - Niv.1	
	14.00	Symposium neuro-ophtalmologie  Cassiopée - Niv.1		Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant Auditorium St Exupéry - Niv.2	
	17.30	CONFÉRENCE Auditorium St Exupéry - Niv.2			
	18.30	Assemblée générale et Actualités de la SFNP Auditorium St Exupéry - Niv.2			
JEUDI 16 JANVIER	07.30	Atelier petit-déjeuner LIVANOVA Guillaumet 1 - Niv.2		Atelier scientifique TAKEDA Guillaumet 2 - Niv.2	
	08.30	SESSION SCIENTIFIQUE : MALADIES NEUROMUSCULAIRES  Auditorium St Exupéry - Niv.2			
	10.30	SESSION COMMUNICATIONS ORALES Epilepsie Auditorium St Exupéry - Niv.2		SESSION COMMUNICATIONS ORALES Génétique / Neuromusculaire Cassiopée - Niv.1	
	12.00	Symposium NUTRICIA Cassiopée - Niv.1		Symposium ROCHE Auditorium St Exupéry - Niv.2	
	14.00	SESSION SCIENTIFIQUE : HANDICAPS Auditorium St Exupéry - Niv.2			
	16.00	SESSION COMMUNICATIONS ORALES Vasculaire / Handicap / Inflammatoire  Auditorium St Exupéry - Niv.2		SESSION COMMUNICATIONS ORALES Foetale / Mouvements anormaux / Vidéos Cassiopée - Niv.1	
	17.30	CONFÉRENCE Auditorium St Exupéry - Niv.2			
20.00	Dîner du congrès				
VENDREDI 17 JANVIER	08.00	Atelier petit-déjeuner BIOGEN Guillaumet 1 - Niv.2		Atelier petit-déjeuner ADVICENNE Guillaumet 2 - Niv.2	
	09.00	SESSION SCIENTIFIQUE : FOETAL ET NEONATAL  Auditorium St Exupéry - Niv.2		Congrès du Personnel Soignant Cassiopée - Niv.1	
	11.00	CONFÉRENCE Auditorium St Exupéry - Niv.2			
	12.00	Symposium PTC Cassiopée - Niv.1		Symposium GW PHARMACEUTICALS Auditorium St Exupéry - Niv.2	
	14.00	SESSION SCIENTIFIQUE : MALADIES NEURODEGENERATIVES  Auditorium St Exupéry - Niv.2		Congrès du Personnel Soignant Cassiopée - Niv.1	
	15.30	SESSION COMMUNICATIONS ORALES Neuropédiatrie / Divers Auditorium St Exupéry - Niv.2		SESSION COMMUNICATIONS ORALES Congrès du Personnel Soignant Cassiopée - Niv.1	
	17.00	Fin du congrès			

## SESSIONS PARALLÈLES

08.30	<b>Réunion des commissions</b> <small>Salles Argos, Spot, Diamant &amp; Ariane 2 - Niv.1</small>	<b>Enseignement Supérieur en Neurologie Pédiatrique (ESNP)</b> <small>Cassiopée - Niv.1</small>	<b>Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant</b> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	<b>Neuropédiatrie en libéral</b> <small>Salle Mermoz - Niv.0.5</small>
-------	---	--	---	---

10.00 Pause café sur l'espace exposition ☕

10.30	<b>Réunion des commissions</b> <small>Salles Argos, Spot, Diamant &amp; Ariane 2 - Niv.1</small>	<b>Enseignement Supérieur en Neurologie Pédiatrique (ESNP)</b> <small>Cassiopée - Niv.1</small>	<b>Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant</b> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	<b>Neuropédiatrie en libéral</b> <small>Salle Mermoz - Niv.0.5</small>
-------	---	--	---	---

08.30	<b>Réunion des commissions</b>			
	Vasculaire <small>Salle Argos - Niv.1</small>	Inflammatoire <small>Salle Ariane 2 - Niv.1</small>	Neuro-dégénératives <small>Salle Diamant - Niv.1</small>	NeuroMusculaire <small>Salle Spot - Niv.1</small>

08.30 Enseignement Supérieur en Neurologie Pédiatrique (ESNP) Cassiopée - Niv.1

08.30 Épilepsie : abord du bilan étiologique d'une épilepsie en 2020  
*A. de Saint Martin (Strasbourg), D. Ville (Lyon), R. Nabbout (Paris)*

09.15 Actualités sur les traitements des mouvements anormaux de l'enfant (Maladie de Wilson, ADCY5- Déficit en AADC...)  
*L. Lion-François (Lyon), N. Dorison (Paris)*

08.45 **Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant**  
*C. Karsenty, F. Delteil* Auditorium St Exupéry - Niv.2

08.45 **JTCE01** - « J'aim pas lécol ! »  
*C. Zix (Forbach)*

09.00 **JTCE02** - Relation entre sévérité des symptômes cliniques du TDAH et scores à des tests neuropsychologiques et attentionnels informatisés  
*P. Berquin (Amiens)*

09.15 **JTCE03** - BLAST : un nouveau test d'évaluation des brèves fluctuations attentionnelles chez les enfants souffrant d'épilepsie, de TDA-H et au développement normal  
*V. Herbillon (Bron)*

09.30 **JTCE04** - Quel peut être l'influence de la comorbidité sur les capacités en mémoire de travail dans la Dyslexie Développementale et le Trouble Développementale de la Coordination ?  
*S. Maziero (Toulouse)*

09.45 **JTCE05** - Programme d'entraînement aux habiletés parentales «barkley plus» chez les parents d'enfants ayant un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : étude pilote  
*A. Prot (Le Kremlin Bicêtre)*

08.45

**Neuropédiatrie en libéral**

Salle Mermoz - Niv.0.5

Une rencontre entre les neuropédiatres ayant une activité libérale, ou ayant un projet d'installation, afin de partager notre expérience et réfléchir ensemble à des projets communs

*V. Bellavoine (Paris)*

10.00

Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

10.30

**Réunion des commissions**

Epilepsie

Salle Spot - Niv.1

Mouvements  
anormaux

Salle Ariane 2 - Niv.1

Foetal  
et Néonatal

Salle Diamant - Niv.1

Handicap

Salle Argos - Niv.1

10.30

**Enseignement Supérieur en Neurologie Pédiatrique (ESNP)**

Cassiopee - Niv.1

10.30

Vasculaire : Bilan diagnostique et suivi d'un AVC de l'enfant (infarctus artériel cérébral) en 2020

*M. Kossorotoff (Paris)*

11.15

Syndrome de Guillain Barré : mise au point et nouveauté

*P. Meyer (Montpellier), E. Cheuret (Toulouse)*

10.30

**Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant**

Auditorium St Exupéry - Niv.2

*C. Karsenty, F. Delteil*

10.30

**JTCE06** - Variante sporadique et familiale dans la NF1, une explication à l'hétérogénéité du phénotype cognitif ?

*M. Biotteau (Toulouse)*

10.45

**JTCE07** - Troubles cognitifs chez les enfants atteints de Neurofibromatose de type 1 et caractéristiques en neuro-imagerie

*E. Baudou (Toulouse)*

11.00

**Développement cérébral et pauvreté**

*Y. Chaix (Toulouse)*

11.30

Réunion Commission Cognition

## SESSIONS PARALLÈLES

12.00



### Symposium EISAI

Cassiopée - Niv.1



### Symposium ZOGENIX

Auditorium St Exupéry - Niv.2

ZOGENIX

14.00

### Symposium neuro-ophtalmologie

Cassiopée - Niv.1

### Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant

Auditorium St Exupéry - Niv.2

12.00

### Symposium EISAI

L'adolescence est déjà assez compliquée ; si en plus il y a l'épilepsie !  
*Modératrice : R. Nabbout (Paris)*

Cassiopée - Niv.1

Vivre avec une épilepsie à l'adolescence  
*N. Bahi-Buisson (Paris)*

Gérer un risque accru de troubles cognitifs  
*S. Auvin (Paris)*

Quelles modalités de prise en charge ?  
*B. Dozières Puyravel (Paris)*

12.00

### Symposium ZOGENIX

Troubles cognitifs dans les encéphalopathies épileptiques: conséquences cliniques et impact sur la prise en charge thérapeutique  
*Modérateur : C. Karsenty (Toulouse)*

Auditorium St Exupéry - Niv.2

Quels tests cognitifs utiliser pour quels syndromes ?  
*F. Iliski-Lecoanet (Lyon)*

Evaluation cognitive: conséquences cliniques  
*A. Aeby (Bruxelles)*

Troubles cognitifs : quelle corrélation entre l'EEG et les tests cognitifs ?  
*P. Van Bogaert (Angers)*

13.00

Déjeuner sur l'espace d'exposition et visite des posters

### Symposium neuro-ophtalmologie

Cassiopée - Niv.1

13.15

Introduction  
*E. Cheuret (Toulouse), D. Bremond-Gignac (Paris)*

**SESSION 1 : Basse vision et neurovision**  
*Modérateurs : P. Fournie, D. Bremond-Gignac*

13.30

- Développement normal et pathologique de la vision chez le nouveau-né et le nourrisson  
*M. Robert (Paris)*

13.45

- Epidémiologie de la basse vision et de son origine neuro-pédiatrique  
*I. Drira (Toulouse)*

## Symposium neuro-ophtalmologie (suite)

- 14.00 - Particularités de la prise en charge d'une basse vision chez un enfant avec problèmes neurologiques  
*B. Lebail (Evry)*
- 14.15 - Prise en charge d'un enfant malvoyant  
*A. Romieu-Louvety (Montpellier)*
- 14.30 - Examen d'entrée dans une unité de rééducation basse vision de l'enfant  
*C. Lesage (Toulouse)*
- 14.45 - Quand les gènes s'en mêlent versant neurologique  
*D. Rodriguez (Paris)*
- 15.00 - Quand les gènes s'en mêlent strabisme et malformation cranio-faciale versant ophtalmologique  
*D. Thouvenin (Toulouse)*
- 15.15 - Vestibulométrie et Neuro-Ophtalmologie  
*S. Wiener (Paris)*
- 15.30 - Neuropathies optiques inflammatoires : facteurs de pronostic et traitement  
*E. Cheuret (Toulouse)*
- 15.45 - Prévention des neuropathies optiques récidivantes dans la SEP (MOG, AQP4)  
*K. Deiva (Paris)*
- 16.00 Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

**SESSION 2 : Cas cliniques****Modérateurs : J. Bursztyn, M. Robert**

- 16.30 - Une papille pale chez un nourrisson, quel bilan ?  
*V. Soler (Toulouse)*
- 16.40 - Que rechercher devant une baisse de vision des contrastes chez l'enfant ?  
*L. Lesueur (Toulouse)*
- 16.50 - Cas clinique - *J. Pechmeja (Toulouse)*
- 17.00 - Un nystagmus intermittent ?  
*A. Coutu, Professeur F. Chiambaretta (Clermont-Ferrand)*
- 17.10 - Cas Clinique - *C. Orssaud (Paris)*
- 17.20 - Cas Clinique - *C. Bonifas (Toulouse)*
- 17.30 - Conclusion

14.00

## Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant *E. Baudou, M-A. Nguyen-Morel*

Auditorium St Exupéry - Niv.2

### MEMOIRE (s) & APPRENTISSAGES

Implication de la Mémoire dans les Troubles de l'Apprentissage

14.00

Mémoire procédurale et apprentissage  
*J. Tallet (Toulouse)*

14.40

Mémoire de travail et apprentissage  
*S. Majerus (Liège)*

15.20

Mémoire épisodique et apprentissage  
*B. Guillery-Girard (Caen)*

16.00

Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

16.30

### Communications orales

Auditorium St Exupéry - Niv.2

16.30

**JTCE08** - Parler avec 1 seul hémisphère: quels facteurs pronostics ?  
*C. Bulteau (Paris)*

16.45

**JTCE09** - Trajectoire neurodéveloppementale des enfants avec antécédent de syndrome de West : étude longitudinale à 5 ans  
*B. Desnous (Marseille)*

17.00

**JTCE010** - Déterminants en imagerie du développement langagier à 7 ans d'enfants ayant eu un AVC néonatal  
*I. Ben Abdallah (Gif sur Yvette)*

17.15

**JTCE011** - Troubles visuo-spatiaux et troubles des apprentissages (en dehors du trouble développemental de la coordination)  
*D. Pastor Harper (Toulouse)*

17.30

### CONFÉRENCE

*Modérateur : A-L. Tourelle (Toulouse)*

Auditorium St Exupéry - Niv.2

Cerveau endommagé : rôle des perturbateurs endocriniens  
*B. Demeneix (Paris - Museum d'Histoire Naturelle)*

18.30

### Assemblée Générale et Actualités de la SFNP

Avec une présentation du groupement d'Intérêt Scientifique concernant l'Autisme et les Troubles du Neurodéveloppement  
*Catherine Barthelemy (Tours)*

## SESSIONS PARALLÈLES

07.30	<b>Atelier petit-déjeuner LIVANOVA</b>  <small>Guillaumet 1 - Niv.2</small>	<b>Atelier scientifique TAKEDA</b>  <small>Guillaumet 2 - Niv.2</small>
-------	--	---

07.30	<b>Atelier petit-déjeuner LIVANOVA</b> L'épilepsie au-delà des crises <small>Guillaumet 1 - Niv.2</small>
-------	---

07.30 Impact des traitements anti-épileptiques sur la Cognition : Actualités Scientifiques  
*M. Milh (Marseille)*

08.00 Indications de la VNS dans les Encéphalopathies épileptiques d'origines génétiques  
*F. Villega (Bordeaux)*

07.30	<b>Atelier scientifique TAKEDA : Actualités cliniques &amp; Enjeux thérapeutiques</b> <i>Intervenant : C. Sevin (Paris)</i> <small>Guillaumet 2 - Niv.2</small>
-------	---

Leucodystrophie métachromatique : Actualités cliniques & Enjeux thérapeutiques  
- Enjeux diagnostic et suivi de traitement  
- Histoire naturelle et devenir cognitif des patients après greffe de moelle/sang de cordon  
- Enjeux dans l'avenir : thérapies en développement  
- Cas cliniques

08.30	<b>SESSION SCIENTIFIQUE : Maladies NeuroMusculaires</b> <i>Modérateurs: I. Desguerres, C. Espil-Taris</i> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>
-------	--

08.30 Profils neuropsychologiques & Dystrophie Myotonique de Steinert  
*N. Angeard (Paris)*

09.00 Amyotrophie spinale infantile : que savons-nous en 2020?  
*S. Lefebvre (Paris)*

09.30 Amyotrophie Spinale Infantile et traitement par Nusinersen, en vie réelle : résultats de la cohorte française  
*F. Audic (Marseille)*

10.00 Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

## SESSIONS PARALLÈLES

10.30	<b>SESSION COMMUNICATIONS ORALES : Épilepsie</b> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	<b>SESSION COMMUNICATIONS ORALES : Génétique-neuromusculaire</b> <small>Cassiopée - Niv.1</small>
-------	--	--

10.30	<b>Session Communications Orales : Épilepsie</b> <i>Modérateurs: C. Hachon Lecamus, M. Milh</i> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>
-------	--

10.30 **C01 -** Quelle est la durée optimale du Vigabatrin en monothérapie chez les patients avec syndrome de west : 6 mois ou plus ?  
*B. Desnous (Marseille)*

- 10.45 **C02** - D'une mutation génétique à l'EEG via les modèles computationnels : cas de l'épilepsie avec crises focales migrantes du nourrisson avec mutations KCNT1  
*M. Kuchenbuch (Paris)*
- 11.00 **C03** - Tolérance et efficacité du Cannabidiol en ouvert (ATU) dans une cohorte de patients suivis au centre de référence des épilepsies rares  
*N. Chemaly (Paris)*
- 11.15 **C04** - Observance des traitements anticonvulsivants et qualité de vie des enfants épileptiques : Étude ObEpi  
*H. Vincent (Nancy)*
- 11.30 **C05** - Comparaison de deux populations d'enfants suivis pour syndrome des spasmes infantiles : comparaison des modalités d'administration du vigabatrin et des corticoïdes séquentiel versus combiné  
*B. Dozieres-Puyravel (Paris)*
- 11.45 **C06** - Radiprodil, antagoniste NR2B, du laboratoire à la recherche clinique dans le syndrome des spasmes infantiles  
*B. Dozieres-Puyravel (Paris)*

## 10.30 Session Communications Orales : Génétique-neuromusculaire

Cassiopee - Niv.1

Modérateurs: V. Laugel, F. Rivier

- 10.30 **C07** - Diagnostic de myopathies par panel de gènes : à propos d'une série de 43 enfants  
*C. Marteau (Strasbourg)*
- 10.45 **C08** - SCA7 en pédiatrie, étude de 28 patients  
*C. Mignot (Paris)*
- 11.00 **C09** - Utilisation de la MFM-20 pour le suivi des patients avec amyotrophie spinale type 1 traités par Nusinersen  
*L. Le Goff (Bron)*
- 11.15 **C010** - Devenir neurologique des enfants atteints de syndrome d'Hypercroissance sous BYL719, un inhibiteur de la voie PIK3CA  
*A. Loussouarn (Paris)*
- 11.30 **C011** - Diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle : résultats du séquençage d'exome en trio dans une cohorte de 818 patients  
*T. Courtin (Paris)*
- 11.45 **C012** - L'IRM musculaire: biomarqueur de la sévérité de la Dystrophie Musculaire de Duchenne? Une revue systématique  
*J. Ropars (Brest)*

## SESSIONS PARALLÈLES

12.00

Symposium NUTRICIA



Cassiopee - Niv.1

Symposium ROCHE



Auditorium St Exupéry - Niv.2

12.00

Symposium NUTRICIA

Nutrition de l'enfant polyhandicapé

Modérateur : Dr C. Le Camus (Toulouse)

Cassiopee - Niv.1

Nouvel outil de dépistage des troubles nutritionnels  
G. Letellier (Nantes)

La nutrition de l'enfant épileptique polyhandicapé  
J-M. Pedespan (Bordeaux)

12.00

Symposium ROCHE

L'amyotrophie spinale : attentes et perspectives

Modérateur : Dr Claude Cances (Toulouse)

Auditorium St Exupéry - Niv.2

Regards croisés sur les attentes dans la SMA :

Le regard des cliniciens

Dr Claude Cances, Dr Pascal Cintas (Toulouse)

Le regard des patients

Mme Fatiha Barka (Bordeaux)

Les avancées thérapeutiques dans la SMA

Pr Isabelle Desguerre (Paris)

13.00

Déjeuner sur l'espace d'exposition et visite des posters 

14.00

SESSION SCIENTIFIQUE : Handicaps

Modérateurs : V. Desportes, S. Peudénier

Auditorium St Exupéry - Niv.2

14.00

Quels outils d'évaluation de la déficience intellectuelle en 2020 ?

A. Curie (Lyon)

14.30

Epidémiologie de la paralysie cérébrale en France et en Europe

C. Arnaud (Toulouse)

15.00

Les thérapies intensives pour l'autonomie des enfants avec paralysie cérébrale:

Quelle évidence pour quelle réalité ?

S. Brochard (Brest)

15.30

Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

## SESSIONS PARALLÈLES

16.00	<b>SESSION COMMUNICATIONS ORALES : Vasculaire/Handicap Inflammatoire</b> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	<b>SESSION COMMUNICATIONS ORALES : Foetale/Mouvements anormaux/Vidéos</b> <small>Cassiopée - Niv.1</small>
16.00	<b>Session Communications Orales : Vasculaire/Handicap/Inflammatoire</b> <i>Modérateurs : E. Cheuret, K. Deiva</i> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	
16.00	<b>C013 - Les soins aux enfants polyhandicapés : peut-on les concevoir autrement ?</b> <i>C. Allaire (Chartres de Bretagne)</i>	
16.15	<b>C014 - Devenir des occlusions artérielles intracrâniennes aiguës chez l'enfant avec accident vasculaire cérébral : étude longitudinale</b> <i>M. Kossorotoff (Paris)</i>	
16.30	<b>C015 - Une cohorte française de 187 patients présentant une déficience intellectuelle liée à l'X (DILX) : trajectoires développementales, évaluation clinique et cognitive, impact sur l'aidant principal</b> <i>A. Curie (Bron)</i>	
16.45	<b>C016 - Phénotype lymphocytaire T et cytokinique des syndromes démyélinisants acquis (SDA) avec anticorps (Ac) anti-MOG (Myelin Oligodendrocyte) chez l'enfant</b> <i>A. de Chalus (Le Kremlin Bicêtre)</i>	
17.00	<b>C017 - Spectre syndromique de l'alcoolisation foetale : étude en imagerie morphométrique de l'atteinte neuroanatomique cérébelleuse</b> <i>J. Fraize (Gif sur Yvette)</i>	
17.15	<b>C018 - The 2017 McDonald Diagnostic criteria : validation in the French Pediatric Onset Multiple Sclerosis cohort</b> <i>A. de Chalus (Le Kremlin Bicêtre)</i>	
16.00	<b>Session Communications Orales : Foetale/Mouvements anormaux/Vidéos</b> <i>Modérateurs : A. Roubertie, Y. Chaix</i> <small>Cassiopée - Niv.1</small>	
16.00	<b>C019 - Résultats du séquençage d'exome chez 67 patients présentant une anomalie du corps calleux sans déficience intellectuelle</b> <i>C. Mansat (Paris)</i>	
16.18	<b>C020 - Utilisation de la réalité virtuelle pour la prévention de la douleur induite par les soins en pédiatrie</b> <i>S. Le Goas Uguen (Toulouse)</i>	
16.36	<b>C021 - Chorée de l'enfant d'origine génétique : quelles étiologies ?</b> Etude d'une série de 93 patients et proposition d'un arbre décisionnel <i>D. Doummar (Paris)</i>	
16.54	<b>C022 - Mouvements anormaux non paroxystiques chez les patients présentant une hémiplégie alternante du nourrisson et une mutation du gène ATP1A3 : être «mou» et «raid» en même temps</b> <i>E. Panagiotakaki (Bron)</i>	

Session Communications Orales : Foetale/Mouvements anormaux/Vidéos (suite)

- 17.12 **C024** - Aspects neuropathologiques de formes extrêmes du syndrome FOXG1: Défaut de prolifération et de lamination corticale associée à un défaut de différenciation oligodendrocytaire  
*N-M. Wilpert (Berlin)*

17.30

**CONFÉRENCE**

*Modérateur : Y. Chaix (Toulouse)*

Auditorium St Exupéry - Niv.2

Cognition spatiale chez les insectes  
*A. Wystrach (CNRS - Toulouse)*

20.00

Dîner de Gala à l'Hôtel Dieu   
*Réservé aux personnes inscrites au dîner.*



SALLE DES COLONNES - HÔTEL DIEU

## SESSIONS PARALLÈLES

08.00	<b>Atelier petit-déjeuner BIOGEN</b>  <small>Guillaumet 1 - Niv.2</small>	<b>Atelier petit-déjeuner ADVICENNE</b>  <small>Guillaumet 2 - Niv.2</small>
09.00	<b>SESSION SCIENTIFIQUE : FOETAL ET NEONATAL</b> <small>Auditorium St Exupéry - Niv.2</small>	<b>Congrès du Personnel Soignant</b> <small>Cassiopée - Niv.1</small>

08.00	<b>Atelier petit-déjeuner BIOGEN</b> Evaluation et prise en charge de l'atteinte des muscles respiratoires dans la SMA <i>Modératrice : Dr E. Sigur (Toulouse)</i> <small>Guillaumet 1 - Niv.2</small>
-------	---

Introduction : Prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique des enfants SMA en France : données d'une enquête nationale  
*E. Sigur (Toulouse)*

Comment explorer les muscles respiratoires chez l'enfant SMA ?  
*B. Fauroux (Paris)*

Intérêt de l'exploration des muscles respiratoires pour l'évaluation thérapeutique  
*S. Khirani*

Quel est l'impact du traitement par Nusinersen sur la force des muscles respiratoires ?  
*A. Amaddeo*

Evolution du phénotype sous traitement : les nouvelles perspectives à prendre en compte au long cours sur le plan respiratoire  
*B. Fauroux (Paris)*

Conclusion/discussion

08.00	<b>Atelier petit-déjeuner ADVICENNE</b> Benzo et cognition : des données à l'usage <i>Modérateur : C. Cancès</i> <small>Guillaumet 2 - Niv.2</small>
-------	---

Benzo et cognition : données précliniques et chez l'adulte  
*G. Huberfeld (Paris)*

Tolérance et interactions médicamenteuses  
*C. Chiron (Paris)*

Du bon usage chez l'enfant  
*P. Van Bogaert (Angers)*

09.00	<b>SESSION SCIENTIFIQUE :</b> Neurologie foetale et anomalies kystiques de la fosse postérieure en 2020 <i>Modérateurs: S. Joriot, Y. Chaix</i>
-------	---

09.00 Connaissances actuelles et controverses  
*N. Bahi Buisson (Paris)*

09.18 Aspects embryologiques et neurochirurgicaux  
*T. de Saint Denis (Paris)*

## SESSION SCIENTIFIQUE (suite)

- 09.36 Aspects radiologiques  
*E. Blondiaux (Paris)*
- 09.54 Apport de la génétique : état actuel des connaissances  
*T. Billette de Villemeur (Paris)*
- 10.12 Profil développemental des enfants présentant un syndrome de Joubert  
*A. Riquet (Lille)*
- 10.30 Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters 

11.00 **CONFÉRENCE**  
*Modérateur : J-M. Pedespan (Bordeaux)*

Auditorium St Exupéry - Niv.2

Ovalie et cognition  
*J. Lagarrigue (Toulouse)*

## SESSIONS PARALLÈLES

## 12.00 Symposium PTC



Cassiopée - Niv.1

Symposium  
GW PHARMACEUTICALS

Auditorium St Exupéry - Niv.2

12.00 **Symposium PTC**  
Pathologies Innées de la voie dopaminergique chez le nourrisson: diagnostic précoce et perspectives thérapeutiques  
*Modérateur: A. Roubertie (Montpellier)*

Cassiopée - Niv.1

Cas clinique

*E. Lagrue (Tours)*

Éléments clés du diagnostic précoce des pathologies innées de la voie dopaminergique chez le nourrisson

*D. Doummar (Paris)*

Aspects thérapeutiques: des médicaments dopaminergiques à la thérapie génétique

*T. Roujeau, A. Roubertie (Montpellier)*

## 12.00 Symposium GW PHARMACEUTICALS

Epilepsies rares : au-delà des crises

Auditorium St Exupéry - Niv.2

*Modérateurs : R. Nabbout (Paris), A. de Saint Martin (Strasbourg)*Epilepsies rares : troubles du développement et de l'apprentissage  
*M. Farmer (Nimes)*Nouvelles prises en charges et perspectives en développement  
*S. Auvin (Paris)*

« Comprehensive treatment » : Traitement global au-delà des crises- points clés de la prise en charge en 2020

*A. de Saint Martin (Strasbourg)*

13.00 Déjeuner sur l'espace d'exposition et visite des posters 🍴🍴🍴

## SESSIONS PARALLÈLES

14.00 **SESSION SCIENTIFIQUE : MALADIES NEURODEGENERATIVES** **Congrès du Personnel Soignant**  
Cassiopée - Niv.1

15.00 Auditorium St Exupéry - Niv.2 **SESSION COMMUNICATIONS**

15.30 **ORALES : Neuropédiatrie/Divers** **ORALES**  
Cassiopée - Niv.1  
Auditorium St Exupéry - Niv.2

14.00 **SESSION SCIENTIFIQUE : Maladies Neurodégénératives** Auditorium St Exupéry - Niv.2  
*Modérateurs : B. Héron, B. Chabrol*

14.00 Impact de la neuroinflammation dans la physiopathologie des maladies de surcharge lysosomale  
*J. Ausseil (Toulouse)*

14.30 Pathologies dégénératives débutant par des troubles cognitifs  
*B. Heron, D. Rodriguez, C. Sevin (Paris)*

15.00 Erreurs innées de la biosynthèse et du remodelage des lipides complexes  
*J-M. Saudubray (Paris)*

15.30 **Session Communications Orales : Neuropédiatrie/Divers** Auditorium St Exupéry - Niv.2  
*Modérateurs : A. Curie, P. Beze Beyrie*

15.30 **C025 - Cerebral MCT8 Expression Profile**  
*N-M. Wilpert (Berlin)*

15.45 **C026 - Spectre phénotypique du syndrome d'Allan-Herndon-Dudley syndrome : étude rétrospective de 24 patients porteurs de mutation dans SLC16A2**  
*G. Remerand (Clermont-Ferrand)*

16.00 **C027 - Phénotype élargi de STXBP1 : Trouble du neurodéveloppement avec syndrome cérébelleux**  
*C. Rougeot Jung (Bron)*

16.15 **C028 - Spectre mutationnel et phénotypique de l'encéphalopathie développementale et épileptique par mutation du gène KCNB1**  
*C. Bar (Paris)*

16.30 **C029 - Consultations neurologiques aux urgences pédiatriques : quels sont les principaux diagnostics ?**  
*J. Personnic (Paris)*

16.45 **C030 - Cerliponase alfa changes the natural history of children with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2 : the first French cohort**  
*B. Estublier (Toulouse)*

17.00 Fin du congrès

09.00 **Congrès du Personnel Soignant**  
 Autour du soin : les diverses techniques d'aides aux soins Cassiopée - Niv.1  
*Modérateurs : L. Lazzaro, P. Castelnau*

09.00 La relation au cœur du soin grâce à l'hypnose en neuropédiatrie  
*M. Perivier, P. Castelnau (Tours)*

09.30 Communication thérapeutique dans les soins : les mots qui soignent les maux  
*M. Mariotti (Toulouse)*

10.00 La méditation de pleine conscience pour les soignants : De la tension à l'attention  
*A. Suc, S. Iannuzzi (Toulouse)*

10.30 Pause café sur l'espace d'exposition et visite des posters ☕

11.00 **CONFÉRENCE** Auditorium St Exupéry - Niv.2  
*Modérateur : J-M. Pedespan (Bordeaux)*

Ovalie et cognition  
*J. Lagarrigue (Toulouse)*

SESSIONS PARALLÈLES

12.00	<p><b>Symposium PTC</b></p>  <p style="text-align: center; font-size: small;">Cassiopée - Niv.1</p>		<p><b>Symposium GW PHARMACEUTICALS</b></p>  <p style="text-align: center; font-size: small;">Auditorium St Exupéry - Niv.2</p>
-------	--	--	--

12.00 **Symposium PTC**  
 Pathologies Innées de la voie dopaminergique chez le nourrisson: diagnostic précoce et perspectives thérapeutiques  
*Modératrice: A. Roubertie (Montpellier)* Cassiopée - Niv.1

Cas clinique  
*E. Lagrue (Tours)*

Éléments clés du diagnostic précoce des pathologies innées de la voie dopaminergique chez le nourrisson  
*D. Doummar (Paris)*

Aspects thérapeutiques: des médicaments dopaminergiques à la thérapie génétique  
*T. Roujeau, A. Roubertie (Montpellier)*

12.00 **Symposium GW PHARMACEUTICALS** Auditorium St Exupéry - Niv.2  
 Epilepsies rares : au-delà des crises  
*Modérateurs : R. Nabbout (Paris), A. de Saint Martin (Strasbourg)*

Epilepsies rares : troubles du développement et de l'apprentissage  
*M. Farmer (Nimes)*

Nouvelles prises en charges et perspectives en développement  
*S. Auvin (Paris)*

AEDs et interactions médicamenteuses : quel impact sur la qualité de vie ?  
**A. de Saint Martin (Strasbourg)**

13.00 Déjeuner sur l'espace d'exposition et visite des posters 🍴🍴🍴

14.00 **Congrès du Personnel Soignant**  
 Place des associations dans l'accompagnement des enfants et leurs familles  
 en neurologie pédiatrique : partages d'expériences  
**Modérateurs : C. Cances, N. Thauvoye** Cassiopée - Niv.1

14.00 Une association de bénévoles dans l'accompagnement des soins en neurologie  
 pédiatrique : l'expérience de l'association Oscar's Angels  
**A. Granero (Toulouse)**

14.40 Place des Services régionaux de l'AFM au sein des consultations  
 multidisciplinaires : quels liens étroits avec les soignants au bénéfice des patients :  
 expérience locale et nationale  
**C. Divernet (AFM-Téléthon)**

15.00 **Communications orales Congrès du Personnel Soignant**  
**Modérateurs : C. Cances, N. Thauvoye** Cassiopée - Niv.1

15.00 **CPS01 - Duo technicien /soignant : 1 an d'expérience grenobloise**  
**M-A. Boisson (Grenoble)**

15.15 **CPS02 - Education thérapeutique des enfants et adolescents d'âge scolaire**  
 présentant un handicap neurologique ou intellectuel, et de leurs parents, pour  
 améliorer leur accès à l'enseignement  
**A. Gargar (Paris)**

15.30 **CPS03 - Infirmières référentes en dystonie, mais encore**  
**T. Féraud (Paris)**

15.45 **CPS04 - Une boîte de pandore pour Faciliter L'avenir Avec Mon Épilepsie**  
**A. Daviaud (Bordeaux)**

16.00 **CPS05 - Activité de l'infirmière de coordination au sein du centre de référence**  
 Neuromusculaire enfants et adultes  
**M-C. Cruz (Toulouse)**

16.15 **CPS06 - Place d'une infirmière de coordination en épilepsie**  
**E. Chambeftort (Toulouse)**

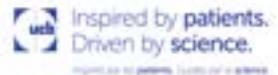
Fin du congrès du personnel soignant



**Rendez-vous à Angers**  
 du 27 au 29 janvier 2021  
 pour le 31<sup>ème</sup> congrès de la SFNP



# REMERCIEMENTS AUX PARTENAIRES





## . LIEU DU CONGRÈS .

### CENTRE DE CONGRÈS PIERRE BAUDIS

11, Esplanade Compans Caffarelli, BP 88517

31685 Toulouse cedex 6

Tél: +33 (0)5.62.30.40.00

Email : [info@centre-congres-toulouse.fr](mailto:info@centre-congres-toulouse.fr)



### ACCÈS EN MÉTRO & EN BUS

L'arrêt de la ligne B «Compans Caffarelli» est situé aux pieds du Centre de Congrès Pierre Baudis. Le métro fonctionne du dimanche au jeudi de 5h15 à minuit et le vendredi et samedi jusqu'à 0h42. Fréquence de passage toutes les 6 minutes en heures creuses et 1mn20 aux heures de pointe.

En bus : Le Centre de Congrès est desservi par les lignes de bus : N°1, N°16, N°70 & N°71.



### ACCÈS EN AVION

Aéroport International de Toulouse Blagnac situé à 15mn du centre ville.  
Téléphone Aéroport Blagnac : 0825 380 000.

Une navette/bus toutes les 20 minutes pour la liaison entre l'aéroport et le centre ville, avec quatre arrêts centre ville : le Centre de Congrès Pierre Baudis (arrêt Compans Caffarelli) – la place Jeanne d'Arc – les allées Jean-Jaurès – et terminus à la gare routière (à côté de la gare Matabiau SNCF).

La ligne de tram T2 relie le centre-ville de Toulouse à l'aéroport Toulouse-Blagnac.

Les lignes T1 et T2 sont connectées avec le métro :

Arrêt Arènes : connexion avec la ligne A du métro (Basso Cambo / Balma Gramont).

Arrêt Palais de Justice : connexion avec la ligne B du métro (Ramonville / Borderouge).



### ACCÈS EN TRAIN

La gare SNCF Toulouse Matabiau (08 36 35 35 35).

A 10 minutes environ en voiture du Centre de Congrès.

Toulouse à 5h30 de Paris par train rapide, à 2h de Montpellier, à 2h de Bordeaux.

Renseignements : 36 35 ou [www.voyages-sncf.com](http://www.voyages-sncf.com)

Accès possible en métro depuis la gare : Ligne A jusqu'à Jean-Jaurès, puis ligne B jusqu'à Compans Caffarelli

## . INSCRIPTIONS .

### X INSCRIPTION CONGRÈS SFNP 15/16/17 JANVIER 2020

	TARIFS
Membre SFNP	275 €
Non Membre	330 €
Etudiant* et Interne	175 €

*\*sur présentation de certificat de scolarité ou carte étudiante*

#### Les droits d'inscription incluent :

- Le badge d'accès à toutes les sessions scientifiques et à l'exposition
- Le badge d'accès pour la Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant du mercredi 15 janvier
- Le programme du congrès
- La sacoche
- Les pauses-café
- Les symposiums et les ateliers déjeuners (sur pré inscription)

### X INSCRIPTION JOURNÉE DES TROUBLES COGNITIFS DE L'ENFANT (TCE) 15 JANVIER 2020

	TARIFS
Inscription Individuelle	150 €

#### Les droits d'inscription incluent :

- Le badge d'accès pour la Journée des Troubles Cognitifs de l'Enfant du mercredi 15 janvier
- Le programme
- La sacoche
- Les pauses-café
- Le déjeuner du mercredi

### X INSCRIPTION CONGRÈS PERSONNEL SOIGNANT 17 JANVIER 2020

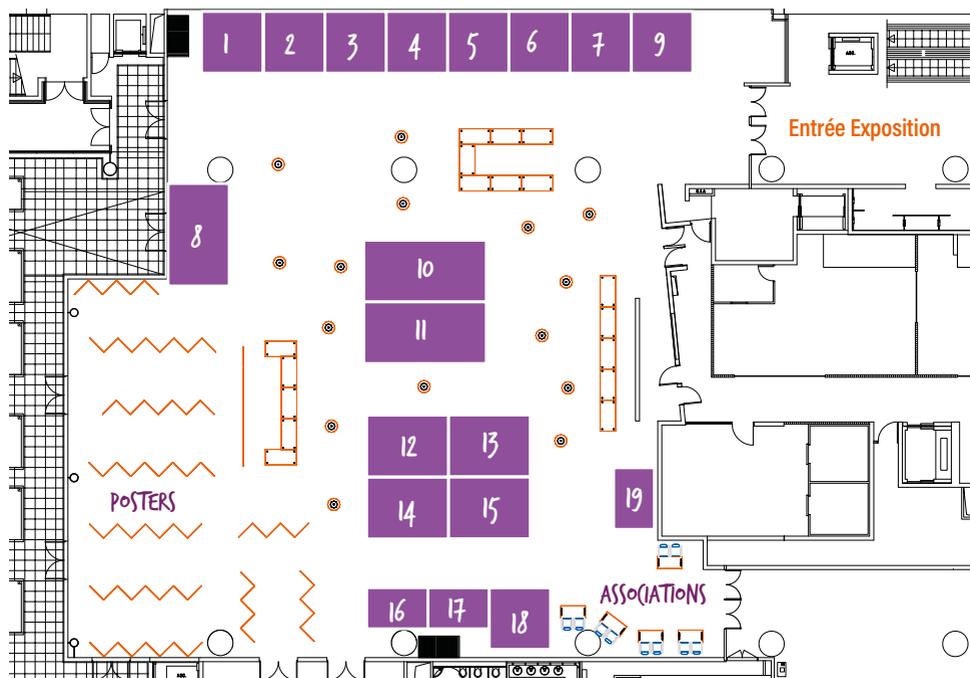
	TARIFS
Inscription Individuelle	100 €
Service Formation	150 €

*(réservé aux inscriptions par convention de formation)*

#### Les droits d'inscription incluent :

- Le badge d'accès au Congrès du Personnel Soignant du vendredi 17 janvier
- Le programme du congrès
- La sacoche
- Les pauses-café
- Le déjeuner du vendredi

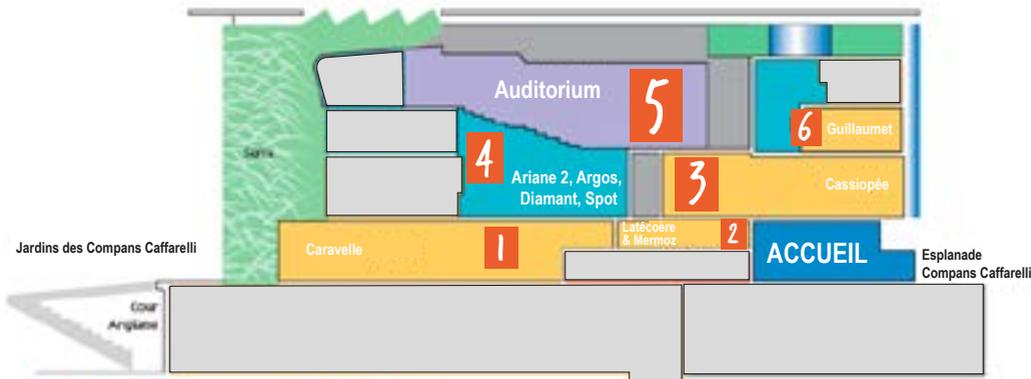
## . PLAN D'EXPOSITION .



### STANDS PARTENAIRES

PROVECA	1	GW PHARMACEUTICALS	11
ADVICENNE	2	TAKEDA	12
BLUE BIRD BIO	3	BIOCODEX	13
ALFASIGMA	4	HAC PHARMA	14
UCB	5	AVEXIS	15
SAREPTA	6	ZOGENIX	16
LIVANOVA	7	BIOCODEX	17
BIOGEN	8	ORPHELIA PHARMA	18
NUTRICIA	9	AUDENTES THERAPEUTICS	19
ROCHE	10		

## . PLAN DES ESPACES .



1

### Niveau 0

Espace d'exposition  
Pauses café et déjeuners  
Posters

2

### Niveau 0.5

Preview  
Neuropédiatrie en libéral

3

### Niveau 1

Sessions parallèles  
Retransmission sessions plénières  
Symposia

4

### Niveau 1

Commissions

5

### Niveau 2

Sessions plénières  
Sessions parallèles  
Symposia

6

### Niveau 2

Ateliers petit-déjeuner  
Ateliers scientifiques

## VOUS RENDEZ-VOUS

### OUVERTURE DE L'ACCUEIL

Mercredi 16 janvier : 7h45  
 Jeudi 17 janvier : 7h00  
 Vendredi 18 janvier : 7h30

### DÉJEUNERS

Mercredi 16 janvier à 13h00 - *sur exposition*  
 Jeudi 17 janvier à 13h00 - *sur exposition*  
 Vendredi 18 janvier à 13h00 - *sur exposition*

### PAUSES

Les pauses auront lieu sur l'espace exposition.

### PREVIEW

Les conférenciers devront se rendre en salle de pré-projection pour télécharger leur présentation informatique au minimum 2 heures avant le début de leur intervention.

Une exposition de matériel médical et de produits pharmaceutiques est ouverte aux congressistes : du Mercredi 15 au Vendredi 17 janvier.

### POSTERS

**Installation des posters :**  
 Mercredi 15 janvier à partir de 13h00.

**Retrait des posters :**  
 Vendredi 17 janvier après le déjeuner  
 Aucun poster ne sera gardé après 16h00.

**Dimension des panneaux poster :**  
 90 cm largeur x 110 cm hauteur.  
 Le matériel de fixation pour accrocher votre poster sera fourni par le secrétariat du congrès.

**Venez découvrir les posters sur l'espace d'exposition pendant toutes les pauses et déjeuners du congrès.**

### VESTIAIRE

Le vestiaire sera tenu par des bénévoles de l'UNICEF.



**Jeudi 16 janvier à 20h00 à l'Hôtel Dieu**

2, rue Charles Viguerie - 31059 Toulouse

Transports en commun : Bus n° 10, 12, 14, 38 ou 44 : arrêt « Cours Dillon »  
 Métro ligne A : arrêt « Saint-Cyprien République » ou « Esquirol »

Entrée sur pré-inscription obligatoire. Pas d'inscription sur place. Rendez-vous sur place.

# RÉSUMÉS

## THÉMATIQUES

## PAGES

JTCE	p.29 à p.39
Epilepsie	p.40 à p.45
Génétique / Neuromusculaire	p.46 à p.50
Vasculaire / Handicap / Inflammatoire	p.51 à p.56
Foetale / Mouvements anormaux / Vidéos	p.57 à p.62
Neuropédiatrie / Divers	p.63 à p.68
Congrès Personnel Soignant	p.69 à p.74
Posters P01 à P127	p.75 à p.201
Conférences	p.202 à 209

**« J'AIM PAS L'ÉCOL ! » TYPOLOGIE DES ENFANTS QUI « N'AIMENT PAS L'ÉCOLE » VUS EN CONSULTATION NEUROPÉDIATRIQUE**

Christian Zix (1)

*(1) Hôpital Marie-Madeleine, Pédiatrie, 2 rue Thérèse, 57600 Forbach*

Les enfants sont vus en consultation de neuropédiatrie pour des troubles variés. Certains enfants dans ce contexte expriment une souffrance à l'école. Il nous a semblé intéressant de savoir si l'on pouvait repérer une typologie de ces enfants.

Nous avons réalisé une enquête prospective sur cinq ans en demandant aux enfants consultant en neuropédiatrie d'exprimer par écrit ce qu'ils aimaient ou n'aimaient pas dans leur vie. Les enfants ayant écrit spontanément qu'ils n'aimaient pas l'école ont été sélectionnés pour l'étude. Nous avons relevé leurs caractéristiques sociales, scolaires et le diagnostic retenu à l'issue de la consultation neuropédiatrique.

Nous avons retenu 155 enfants, scolarisés en école primaire ou en collège, dont une écrasante majorité de garçons (84%). La majorité d'entre eux (56%) présentent des troubles spécifiques d'apprentissage. On retrouve également une prévalence élevée d'enfants migraineux. Les résultats sont discutés en comparant avec une série d'enfants qui déclarent « aimer l'école».

## RELATION ENTRE SÉVÉRITÉ DES SYMPTÔMES CLINIQUES DU TDAH ET SCORES À DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET ATTENTIONNELS INFORMATISÉS

Patrick Berquin (1), Laurent Querne (1), Vincent Debadts (2)

(1) GRAMFC INSERM U-1105, Neurologie Pédiatrique, CHU Amiens, Site Sud, D408, 80054 Amiens

(2) Service de Neurologie Pédiatrique - CHU Amiens

### INTRODUCTION :

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par une triade de symptômes incluant difficultés à se concentrer, impulsivité et agitation psychomotrice. Dans la littérature, on observe peu d'études concernant la fréquence de ces symptômes chez les anciens prématurés, alors qu'en France, cette fréquence estimée entre 3,4 - 5 % dans la population générale pédiatrique en âge scolaire. **OBJECTIF :** Dépistage précoce des symptômes TDAH chez d'anciens prématurés  $\leq$  34 semaines d'aménorrhée (SA), lors de leur 6e année de vie.

### MATERIEL / METHODE :

Etude monocentrique concernant l'évaluation des symptômes TDAH par l'analyse des scores à l'ADHD-RS IV chez d'anciens prématurés, nés entre 24 SA + 0 jour et 34 SA + 6 jours, pris en charge au cours de l'année 2011, puis suivis ou revus en consultation.

Lors de la 6e année de vie, il leur a été envoyé par courrier un questionnaire standardisé ADHD-RS IV, permettant le dépistage des symptômes TDAH.

### RESULTATS :

Parmi les 108 enfants de notre étude, 27 (25%) avaient des troubles neurologiques ou cognitifs pouvant être séquellaires de leur prématuré, dont les principaux étaient : le trouble de la motricité (55,6%) et le trouble du langage (33,3 %).

Selon le questionnaire ADHD-RS IV, 13 patients (12 %) avaient un score  $\geq$  28, pouvant orienter vers le diagnostic de TDAH, dont 5 avaient eu un diagnostic clinique de TDAH antérieur à notre étude.

### CONCLUSION :

La fréquence des TDAH est 7 fois plus élevée chez les anciens prématurés que la population générale. Le dépistage précoce des symptômes TDAH chez les anciens prématurés est possible et permettrait de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire optimale précoce limitant les difficultés d'apprentissage, ainsi que la mise en place d'aménagements pouvant favoriser les acquisitions et permettre de meilleurs résultats scolaires.

**BLAST : UN NOUVEAU TEST D'ÉVALUATION DES BRÈVES FLUCTUATIONS ATTENTIONNELLES CHEZ LES ENFANTS SOUFFRANT D'ÉPILEPSIE, DE TDA-H ET AU DÉVELOPPEMENT NORMAL**

Vania Herbillon (1), Mme Marine Thieux (2), Dr Julien Jung (3), Dr Romain Bouet (2), Dr Daniel Gerard (3), Pr Alexis Arzimanoglou (1), Pr Philippe Kahane (4), Dr Jean-Philippe Lachaux (2), Dr Julitta De Bellescize (1)

(1) Hospices Civils de Lyon, Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, 59 Bd Pineil, 69500 Bron; (2) INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon, France; (3) Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; (4) CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

---

**Introduction :** Les déficits attentionnels sont sous-diagnostiqués chez les enfants atteints d'épilepsie. Bien que le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H) soit la cause la plus étudiée, un nombre important d'enfants atteints d'épilepsie ayant des difficultés attentionnelles ne remplissent pas pleinement les critères diagnostique du DSM-V pour le TDA-H. Actuellement, les outils disponibles sont insuffisants pour détecter des fluctuations attentionnelles plus subtiles mais cliniquement pertinentes.

**Matériel et Méthode :** Le BLAST a été utilisé pour évaluer la stabilité attentionnelle à l'aide de deux nouveaux indices tenant compte des fluctuations spontanées de la justesse et de la vitesse de réponse.

L'objectif principal était d'évaluer la stabilité de l'attention chez les enfants atteints i) d'épilepsie avec TDA-H, ii) d'épilepsie sans TDA-H, iii) de TDA-H sans épilepsie et iv) avec un développement normal. Les autres objectifs étaient d'évaluer les déterminants de la stabilité attentionnelle dans ces groupes.

**Résultats :** Chez 122 enfants avec épilepsie (67 avec un TDA-H) et 52 enfants atteints de TDA-H, nous avons démontré une diminution de la stabilité attentionnelle par rapport aux 53 enfants contrôles. Chez les enfants atteints d'épilepsie, les scores obtenus au BLAST étaient négativement associés à la survenue précoce des crises et à la polythérapie. La fréquence des crises, la durée ou le type d'épilepsie n'avaient pas d'influence sur leurs performances.

**Discussion :** Cette étude démontre une altération de la stabilité attentionnelle chez les enfants atteints d'épilepsie et / ou de TDA-H. Le test BLAST semble posséder une bonne sensibilité permettant de détecter un déficit de stabilité attentionnelle chez les enfants présentant des troubles de l'attention ne répondant pas à tous les critères du TDA-H. Le BLAST pourrait constituer un outil neuropsychologique utile pour évaluer les troubles de l'attention chez les enfants.

## QUEL PEUT ÊTRE L'INFLUENCE DE LA COMORBIDITÉ SUR LES CAPACITÉS EN MÉMOIRE DE TRAVAIL DANS LA DYSLEXIE DÉVELOPPEMENTALE ET LE TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL DE LA COORDINATION ?

Maziero Stéphanie (1), Tallet Jessica (1), Bellochi Stéphanie (2), Jover Marianne (3), Chaix Yves (1), Jucla Mélanie (4)  
 (1) ToNIC, Toulouse Neuroimaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France, Unité ToNIC, UMR 1214, CHU PURPAN - Pavillon BAUDOT Place du Dr Joseph Baylac, 31024 TOULOUSE; (2) Epsilon Research Unit EA 4556 Paul-Valéry University - Montpellier; (3) Aix Marseille Université, PSYCLE - Aix en Provence; (4) Octogone-Lordat, University of Toulouse - Toulouse

**Introduction :** De nombreuses études rapportent un déficit en mémoire de travail dans la Dyslexie Développementale (DD) et dans le Trouble Développemental de la Coordination (TDC) comparé aux enfants au Développement Typique (DT). De tels déficits ne sont pas explorés lors de la comorbidité des deux troubles (DD-TDC). Au regard de la littérature, nous faisons l'hypothèse d'un déficit du domaine verbal dans la DD et du domaine visuo-spatial dans le TDC. Concernant la comorbidité, nous faisons le postulat d'une atteinte des deux domaines.

**Matériel/Méthode :** Nous avons comparé les performances de la boucle phonologique, du calepin visuo-spatial et de l'administrateur central obtenues aux tests neuropsychologiques cliniques (Empans de chiffres et Blocs de Wechsler) de 47 enfants DD, 22 enfants TDC, 27 enfants DD-TDC et 42 enfants DT, d'âge scolaire, en réalisant des ANCOVAs. Nous avons également mené une analyse exploratoire basée sur ses performances.

**Résultats/Discussion :** Nous retrouvons un déficit en mémoire de travail verbale dans la DD et visuo-spatiale dans le TDC. Les enfants comorbides ont de faibles performances dans le domaine verbal (comme le groupe DD) et dans le domaine visuo-spatial (comme le groupe TDC). L'analyse exploratoire met en avant 4 clusters : (1) un cluster avec de bonnes performances constitué principalement d'enfants DT, (2) un cluster avec un déficit de la boucle phonologique constitué principalement d'enfants DD, (3) un cluster avec de faibles performances en mémoire de travail visuo-spatiale constitué principalement d'enfants TDC (+/- DD) et (4) un cluster avec des performances dans la moyenne constitué d'enfants de tout groupe. Nos résultats montrent un déficit spécifique en mémoire de travail dans la DD et dans le TDC mais pas d'effet additif de la comorbidité.

**Conclusion :** Notre étude met en avant l'importance de prendre en compte la comorbidité lors de l'évaluation de la mémoire de travail dans les Troubles Neurodéveloppementaux.

**PROGRAMME D'ENTRAINEMENT AUX HABILETÉS PARENTALES « BARKLEY PLUS » CHEZ LES PARENTS D'ENFANTS AYANT UN TROUBLE DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ : ETUDE PILOTE**

Amélie Prot (1), Dr Caroline Duret (1), Dr Florence Delteil (1), Pr Yann Mikaeloff (1)

(1) Hôpital du Kremlin Bicêtre, Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages, 78, rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre

---

**Introduction :** La participation des parents d'enfants et d'adolescents présentant un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) à un Programme d'Entraînement aux Habiletés Parentales (PEHP) de type Barkley a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge du trouble. **Objectif :** Le but de cette étude pilote est de préparer une étude de plus grande envergure dont l'objectif principal sera d'évaluer l'impact d'un PEHP de type Barkley enrichi par les thérapies cognitives et comportementales (PEHP « Barkley plus ») sur la diminution du stress parental chez les parents d'enfants et d'adolescents TDA/H.

**Patients et méthodes :** Cette étude pilote inclut 22 parents d'enfants et d'adolescents présentant un TDA/H (53.3% avec un trouble oppositionnel avec provocation), ayant complété des questionnaires avant et après leur participation au PEHP « Barkley plus » (sur 41 participants) afin d'évaluer l'Index de Stress Parental (ISP, Abidin) total et ses 3 sous-échelles : le stress parental lié aux difficultés de l'enfant, le stress parental lié à la détresse parentale, et le stress parental lié à la dysfonction des interactions parent-enfant.

**Résultats :** Chez les parents inclus, l'ISP moyen total a diminué significativement de 116,7 avant le PEHP à 105,1 après le programme ( $p=0.005$ ). Parmi les sous-échelles, après le PEHP, il y avait une diminution significative de la proportion de parents présentant un score pathologique pour celle concernant le stress parental lié aux difficultés chez l'enfant (de 95.5 à 59%,  $p=0.0002$ ).

**Discussion:** Les résultats de cette étude suggèrent que la participation au PEHP « Barkley plus » permettrait de réduire significativement le stress parental chez les parents d'enfants et d'adolescents présentant un TDA/H. L'implication des parents ayant participé au PEHP dans le remplissage des questionnaires d'évaluation pour l'étude sera à améliorer dans l'étude ultérieure.

## VARIANTE SPORADIQUE ET FAMILIALE DANS LA NFI, UNE EXPLICATION À L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DU PHÉNOTYPE COGNITIF ? COGNITION ET NFI

Maëlle Biotteau (1), Sébastien Déjean (2), Sandrine Lelong (3), Stéphanie Iannuzzi (3), Nathalie Faure-Marie (3), Pierre Castelnaud (4,5,6), François Rivier (7,8), Valérie Lauwers-Cancès (9), Eloïse Baudou(1,3), Yves Chaix(1,3)  
 (1) ToNIC, Toulouse Neuroimaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France; (2) Institut de Mathématiques de Toulouse, UMR5219 Université de Toulouse, CNRS UPS, F-31062 Toulouse Cedex 9, France; (3) Hôpital des enfants, Hôpital Universitaire de Toulouse-Purpan, Toulouse, France; (4) Inserm, Imagerie et Cerveau, UMR 930, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours, France; (5) Université de Tours François Rabelais, Tours, France; (6) Unité de Neuropédiatrie et Handicaps, Hôpital d'Enfants Gatiien de Clocheville, CHU de Tours, France; (7) U1046 Inserm, UMR9214 CNRS, PhyMedExp, Université de Montpellier, Montpellier, France; (8) Département de Neurologie Pédiatrique & Centre de Référence des Troubles du Langage, CHU Montpellier, France; (9) Département d'Epidémiologie, Faculté Jules Guesde, Toulouse, France

Les troubles cognitifs apparaissent dans 30 à 70% des cas dans la Neurofibromatose de type 1 (NFI) et sont la manifestation neurologique la plus fréquente. Cependant, l'apparition et la gravité de chaque déficit cognitif varient considérablement d'un enfant à l'autre, sans cause externe apparente. La grande variabilité du phénotype cognitif est ainsi un aspect complexe de gestion et de soins qui malgré de nombreuses recherches, n'a pas encore été élucidé. Alors que de nombreuses études se sont concentrées sur les effets des mutations génétiques spécifiques et précises sur le phénotype NFI, peu d'études ont été réalisées sur l'impact de la transmission de NFI (cas sporadiques ou familiaux). Nous avons utilisé une évaluation neuropsychologique complète conçue pour évaluer cinq grands domaines cognitifs: les fonctions cognitives générales (WISC-IV et EVIP); les compétences en lecture (Alouette, ODEDYS-2 et Lobrot); les processus phonologique (test ODEDYS-2); les compétences perceptuelles visuelles (JLO, Thurstone et Corsi) et les processus attentionnels (CPT-II), complété par une évaluation psychosociale (CBCL) pour explorer l'impact de la transmission de la NFI sur l'expression des atteintes cognitives chez 96 enfants atteints de la NFI (55 cas sporadiques ( 29&#x2640;, 26&#x2642;); 41 cas familiaux (24&#x2640;, 17&#x2642;)). Étonnamment, les formes familiale et sporadique de la NFI ne diffèrent que dans l'expression du QI. Aucune autre différence cognitive n'émerge entre NFI sporadique et familiale. Cette différence est de plus essentiellement à relier au statut socio-économique de la famille, plus faible dans les variantes familiales que dans les variantes sporadiques. Le mode de transmission de la NFI ne permet donc pas d'expliquer la variabilité du phénotype cognitif dans sa totalité. Il est ainsi possible de conclure sur le fait que le mécanisme sous-tendant la grande hétérogénéité neurocognitive dans la NFI ne peut être expliqué par le mode de transmission de la maladie.

## TROUBLES COGNITIFS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 ET CARACTÉRISTIQUES EN NEURO-IMAGERIE. ETUDE DE CORRÉLATION

Eloïse Baudou (1), Federico Nemmi (2), Maëlle Biotteau (2), Stéphanie Maziero (2), Patrice Peran (2), Pr Yves Chaix (1)

(1) CHU Toulouse, Hôpital des Enfants, Service de Neurologie Pédiatrique, 330 avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE Cedex 9; (2) ToNIC, Toulouse Neuroimaging Center (ToNIC), Université de Toulouse, Inserm, UPS, France

---

**INTRODUCTION :** Les enfants NF1 présentent des troubles cognitifs dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus.

**PATIENTS ET METHODES :** Une étude de corrélation a été réalisée chez 38 patients NF1 et 42 contrôles, droitiers, âgés de 8 à 12 ans, appariés en âge et genre. Les tests neuropsychologiques paraissant les plus discriminants dans la NF1 ont été sélectionnés afin d'évaluer les capacités visuospatiales, métaphonologiques et en mémoire de travail visuospatiale de ces enfants. Les analyses en IRM ont porté sur les structures sous-corticales et de la fosse postérieure, principalement impactées dans la neurofibromatose de type 1 incluant la présence et la localisation des OBNI (1), une analyse volumétrique (2), une analyse de diffusion (3) ainsi que de façon innovante, car jamais décrite dans la littérature jusque-là pour cette pathologie, d'une analyse de forme (4).

**RESULTATS:** Au-delà de la présence d'OBNI chez 68% des patients NF1 nous montrons des différences structurelles significatives entre patients NF1 et sujets contrôles. Le volume de l'ensemble des structures étudiées est augmenté chez les enfants NF1, avec un volume thalamique proportionnellement supérieur. Des modifications de la diffusion sont retrouvées dans les régions thalamiques, corps calleux, hippocampe, pallidum et tronc cérébral avec des valeurs de diffusivité moyenne plus importantes et de fraction d'anisotropie plus faibles que dans le groupe contrôle traduisant une altération de l'intégrité microstructurelle. Aucune différence de forme n'est retrouvée dans notre cohorte sur les structures étudiées. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre résultats des tests neuropsychologiques et données d'imagerie pathologiques chez les sujets NF1.

**CONCLUSION :** Les patients NF1 présentent à la fois des troubles neurocognitifs et des altérations structurelles diffuses extrêmement variables qui pourraient contribuer à l'absence de corrélats retrouvés.

**PARLER AVEC 1 SEUL HEMISPHERE: QUELS FACTEURS PRONOSTICS ?**

Christine Bulteau (1), Christine Bulteau (2), Isabelle Jambaque (2), Clémence Castaignede (1), Clémence Castaignede (3), Kevin Zuber (4), Sarah Ferrand-Sorbets (1), Olivier Delalande (1), Georg Dorfmueller (1)

(1) Fondation A. de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25-29 rue Manin, 75019 Paris; (2) Université de Paris, MC2Lab, F-92100 Boulogne Billancourt, France; (3) Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Neurologie Pédiatrique, Kremlin-Bicêtre, France; (4) Fondation A. de Rothschild, Unité de Recherche Clinique, Paris, France

Nous rapportons le devenir langagier de 175 enfants francophones opérés d'hémisphérotomie (H) dans notre service entre 1990 et 2014. L'analyse à porter sur le score verbal (SV) à la dernière évaluation (Echelle verbale Wechsler ou score de communication Echelle de Vineland en cas de non-participation de l'enfant). Les variables médicales étaient: sexe, coté H, étiologie (dysplasie corticale hémisphérique: DCH, Sturge-Weber hémisphérique: SW, encéphalite de Rasmussen: ER, séquelles vasculaires: Vasc), âge H, âge évaluation, score Engel, durée de l'épilepsie avant l'H, recul post-opératoire.

Résultat: Filles:47%, H gauche:57%; étiologies: DCH: 41%, SW: 14%, ER: 24%, Vasc: 21%. Age moyen H: 6.7ans ( $\pm$ 5.8ans); âge moyen évaluation: 13.2ans ( $\pm$ 6.7ans) ; durée de l'épilepsie: 4.2ans ( $\pm$ 5.2ans); recul post-opératoire: 6.5ans ( $\pm$ 4.3 ans). Le score d'Engel 1 était de 84%. La durée de l'épilepsie était significativement plus courte dans le groupe DCH mais les autres variables ne différaient pas selon les étiologies. Le SV moyen de la population était de 59 ( $\pm$ 25); 34 % des patients avaient un SV normal ( $>$ 70) et 13% une déficience sévère (SV $<$ 30). Le SV était significativement plus faible chez les garçons, chez les patients non Engel 1, dans le groupe de DCH, en cas de longue durée de l'épilepsie dans le groupe H gauche ; par contre, le SV progressait avec l'allongement du recul post-opératoire. Enfin, nous avons comparé le SV avant (N=115) et après (N= 60) 2007 (date de notre publication sur la technique d'H et de sa validation scientifique). Ces 2 groupes différaient de façon significative uniquement dans la durée de l'épilepsie, plus court après 2007 (2.9 ans  $\pm$ 3.9 contre 4.7ans  $\pm$ 5.6) et se traduisait par une amélioration du SV (66  $\pm$ 26 contre 56  $\pm$ 23).

Conclusion: La majorité des enfants parle après H et 1/3 développe un bon langage. Ce devenir est influencé par le sexe, la guérison de l'épilepsie, l'étiologie, le côté de H, la durée de l'épilepsie, le recul post-opératoire.

**TRAJECTOIRE NEURODÉVELOPPEMENTALE DES ENFANTS AVEC ANTÉCÉDENT DE SYNDROME DE WEST : ÉTUDE LONGITUDINALE À 5 ANS**

Béatrice Desnous (1)

(1) Hôpital La Timone, Neurométabolisme pédiatrique- Pr Chabrol, 264 rue saint pierre, 13005 marseille

Introduction- Le Syndrome de West (SW) est une forme grave d'épilepsie infantile associée à un mauvais pronostic neurodéveloppemental pour 70 à 90% des patients. L'évolution vers une épilepsie pharmaco-résistante est classique et s'accompagne d'une déficience intellectuelle modérée à sévère.

Méthodologie- Nous présentons ici les résultats du suivi neurodéveloppemental longitudinal à 5 ans de 41 enfants (13 filles) issus d'une cohorte de 68 patients recrutés de 2005 à 2007 lors d'un essai multicentrique comparatif, randomisé visant à étudier l'effet de la Flunarizine vs Placebo comme traitement adjuvant du SW. La Flunarizine s'était alors avérée inefficace. L'évaluation cognitive des patients était réalisée à l'inclusion puis à 2 et 5 ans du début de la prise en charge via les échelles de comportement adaptatif de Vineland, de Stanford-Binet 5ème édition ou de Bayley 2ème édition.

Résultats : Seuls les patients avec SW d'étiologie non identifiée ont présenté une amélioration progressive de leurs fonctions cognitives avec un gain de 29 points sur leur quotient de développement (QD) de 0 à 2 ans (46.5 (0-100) vs 75 (17-108),  $p=0.013$ ), puis de 24 points de 2 à 5 ans (75 (17-108) vs 99 (36-130),  $p=0.003$ ). Parmi eux, le pourcentage de patients avec QD normal ( $> 80$ ) a pratiquement doublé entre 2 et 5 ans, passant de 44% à 81%. L'étiologie symptomatique du SW était le principal facteur prédictif de mauvais pronostic cognitif ( $p<0.001$ ). Un trouble du neurodéveloppement ( $p<0.001$ ) et d'autres types de crises préexistants ( $p=0.001$ ), comme l'évolution vers d'autres types de crises ( $p=0.04$ ) et la persistance d'anomalies électro-encéphalographiques ( $p=0.031$ ) ont eu une incidence négative sur le pronostic cognitif des patients avec SW.

Conclusion : L'amélioration progressive des fonctions cognitives des patients avec SW d'étiologie non identifiée souligne la nécessité de réévaluer régulièrement leur développement en âge préscolaire.

## DÉTERMINANTS EN IMAGERIE DU DÉVELOPPEMENT LANGAGIER À 7 ANS D'ENFANTS AYANT EU UN AVC NÉONATALEFFET DU VOLUME LÉSIONNEL ET DE LA CONNECTIVITÉ DES FAISCEAUX DU LANGAGE IPSI ET CONTRALÉSIONNELS

Ines Ben Abdallah (1), Dhaif Bekha (1), Laure Drutel (2), Cyrille Renaud (4), Emeline Peyric (2), Manoelle Kossorotoff (2), Stéphane Chabrier (4), Mickael Dinomais (3), Lucie Hertz-Pannier (1)

(1) UNIACT, NeuroSpin / inDEV, Inserm UMR1141, Neurospin, CEA-Saclay, Bat 145, PC 156, 91191 Gif sur Yvette; (2) Centre National de référence des AVC de l'enfant; (3) CHU Angers; (4) CHU St Etienne

Les AVC artériels ischémiques néonataux (AVCnn) touchent le plus souvent le territoire postérieur de l'artère cérébrale moyenne gauche (gyrus supramarginal et voie dorsale du langage). Le pronostic langagier dépend-il du côté/de la taille de la lésion, et/ou de la connectivité structurelle ipsi/contralésionnelle ?

34 enfants de la cohorte AVCnn ont été examinés à 7 ans sur le plan du langage (N-EEL) et en IRM anatomique (volume lésionnel) et de diffusion. Cinq scores composites de langage ont été calculés (performance syntaxique et lexicale en expression et en compréhension, production de parole). La fraction d'anisotropie (FA) moyenne a été calculée dans les faisceaux arqué (AF), longitudinal supérieur (SLF) et longitudinal moyen (MLF) reconstruits par tractographie. Les corrélations du volume lésionnel et de la FA de chaque faisceau avec les différents scores ont été évaluées avec des régressions linéaires. Logiquement, les FA moyennes étaient inversement corrélées au volume lésionnel en isplésionnel, mais pas en contralésionnel.

Chez les patients avec AVC gauche (n=20), les scores de langage expressif étaient négativement corrélés avec le volume lésionnel (expression lexicale,  $p=0.003$ , parole  $p=0.0029$ , expression syntaxique  $p=0.052$ ), mais pas les scores réceptifs. Par ailleurs, le score d'expression lexicale était positivement corrélé à la FA dans le SLF ( $p=0.04$ ) et le MLF ( $p=0.002$ ) droits, témoignant d'une plus grande connectivité structurelle contralésionnelle. Chez les patients avec un AVC droit (n=14), les scores étaient indépendants du volume lésionnel et des FA ipsi ou contralésionnelles.

Ces éléments confirment la dominance gauche très précoce des réseaux de langage avec, en cas de lésion gauche néonatale, des déficits résiduels spécifiques portant sur le versant expressif ('aphasie développementale'), dont l'importance est positivement corrélée au volume lésionnel mais négativement à la connectivité des faisceaux droits du langage (plasticité).

**TROUBLES VISUO-SPATIAUX ET TROUBLES DES APPRENTISSAGES (EN DEHORS DU TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL DE LA COORDINATION)**

Diana Pastor Harper (1), Nathalie Faure-Marie (2), Stéphanie Iannuzzi (2), Céline Chignac (2), Dr Caroline Karsenty (2), Pr Yves Chaix (2)

(1) CHU Toulouse, Neurologie Pédiatrique, Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31300 Toulouse; (2) Centre de référence des troubles du langage et des apprentissages de Toulouse

---

Les troubles visuo-spatiaux (TVS), sous-type de trouble neurovisuel, correspondent à un défaut de traitement cognitif de l'information visuelle sans atteinte du champ visuel. L'impact des TVS sur les troubles des apprentissages en dehors du trouble développemental de la coordination a été peu étudié.

L'objectif principal de ce travail est de déterminer s'il existe ou non des TVS d'origine développementale en dehors du trouble développemental de la coordination. D'autre part, l'objectif secondaire est la description et à l'analyse du profil, notamment neurocognitif, de ces enfants ayant des TVS. Une étude exploratoire rétrospective descriptive a été réalisée sur les dossiers cliniques de 25 enfants ayant consulté au Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages de Toulouse entre janvier 2011 et juin 2017. Nous observons que la prévalence des TVS est de 2.5% chez les enfants ayant des troubles spécifiques des apprentissages, en dehors du trouble développemental de la coordination. Les TVS n'apparaissent pas de manière isolée mais toujours associés à des troubles du neurodéveloppement, le plus souvent, le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité et/ou le trouble spécifique du langage oral. Il n'a pas été mis en évidence de profil neurocognitif particulier, en fonction du type de trouble d'apprentissage, chez les enfants ayant des TVS.

En conclusion, les TVS d'origine neurodéveloppementale existent, bien que de manière peu fréquente, en dehors du trouble développemental de la coordination. Ils sont toujours associés à un trouble du neurodéveloppement sans qu'ils soient spécifiques d'une catégorie diagnostique particulière.



## QUELLE EST LA DURÉE OPTIMALE DU VIGABATRIN EN MONOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS AVEC SYNDROME DE WEST : 6 MOIS OU PLUS ?

Béatrice Desnous (1)

(1) Hôpital la Timone, Neurométabolisme Pédiatrique- Pr Chabrol, 264 rue saint pierre, 13005 Marseille

**Introduction-** Le Syndrome de West (SW) est une forme grave d'épilepsie infantile associée à un mauvais pronostic neurodéveloppemental pour la plupart des patients. Le Vigabatrin (VGB) en monothérapie constitue la première ligne thérapeutique du SW. La durée optimale de cette monothérapie chez les répondeurs reste actuellement inconnue. L'objectif de notre étude était de déterminer le risque, en termes de récurrence, d'une monothérapie par VGB d'une durée de 6 mois chez les patients avec SW considérés initialement comme répondeurs.

**Méthodologie-** Nous avons analysé une cohorte de 133 patients avec SW, de 2003 à 2016, ayant reçu une monothérapie par VGB en première intention avec un suivi minimal de deux ans. Au sein de cette cohorte, 43/133 (32,3%) patients étaient considérés comme répondeurs à 1 mois d'une monothérapie par VGB : 34 ont reçu une monothérapie de 6 mois, 9 une monothérapie prolongée (> 6 mois). Les caractéristiques cliniques (âge de début des spasmes, crises d'épilepsie préexistantes, âge au début du traitement, étiologie) des 2 groupes (VGB en monothérapie 6 mois vs > 6 mois) étaient comparables. La récurrence était définie par la présence de spasmes épileptiques, d'un autre type de crise d'épilepsie et/ou de la réapparition de l'hypsarythmie.

**Résultats -** La totalité des récurrences (7/43, 16,2%) est survenue à une durée médiane de 6 (range 6-10) mois suivant le début de la monothérapie. Tous les patients récidivants ont présenté des crises focales. Le taux de récurrence était plus élevé dans le groupe avec monothérapie prolongée (> 6 mois) par VGB (3/34; 57% vs 4/7; 8,8% ; log rank  $p < 0,001$ ). L'étiologie symptomatique du SW était le principal facteur de risque de récurrence ( $p=0,045$ ). Trente et un des 34 (91,2%) patients traités 6 mois restaient libres de crises à 4,5 ans de l'arrêt du VGB.

**Conclusion-** Une monothérapie par VGB d'une durée de 6 mois semble suffisante pour traiter les patients avec SW répondant au VGB en première ligne thérapeutique.

## D'UNE MUTATION GÉNÉTIQUE À L'EEG VIA LES MODÈLES COMPUTATIONNELS : CAS DE L'ÉPILEPSIE AVEC CRISES FOCALES MIGRANTES DU NOURRISSON AVEC MUTATIONS KCNT1

Mathieu Kuchenbuch (1), Rima Nabhout (1), Siouard Bensaid (2), Anna Kaminska (3), Fabrice Wendling (2), Pascale Banquet (2)

(1) Centre de référence épilepsies rares, Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) INSERM, LTSI, UMR 1099, Université de Rennes, Rennes, France; (3) Unité d'électrophysiologie clinique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

L'épilepsie avec crises focales migrantes du nourrisson (EIMFS) est due aux mutations gain de fonction de KCNT1. Notre but est de déterminer des marqueurs spécifiques de l'EIMFS et d'utiliser la modélisation computationnelle pour reproduire ses crises.

Méthodes: la comparaison des crises d'EIMFS avec mutation KCNT1 et des crises d'autres épilepsies du nourrisson a déterminé 2 paramètres spécifiques à l'EIMFS: l'index de retard (IR : médiane du délai entre le départ des différentes activités ictales sur les différentes voies EEG) et l'index de cohérence de phase (ICP: médiane de la cohérence entre ces différentes activités ictales). Nous avons ajouté l'équation du canal KCNT1 à un modèle bio-mathématique et étudié l'impact du gain de fonction sur la fréquence de décharge des neurones pyramidaux et des interneurons. Enfin nous avons implémenté les fréquences de décharges de ces types neuronaux dans un modèle de population de neurones rendus immatures afin de produire les crises.

Résultats : L'IR et l'ICP de l'EIMFS sont significativement différents des autres épilepsies ( $H(3)=33$ ,  $p<10^{-4}$  et  $H(3)=33$ ,  $P<10^{-4}$ ). La combinaison des 2 index permet une discrimination des crises EIMFS avec 91,2% de spécificité et 84,4% de sensibilité.

Nous avons validé le fonctionnement du modèle détaillé en comparant nos simulations aux données d'une étude impliquant des neurones KO-KCNT1 et des neurones sauvages. Une valeur de conductance de 0.3 mS/cm<sup>3</sup> de gKNa nous a permis d'obtenir des résultats similaires. Une augmentation de la conductance engendre une diminution de l'excitabilité neuronale des cellules pyramidales et un effondrement de la fréquence maximale de décharge des interneurons. L'implémentation de ces courbes dans un modèle de population a reproduit des crises d'EIMFS avec un IR identique et un ICP proche des données attendues.

Conclusion: Cette étude illustre l'intérêt de l'utilisation des modèles bio-mathématiques dans la compréhension des mécanismes des épilepsies

## TOLÉRANCE ET EFFICACITÉ DU CANNABIDIOL EN OUVERT (ATU) DANS UNE COHORTE DE PATIENTS SUIVIS AU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES ÉPILEPSIES RARES

Nicole Chemaly (1), Nathalie Villeneuve (2), Anne De Saint Martin (3), Caroline Hachon Le Camus (4), Jean Michel Pedespan (5), Theo Teng (1), Rima Nabbout (1)

(1) Hôpital Necker enfants malades APHP, Centre de référence des épilepsies rares - Service de neuropédiatrie, 149 Rue de Sèvres, 75015 PARIS; (2) Service de neuropédiatrie - Hôpital La Timone - AP HM - Marseille; (3) Service de neuropédiatrie - CHU Strasbourg; (4) Service de neuropédiatrie - CHU Toulouse; (5) Service de neuropédiatrie - CHU Bordeaux

L'Epidyolex (cannabidiol) dispose d'une AMM européenne récente en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associée au LGS et au DS chez les patients de 2 ans et plus. Il est disponible en ATU nominative pour ces deux indications depuis mars 2019 en France. Nous rapportons les premiers résultats de tolérance et d'efficacité à travers une étude prospective multicentrique sur 103 patients en France.

**Matériel et Méthodes :** inclusion de patients (>2 ans) présentant une épilepsie pharmacorésistante avec en majorité un syndrome de Dravet ou de Lennox Gastaut dans cette étude prospective. La titration était d'environ un mois (vs 10 jours dans le protocole princeps). Les patients ont été évalués à M0, M1, M2/M3 et M6 pour la tolérance (sommolence, diarrhée, appétit, élévation des enzymes hépatiques, ...) et l'efficacité. La dose du CBD et des AEDs associés ont été adaptés à partir de M2.

**Résultats :** 103 patients ont été inclus dans 5 centres du réseau de CRÉER : 41 DS, 46 LGS, 5 STB, 5 SYNGAP1, 1 SCN8A, 3 FIRES, 1 PIGA, 1 KCNT1. Le nombre moyen de comédications était de 3. La dose moyenne de CBD est de 12 mg/Kg/j. L'efficacité pour le LGS et le DS est similaire aux RCTs avec des résultats encourageants chez les patients avec d'autres étiologies. Les effets secondaires étaient nettement moindres concernant la somnolence (n=6), la diarrhée (n = 2) et l'élévation des enzymes hépatiques (n =1). La somnolence était résolutive dans la première semaine. Il n'a pas été noté de trouble surajoutée de l'appétit et du sommeil. Une diminution des comédications (en particulier les BZD) était nécessaire dans 15% des cas. Aucun arrêt des médicaments n'était lié aux effets secondaires.

**Conclusion :** Les résultats de cette cohorte multi centrique en ouvert confirment les données d'efficacité déjà rapportés dans le DS et le LGS, avec une meilleure tolérance probablement en rapport avec une titration plus lente et une dose cible plus faible de CBD.

## OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTICONVULSIVANTS ET QUALITÉ DE VIE DES ENFANTS ÉPILEPTIQUES : ÉTUDE OBEPI

Hélène Vincent (1), Amandine Luc (2), Cédric Baumann (3), Helen Mecili (4), Catherine Barondiot (5), Emmanuel Raffo (6), Barbara Girard (7)

(1) CHRU Nancy, Hôpital d'enfants, Service de médecine infantile, Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy; (2) Département de Méthodologie, Promotion et Investigation, Nancy; (3) Département de Méthodologie, Promotion et Investigation, Nancy; (4) Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy; (5) Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy; (6) EA 3450 DeVAH, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy; Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy; (7) Neurologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy; Faculté de médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

**Introduction :** L'adhésion thérapeutique est essentielle pour le contrôle des crises d'épilepsie et un enjeu important dans cette pathologie chronique fréquente. Son évaluation reste souvent difficile en pratique clinique. Notre objectif principal était d'évaluer l'observance aux anticonvulsivants. Notre objectif secondaire était l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie.

**Matériel et méthodes :** Notre étude prospective monocentrique a inclus 75 enfants épileptiques, âgés de 5 à 17 ans et leurs parents, entre novembre 2018 et juin 2019. Nous avons utilisé la Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8) pour mesurer l'observance au traitement et l'Impact of Pediatric Epilepsy Scale (IPES) pour évaluer la qualité de vie, des échelles rapides, reproductibles et validées.

**Résultats :** Nous avons montré que 12% des enfants étaient bien observants versus 73% moyennement et 15% faiblement. Nous avons observé une meilleure compliance thérapeutique chez les patients présentant des intervalles sans crise plus longs et plus faible chez les adolescents. Le groupe avec un impact élevé sur la qualité de vie représentait 53% des enfants, corrélé de façon significative à une durée de la pathologie plus longue (OR=1.9 ; IC 95% : 1.3-2.8) et des crises plus fréquentes (OR=105 pour les crises mensuelles ; IC 95% : 9.3-1179). Les crises absences n'étaient pas associées à un impact élevé sur la qualité de vie (OR=0.1 ; IC 95% : 0-0.6).

**Conclusion :** Dans notre étude, 88% des enfants avaient une compliance considérée insatisfaisante. Nous devrions être plus vigilants en consultation médicale en l'évaluant régulièrement. Connaître l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie pourrait être une aide dans l'évaluation clinique afin de dépister précocement des troubles associés. Les échelles MMAS-8 et IPES sont rapides à utiliser en routine clinique et pourraient être intégrées dans la prise en charge globale de l'enfant épileptique pour évaluer et améliorer ces deux problématiques.

005

**COMPARAISON DE DEUX POPULATIONS D'ENFANTS SUIVIS POUR SYNDROME DES SPASMES INFANTILES : COMPARAISON DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DU VIGABATRIN ET DES CORTICOÏDES SÉQUENTIEL VERSUS COMBINÉ**

Blandine Dozieres-Puyravel (1), Mathieu Milh (2), Anne De Saint Martin (3), Caroline Perriard (3), Chloé Di Meglio (2), Caroline Hachon-Le Camus (4), Claude Cancès (4), Stéphane Auvin (1)

(1) Hôpital Robert Debré, Service de Neurologie Pédiatrique, 48 bd Serurier, 75019 PARIS; (2) Hôpital de la Timone, Marseille; (3) CHU de Strasbourg, Strasbourg; (4) CHU de Toulouse, Toulouse

---

**Introduction :** Le syndrome des spasmes infantiles (SSI) a fait l'objet de nombreuses études quant à son traitement. Il n'y a de consensus ni au niveau international ni au niveau national. O'Callaghan a montré en 2017 que l'association de corticoïdes et de vigabatrin donnait une meilleure réponse quelque soit l'étiologie par rapport à l'administration de corticoïdes seuls.

**Méthodes :** Nous avons comparé deux cohortes de patients avec SSI : une première multicentrique, rétrospective de 40 enfants traités en majorité en première ligne par vigabatrin puis corticoïdes (2015-2016) et une deuxième cohorte prospective monocentrique de 32 enfants traités par vigabatrin et prednisolone d'emblée (depuis 2017).

**Résultats :** Nos deux cohortes étaient comparables en termes de caractéristiques des patients au diagnostic. Dans la cohorte rétrospective, 11 patients étaient libres de spasmes après la première ligne de traitement (27,5%), 11 nouveaux après la deuxième ligne (38%) soit 55% de patients libres de spasmes après les deux premières lignes de traitement soit à environ 2 à 4 semaines après le diagnostic de spasmes infantiles. Dans la cohorte prospective, 21 patients (66%) étaient libres de spasmes après la première ligne de traitement (vigabatrin et prednisolone) au plus tard à J14 du diagnostic. Dans cette cohorte prospective, 87% des patients sont toujours libres de spasmes en octobre 2019.

**Conclusion :** Le traitement par une combinaison vigabatrin et corticoïdes semble permettre au moins un arrêt plus précoce des spasmes qu'un traitement séquentiel. Or plusieurs études ont établi que tout retard sur la prise en charge majeure le risque de déficience cognitive et de non réponse aux traitements antiépileptiques. S'il n'est pas encore clair que le traitement combiné change globalement l'impact cognitif du SSI, l'impact à l'échelle individuel pourrait être bénéfique comme récemment suggéré dans l'étude long terme d'O'Callaghan.

## **RADIPIRODIL, ANTAGONISTE NR2B, DU LABORATOIRE À LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LE SYNDROME DES SPASMES INFANTILES**

Blandine Dozieres-Puyravel (1), David Sciberras (2), Jo Collier (2), Andreja Avbersek (2), Karine Leclecq (2), Pavel Mares (3), Rafal Kaminski (2), Pierandrea Muglia (2), Stéphane Auvin (1)

(1) Hôpital Robert Debré, Service de Neurologie pédiatrique, 48 bd Serurier, 75019 PARIS; (2) UCB Pharma, Braine L'Alleud, Belgique; (3) Institute of Physiology, Prague

---

Le syndrome du spasme infantile (SSI) est une encéphalopathie épileptique pour laquelle il n'y a pas de traitement établi en cas d'échec des premières lignes (vigabatrin et stéroïdes). Sur la base de la neurobiologie du cerveau en développement, le radiprodil, un antagoniste de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA, a été étudié dans des modèles expérimentaux et chez des nourrissons atteints du SSI.

Méthodes : le radiprodil a été étudié avec le pentylènetétrazol au cours du développement chez le rat Wistar (aux 7ème, 12ème et 70ème jour post-natal). Trois nourrissons avec SSI ont été inclus dans une étude de phase 1b pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du radiprodil.

Résultats : Le radiprodil a des propriétés antiépileptiques plus importantes sur le cerveau immature. Trois nourrissons résistants à une combinaison de vigabatrin et prédnisolone ont reçu du radiprodil. L'un d'entre eux est devenu libre de spasmes et les deux autres se sont très nettement améliorés. A l'arrêt du radiprodil, le patient sans spasme est resté stable, tandis que les deux autres ont connu une aggravation nécessitant l'utilisation du régime cétoène et d'autres médicaments antiépileptiques. Aucun des trois nourrissons n'a présenté d'effets secondaires majeurs. La pharmacocinétique validait le modèle réalisé sur les données de la phase 1 chez l'adulte.

Interprétation : L'utilisation d'un antagoniste NR2B des récepteurs NMDA comme le radiprodil semble une piste intéressante. L'essai de phase 1b bien qu'il ait été fermé par manque d'inclusion a permis une première utilisation du radiprodil chez le nourrisson avec des effets encourageant dans le cadre du SSI.



## DIAGNOSTIC DE MYOPATHIES PAR PANEL DE GÈNES : À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 43 ENFANTS

Camille Marteau (1), Dr Valérie Biancalana (2), Dr Helen Mecili (3), Dr Marie Aude Spitz (4), Pr Vincent Laugel (4)  
 (1) Institut Universitaire de Réadaptation Clémenceau, Pédiatrie, 45 Boulevard Clémenceau, 67000 Strasbourg; (2) Laboratoire de diagnostic génétique. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg; (3) Service de pédiatrie. CHRU Nancy; (4) Service de pédiatrie. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

### Introduction

Les myopathies génétiques constituent un groupe hétérogène de diagnostic difficile. La caractérisation du phénotype ne permet pas de prévoir le gène impliqué avec suffisamment de fiabilité car de nombreux gènes peuvent donner le même phénotype et le même gène peut être à l'origine de plusieurs phénotypes différents. Nous présentons les résultats d'un panel diagnostique de myopathie par NGS (Next Generation Sequencing) Myodiag explorant un grand nombre de gènes sur une série de 43 enfants.

### Matériels et méthodes

Les données cliniques et des examens complémentaires biologiques, électromyographiques et d'imagerie ont été recueillis et comparés aux résultats de l'analyse du panel de gènes Myodiag (première version de 136 gènes, seconde version de 138 gènes et dernière version de 210 gènes), réalisé entre 2015 et 2019 chez 43 patients.

### Résultats

La série est constituée de 27 garçons et 16 filles. Les dystrophies (dystrophies musculaires des ceintures y compris dystrophinopathies et dystrophies musculaires congénitales) étaient le tableau clinico-histologique le plus fréquemment rencontré, suivies par les myopathies congénitales.

Le panel Myodiag a permis un diagnostic génétique chez 39% des patients de la série (17/43 patients). Le gène le plus fréquemment impliqué était COL6A2 (3 patients) suivi par FKRP, POMT1, DMD (2 patients chacun). Les autres gènes mis en évidence étaient ISPD, LMNA, CAPN3, FKBP14, SEPNI, CLCN1, PYGM et DNM2 (1 patient chacun). Le caractère pathogène de variants des gènes TTN et NEB a par ailleurs nécessité des analyses complémentaires toujours en cours chez 2 patients.

Dans les limites du faible effectif de notre série et compte tenu des différents types de classifications et de panels rapportés dans la littérature, le pourcentage de diagnostic de 39% est comparable aux données publiées.

### Conclusion

Le panel de gènes Myodiag a permis d'établir un diagnostic génétique chez un nombre significatif de patients.

### SCA7 EN PÉDIATRIE, ÉTUDE DE 28 PATIENTS

Cyril Mignot (1), Maïssa Bah (1), Diana Rodriguez (2), Alexandra Durr (1), Cécile Cazeneuve (1), Agathe Roubertie (3), Domitille Gras (4), Aurore Curie (5), Cyril Gitiaux (6)

(1) APHP-Sorbonne Université, GH Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, 47-83 bd de l'hôpital, 75013 Paris; (2) APHP-Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Service de Neuropédiatrie, Paris; (3) CHU de Montpellier, Service de neuropédiatrie, Montpellier; (4) APHP, Service de neuropédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris; (5) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, Lyon; (6) APHP, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Necker, Paris

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7), ataxie dominante due à des expansions de triplets CAG dans le gène *ATXN7*, est caractérisée par le phénomène d'anticipation selon lequel le phénotype s'aggrave au fil des générations, ce qui explique l'occurrence de cas pédiatriques. La taille des expansions CAG est inversement corrélée à l'âge de début et à la durée de la maladie. Deux phénotypes pédiatriques ont été décrits : la forme infantile caractérisée par un début dans la première année et une forme juvénile qui s'apparente à la forme de l'adulte mais en plus sévère. Il n'existe jusqu'à maintenant pas de série pédiatrique de patients SCA7.

Nous rapportons une série de 28 patients âgés de 0-15 ans au début de la maladie rassemblés grâce à des appels à collaboration. Les cliniciens référents ont rempli un tableau de recueil de données cliniques.

Le diagnostic a été établi dans 43% des cas du fait d'un antécédent familial pendant le suivi de l'enfant. La transmission paternelle était majoritaire mais sa proportion diminuait avec l'âge du début de la maladie, donc le nombre de CAG.

L'atteinte clinique se déclinait selon trois présentations : 1) une forme congénitale se présentant comme une hypotonie et une absence de développement, 2) chez les nourrissons plus âgés elle débute par une régression motrice, 3) chez les enfants d'âge scolaire les troubles visuels sont inauguraux, parfois en association avec l'ataxie. L'âge de la perte de la marche était corrélé à l'âge du début de l'ataxie et survenait entre 2 et 30 ans (médiane 9,5 ans). 15/28 patients sont décédés à un âge de 1,8-19 ans. Lorsque la baisse d'acuité visuelle était inaugurale, l'ataxie apparaissait en moyenne 5 ans (de 1 à 8,5 ans) plus tard. Une atteinte extra-neurologique/ophtalmologique était retrouvée dans les formes congénitales uniquement.

L'étude comparée aux données de la littérature apporte des précisions sur les phénotypes SCA7 en pédiatrie, sur son mode de transmission et de diagnostic.

## UTILISATION DE LA MFM-20 POUR LE SUIVI DES PATIENTS AVEC AMYOTROPHIE SPINALE TYPE 1 TRAITÉS PAR NUSINERSEN

Laure Le Goff (1), Laurent Servais (2), Andreea M. Seferian (3), Pascal Rippert (4), Marie-Laure Mathieu (1), Claude Cances (5), Susana Quijano Roy (6), Catherine Sarret (7), Carole Vuillerot (8)

(1) Hospices Civils de Lyon, L'Escale, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron; (2) Neuromuscular Center, Department of Pediatrics, University Hospital Liège, Liège, Belgium. University of Liège, Liège, Belgium.MDUK Oxford Neuromuscular Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; (3) Institut I-Motion, Institut de Myologie, Paris, France; (4) Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale, Évaluation, Recherche, Lyon, France; (5) Unité de Neuropédiatrie, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France; (6) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré, Centre National de Référence des Maladies Neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye, Garches, France; (7) CHU de Clermont-Ferrand, service de génétique médicale, Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France; (8) L'Escale, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France. Université de Lyon, Lyon, France. Université Lyon 1, Villeurbanne, France. Hospices Civils de Lyon, Pôle Information M

**Introduction :** L'amyotrophie spinale infantile (ASI) de type 1 est une maladie neuromusculaire rare et sévère dont les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 3 mois.

Un nouveau traitement, le Nusinersen (Spinraza), a montré une efficacité sur la fonction motrice et la survie dans les formes sévères d'ASI.

Le principal objectif de ce travail est d'analyser la validité de la MFM-20 pour le suivi de la fonction motrice de patients avec ASI type 1 traités par Nusinersen.

**Matériels et méthodes:** Nous prévoyons d'inclure dans plusieurs centres de référence neuromusculaire un minimum de 40 patients ASI type 1 âgé de 2 à 7 ans traités par Nusinersen. Leur fonction motrice est évaluée par des MFM-20. La sensibilité au changement de la MFM-20 en fonction de la durée de suivi et de l'âge de mise en place du traitement est étudiée. Des effets plancher et plafond sont recherchés.

**Résultats:** Chez les 17 premiers patients inclus (âge 2,8 ans +/-1,1), le score MFM (sur 100) est de 25,4 +/-12,5 : 4,4 +/- 1,8 pour D1 (position debout et transferts), 36,5 +/-20,4 pour D2 (motricité axiale et proximale) et 45,1 +/-24,1 pour D3 (motricité distale).

L'évolution moyenne du score total au cours du suivi (4 à 16 mois, durée médiane de 8 mois) est de +8 points +/-5 (0 à +21 points). Cette augmentation est essentiellement observée pour D2 (+13,8 points en moyenne) et D3 (+13,5 points), la D1 restant inchangée chez 14/17 patients (+0,6 points).

**Conclusion:** Cette étude montre que la MFM-20 permet de détecter rapidement l'amélioration motrice des patients ASI type 1 traités par Nusinersen.

Une étude prospective visant à étudier la sensibilité au changement de la MFM et la comparer avec les scores HFMSE et CHOP-INTEND dans cette population va bientôt débiter.

## DEVENIR NEUROLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE SYNDROME D'HYPERCROISSANCE SOUS BYL719, UN INHIBITEUR DE LA VOIE PIK3CA

Anna Loussouarn (1), Dr. Hadj-Rabia, Smail (2), Dr. Boccara Perrin, Olivia (3), Dr. Bôle-Feysot, Christine (4), Dr. Roux, Charles-Joris (5), Pr. Boddaert, Nathalie (5), Dr. Kaltenbach, Sophie (6), Pr. Asnafi, Vahid (7), Dr. Villareso, Patrick, Pr. Canaud, Guillaume (8), Pr. Bahi-Buisson, Nadia (9)

(1) Hôpital Necker-Enfants-Malades / Institut Imagine, neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris; (2) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique médicale et clinique / Institut Imagine; (3) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de dermatologie / Institut Imagine; (4) Institut Imagine, plateforme génomique, 24 boulevard de Montparnasse, 75015 Paris; (5) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de radiologie / Institut Imagine; (6) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service d'histologie-embryologie-cytogénétique / Institut Imagine; (7) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service d'hématologie / Institut Imagine; (8) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de néphrologie/ Institut Imagine; (9) Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique / Institut Imagine

Les syndromes d'hypercroissance (OS) sont des maladies génétiques rares majoritairement associées à des mutations activatrices de la voie PI3K/AKT/mTOR caractérisées par un excès de croissance tissulaire, associé parfois à des malformations cérébrales, un retard du développement, une épilepsie, et/ou des troubles musculo-squelettiques. Des données récentes suggèrent que le traitement BYL719, un inhibiteur de la voie PIK3CA ayant obtenu une ATU pour les syndromes d'hypercroissance avec mutation gain de fonction PIK3CA, permettrait une diminution de la taille des tumeurs vasculaires et de l'hypertrophie tissulaire. A ce jour, 8 patients OS âgés de 2 à 17 ans et ayant des malformations cérébrales sont traités par BYL719, mais aucune échelle de mesure spécifique de cette maladie ne permet de mesurer le bénéfice du traitement.

L'objectif de cette étude est :

- (i) de décrire les caractéristiques phénotypiques de notre cohorte, sur le plan neurologique et extra-neurologique,
- (ii) de décrire de façon rétrospective les bénéfices observés par les familles et les médecins,
- (iii) de décrire les effets adverses observés.

Nos résultats montrent que 8/8 patients présentent un retard postural avec une hypotonie et une hyperlaxité ; 8/8 ont un retard cognitif, se traduisant par un retard de langage et parfois des troubles attentionnels. Un seul enfant avait une épilepsie contrôlée par Sabril au moment de l'introduction du BYL719.

Dans tous les cas, les parents rapportent un bénéfice en terme de tonus axial et des membres, une meilleure concentration au bout de quelques semaines, et une amélioration générale de la qualité de vie.

Cette étude préliminaire nous permettra de proposer des échelles d'évaluation standardisée adaptées aux symptômes et à la spécificité de la maladie qui seront utilisées de façon prospective pour évaluer le bénéfice du BYL719 sur les symptômes neurologiques de l'OS.



## DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE : RÉSULTATS DU SÉQUENÇAGE D'EXOME EN TRIO DANS UNE COHORTE DE 818 PATIENTS

Thomas Courtin (1), Caroline Nava (2), Cyril Mignot (3), Alexandra Afenjar (4), Sandra Wahlen (4), Solveig Heide (3), Isabelle Marey (3), Boris Keren (1), Delphine Héron (3)

(1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, UF de Génomique du développement, 47 boulevard de l'hôpital, 75010 Paris; (2) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, ICM, Paris, France; (3) APHP, Département de Génétique; Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares; GRC UPMC "Déficiences Intellectuelles et Autisme", GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France; (4) APHP Service de Génétique; GH Armand-Trousseau, Paris, France

La déficience intellectuelle (DI) est une affection cliniquement et génétiquement hétérogène qui concerne 1 à 3 % de la population mondiale. Une cause génétique est présumée chez environ 60% des patients sous forme d'une multitude de causes rares, dont certaines restent à identifier. Nous présentons ici les caractéristiques cliniques et génétiques d'une cohorte de 818 patients atteints de DI ayant bénéficié d'un séquençage d'exome en trio.

818 patients ont été inclus sur une période de 38 mois, issus de consultations de génétique médicale et/ou de neuropédiatrie. La DI était évaluée sur la base d'un bilan neuropsychologique lorsque disponible et réalisable, ou d'une évaluation des données de développement. L'ensemble des patients a bénéficié d'une analyse chromosomique sur puce à ADN ainsi que d'une recherche d'X-fragile. En cas de négativité, un séquençage d'exome en trio était effectué. Les résultats moléculaires ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire avant rendu du résultat.

Le taux diagnostique global a été de 41 % (338/818 patients), impliquant 220 gènes différents. De plus, des variants ont été identifiés dans 41 gènes candidats de DI, contribuant à leur validation, et augmentant le taux diagnostique à 47% (379/818 patients). Les variants dans des gènes dominants sont majoritaires (81%) et le plus souvent de novo (95%). Sur le plan clinique, plusieurs facteurs ont été analysées (consanguinité, épilepsie, sévérité de la DI). Contrairement aux données de la littérature, la sévérité de la DI n'a pas d'impact significatif sur le taux diagnostique (DI légère, 66/180, 37% - DI modérée à sévère, 108/419, 44%, p-value = 0.1997).

Cette étude confirme l'hétérogénéité génétique majeure de la DI et l'intérêt d'une approche par séquençage d'exome en trio pour la recherche étiologique, quelle que soit la gravité de la DI et les signes associés. Un arbre décisionnel est proposé à la lumière de ces résultats.

**LES SOINS AUX ENFANTS POLYHANDICAPÉS : PEUT-ON LES CONCEVOIR AUTREMENT ?****PRÉSENTATION DU PROJET EPATANT**

Catherine Allaire (1), Sara Calmanti (6), Catherine Derouette (2), Philippe Lemoine (3), Véronique Tsimba (4), Sylvain Brochard (5)

(1) IEM APF France Handicap, Institut Cornouaille, 18 Avenue de Cornouaille, 35 131 Chartres de Bretagne; (2) IEM APF France Handicap; (3) CHU Brest; (4) Centre Mutualiste Kerpage; (5) CHU Brest, Fondation Ildys(6) ERRSPP La Brise CHU Rennes

Le polyhandicap expose à ce que Georges Saulus (1) nomme la vulnérabilité éthique c'est-à-dire " le risque de se voir refuser le statut d'être humain à part entière ". La fragilité physiologique des enfants porteurs de polyhandicap entraîne des recours aux soins très réguliers, en particulier dans les domaines neurologique et neuro-orthopédique (2). Cette vulnérabilité rappelle les situations d'enfants en soins palliatifs pour lesquels un modèle organisationnel existe : une équipe ressource régionale de soins palliatifs pédiatriques ERRSPP. Cette structure offre une opportunité pour favoriser l'accès aux soins de ces enfants tout en respectant leurs particularités et leur droit à préserver leur identité.

Dans ce projet (Enfance, Polyhandicap et Accès aux soins palliatifs pédiatriques: un modèle interveNTionnel), l'accompagnement et l'accès aux soins des enfants en situation de polyhandicap s'appuie donc sur les principes et modèle organisationnel d'une ERRSPP. Ce processus devrait permettre de sortir de la dichotomie traditionnelle curatif/palliatif et se traduire dans une approche de soins intégrés (3).

La recherche est développée au moyen de deux enquêtes : une visant à faire un état des lieux et à identifier les besoins et souhaits en termes de prise en soin des enfants et leurs familles (enquête 1 - exploratoire); l'autre à vérifier que les interventions bâties en intégrant ces besoins et souhaits y correspondent (enquête 2 - évaluative). La grille d'entretien, élaborée en collaboration avec des parents, met déjà en lumière par son architecture, des questions qui semblent être prioritaires dans ce domaine : habitudes de vie ; soutien social et financier ; contexte familial, besoins de coordination. Les préoccupations d'ordre médical semblent se situer dans une autre dimension qui relèverait d'un contexte plus mécanique et institutionnel. Les inclusions en cours permettront des premiers éléments de réponse dans les mois à venir.

## C 14

**DEVENIR DES OCCLUSIONS ARTÉRIELLES INTRACRÂNIENNES AIGUËS CHEZ L'ENFANT AVEC ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL : ÉTUDE LONGITUDINALE**

Manoëlle Kossorotoff (1), David Grevent (2), Francis Brunelle (2)

(1) Centre national de référence de l'AVC de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Neuropédiatrie, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris;

(2) Service d'Imagerie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

**Introduction :** Contrairement à l'adulte, la visualisation d'une occlusion artérielle intracrânienne à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant est rare. Le devenir radio-clinique de ces occlusions est de ce fait peu connu.

**Méthode :** Cette étude monocentrique rétrospective a inclus les patients pédiatriques âgés de 28 jours à 17 ans avec i) un infarctus artériel ou une hémorragie cérébrale survenu entre 2010 et 2018, ii) associé à une occlusion intracrânienne de la terminaison carotidienne et/ou de l'artère cérébrale moyenne (ACM) en phase aiguë, iii) strictement unilatérale, iv) avec un suivi d'au moins 12 mois. Les données cliniques et d'imagerie ont été analysées.

**Résultats :** 22 enfants ont été inclus, avec une occlusion du T carotidien (C1, M1 proximal +/- A1, n=10) ou du segment M1 distal (n=3) ou M2 (n=5) de l'ACM. Parmi eux, 9 ont une reperméabilisation rapide (<48 heures de l'AVC), spontanée ou après thrombolyse/ thrombectomie. Ces patients gardent par la suite une sténose résiduelle ou ont un calibre artériel normal. Aucun n'a développé de collatérales. A l'opposé, chez ceux qui n'ont pas eu de reperméabilisation rapide, le développement d'un réseau de collatérales, parallèle à l'axe principal de l'artère et réalisant un aspect de by-pass de la zone initialement occluse, est observé chez 10/11, avec un délai médian de 7 mois, sans progression de la sténose artérielle associée. Aucun patient n'a récidivé d'AVC, y compris de manière tardive après arrêt de l'aspirine.

**Conclusion :** Les occlusions artérielles intracrâniennes aiguës de l'enfant peuvent évoluer spontanément en quelques mois vers un aspect radiologique de collatérales en by-pass de la zone initialement occluse, notamment lorsqu'il n'y a pas eu de recanalisation précoce. Cet aspect est important à différencier de l'aspect d'angiopathie de moyamoya, car non progressif radiologiquement et cliniquement. Il ne représente donc pas une indication de revascularisation chirurgicale.

## UNE COHORTE FRANÇAISE DE 187 PATIENTS PRÉSENTANT UNE DÉFICIENCE INTELLECTUELLE LIÉE À L'X (DILX) : TRAJECTOIRES DÉVELOPPEMENTALES, ÉVALUATION CLINIQUE ET COGNITIVE, IMPACT SUR L'AIDANT PRINCIPAL

Aurore Curie (1), Clémentine Fort (1), Nathalie Perreton (2), Amandine Brun-Laurisse (1), Catherine Sarret (3), Laurence Lion-François (1), Nathalie Touil (2), Catherine Mercier (4), Vincent des Portes (1)

(1) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de Neuropédiatrie, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron; (2) EPI-CIME-CIC1407/INSERM, Bron, France; (3) Service de pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; (4) Service de biostatistique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

**Introduction:** Les progrès de la génétique moléculaires ont conduit à l'identification de 146 gènes associés à la DILX. Mais la caractérisation clinique précise de chacun d'eux fait souvent défaut. Cette étude vise à décrire plus précisément les trajectoires développementales et les principales caractéristiques cliniques associées à certains de ces gènes, et à identifier des critères de jugement fiables utilisables pour les essais cliniques futurs, pour les étiologies pour lesquelles de nouvelles pistes thérapeutiques se dessinent.

**Méthodes:** Cette étude fait partie d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique sur la DILX. Tous les patients ont été examinés. Des données cliniques exhaustives ont été recueillies. Des évaluations cognitives, adaptatives et comportementales ont été effectuées. Nous avons également évalué l'impact de la DILX sur l'aidant principal. Des analyses multivariées des principaux signes cliniques par génotype (analyse des correspondances multiples, analyse factorielle discriminante et forêts aléatoires supervisées) ont été réalisées.

**Résultats:** 187 patients présentant une DILX ont été inclus: 161 garçons/26 filles. L'âge moyen était de 15 ans [1.9-49.6]. Tous les patients inclus présentaient une mutation dans l'un des gènes suivants : FMR1, SLC6A8, MECP2, MCT8, ARX, PQBP1, RSK2, ATRX, SCL9A6, OPHN1, ILIRAPL1, ZDHHC9, JARID1C, and PHF6. 83,7% des patients étaient capables de marcher, 57,4% de combiner deux mots. 32,1 % des patients présentaient une épilepsie. Le QI total moyen était de 48,5. Seuls 76,2 % des pères et 27,4 % des mères travaillaient à temps plein. Nous avons montré une corrélation significative entre l'échelle ABC (Aberrant Checklist Behavior) et la CBI-M (Caregiver-Burden-Inventory) chez les patients X fragile, mais pas chez les patients SCL6A8.

**Conclusion:** Nous avons caractérisé la trajectoire de développement de plusieurs DILX. Les analyses multivariées nous ont permis de distinguer les quatre principaux génotype

## PHÉNOTYPE LYMPHOCYTAIRE T ET CYTOKINIQUE DES SYNDROMES DÉMYÉLINISANTS ACQUIS (SDA) AVEC ANTICORPS (AC) ANTI-MOG (MYELIN OLIGODENDROCYTE) CHEZ L'ENFANT

Aliénor de Chalus (1), Laetitia Giorgi (1), Carole Leroy (1), Christine bourgeois (1), Xavier Mariette (1), Che Seguera (1), Roger Legrand (1), Philippe Horellou (1), Kumaran Deiva (2)

(1) Université Paris Sud, INSERM U1184, 63 rue Gabriel Péri, 94270 LE KREMLIN BICETRE; (2) Service de neuropédiatrie, Hôpital Bicêtre, APHP, Paris

Les Ac anti-MOG sont présents dans 25 % des SDA pédiatriques avec des aspects cliniques et radiologiques particuliers et suivant une évolution mono ou multiphasique, selon laquelle le pronostic cognitif diffère.

Objectifs : (1) étudier les mécanismes physiopathologiques du SDA avec Ac anti-MOG comparé à des SDA sans Ac anti-MOG : sclérose en plaques (SEP), et des patients contrôles (CTRL) ; (2) identifier un mécanisme immunologique différent entre les deux formes de SDA avec Ac anti-MOG.

Méthodes : 3 groupes de patients : 12 patients avec Ac anti-MOG dont 5 avec récurrence (MOGR) et 7 sans récurrence (MOGNR), 10 patients SEP, et 7 patients CTRL. Culture de cellules mononucléées sanguines avec soit la protéine rh-MOG pour stimulation spécifique, soit la phytohémagglutinine pour stimulation non spécifique, ou sans stimulation dans du milieu de culture. Etude du phénotype des lymphocytes T en cytométrie de flux via des marqueurs des lymphocytes T (LT) CD4 totaux, des LT conventionnels (Th1, Th2, Th17), et des LT régulateurs (LTreg). Récupération du surnageant cellulaire dans lequel on dosait les cytokines présentes via le Multiplex immune assay.

Résultats : Après stimulation par la rh-MOG, on constate une élévation significative des LTh2 (+97%,  $p=0.04$ ) et des LTh17 (+108%,  $p=0.004$ ) en immunophénotypage et profil cytokinique (IL2, IL4, IL5, IL17) des patients avec Ac anti-MOG. Une élévation significative du rapport des LTreg stimulés sur les LTreg non stimulés par rh-MOG chez les MOGNR comparé aux patients MOGR (médiane ratios : 1.16 vs 0.77,  $p=0.03$ ) suggérant une élévation du nombre de LTreg chez les MOGNR, et une diminution des LTreg chez les MOGR.

Conclusion: Les cellules impliquées seraient donc les LTh2 et LTh17, et il existerait un mécanisme différent entre les deux formes de SDA, la diminution du nombre de LTreg chez les patients récidivant reflèterait une perte de tolérance pour la protéine MOG et expliquerait les rechutes de la maladie.

## SPECTRE SYNDROMIQUE DE L'ALCOOLISATION FŒTALE : ÉTUDE EN IMAGERIE MORPHOMÉTRIQUE DE L'ATTEINTE NEUROANATOMIQUE CÉRÉBELLEUSE

Justine Fraize (1), Fisher, Clara (2), Elmaleh-Bergès, Monique (3), Bekha, Dhaïf (4), Beggiato, Anita (5), Boespflug-Tanguy, Odile et Gras, Domitille (6), Delorme, Richard (5), Hertz-Pannier, Lucie (4), Germanaud, David (4) (1) Inserm, Université de Paris, CEA, NeuroSpin, NeuroDiderot, équipe inDev, Gif/Yvette, France, Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques, Hôpital Robert-Debré (AP-HP), Paris., Centre d'études de Saclay, Bâtiment 145., 91191 Gif-sur-Yvette; (2) UNATI, NeuroSpin, I2BM/DSV, CEA, Université Paris Saclay, Paris, France; (3) Service de Radiologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France; (4) Inserm, Université de Paris, CEA, NeuroSpin, NeuroDiderot, équipe inDev, Gif/Yvette, France; (5) Service de Pédo-psychiatrie, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France; (6) Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

En l'absence de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), le diagnostic de trouble causé par l'alcoolisation fœtale non spécifique (TSAF-NS) reste probabiliste. L'insuffisance de croissance cérébrale globale observée dans les TSAF n'est pas homogène. En tenant compte des phénomènes d'allométrie (variations de proportions volumiques avec la taille), nous avons montré qu'elle affecte particulièrement le cervelet. Notre objectif est désormais de préciser sa répartition intracérébelleuse.

A partir de l'IRM T1 de 41 SAF, 19 TSAF-NS et 127 contrôles typiques (6-20ans), nous avons proposé une segmentation du cervelet en 3 lobes (antérieur, postérieur, inférieur), hémisphères et vermis. La relation entre ces volumes segmentaires et le volume cérébelleux total a été analysée selon un modèle de puissance ( $\sim V^a$ ) permettant de décrire les allométries morphologiques chez les contrôles et les SAF. Les volumes segmentaires des TSAF ont été comparés aux volumes attendus pour le volume cérébelleux total s'ils respectaient la relation établie chez les contrôles.

Chez les contrôles, il existe une relation d'allométrie négative ( $a < 1$ ) pour le lobe antérieur, ses hémisphères, le vermis, et le vermis postérieur. Chez les SAF, les volumes cérébelleux sont tous plus petits et la maladie modifie la relation d'allométrie pour le lobe et le vermis antérieur et le vermis. L'écart entre les volumes segmentaires observés et attendus chez les TSAF est négatif pour tous les volumes sauf lobaires et hémisphériques inférieurs. On décrit 2 gradients de sévérité de la restriction de volume : (1) hémisphérique et lobaire, allant de très affecté (antérieur) à peu affecté (inférieur) et préservé (postérieur), (2) vermien, globalement plus sévère qu'attendu et croissant du pôle inférieur à l'antérieur.

Ces gradients d'atteinte intracérébelleuse pourraient constituer un élément de signature neuroanatomique des TSAF, ouvrant la voie à des marqueurs pour améliorer la spécificité du diagnostic des TSAF-NS.

## THE 2017 MCDONALD DIAGNOSTIC CRITERIA : VALIDATION IN THE FRENCH PEDIATRIC ONSET MULTIPLE SCLEROSIS COHORT

Aliénor de Chalus (1), Gonzalo Barraza (2), Nicolas Tchitckek (3), Hélène Maurey (1), Béatrice Husson (2), Kumaran Deiva (1)

(1) Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-hôpitaux De Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Neuropédiatrie, 78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre; (2) Service de radiologie pédiatrique - Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-hôpitaux De Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Sud; (3) UMR 1184 - Immunologie des infections virales et maladies auto-immunes, CEA, IDMIT, Université Paris XI, Le Kremlin-Bicêtre

**Objective:** To compare diagnostic accuracy of McDonald 2017 vs McDonald 2010 criteria to diagnose multiple sclerosis (MS) at first attack of acquired demyelinating syndromes (ADS).

**Methods:** Between May 2000 and October 2017, 265 children with incidental ADS were included in a French multicenter study. Brain and spinal MRI were performed less than 3 months after symptoms onset. Patients with a follow-up (FU)  $\leq$ 1year and normal brain MRI at onset were excluded. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were compared at baseline between the 2010 and 2017 criteria.

**Results:** Among 152 included patients with a mean FU of  $3,6 \pm 2,6$  years, 71 (47%) participants including 42(59%) girls were diagnosed with clinically definite multiple sclerosis (CDMS). Their mean age was  $11,6 \pm 3,7$  years with a mean FU of  $4,3 \pm 2,7$  years. The other 81 patients had monophasic-ADS, 47 (58%) were girls and clinical phenotype included 9 (11%) optic nerve, 22 (27%) transverse myelitis, 24(30%) rhombencephalitis, 32 (40%) long track dysfunction, 32 (40%) ADEM. Their mean age was  $7,5 \pm 4,4$  years and mean FU of  $3 \pm 2,3$  years.

In all included patients, sensitivity was higher for the 2017 criteria than for the 2010 criteria (86% vs 56%) while specificity was lower (72% vs 86%).

When excluding ADEM patients, a similar trend was observed. In children <12years old, in both 2017 and 2010 criteria, sensitivity(77% vs 47%) and specificity(70% vs 89%) decreased compared to results with all patients, but sensitivity stayed reasonable(>70%) in 2017 criteria compared to 2010 criteria(<50%).

**Conclusion:** The 2017 McDonald criteria are more efficient than 2010 criteria in identifying children with multiple sclerosis, indicating the new criteria can be use both in children and adults at first incidental ADS to diagnose MS.

## RÉSULTATS DU SÉQUENÇAGE D'EXOME CHEZ 67 PATIENTS PRÉSENTANT UNE ANOMALIE DU CORPS CALLEUX SANS DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Charlotte Mansat (1), Stéphanie Valence (3), Marie-Laure Moutard (3), Thierry Billette De Villemur (3), Solveig Heide (1), Mathieu Milh (4), Vincent Des Portes (5), Boris Keren (2), Delphine Heron (1)

(1) Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de génétique Clinique, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris; (2) UF de Génomique du Développement, Département de génétique, Hôpital Pitié Salpêtrière; (3) Service de neuropédiatrie, Hôpital Trousseau; (4) Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital La Timone, Marseille; (5) Service de Neurologie Pédiatrique, HFME, Bron

Les anomalies du corps calleux (ACC) sont des malformations cérébrales fréquentes, dont l'incidence est estimée à 1.8/10.000 dans la population générale et entre 2,3 et 6% chez des personnes présentant un trouble du neuro-développement. Plus de 300 gènes responsables d'ACC sont connus, correspondant dans la grande majorité des cas à des formes syndromiques associées à une déficience intellectuelle (DI). Seulement un très petit nombre de gènes est impliqué dans les ACC sans DI, alors que leur identification est un enjeu majeur pour le conseil génétique dans le cadre du diagnostic anténatal de cette malformation.

175 patients présentant une ACC sans DI ont été inclus dans une étude clinique et génétique visant à identifier de nouveaux gènes d'ACC isolée. Pour près de 70% des patients, le diagnostic d'ACC a été fait en période prénatale, confirmé après la naissance par une IRM cérébrale. La DI a été exclue selon différents critères en fonction de l'âge. L'âge moyen des patients est de 16,9 ans et le sexe ratio garçons/filles est de 1,87. Un séquençage d'exome en trio (ou duo) a été réalisé chez 67 de ces patients.

Pour 18/67 patients (27%), un variant classe 4 ou 5 (probablement pathogène ou pathogène) a été mis en évidence. Des variants de signification inconnue (VOUS) dans des gènes connus, ou dans des gènes candidats ont pu être mis en évidence chez 18 autres patients (27%). 31 séquençages sont encore en cours.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives sur la génétique des ACC, et permettra d'améliorer le conseil prénatal de cette malformation.

## UTILISATION DE LA REALITE VIRTUELLE POUR LA PREVENTION DE LA DOULEUR INDUITE PAR LES SOINS EN PEDIATRIE

Servane Le Goas Uguen (1), Dr Cécile Boulanger (2)

(1) CHU Toulouse, Equipe ressource régionale douleur et soins palliatifs pédiatriques, *EnfantDO*, 330 avenue de grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse; (2) CHU Toulouse

La réalité virtuelle (VR) est une technologie informatique non invasive qui simule la présence physique d'un utilisateur dans un environnement artificiel généré par des logiciels.

Son intérêt à l'hôpital c'est qu'elle permet d'isoler le patient dans un monde en trois dimensions en dehors de la chambre et des bruits de l'hôpital. Le patient a moins d'attention disponible pour traiter les signaux entrants des récepteurs à la douleur. Utilisation et acceptabilité d'une technique alternative par les enfants et les soignants.

### MATERIEL ET METHODE

Etude pilote mono centrique avec vingt patients âgés de 8 à 18 ans. En deux parties : bloc opératoire et autres services de l'hôpital des Enfants du CHU de Toulouse. Plusieurs expériences accessibles au grand public proposées aux enfants. Un questionnaire soignant, un questionnaire enfant, un recueil de données physiologiques par la mise en place d'un scope au bloc opératoire et un oxymètre de pouls pour les autres services. Casque VR, controller, réducteur de bruits.

### RESULTATS & DISCUSSION

Enfants : 80 % détendus, contents et calmes, médianes douleur 2/10

100% de satisfaction enfants

Soin facilité pour 100% des soignants, tous prêts à renouveler

Inactivation transmission du message nociceptif et intégration corticale donc à la perception, compréhension et mémorisation

Développement adaptation positive et résilience.

### CONCLUSION

La VR bon outil de prévention de la douleur induite pour tous les gestes invasifs chez l'enfant. En plein développement dans autres services, nouveau matériel avec tablette. Application sur-mesure créée pour les soins palliatifs: « projet ALADDIN ».

**CHORÉE DE L'ENFANT D'ORIGINE GÉNÉTIQUE : QUELLES ÉTIOLOGIES ? ETUDE D'UNE SÉRIE DE 93 PATIENTS ET PROPOSITION D'UN ARBRE DÉCISIONNEL**

Diane Doummar (1), Roubertie Agathe (2), Ravelli Claudia (1), Chantot Bastaraud Sandra (3), Mignot Cyril (4), Rodriguez Diana (1), Louha Malek (3), Burglen Lydie (5), Consortium Français sur la chorée de l'enfant (1) APHP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Service de Neuropédiatrie & Centre de Référence Neurogénétique, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris; (2) Département de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauliac, INSERM U 1051, Institut des Neurosciences de Montpellier; (3) Département de génétique et embryologie médicale, APHP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris; (4) Département de Génétique, APHP Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière et Hôpital Trousseau, Paris; (5) Laboratoire de Neurogénétique moléculaire & Centre de Référence Neurogénétique, APHP Sorbonne-Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris

La chorée est un mouvement anormal involontaire, permanent, irrégulier, arythmique, brusque, touchant les membres et/ou le tronc et la face, associé à une hypotonie. Si le début aigu évoque des causes acquises, de nombreux cas à début précoce ont une cause monogénique. La cause génétique la plus fréquente est la chorée bénigne héréditaire, en lien avec des mutations NKX2.1. Récemment, les nouvelles techniques de NGS ont permis la découverte de nouveaux gènes (ADCY5, PDE10A, GNAO1,...).

Le but de notre étude est de préciser le spectre génétique de ces chorées, certaines affections pouvant bénéficier de traitement spécifique.

Nous avons repris une série de 93 patients, enfants/adultes, présentant une chorée en tant que symptôme prédominant, d'apparition progressive pendant l'enfance, isolée ou associée à d'autres symptômes neurologiques ou non (thyroïde, poumon), quel que soit le résultat IRM, adressés de 2011 à 2019 pour étude du gène NKX2.1 (Sanger et ACPA).

31 patients sont mutés NKX2.1 (33%) (incluant 3 larges délétions identifiées par l'ACPA dont une en amont de NKX2-1 emportant le gène MBIP). D'autres étiologies ont été retrouvées secondairement: 4 ADCY5, 3 ataxie télangiectasie, 3 GNAO1, 1 KMT2B, 1 GRIA3, 1 SLC30A9, 1 POLR3A. Deux patients ont été reclassés en Syndrome de Gilles de la Tourette et ictère nucléaire. Pour les 46 patients négatifs nous poursuivons l'étude par le panel NGS « mouvements anormaux », ACPA, exome.

Les mouvements choréiques ne sont pas toujours faciles à différencier de l'ataxie, de tics, et de la dystonie mobile. Nous retrouvons la même fréquence des mutations NKX2.1 que celle rapportée dans la série de Thorwath et al (27%). Le spectre génétique des autres patients est très vaste: ADCY5, GNAO1 (association fréquente avec des accès paroxystiques), les ataxies récessives souvent révélées par des mouvements anormaux, et causes plus rares. Nous proposons un algorithme pour orienter l'enquête étiologique devant une sémiologie de chorée.

## MOUVEMENTS ANORMAUX NON PAROXYSTIQUES CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE HÉMIPLÉGIE ALTERNANTE DU NOURRISSON ET UNE MUTATION DU GÈNE ATPIA3: ÊTRE «MOU» ET «RAID» EN MÊME TEMPS

Eleni Panagiotakaki (1), Diane Doummar (2), Erika Nogue (3), Nicolas Nagot (3), Gaetan Lesca (4), Florence Riant (5), Sophie Nicole (6), Alexis Arzimanoglou (1), Agathe Roubertie (7)

(1) Hôpital Femme Mère Enfant Hospices Civils de Lyon Membre du Réseau de Référence Européen EpiCARE, Service d'Epileptologie Clinique, des Troubles du Sommeil et de Neurologie Fonctionnelle de l'Enfant, 59, Bd Pinel, 69677 Bron, France; (2) Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; (3) Centre d'Investigation Clinique, CHU Montpellier, Montpellier, France; (4) Service de Génétique, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Membre du Réseau de Référence Européen EpiCARE, Lyon, France; (5) Laboratoire de Génétique, Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal AP-HP, Paris, France; (6) IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France; (7) Département de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauiac, INSERM U 1051, Institut des Neurosciences de Montpellier Montpellier, France; (8) Groupe d'étude sur les troubles du mouvement de l'Hémiplégie Alternante du nourrisson Charlene Delaygue<sup>1</sup>, Marie Anne Barthez<sup>2</sup>, Marie Cécile Nassogne<sup>3</sup>, Anne Dusser<sup>4</sup>, Louis Vallée<sup>5</sup>, Thierry Billette<sup>6</sup>, Marie Bourgeois<sup>7</sup>, Christine Ioo<sup>8</sup>, Cyril Gitiaux<sup>9</sup>, Cécil; (9) (1) Département de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauiac, Montpellier, France; (2) Service de Neuropédiatrie et Handicaps, Hôpital Gatien de Clocheville, CHU Tours, France; (3) Pediatric Neurology Unit, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Brussels

**OBJECTIF:** Évaluer les mouvements anormaux, non paroxystiques chez des patients porteurs de la mutation ATPIA3 présentant une hémiplégié alternante du nourrisson.

**MÉTHODES:** Vingt-huit patients ont été examinés par un spécialiste des troubles du mouvement avec un examen neurologique mettant l'accent sur la phénoménologie du mouvement. Les enregistrements vidéo ont été analysés par un deuxième spécialiste des troubles du mouvement et les données ont été corrélées aux caractéristiques des patients.

**RÉSULTATS:** Dix patients ont reçu un diagnostic de chorée, 16 de dystonie, quatre de myoclonies et deux d'ataxie. Neuf patients avaient plus d'un trouble du mouvement (au moins deux type de mouvements anormaux combinés) et huit patients n'en avaient aucun. Le degré de trouble du mouvement était modéré à sévère chez 12/28 patients. À l'inclusion, les patients dystoniques (n = 16) étaient plus âgés (p = 0,007) que les patients non dystoniques. De plus, les patients atteints de dystonie et / ou de chorée (n = 18) avaient un début plus précoce de la maladie (p = 0,042) et une déficience neurologique plus grave (p = 0,012), mais cela n'était pas en corrélation avec le génotype. Tous les patients présentaient une hypotonie, qui était modérée ou grave chez 16/28. Les patients atteints de dystonie et / ou de chorée (n = 18) présentaient une hypotonie plus prononcée (p = 0,011). La bradykinésie (n = 16) était associée à un âge précoce lors de l'évaluation (p <0,01). Une dysarthrie significative a été diagnostiquée dans 11/25 cas. Des antécédents de détérioration neurologique aiguë et de régression supplémentaire de la fonction motrice, généralement après un événement stressant, ont été rapportés chez sept patients.

**CONCLUSION:** Il s'agit de la première catégorisation des troubles du mouvement chez les patients avec une hémiplégié alternante du nourrisson, qui peut offrir des informations précieuses sur leur caractérisation précise.

**DIAGNOSTIC ANTÉNATAL D'UNE TUBULINOPATHIE : QUELS SONT LES SIGNES ÉVOQUEURS ?**

Stéphanie Valence (1), Eléonore Blondiaux (2), Marie Laure Moutard (1), Jean Marie Jouannic (3), Tanie Attie Bitach (4), Solveig Heide (5), Delphine Heron (5), Thierry Bilette De Villemeur (1), Catherine Garel (2)  
 (1) APHP, Sorbonne Université, Hôpital Trousseau; CRMR déficience intellectuelle de causes rares, Neuropédiatrie, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris; (2) APHP-Sorbonne Université, Service Radiologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France; (3) APHP-Sorbonne Université, Service Gynécologie obstétrique et Médecine Foetale, Hôpital Trousseau, Paris, France; (4) APHP-Sorbonne Paris Cité, Service d'Embryofœtopathologie, Hôpital Necker Enfant Malade Paris, France; (5) APHP-Sorbonne Université, Département Génétique, GH Pitié Salpêtrière et Trousseau, CRMR Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Paris, France

Les tubulinopathies constituent un groupe de pathologies d'origine génétique, autosomique dominante, responsables de troubles neurologiques le plus souvent sévères, en lien avec des malformations cérébrales complexes. Le diagnostic est réalisé suite à l'analyse de l'imagerie cérébrale post natale, qui montre des caractéristiques morphologiques très évocatrices telles que la dysmorphie des noyaux gris, la dysgénésie calleuse, l'hypo-dysplasie cérébelleuse et les malformations corticales. A notre connaissance, la plupart des diagnostics de tubulinopathies sont suggérés sur une IRM cérébrale post natale, très rares sont les cas où le diagnostic a été évoqué en anténatal.

Entre janvier 2017 et septembre 2019, l'analyse échographique et de l'IRM cérébrale fœtale a permis d'émettre l'hypothèse de tubulinopathie pour 11 grossesses issues de 10 femmes, 7 fœtus féminins et 4 fœtus masculins, adressés pour un avis de neurologie fœtale, dont l'issue a été 3 naissances et 8 IMG.

Les principaux signes à l'échographie de dépistage (2ème ou 3ème trimestre) sont un corps calleux anormal, dilatation ventriculaire avec asymétrie et distorsion de la ligne médiane. L'échographie de référence et l'IRM permettent de mieux préciser la dysmorphie des cornes frontales et du corps calleux, la fusion du striatum (échographie > IRM), l'anomalie de giration, les anomalies du tronc cérébral et du vermis (IRM > échographie).

L'analyse génétique a été réalisée pour 8/11 foetus : mutation de novo dans TUBA1A (2/8), TUBB (1/8) et TUBB3 (1/8) et 4/8 en cours.

L'association d'anomalies de la fosse postérieure et sus-tentorielles est très évocatrice d'une tubulinopathie, surtout si dilatation ventriculaire modérée avec asymétrie, dysmorphie des cornes frontales, anomalie de la giration et des noyaux gris, distorsion de la ligne médiane et dysgénésie calleuse. L'évoquer permet de guider la recherche génétique et de donner aux couples un conseil génétique avec un risque de récurrence.

## ASPECTS NEUROPATHOLOGIQUES DE FORMES EXTRÊMES DU SYNDROME FOXG1: DÉFAUT DE PROLIFÉRATION ET DE LAMINATION CORTICALE ASSOCIÉE À UN DÉFAUT DE DIFFÉRENCIATION OLIGODENDROCYTAIRE

Nina-Maria Wilpert (1), Florent Marguet (2), Fabien Guimiot (3), Jelena Martinovic-Bouriel (4), Séverine Drunat (3), Yline Capri (3), Camille Maillard (5), Annie Laquerrière (2), Nadia Bahi-Buisson (5)

(1) Charité - Universitätsmedizin Berlin, endocrinologie pédiatrique, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin; (2) Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Department of Pathology, Rouen; (3) Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris; (4) Hôpital Antoine-Béclère, Paris; (5) Institut Imagine-INSERM UMR-1163, Genetics and Development of the Cerebral Cortex, Paris; (6) Pediatric Neurology, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; (7) Paris Descartes - Sorbonne Paris Cite University, Paris

Le syndrome FOXG1 est une encéphalopathie développementale liée à des mutations du gène FOXG1, à l'origine d'une encéphalopathie dyskinétique associée à une microcéphalie. Initialement improprement appelé syndrome de Rett congénital, le syndrome FOXG1 est également caractérisé par une dysgénésie du corps calleux et un retard de myélinisation. Quelques mutations récurrentes ont été rapportées parmi lesquelles les mutations du codon 460 (25%).

FOXG1 code pour un facteur de transcription dont les pertes de fonction conduisent à un défaut de prolifération des progéniteurs neuronaux et une différenciation précoce vers les lignées neuronales, associé à un défaut de formation des projections corticales. A ce jour, a présentation fœtale n'a jamais été rapportée.

Nous rapportons les premières observations de cas foetaux de syndrome FOXG1. Ces deux foetus porteurs d'une mutation récurrente FOXG1, présentaient une microcéphalie et une dysgénésie du corps calleux diagnostiquées en imagerie fœtale.

L'étude neuropathologique révèle dans les deux cas un défaut de lamination corticale et une diminution de la densité des neurones affectant les couches II, III et V à l'origine des projections axonales cortico-corticales. Les projections interhémisphériques du corps calleux étaient présentes mais mal orientées. De plus, ces foetus présentaient une augmentation des précurseurs oligodendrocytes et une diminution des pré-oligodendrocytes suggérant un défaut sévère de la différenciation oligodendrocytaire.

Ces observations apportent des éléments majeurs pour la compréhension de la physiopathologie du syndrome FOXG1. D'une part, la prolifération des précurseurs neuronaux est altérée mais pour la première fois, nous démontrons une altération de la maturation oligodendrocytaire qui conduit vraisemblablement au retard de myélinisation observé en post-natal. Enfin, nous rapportons un défaut des couches corticales à l'origine des projections calleuses rendant compte de la dysgénésie calleuse.

## CEREBRAL MCT8 EXPRESSION PROFILE STABLE PROTEIN ABUNDANCE IN BARRIERS OF THE CNS VERSUS DEVELOPMENTAL DECLINE OF NEURONAL EXPRESSION

Nina-Maria Wilpert (1), Martin Krueger (2), Robert Opitz (1), Eva Wirth (3), Peter Vajkoczy (4), Heiko Krude (1), Peter Kühnen (1), Ingo Bechmann (1), Heike Biebermann (1)

(1) Charité – Universitätsmedizin Berlin, endocrinologie pédiatrique, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin; (2) Institute of Anatomy, University of Leipzig, 04103 Leipzig; (3) Department of Endocrinology, Diabetes and Nutritional Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; (4) Department of Neurosurgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin

L'action des hormones thyroïdiennes (HT) est essentielle pour le développement du cerveau et son fonctionnement. Pour agir au niveau des neurones, la Thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) doivent être transportés d'une part à travers les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (BHE), mais aussi à travers les péricytes et la glie limitans, formant l'unité neurovasculaire (NVU). Ainsi, pour chaque cellule, des transporteurs sont nécessaires pour acheminer les T3/T4 à travers les différentes membranes cellulaires.

Les mutations du transporteur HT transporter monocarboxylate transporter 8 (MCT8) conduisent à une encéphalopathie dyskinétique sévère, appelée le syndrome Allan-Herndon-Dudley (AHDS).

L'objectif est d'élucider quelle étape du transport des TH du sang vers les neurones est altérée dans le AHDS et de définir le patron d'expression cellulaire de MCT8 dans le cerveau.

Nous avons réalisé des marquages en immunofluorescence avec des anticorps spécifiques de MCT8 et des marqueurs des différents composants de la NVU sur du tissu cérébral humain provenant de donneurs sains adultes et sur du cerveau murin en développement.

Les analyses qualitatives et quantitatives des différents marquages montrent des niveaux constants de Mct8 dans les cellules endothéliales de la BHE, des cellules de plexus choroïdes et des tanocytes.

En revanche, l'expression neuronale de Mct8 est réduite à certaines régions du cerveau avec une diminution de l'immunoréactivité avec le temps. De façon consistante, dans le cerveau humain adulte, MCT8 était détectable seulement au niveau de la BHE mais absente au niveau des neurones.

Nos données suggèrent que dans le déficit en MCT8, le transport des TH est primitivement altéré à travers la BHE et dans une moindre mesure à travers certaines membranes neuronales pendant le développement précoce. Ces données d'expression spatio-temporelles sont déterminantes pour le développement de thérapies futures dans le AHDS.

## SPECTRE PHÉNOTYPIQUE DU SYNDROME D'ALLAN-HERNDON-DUDLEY SYNDROME : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 24 PATIENTS PORTEURS DE MUTATION DANS SLC16A2

Ganaelle Remerand (1), Boesflug-Tanguy Odile (2), Tonduti Davide (3), Touraine Renaud (4), Rodriguez Diana (5), Curie Aurore (6), Perreton Nathalie (7), Des Portes Vincent (6), Sarret Catherine (1)

(1) CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Compétence des Leucodystrophies et Leucoencéphalopathies de Cause Rare, Pôle FEE, Hôpital Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1; (2) Centre de Référence des Leucodystrophies et Leucoencéphalopathies de Cause Rare, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris; (3) Unit of Child Neurology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan; (4) Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne; (5) Sorbonne Université, GRC no. 19, Pathologies Congénitales du Cervelet-LeucoDystrophies, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Armand Trousseau, Paris; (6) Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de Cause Rare, Service de Neurologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon; (7) CIC 1407Inserm, Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon, Lyon

**Objectif :** redéfinir le phénotype des patients porteurs du syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (AHD) dû à des mutations dans le gène SLC16A2 codant pour le transporteur intracérébral des hormones thyroïdiennes MCT8.

**Méthode :** les données cliniques, radiologiques, biologiques concernant le profil thyroïdien et la biologie moléculaire ont été recueillies de façon rétrospective et comparées à la littérature.

**Résultats :** 24 garçons âgés de 11 mois à 29 ans ont été inclus (16 patients français dans le cadre du PHRC RMLX et 8 patients italiens). Tous étaient porteurs d'une mutation dans SLC16A2, incluant 12 nouvelles mutations. Seize patients présentaient une déficience intellectuelle profonde avec absence de marche, trois avaient une déficience intellectuelle sévère avec langage pauvre et une marche avec aide, quatre avaient une déficience intellectuelle modérée avec préservation de la marche et de capacités langagières, et un patient présentait une déficience intellectuelle légère avec hypotonie. Huit patients avaient acquis la marche, tous présentaient une hypotonie, 17 étaient spastiques, 18 dystoniques et 12 choréo-athétosiques. Une hypomyélinisation était retrouvée chez 19 patients et une atrophie corticale chez 10 patients. Le profil des hormones thyroïdiennes était perturbé chez tous les patients avec un ratio T3 / T4 libres supérieur à 0,75. Les principales complications consistaient en une épilepsie (7 patients), une cyphoscoliose (12 patients) et des épisodes de pneumopathies (5 patients).

**Conclusion :** Cette étude permet de souligner le large spectre phénotypique de l'AHD. L'évolution clinique dépend du développement neurologique initial du patient avec des acquisitions restant stables mais avec un parcours émaillé de complications épileptiques, neuro-orthopédiques ou respiratoires, ces deux dernières étant favorisées par l'hypotonie. Un profil des hormones thyroïdiennes avec ratio T3 / T4 libres supérieur à 0,75 oriente fortement le diagnostic.

## PHÉNOTYPE ÉLARGI DE STXBPI : TROUBLE DU NEURODÉVELOPPEMENT AVEC SYNDROME CÉRÉBELLEUX

Christelle Rougeot Jung (1), Vincent Desportes (2), Gaetan Lesca (2), Lydie Burglen (3), Groupe français de recherche sur les ataxies congénitales et précoces

(1) Hôpital Femme mère enfant, Neuro-pédiatrie, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron; (2) Hôpital femme mère enfant, Bron; (3) Hôpital Trousseau, Paris

Les mutations du gène STXBPI (syntaxin binding protein) sont responsables d'encéphalopathies épileptiques précoces. Récemment des mutations de ce gène ont été rapportées dans des tableaux moins sévères de TND (trouble du neuro-développement) avec syndrome cérébelleux sans épilepsie au premier plan. Nous rapportons une cohorte de 14 patients présentant ce phénotype modéré chez lesquels une mutation de novo du gène STXBPI a été identifiée.

Le diagnostic génétique a été fait par étude NGS pour le panel de gènes d'ataxie congénitale ou de déficience intellectuelle ou par séquençage d'exome.

Le sexe ratio est de 11 filles pour 3 garçons. Le motif de consultation est une hypotonie précoce pour 11 enfants et des crises d'épilepsie isolées dans les premiers mois de vie suivies d'un retard de développement psychomoteur pour 3 enfants. Sur le plan moteur ils présentent tous un retard d'acquisition de la marche et un syndrome cérébelleux statique. Les tremblements sont notés comme invalidants chez 9 enfants. Le langage est déficitaire au niveau expressif, parfois associé à une agitation psychomotrice importante et/ou à des TSA. Le profil cognitif varie de la déficience intellectuelle légère à sévère mais la plupart ont une déficience modérée. Tous ont une IRM cérébrale normale. 11 n'ont présenté aucune crise d'épilepsie et 3 ont eu seulement quelques crises isolées des premiers mois de vie.

A partir des cas décrits dans la littérature et de la description de notre cohorte de patients nous voulons préciser et compléter le spectre phénotypique associé à ce gène. En effet les mutations du gène STXBPI sont responsables de 2 tableaux de TND : une forme sévère avec encéphalopathie épileptique précoce et une forme modérée avec retard psychomoteur et syndrome cérébelleux.

Aucune corrélation génotype-phénotype évidente n'est observée, certains variants pouvant être responsables des 2 phénotypes, laissant supposer le rôle de gènes ou facteurs environnementaux modificateurs.

## SPECTRE MUTATIONNEL ET PHÉNOTYPIQUE DE L'ENCÉPHALOPATHIE DÉVELOPPEMENTALE ET ÉPILEPTIQUE PAR MUTATION DU GÈNE KCNB1

Claire Bar (1), Giulia Barcia (2), Mélanie Jennesson (3), Gwenael Le Guyader (4), Cyril Mignot (5), Gaétan Lesca (6), Renzo Guerrini (7), Ingrid E. Scheffer (8), Rima Nabbout (1)

(1) Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre de référence des épilepsies rares, service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) Service de Génétique, Groupe Hospitalier Necker Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; (3) Department of Pediatrics, American Memorial Hospital, Reims, France; (4) Service de Génétique, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers Cedex; (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique et de Cytogénétique; Centre de Référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares; GRC UPMC «Déficience Intellectuelle et Autisme», Paris, France; (6) Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, 69002 Lyon, France; (7) Pediatric Neurology, Neurogenetics and Neurobiology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence, Italy; (8) Epilepsy Research Centre, Department of Medicine, Austin Health, The University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

**Introduction :** Les encéphalopathies développementales et épileptiques (EDE) désignent un groupe hétérogène d'épilepsies avec troubles neurodéveloppementaux au pronostic défavorable. En 2014, des mutations dans le gène KCNB1 ont été rapportées chez des patients avec une EDE précoce. KCNB1 code pour la sous unité alpha d'un canal potassique voltage dépendant (Kv2.1), largement exprimé dans le cerveau et essentiel dans la régulation de l'excitabilité neuronale.

**Méthodes :** Une revue exhaustive de la littérature entre 2014 et 2019 a permis d'identifier 37 patients porteurs de 29 mutations dans KCNB1. Nous avons réuni une cohorte de 27 nouveaux patients porteurs de 18 mutations non rapportées dans la littérature. Nous présentons les données génétiques, cliniques, EEG et IRM de ces 64 patients.

**Résultats :** Ces variants incluaient 37 faux-sens (79%), 7 non-sens (15%) et 3 décalages du cadre de lecture (6%). Dix variants étaient récurrents. La majorité des variants sont survenus de novo et étaient localisés au niveau du capteur de tension (S4) ou dans le pore de la protéine (S5-S6). Tous les patients présentaient un trouble du neurodéveloppement, à une sévérité variable. La marche autonome était acquise chez 72% à un âge médian de 24 mois. Les patients âgés de plus de 3 ans présentaient tous un trouble sévère du langage oral, 57% n'ayant pas développé de langage. Des troubles du comportement à type d'agitation, d'hyperactivité ou de troubles du spectre autistique étaient rapportés chez 76% des patients. 85% des patients ont développé une épilepsie. Les variants tronquants dans le domaine C-terminal étaient associés à un phénotype épileptique moins sévère.

**Conclusion :** Cette étude a permis d'étendre le spectre mutationnel et clinique des patients porteurs d'une mutation du gène KCNB1 et de renforcer la place de ce gène dans les EDE. Le développement de modèles animaux est en cours pour améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents.

## CONSULTATIONS NEUROLOGIQUES AUX URGENCES PÉDIATRIQUES : QUELS SONT LES PRINCIPAUX DIAGNOSTICS ?

Johan Personnic (1), Luigi Titomanlio (2), Stéphane Auvin (1), Blandine Dozieres-Puyravel (1)

(1) Hôpital Robert Debré, Neurologie pédiatrique, 48 bd Serurier, 75019 Paris; (2) Hôpital Robert Debré, Service d'urgences pédiatriques

Les consultations aux urgences pédiatriques pour motifs neurologiques sont fréquentes et sont à l'origine d'examens complémentaires et d'avis spécialisés, ce qui nous a amené à nous intéresser à ces motifs de consultation et à évaluer l'apport des examens complémentaires dans la prise en charge de ces patients, notamment en cas de crise épileptique.

Nous avons inclus rétrospectivement sur un an 1471 enfants consultant aux urgences d'un Hôpital Universitaire pour motif neurologique défini par l'Infirmière d'accueil et d'orientation.

808 dossiers (55%) avaient un diagnostic final « d'ordre neurologique » dont les principaux étaient : crises épileptiques (86%), « épisodes paroxystiques de nature non établie » (4,5%), « mouvements anormaux paroxystiques non épileptiques » (1,9%) et « anomalies des paires crâniennes » (1,6%). Dans les crises épileptiques, les examens complémentaires modifiaient la prise en charge aux urgences dans respectivement 3,9%, 13%, 14% et 15% des bilans sanguins, imageries cérébrales, EEG et ponctions lombaires demandées.

Les consultations aux urgences pédiatriques pour motifs neurologiques sont fréquentes avec une majorité de consultations pour crises épileptiques associées à la réalisation d'examens complémentaires et d'avis spécialisés. Dans cette large cohorte rétrospective, ces examens complémentaires ont montré un impact limité dans la prise en charge aux urgences des patients consultant pour crise épileptique. La sous-population des enfants avec épilepsie se présentant aux urgences entraîne plus que les autres la demande d'avis spécialisés. La validation d'un algorithme de prise en charge pourrait avoir un intérêt pratique.

## CERLIPONASE ALFA CHANGES THE NATURAL HISTORY OF CHILDREN WITH NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE 2 : THE FIRST FRENCH COHORT

Bastien Estublier (1), Pr Brigitte Chabrol (2), Dr Aline Cano (2), Dr Célia Hoebeke (2), Pr Stéphane Auvin (3), Dr Samia Pichard (3), Pr Isabelle Desguerre (4)

(1) CHU TOULOUSE Hôpital des enfants, Neuropédiatrie, 330 avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse; (2) CHU La Timone Marseille; (3) CHU Hôpital Robert Debré Paris; (4) CHU Hôpital Necker Enfants malades Paris

**Introduction:** Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2 (CLN2) is neurodegenerative lysosomal disease which leads to early death without treatment. The recently available therapy consists of intracerebroventricular enzyme substitution of the lacking enzyme: cerliponase alfa. We want to describe the evolution of the first French children treated with cerliponase alfa.

**Method:** CLN2 Clinical Rating Scale Motor-Language (CLN2 ML score) is a clinical scale assessing the motor and language evolution of patients with CLN 2 disease. We retrospectively studied patients' medical records: clinical symptoms, age at the beginning of epilepsy, MRI conclusions, gene mutation. We also analysed the patient's age and CLN2 ML score at diagnosis, at the beginning of enzyme replacement therapy (ERT) and the most recent CLN2 ML evaluation available. The side effects of infusions were then considered.

**Results:** Seven patients were included in our cohort. Before treatment, they presented with symptoms similar to those of patients in the natural cohort. Average age at diagnosis was 50 months (+/- 10) with CLN 2 ML score equal to 3.6. Average age at the beginning of ERT was 56 months (+/- 13) with CLN 2 ML score equal to 3.1. At the last evaluation available, age was 82 months (+/- 20) with a CLN 2 ML score equal to 2.8. Thus, in 26 months, CLN 2 ML score decreased by 0.3 points. Two groups are easily identified: patients with a CLN ML score greater than three at the beginning of ERT have a better evolution with stabilisation or improvement of clinical signs, whereas patients with a CLN ML score less than three at the beginning of ERT keep deteriorating. Side effects were post-infusion fever and seizures and device-related infections requiring removal and replacement of the reservoir.

**Conclusion:** For patients with early diagnosis and with early setting up of ERT, cerliponase alfa changes the natural history of the disease with either stabilisation or improvement of clinical symptoms.

**DUO TECHNICIEN / SOIGNANT : IAN D'EXPÉRIENCE GRENOBLOISE PRIS EN CHARGE DE L'ENFANT ÉPILEPTIQUE EN VIDEO-EEG**

Marie-Ange Boisson (1), Me Boissonneau Pascale (2)

(1) CHU Nord Michalon, Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux, CHUGA -CS10217, 38043 GRENOBLE Cedex 9, (2) Hôpital de semaine de neuropédiatrie- Service de MPR- Hôpital Couple Enfant-CHU Grenoble

Le service de MPR de l'Hôpital Couple Enfant à Grenoble accueille depuis Janvier 2019 des enfants épileptiques dans 2 chambres équipées de video-EEG. Ce projet a vu le jour grâce à une collaboration étroite entre le service d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux et l'équipe de MPR, sous l'impulsion de l'équipe de neuropédiatrie. Un travail en amont qui a impliqué l'ensemble du personnel paramédical : techniciennes d'EEG, puéricultrices, auxiliaires puéricultrices (situées dans 2 bâtiments hospitaliers distincts), a permis d'enregistrer un 1er patient le 7 janvier 2019. Depuis ce sont en moyenne 5 à 10 enfants/mois qui ont été enregistrés. Des outils ont été développés pour faciliter la prise en charge des enfants et leurs parents, avec l'élaboration d'un livret d'accueil où était indiquées les différentes étapes du soin et de la surveillance avec des petites astuces pour mieux vivre le temps d'hospitalisation. Une fiche de « testing des crises » afin d'informer l'équipe sur place et de partager une conduite à tenir commune devant les différentes formes de crises épileptiques. Enfin une boîte à outils pour tester les crises est en cours de préparation. En pratique quand l'enfant arrive c'est un duo clinico-technique qui le prendra en charge tout au long de l'hospitalisation (entre 2 et 5 jours) avec des interventions réciproques : gestion des crises d'un point de vue médicamenteux vs d'un point de vue d'observation electro-clinique. Le lieu d'hospitalisation dans le service de MPR constitue un véritable lieu de vie et permet à l'enfant et à sa famille d'être au plus proche de son milieu écologique, ce qui a un impact positif dans un cadre réassurant. Cette prise en charge assez novatrice a permis pour certains enfants d'être opérés, pour d'autres d'arrêter leur traitement anti-épileptiques et pour la majorité d'entre eux réajuster leur prise en charge. La présentation sera celle d'une belle coordination entre équipe centrée autour du soin de l'enfant épileptique.

## CPS 02

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DES ENFANTS ET ADOLESCENTS D'AGE SCOLAIRE PRESENTANT UN HANDICAP NEUROLOGIQUE OU INTELLECTUEL, ET DE LEURS PARENTS, POUR AMELIORER LEUR ACCES A L'ENSEIGNEMENT**

Audrey Gargar (1), Aurélie Grimaud (2), Eva Leroux (2), Yvan Mailllochon (43)

(1) Hopital TROUSSEAU APHP-SU, Neuropédiatrie, 26 avenue A.NETTER, 75012 Paris; (2) Hopital TROUSSEAU, service de neuropédiatrie; (3) Hopital TROUSSEAU, service de Neuropédiatrie /Education Nationale

---

La neuropédiatrie, en lien étroit avec le service de génétique de l'hôpital Trousseau APHP-SU prend en charge des enfants et adolescents atteints de handicaps neurologiques ou intellectuels. Nous disposons de ressources médicales pluridisciplinaires spécialisées dans le domaine des maladies rares neurologiques sources de handicap pour le diagnostic et la prise en charge au long cours des patients, de l'âge foetal à l'âge adulte. Dans le cadre de cette prise en charge, la scolarité ou l'enseignement spécialisé sont une priorité.

L'équipe pluridisciplinaire présente sur le site nous permet de proposer une évaluation précise des déficits neurologiques, mais aussi des capacités d'apprentissage de chacun de ces enfants. Cette équipe comprend en dehors des médecins : neuropsychologues, éducatrice spécialisée, psychomotricienne, ergothérapeute, kinésithérapeute, psychologue clinicienne, assistante sociale, mais aussi un enseignant de l'éducation nationale. Cette évaluation est réalisée sur 3 jours.

Au décours de celle-ci, après discussion de l'ensemble des intervenants, il est proposé à l'enfant et à ses parents un projet de scolarité « adaptée » ou d'enseignement spécialisé semblant le plus approprié pour utiliser au mieux ses compétences en terme d'apprentissage mais aussi en favorisant son autonomie et son épanouissement.

Les orientations proposées ne correspondent pas toujours aux souhaits des parents, ainsi nous proposons une information sur les différentes modalités d'enseignement existantes à l'enfant et à ses parents sous la forme d'ateliers ou de vidéoconférences. Des échanges sont également proposés avec les établissements accueillant ces enfants.

Au total, l'objectif est de favoriser une meilleure insertion sociale pendant l'enfance comme à l'âge adulte de ces jeunes atteints d'handicap neurologique en améliorant l'adhésion des parents et des structures les accueillant.

## INFIRMIÈRES RÉFÉRENTES EN DYSTONIE, MAIS ENCORE

Typhaine Féraud (1)

(1) Fondation Ophtalmologique de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25 rue manin, 75019 Paris

---

La Stimulation cérébrale profonde est une technique neurochirurgicale utilisée en particulier pour traiter des mouvements anormaux appelés dystonie. Elle consiste à stimuler électriquement une structure du cerveau appelée globus pallidum interne, qui participe à la régulation du mouvement. Le parcours des enfants dystoniques et des familles est ponctué d'étapes : consultation préopératoire, opération, suivi post-opératoire. Afin de faciliter le suivi et la prise en charge de ces patients spécifiques, nous avons mis en place une équipe de professionnels formée à la dystonie depuis 2015. Dans cette équipe « Dyspa », il y a deux infirmières référentes qui sont les premières interlocutrices des parents. Le rôle de référent permet d'acquérir des compétences spécifiques, d'avoir un rôle de coordination et de formation privilégiés. Par exemple, elles coordonnent les bilans, organisent les hospitalisations, et sont en lien étroit avec le personnel soignant en charge des enfants hospitalisés. Elles participent aux protocoles de suivi et de recherche, ont une action de formation des familles en hospitalisation, interviennent lors des réunions hebdomadaires de l'équipe « Dyspa ». Elles ont un mail dédié qui permet un échange avec les familles et les intervenants médicaux et paramédicaux. Actuellement, elles ont une journée dédiée à la dystonie par semaine dans leur emploi du temps. Avec l'augmentation de la file active et des patients suivis depuis plusieurs années, une activité de consultation infirmière devient nécessaire avec la mise en place d'hôpitaux de jour. Un programme d'éducation thérapeutique est en cours de réflexion et de création.

## CPS 04

**UNE BOÎTE DE PANDORE POUR FACILITER L'AVENIR AVEC MON ÉPILEPSIE**

Annabel Daviaud (1), Michèle Balix (1), Sophie Agussol (1), Anne-Cécile Grangé (1), Marianne Lafitte (1), Marie Husson (1), Frédéric Villéga (1)

(1) CHU de Bordeaux, Neuropédiatrie, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux

---

Les équipes pluridisciplinaires constatent de longue date, la méconnaissance des risques de l'épilepsie, et de la conduite à tenir de la part des familles et grands enfants. La mauvaise observance et l'absence de mesures préventives sont sources de crises itératives et de consultations fréquentes aux urgences.

Pour les patients épileptiques et leur famille, vivre avec ce risque de crises implique une compréhension de la maladie, une connaissance des traitements et des moyens de prévention et une adaptation des activités quotidiennes. La plupart des familles ont de fausses représentations et nombres de gestes d'urgence sont inadaptés. Dans ce contexte, la mise en place d'un programme d'ETP représente le maillon indispensable d'une prise en charge pluridisciplinaire pour répondre aux objectifs d'amélioration de la qualité de vie des patients.

Après des années de travail de vulgarisation auprès des différentes instances de la société (école, milieu professionnel, institutions...), pour mieux comprendre et accepter les épilepsies, la prise en charge interdisciplinaire à travers des outils d'ETP personnalisés permet de repositionner le patient et sa famille dans une situation d'acteur.

Nous avons élaboré une mallette totalement personnalisée, utilisée par les enfants, familles et les groupes de tous âges lors d'ateliers. Cette boîte de Pandore proposée par les professionnels formés permet de dynamiser les ateliers d'ETP avec une interaction singulière qui obtient un grand succès. L'enfant et sa famille peuvent se repositionner dans une situation d'acteur de soin grâce à des outils pédagogiques, ludiques marquant les esprits de toutes les générations. Construite de toute pièce, c'est une boîte à outil de représentations symboliques pour transmettre, enseigner, éduquer à travers des ateliers interactifs.

Elle permet une meilleure compréhension de l'épilepsie et tente de résoudre ce terrible dilemme : Comment « Faciliter L'avenir Avec Mon Epilepsie ?! »

**ACTIVITÉ DE L'INFIRMIÈRE DE COORDINATION AU SEIN DU CENTRE DE RÉFÉRENCE NEUROMUSCULAIRE ENFANTS ET ADULTES**

Marie-Carmen Cruz (1), Claude Cances (1), Anne-Cécile Coville (1)

(1) Hôpital des enfants, Pédiatrie - Neurologie, 330, avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse

Rôle : L'infirmière coordinatrice du centre de référence des maladies neuromusculaires enfants et adultes a pour rôle d'assurer autour du patient, le lien avec les différents intervenants médicaux, paramédicaux intra et extra hospitalier, les associations, les prestataires, au cours d'une hospitalisation, d'une consultation, d'un échange par mails ou téléphonique.

Elle répond aux besoins et attentes de chacun des prescripteurs dans la limites de ses compétences dans son rôle délégué. Elle collabore avec les différentes équipes de soins, les familles, le patient, afin d'optimiser son parcours de soin.

L'infirmière coordinatrice :

- Rencontre le patient et son accompagnateur ou parent, et évalue la situation pour pouvoir élaborer un diagnostic infirmier,
- Aide à la coordination des divers intervenants qui gravitent autour du patient,
- Evalue et actualise les outils de communication du centre (Livret SMA, livret d'information, mise à jour de la fiche téléphonique des différents intervenants du centre,),
- Collabore de façon hebdomadaire avec les associations de patient (AFM),
- Accompagne et informe sur les modalités de transition lors de la consultation relais enfant-adulte,
- Mets à jour de façon régulière la base de données BAMARA à des fins de recherche notamment,
- Partage et diffuse l'information entre les équipes et élabore des comptes rendus infirmier,
- Développe une capacité d'adaptation face à un problématique patient.

Conclusion : Après un an d'activité dans le centre de référence neuromusculaire enfants et adultes, un questionnaire de satisfaction a été créé dans le but d'évaluer le travail de coordination effectué. Ce questionnaire a été distribué à l'équipe médicale et paramédicale du centre. Il sera distribué aux familles dans un second temps.

Les réponses vont permettre d'améliorer les interventions de l'infirmière, et proposer un travail de coordination efficace et adapté aux besoins du centre.

## CPS 06

**PLACE D'UNE INFIRMIÈRE DE COORDINATION EN ÉPILEPSIE**

Elodie Chambefort (1), Caroline Le Camus (1), Claude Cancès (1)

(1) CHU Toulouse, Neurologie pédiatrique, 330 avenue de Grande Bretagne TSA 70034, 31059 Toulouse

---

**Introduction :** Depuis 5 ans, une infirmière de coordination travaille au quotidien auprès des neuropédiatres du service. Nous rapportons cette expérience et ouvrons des perspectives d'évolution.

**Matériel et méthode :** Recueil et évaluation de l'ensemble des missions menées depuis 5 ans ; mise en évidence de l'évolution de la pratique.

**Résultats :** Les missions de l'infirmière de coordination s'articulent autour de 5 axes : accompagner, informer, transmettre, collaborer et former. Elle est le lien privilégié entre parents/patients et neuropédiatres, ainsi qu'avec les structures extérieures. Elle développe l'éducation thérapeutique. Elle participe à la mise en place des protocoles de recherche et à la formation des équipes.

**Conclusion :** L'infirmière de coordination est devenue un maillon essentiel de la prise en charge des enfants épileptiques et l'évolution vers un rôle d'infirmière en pratiques avancées permettra de conforter ce rôle.

## COMMENT PRENDRE EN CHARGE L'HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE IDIOPATHIQUE EN PÉDIATRIE EN 2020 ? LE POINT DE VUE DU NEUROPÉDIATRE. A PROPOS DE 7 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Julie Bonheur (1), Sarah Ferrand Sorbet (1)

(1) Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25 rue Manin, 75019 Paris

**Introduction :** L'hypertension intracrânienne idiopathique (HII) est une élévation de la pression intracrânienne de cause encore inconnue, chez l'adulte obèse mais plus rarement chez l'enfant. La prise en charge est pluridisciplinaire, entre ophtalmologue, neurologue, neurochirurgien et neuroradiologue interventionnel, chez l'adulte, ce qui n'est pas le cas en pédiatrie.

**Cas cliniques :** Nous présentons 7 cas de patients adressés au neuropédiatre pour HII probable : 2 garçons et 5 filles présentant un œdème papillaire. 4 ont été découverts fortuitement, 3 sur signes oculaires. 5/7 présentaient des céphalées, 6/7 une obésité. La ponction lombaire a été réalisée chez tous les patients, mais 5/7 avec mesure de la pression d'ouverture. L'hypertension intracrânienne était secondaire à une maladie inflammatoire systémique chez une patiente. Une patiente avait finalement un pseudo-œdème papillaire. L'IRM cérébrale montrait des signes indirects d'HII chez 2/7. 7/8 ont été traité par acetazolamide.

**Discussion :** Malgré des critères diagnostiques établis, le diagnostic positif est difficile en pédiatrie, car la prise en charge n'est pas systématisée. Le bilan ophtalmologique devrait comprendre systématiquement le fond d'œil, un OCT et un champs visuel ; la ponction lombaire : une mesure de pression, en position allongée, et l'IRM cérébrale des séquences veineuses. Ces examens plus standardisés permettraient un diagnostic plus précis, un traitement plus adapté avec un meilleur suivi de l'efficacité, ainsi qu'un recours aux techniques invasives plus rapides.

A partir de 7 observations cliniques et d'une revue de la littérature, ce travail propose une conduite à tenir devant les patients adressés pour œdème papillaire en neuropédiatrie afin d'harmoniser leur parcours de soins.

## ETUDE DES TROUBLES DE LA COORDINATION MOTRICE ET DE L'APPRENTISSAGE MOTEUR IMPLICITE DANS UNE POPULATION D'ENFANTS AVEC EPILEPSIE FOCALE GÉNÉTIQUE

Elodie Juvené (1), Malak Touil (2), Dorine Van Dyck (3), Simon Baijot (1), Sophie Galler (1), Florence Génicot (2), Nicolas Deconinck (1), Charline Urbain (3), Alec Aeby (1)

(1) HUDERF, Neuropédiatrie, Avenue JJ Crocq 15, 1020 Bruxelles; (2) Université Libre de Bruxelles (ULB), Bruxelles; (3) Laboratoire de Cartographie Fonctionnelle Cérébrale (LCFC), ULB, Bruxelles

---

### Introduction

Les épilepsies focales génétiques (EFG), dont l'épilepsie centro-temporale est la plus connue, sont les formes les plus fréquentes d'épilepsie de l'enfant. De pronostic favorable, elles sont néanmoins grevées d'un risque accru de troubles cognitifs et des apprentissages par rapport à la population générale. De nombreuses études ont exploré les troubles cognitifs chez ces patients mais peu ont étudié les troubles de la coordination motrice et aucune si ceux-ci étaient secondaires à un déficit d'apprentissage moteur procédural dans l'EFG. Ce projet a donc pour but d'évaluer la coordination motrice et l'apprentissage moteur procédural dans une population de patients avec EFG.

### Matériel et Méthodes

Parmi une population d'enfants avec EFG et une population d'enfants typiques (DT), appariés pour l'âge et le sexe, nous avons réalisé une évaluation cognitive et langagière complète. La coordination motrice a été évaluée via la « Movement Assessment Battery for Children » (MABC2) et l'apprentissage moteur procédural via une tâche d'apprentissage des séquences motrices (« Serial Reaction Time Task » - Meulemans et al, 1998).

### Résultats

La comparaison des compétences des sujets via le Student's t-test pour échantillons indépendants met en évidence une différence statistiquement significative entre la MABC2 des 14 patients avec EFG (Moyenne 7,000 +/- 3,234 SD) et celle des 17 patients DT (Moyenne 10,059 +/- 2,193 SD) :  $t(29)=3,128$  ( $p<0,05$ ). Par contre, l'apprentissage implicite des séquences motrices n'était pas statistiquement différent entre le groupe EFG et le groupe DT, ni en terme de nombre de réponses correctes (Mann-Whitney:  $U=125,5 - p=0,308$ ), ni en terme de temps de réaction (ANOVA:  $F(1, 27)=0,153 - p=0,698 - \eta^2=0,006$ ).

### Conclusion

Cette étude suggère que la population d'enfants EFG est plus à risque d'avoir des troubles de la coordination motrice. Ces troubles ne peuvent pas s'expliquer par un problème d'apprentissage implicite des séquences motrices

## APPORT DE L'EEG DANS LA PRISE EN CHARGE DES RETARD PSYCHOMOTEURS CHEZ LES ENFANTS DE 0 À 15 ANS DANS LE SERVICE DE PÉDIATRIE DU CHU G TOURE ET À LA CLINIQUE KAÏDARA À PROPOS DE 100 CAS

A. Touré 1, AK. Doumbia 1, Y. Maiga 2, L. Sidibe 1, AM. Koné 1, A. Guindo 1, M. Diamoutene 1, R. Togola 1, M. Maiga 1, B. Maiga 1, H. Diall 1, K. Sacko 1, A. Minta 1, A. Dembele 1, P. Togo 1, AA. Diakite 1, D. Konate 1, ME. Cisse 1, H. Konare 1, FL. Diakite 1, F. Traore 1, FT. Dicko 1, M. Sylla 1, B. Togo 1

(1) Département de Pédiatrie, CHU-Gabriel Toure, Bamako; (2) Département de Neurologie, CHU- Gabriel Toure, Bamako

**INTRODUCTION :** le retard psychomoteur est un motif de consultation relativement fréquent en pratique pédiatrique et singulièrement en neurologie pédiatrique. Il constitue souvent une source réelle d'inquiétude pour les parents et pour le praticien à bien des égards quant à sa répercussion sur le devenir de l'enfant qui en souffre. Il nécessite la plupart du temps la mise en œuvre d'examen complémentaires souvent complexes dont l'électroencéphalogramme.

**OBJECTIF :** Étudier l'apport de l'électroencéphalogramme dans la prise en charge des retards psychomoteurs dans le service de CHU Gabriel Touré et à la clinique Kaïdara chez les enfants de 0 à 15 ans.

**PATIENTS ET METHODES :** Il s'agit d'une étude prospective sur 12 mois et a concerné les patients de 0 à 15 ans vus en consultation dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré et à la clinique Kaïdara pour retard psychomoteur et ayant réalisé un EEG.

**RESULTATS :** Durant notre période d'étude 1287 patients ont été vus en consultation parmi lesquels 100 cas de retard psychomoteur de l'enfant ont été diagnostiqués, soit une fréquence de 7,7%. Les enfants d'âge inférieur à 1 an étaient les plus représentés soit 61% des cas. Les garçons représentaient 56% et 12% de nos patients étaient nés avant terme. L'accouchement s'est déroulé par voie basse dans 91% des cas et 35 % de ces accouchements étaient dystociques. L'anoxie + infection néonatale étaient les antécédents néonataux les plus fréquents avec 28%. Tous nos patients ont réalisé la tomodensitométrie cérébrale. Elle était anormale chez 53% et normale chez 47%. Tous nos patients ont bénéficié d'un électroencéphalogramme. Le retard psychomoteur était dans 84% des cas l'indication de l'électroencéphalogramme. Tous nos tracés ont été réalisés en phase inter critique et 67% de ces tracés étaient de sommeil spontané et 33% de veille. L'EEG était normal dans 49% des cas et anormal dans 51% des cas. Les anomalies retrouvées étaient généralisées dans 13% des cas et focales dans 38% dont la moitié était centrale ou Centro-temporale. 39,1% de nos patients avec des anomalies à l'électroencéphalogramme avaient une épilepsie.

**CONCLUSION :** L'électroencéphalogramme est un examen utile dans le suivi des retards psychomoteurs et permet comme dans notre étude d'établir une corrélation entre les anomalies retrouvées et une pathologie sous-jacente (telle une épilepsie) qui va à son tour en aggraver le pronostic.

**IMAGERIE DES ÉPILEPSIES CHEZ L'ENFANT : À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 30 CAS**

Souad Maher (1), El Haddad Siham (2), Allali Nazik (2), Chat Latifa (2)

(1) Hôpital d'Enfants - Centre Hospitalier Universitaire IBN SINA-RABAT - MAROC, Service De Radio pédiatrie, Hay Nahda 2 Extension Complémentaire n°15 -Rabat-MAROC, 10210 RABAT; (2) Hôpital d'Enfants- CHU IBN SINA- Rabat

**Introduction :** L'épilepsie est une affection chronique qui débute souvent pendant l'enfance et se caractérise par la manifestation de crises épileptiques spontanées et récurrentes.

L'imagerie contribue ainsi à établir la nature de la lésion épileptogène, précise son extension et oriente sa prise en charge thérapeutique.

**Matériels et méthodes :** Etude rétrospective, basée sur une série de 30 cas admis pour épilepsie, colligés sur une période de 5 ans allant de janvier 2014 au février 2019.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 7 ans. Les crises convulsives généralisées sont représentées chez 60% des cas, suivie de perte de connaissance chez 38% des cas et de trouble de conscience 12% des cas. Dans notre série, la TDM cérébrale a été faite chez 18 cas ; elle s'est révélée normale chez 08 cas et a montré une hydrocéphalie biventriculaire chez 5cas, un AVCI carotidien droit chez 4 cas et un astrocytome à cellules géantes chez un cas. Une IRM cérébrale a été faite chez 8 cas, a objectivé une anomalie de signal localisé en lobe temporale chez 03 cas et la sclérose tubéreuse de bourneville chez un cas et un syndrome malformatif chez un cas. L'évolution a été favorable chez tous les cas après traitement symptomatique et étiologique.

**Discussion :** L'épilepsie chez l'enfant est une affection neurologique chronique, caractérisée par des crises comitiales récurrentes et imprévisibles. Les pathologies épileptogènes comprennent par ordre de fréquence décroissante les malformations, les lésions d'hypoxo-ischémie, les traumatismes d'origine non accidentelle, les infections, les pathologies métaboliques et enfin, les tumeurs. L'imagerie par résonance magnétique reste l'examen clé pour déceler la lésion en cause, en raison de sa sensibilité nettement supérieure à celle de la tomodensitométrie.

**Conclusion :** L'imagerie permet de suivre les répercussions de crises d'épilepsie prolongées sur le parenchyme cérébral et participe au diagnostic étiologique.

## SYNDROME DE DÉCONNEXION CALLEUSE TRANSITOIRE APRÈS CALLOSOTOMIE TOTALE À L'ÂGE DE 11 ANS

Sarah Ferrand-Sorbets (1), Emmanuel Raffo (1,2), Delphine Taussig (1,3), Elise E. Yazbeck (3), Clémence Castaignede (1,3), Christine Bulteau (1,4)

(1) Fondation A. de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25-29 rue Manin, 75019 Paris; (2) Université de Lorraine - Faculté de Médecine - Nancy INSERM EA - DevAH; (3) Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Neurologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre, France; (4) Université de Paris, MC2Lab, F-92100 Boulogne Billancourt, France

La maturation tardive du corps calleux (CC) permet de proposer une callosotomie totale dans l'enfance sans provoquer un syndrome de déconnexion calleuse (SDC) secondaire à l'altération de cette voie prédominante de transmission interhémisphérique (Lassonde et al. 1991, 1995). Cependant la période critique du CC n'est pas réellement déterminée. Nous présentons l'observation d'un patient CR opéré à l'âge de 11 ans 3 mois d'une callosotomie totale qui a présenté un SDC transitoire en post-opératoire immédiat rapidement régressif en 1 mois.

CR a présenté à J8 des convulsions symptomatiques d'un AVC hémorragique néonatal. A l'âge de 4 ans débute une épilepsie focale lésionnelle se compliquant à 6 ans d'un syndrome de POCS pharmacorésistant. La régression cognitive est documentée entre 8 ans 6 mois et 10 ans (respectivement : ICV 90/50, IRP 61/45, IMT 67/45, IVT 78/45) associés à des troubles invalidants majeurs du comportement.

A l'âge de 11 ans, CR est inclus dans notre programme chirurgical. EEG vidéo de surface : nombreuses bouffées de pointes-ondes (PO) bifrontales isolées, en bouffées de courte durée, PO généralisées à 3 Hz avec absences cliniques ou continues durant plusieurs heures avec ralentissement cognitif ; persistance de POCS. IRM cérébrale: séquelles de l'AVC néonatal, lésions bithalamiques, hypersignaux flair de la substance blanche péri-ventriculaire frontale, élargissement passif des ventricules latéraux. Evaluation neuropsychologique: déficience intellectuelle moyenne, comportement frontal (persévérations, labilité de l'humeur, oubli à mesure, agitation, mise en danger inconsciente, imprévisibilité), expression spontanée fluide, structurée sans trouble arthrique ni syntaxique, appauvrissement du langage en situation dirigée (score verbal entre 2 et 5 ans).

Une callosotomie totale est réalisée à 11 ans 3 mois. En post-opératoire immédiat, CR présente un SDC : réduction du langage spontané dans les activités quotidiennes qui requièrent l'intégration des informations visuo-perceptives, motrices, tactiles situées de chaque côté de la ligne médiane de son corps. Un mois plus tard, les signes ont quasiment disparu. (Cf vidéo 1 minute de présentation).

## LA SOUS-UNITÉ GLUN2C DU RÉCEPTEUR NMDA EST UNE CIBLE POUR DÉVELOPPER UN NOUVEAU MÉDICAMENT DESTINÉ À L'ÉPILEPSIE INFANTILE DE LA MALADIE DE BOURNEVILLE

Svetlana Gataullina (1), Gilles Galvani (2), Eric Lemaire (2), Caroline Nous (2), Sabrina Touchet (3), Mouad Alami (4), Gilles Huberfeld (5), Catherine Chiron (6), Olivier Dulac (2)

(1) Hôpital Antoine Bécclère, APHP, Service d'explorations fonctionnelles, centre de médecine du sommeil, 157 Rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart; (2) AdPueriVitam, Antony, France; (3) Université de Lorraine, CNRS UMR 7053, L2CM, Nancy, France; (4) Université Paris-Saclay, BioCIS, CNRS UMR 8076, Châtenay-Malabry, France; (5) Département de Neurophysiologie Clinique, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; (6) Inserm U1141, Hôpital Necker, APHP, Paris, France

**Introduction :** Une surexpression mTOR dépendante de la sous-unité GluN2C du récepteur NMDA avec cinétique lente de désactivation, caractérise la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB). Les antagonistes de GluN2C normalisent les courants NMDA lents *in vitro* et réduisent l'activité épileptique *in vivo* de la souris Tsc1+/- . Nous avons donc développé une nouvelle molécule antiépileptique inhibant sélectivement GluN2C.

**Méthodes :** 120 nouvelles molécules modulant le récepteur NMDA ont été synthétisées et étudiées en patch-clamp. 4 composés exerçant un antagonisme sélectif GluN2C sans effet sur GluN2A ont été identifiés. L'étude *in vitro* par multi-électrode array de leur effet antiépileptique, leur stabilité plasmatique et métabolique, le passage de la barrière hémato-encéphalique [BHE], et leur toxicité cellulaire a permis de sélectionner le composé le plus prometteur, notre meilleure molécule. A l'aide d'un EEG intracrânien de souris Tsc1+/- et WT âgés de P13 à P17, l'âge du nourrisson humain, nous avons étudié son effet sur les crises (1) spontanées, (2) induites par l'acide kainique ou la 4-AP, (3) l'activité intercritique par mesure de l'auto-corrélation.

**Résultats :** notre meilleure molécule réduit *in vivo* l'activité épileptique induite par 0 Mg+ du cortex de sourceau Tsc1+/- et du cortex humain post-opératoire provenant d'un patient atteint de STB. Son ratio LCR/sang est supérieur à 10%, sa toxicité cellulaire modérée, sa demi-vie d'environ 0.65 heure. Par voie IP, il arrête ou réduit (>75%) les crises récurrentes spontanées chez 4 souris sur 7, mais n'affecte pas les crises induites par l'acide kainique ou la 4-AP. En outre, il améliore la régularité du tracé EEG des sourceaux Tsc1+/- sans modifier l'activité cérébrale des WT.

**Conclusion :** notre meilleure molécule est un candidat médicament pour l'épilepsie infantile de la STB. Sélectif anti-GluN2C et non anti-GluN2A, il passe la BHE, agit pendant plus d'une heure, et réduit les crises spontanées et la désorganisation de l'activité intercritique.

## A PROPOS D'UNE FAMILLE GEFS+

Caroline Perriard (1), Marie-Thérèse Abi Warde (1), Denys Chaigne (1)  
(1) CHU Hautepierre, CRéER, Pédiatrie 1, Avenue Molière, 67200 STRASBOURG

### Introduction

GEFS+ (Generalized epilepsy with febrile seizures plus) est un syndrome épileptique familial caractérisé par l'association de crises fébriles ou crises fébriles plus, à d'autres types de crises généralisées (absences, crises myocloniques ou atoniques) et/ou à des crises focales. Dans la majorité des cas le développement est normal. L'étiologie est le plus souvent monogénique, de transmission autosomique dominante.

### Objectif

Décrire le phénotype épileptique électro-clinique d'une famille GEFS+ et le corréler au diagnostic monogénique réalisé. Mettre en évidence d'éventuelles drogues aggravantes.

### Résultats

La famille décrite comprend 8 individus présentant une épilepsie. Nous retrouvons les phénotypes compatibles avec le syndrome GEFS+, à savoir les crises non fébriles (N=4), les crises fébriles (N=3), les absences (N=2) et les crises myoclonono-atoniques (N=2). Un des individus présente une déficience légère, et un autre est en désinsertion socio-professionnelle. Un des individus a bénéficié au cours de son évolution d'un traitement par Carbamazépine puis par Phénytoïne, qui ont tous deux été aggravants.

Dans cette famille a été mise en évidence une variation hétérozygote dans le gène GABRG2.

### Discussion/Conclusion

GABRG2 code pour la sous-unité Gamma-2 du récepteur GABAA. Sa première description dans une famille remonte à 2001. Les descriptions des familles GABRG2 correspondent au phénotype GEFS+, tout comme dans notre famille. Par ailleurs la connaissance des médicaments potentiellement aggravants permet une meilleure prise en charge des patients. Parmi les descriptions classiques des autres gènes impliqués dans les phénotypes GEFS+ (SCN1A, SCN1B, SCN9A...), les crises généralisées de type absence sont rares contrairement à GABRG2, ce qui pourrait suggérer un rôle du GABA dans l'épileptogénèse des absences.

**PLACE DES MALADIES MITOCHONDRIALES DANS UNE COHORTE DE PATIENTS PORTEURS D'ÉPILEPSIE PRÉCOCE ÉVALUÉS DANS UN CENTRE DE RÉFÉRENCE ENTRE 2007 ET 2017**

Julien Neveu (1), Antoine Tran (2), Annabelle Chaussenot (3), Cecile Rouzier (3), Christian Richelme (1), Konstantina Fragaki (3), Samira Ait-El-Mkadem (3), Veronique Paquis-Flucklinger (3), Mathieu Milh (4)

(1) Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU - Lenval, Neuropédiatrie, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice; (2) Urgences Pédiatriques, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU - Lenval, Nice; (3) Service de Génétique Médicale, CHU de Nice, Nice; (4) Service de Neuropédiatrie, AP-HM, Marseille

---

**Introduction** - L'atteinte neurologique est la plus fréquente chez les patients pédiatriques atteints de maladie mitochondriale (MM), avec une épilepsie souvent pharmacorésistante. Un déficit biochimique de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) est un argument important pour une dysfonction mitochondriale, mais ne permet pas formellement de différencier maladies mitochondriales et déficits secondaires de la CRM. L'objectif principal était de définir la place des MM parmi les causes d'épilepsie précoce dans une cohorte de patients évalués dans un centre de référence. L'objectif secondaire était de rechercher une différence de présentation clinique et paraclinique entre les patients porteurs de MM et de déficit secondaire (DS) de la CRM d'une part, et selon la probabilité de MM d'autre part.

**Résultats** - Sur 62 patients présentant une épilepsie avant 2 ans, 20 patients avaient un diagnostic de certitude (6 MM, 8 DS, 6 autres diagnostics), retrouvé par séquençage d'exome dans la moitié des cas. Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative de présentation clinique ou paraclinique entre les groupes MM et DS. Il existait une tendance à un taux de décès plus élevé, un âge au décès plus précoce, une fréquence plus élevée de signes biologiques classiques (hyperlactatémie...) et d'imagerie (pic de lactates en spectro-IRM...) dans le groupe MM. Le taux de décès était significativement différent entre les groupes de probabilité de MM.

**Conclusion** - Les signes biochimiques classiques sont possiblement plus fréquents dans le groupe MM que dans le groupe DS chez les patients porteurs d'épilepsie débutant avant 2 ans, et pourraient orienter les explorations génétiques vers les gènes responsables de MM plutôt que les gènes d'épilepsie monogénique. Le séquençage d'exome prend une grande place dans la prise en charge diagnostique. L'adressage des patients et le travail des centres de référence en collaboration sont indispensables.

**SYNDROME DE WEST : UNE COHORTE SÉNÉGALAISE**

Moustapha Ndiaye (1), Marie Emilie Ndong (1), Adjaratou Djéynabou Sow (1), Anna Modji Basse (1), Lala Bouna Seck (1), Amadou Gallo Diop (1)

(1) CHNU Fann, Service Neurosciences, Avenue Cheikh Anta Diop, 5035 Dakar

West Syndrome (WS) is a severe age-related epileptic encephalopathy, frequent in infant. A retrospective and descriptive study was conducted at the Neurology Department of the Fann National Teaching Hospital of Dakar. The medical records of all children who fit the diagnosis of West Syndrome between April 2004 and March 2019 were reviewed. They were 128 children enrolled, 83 boys and 45 girls. The mean age at onset of spasms was 3.409 months. Associated seizures were found in 42 children (32.81%), mainly focal motor seizures, myoclonus and generalized tonic-clonic seizures. One hundred ten children (85.93%) had psychomotor delay prior to the onset of spasms. One hundred twenty-two patients (94.53%) had neurological abnormalities. Interictal electroencephalogram showed typical hypsarrhythmia in 37 children and modified hypsarrhythmia in 109 children. All the cases of West syndrome were symptomatic (69.53%) or cryptogenic (30.46%). In symptomatic cases, the predominant etiologies were hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral malformations and cerebral infections. After diagnosis, 3 different therapeutic options were used to manage the patients : association Sodium Valproate and Benzodiazepine or Sodium Valproate and Corticosteroids or Vigabatrin. The mean duration of follow-up was 13.4 months. The results were variable depending of the treatment onset, the used drug and cerebral lesions.

# P10

## J'AI ENVIE DE VOMIR

Joseph Toulouse (1), Eleni Panagiotakaki (1), Pasacl Keo-Kosal (1), Julitta de Bellescize (1), Zeynep Gokce-Samar (1), Alexis Arzimanoglou (1), Karine Ostrowsky-Coste (1), Alexandra Montavont (2)

(1) *Hopital Femme Mère Enfant, Epilepsie Clinique, Troubles du Sommeil et Explorations Fonctionnelles Neuropédiatriques, 59 bvd Pinel, 69677 BRON;* (2) *Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie Hospices Civils de Lyon*

---

**Introduction :** L'insula est une région cérébrale caractérisée par une riche arborisation de connexions réciproques comprenant notamment le système limbique, les lobes temporal, pariétal et frontal. La séméiologie clinique des crises insulo-operculaires comprend deux grandes catégories de modalités sensorielles en fonction des parties de l'insula impliquées. Les crises insulo-operculaires antérieures sont caractérisées par une symptomatologie viscéro-sensitive et viscéro-motrice (striction laryngée, vomissements (ictus emeticus)), tandis que les crises insulaires moyennes et postérieures par une symptomatologie somato-sensorielle.

**Observations :** Nous présentons l'histoire et les caractéristiques électro-cliniques de 4 patients suivis après une errance médicale. L'ensemble des crises enregistrées commençait par une impression de suffocation (n=3) associée à des efforts de vomissements (n=2), sans rupture de contact et une agitation réactionnelle. Dans le 4ème cas, la séméiologie pouvait se prolonger, s'accompagner d'une rupture de contact plus ou moins marquée, d'une pâleur cutanée et de douleurs abdominales. Ces 4 patients ont bénéficié d'une exploration digestive et pour 2 d'entre eux, une origine psychogène a été évoquée. L'enregistrement des crises a permis de rétablir le diagnostic de crise épileptique à point de départ supposé insulo-operculaire, focale non idiopathique pour 3 patients et d'évoquer un syndrome de Panayiotopoulos pour le dernier patient.

**Discussion :** Les crises viscéro-sensitives/viscéro-motrices sont rares et peuvent être difficiles à diagnostiquer. Une pathologie digestive est souvent évoquée en premier lieu, en particulier chez les enfants, impliquant un bilan digestif pouvant aller jusqu'à l'exploration par endoscopie ou encore laparoscopie. L'enregistrement vidéoEEG permet de rétablir le diagnostic et d'introduire un traitement adapté médicamenteux voire chirurgical si l'épilepsie devient réfractaire.

## TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE MYOCLONO ASTATIQUE PAR HYDROCORTISONE : À PROPOS DE 6 CAS

Nicole Chemaly (1), Anna Kaminska (2), Rima Nabbout (1)

(1) Hôpital Necker enfants malades - APHP - PARIS, Centre de référence des épilepsies rares - Service de neuropédiatrie, 149 Rue de Sèvres, 75015 PARIS; (2) Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Necker enfants malades, PARIS

---

L'encéphalopathie avec crise myoclonos astatique est caractérisée par l'association de plusieurs types de crises et d'un EEG altéré avec une activité de fond ralentie et anomalies diffuses. Une atteinte des fonctions cognitives et des troubles du comportement sont fréquents dans les formes pharmacorésistantes. L'introduction précoce du régime cétogène en plus d'une polythérapie anti épileptique permet souvent un contrôle efficace des crises. Cependant certains patients gardent une épilepsie active malgré la mise en place rapide de cette association thérapeutique. Il y a eu peu d'étude et de données concernant les effets des corticoïdes qui ne sont pas retenus comme une des thérapies de ce syndrome dans un récent travail de recommandation.

Nous avons mené une étude prospective mono centrique à partir de 2010. Les patients présentant une épilepsie myoclonos astatique n'ayant pas répondu à une association anti épileptiques et régime cétogène, ont reçu une cure d'hydrocortisone selon un protocole unique. Les résultats sont donnés pour les patients à plus d'un an d'évolution après la mise en place des corticoïdes.

6 patients ont été inclus dans cette étude. A ce jour, 5 patients sont libres de crises avec normalisation de l'EEG. Le régime cétogène et les traitements anti épileptiques ont pu être arrêtés chez 3 patients; l'arrêt est en cours chez 2 patients. Une amélioration des performances cognitives et du comportement sont retrouvées. Chez un patient avec le traitement encore en cours, on note une nette diminution de la fréquence des crises.

Un traitement par cure d'hydrocortisone peut permettre d'apporter une amélioration voire une guérison dans certaines formes sévères d'épilepsie myoclonos astatique, et peut être considéré parmi les options thérapeutiques. Des études sur un plus grand nombre de patients permettraient de confirmer cette indication.

## IMPACT DES ANOMALIES PÉRINATALES DANS LA SURVENUE DE L'ÉPILEPSIE CHEZ LE NOURRISSON

Kegnide Christelle Cadnelle Affognon (1,2), Bugeme Baguma Marcellin (1,2), Gams Massi Daniel (1,2), Ndiaye Moustapha (1,2), A.G. Diop (1,2)

(1) Clinique de Neurosciences IBRAHIMA PIERRE NDIAYE, CHNU de Fann, Dakar, Sénégal, BP : 5035; (2) Université Cheikh Anta DIOP

---

### INTRODUCTION

L'épilepsie est une pathologie chronique, pouvant relever de plusieurs facteurs étiologiques périnataux.

### OBJECTIF

Évaluer l'impact des anomalies périnatales sur la survenue d'épilepsie du nourrisson.

### MÉTHODOLOGIE

Étude rétrospective descriptive et analytique, de février 2003 à août 2013, portant sur 283 nourrissons épileptiques âgés de 1 à 30 mois suivis depuis au moins 1 an en consultation neuropédiatrique à Dakar.

### RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 17 mois. 188 patients (66%) étaient de sexe masculin. L'âge moyen de début des crises était de 8 mois. Des anomalies périnatales étaient retrouvées chez 150 (53%) nourrissons : 37% des anomalies de la grossesse et de l'accouchement, 3% des maladies maternelles et 13% des maladies infantiles. Les anomalies maternelles étaient dominées par l'HTA (1%) et le diabète (1%). Pour les anomalies de la grossesse on retrouvait : toxoplasmose et rubéole (1%), gémellarité (2,69%) et pour celles de l'accouchement : asphyxies néonatales (20,26%), prématurité (2,13%) et convulsions néonatales (5,33%). Les anomalies infantiles étaient dominées par les maladies infectieuses (méningite, paludisme forme neurologique) dans 5,57%.

### CONCLUSION

L'épilepsie reste fréquente chez les nourrissons dans nos contextes. Les principaux facteurs périnataux retrouvés relèvent des anomalies de la grossesse et de l'accouchement. Une amélioration des conditions gyneco-obstétricales, contribuerait à réduire la fréquence de ces affections.

## ELARGIR LE SPECTRE D'EFFICACITÉ DU VNS DANS DES ÉTIOLOGIES RARES : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE PÉDIATRIQUE

Emma Losito (1), Thomas Blauwblomme (2), Nicole Chemaly (1), Marie Bourgeois (2), Nadia Bahi-Buisson (3), Anna Kaminska (4), Rima Nabbout (1)

(1) Hôpital Necker, Université de Paris, Imagine U1163, Centre de référence épilepsies rares, Neurologie pédiatrique, 149, Rue de Sévres, 75015 Paris; (2) Hôpital Necker, Service de Neurochirurgie pédiatrique; (3) Hôpital Necker, Service de Neuropédiatrie; (4) Hôpital Necker, Service de explorations fonctionnelles

La stimulation du nerf vague (VNS) est approuvée pour le traitement des épilepsies réfractaires chez l'adulte et l'enfant.

**Objectifs :** Nous avons étudié une cohorte de patients, suivis dans notre centre, traités par VNS, dans les dernières 6 années. L'objectif primaire était de décrire l'efficacité et la tolérance du VNS ; l'objectif secondaire de rapporter la réponse dans de nouvelles indications.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une population d'enfants, avec épilepsie pharmaco-résistante, traités par VNS. Les données suivantes ont été évaluées: sexe, âge au début des crises, étiologie, type de crise, syndrome épileptique, âge à l'implantation du VNS, durée de l'épilepsie et nombre d'antiépileptiques (AED) avant et au moment de l'implantation, changement d'AED et recours au régime cétogène après le VNS.

La réponse a été définie comme une réduction de la fréquence des crises > 50% ("répondeurs" / "non répondeurs").

**Résultats :** 73 patients ont été inclus: 32 filles et 41 garçons. 31 patients avaient une étiologie structurelle, 35 génétiques, 3 métaboliques et 4 infectieuses. L'âge moyen au début des crises était 2 ans; l'âge moyen à l'implantation du VNS 11 ans et 8 mois et la durée moyenne du suivi 2 ans et 7 mois. A la dernière visite, 41 patients étaient "répondeurs"; 32 "non-répondeurs". Aucune des variables cliniques étudiées, n'a présenté une corrélation significative avec la réponse au VNS. On a observé des réponses très positives dans des étiologies génétiques très rares, (IQSEC2, trisomie partielle du chromosome 13, chromosome 20 en anneau, syndrome de Potocki-Shaffer, Inv-dup du ch15, épilepsie réflexe) et dans une forme structurelle post-infectieuse (post-herpétique), avec des réponses jusqu'à > 80%.

**Conclusions:** Nos résultats confirment l'efficacité du VNS chez les enfants atteints d'épilepsies pharmaco-résistantes. La réponse des patients avec étiologies rares et très rares encourage à élargir son indication.

**ETAT DE MAL ÉPILEPTIQUE CHEZ L'ENFANT**

Mohamed Amine Mnari (1), Lamblin Marie Dominique (2), Adnene Mlika (1), Sadik Ahmed (3), Guyot Camille (3), Dubos François (4), Leteurtre Stephane (3), Derambure Philippe (2), Nguyen Sylvie (1)

(1) Hôpital Roger Salengro, Neuropédiatrie, Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille; (2) Service de neurophysiologie; (3) Service de réanimation pédiatrique; (4) Service des urgences pédiatriques

**Introduction :** L'état de mal épileptique (EME) est une urgence neurologique fréquente. Il était classiquement défini comme une crise épileptique se prolongeant au-delà de 30 minutes ou se répétant sur 30 minutes à des intervalles brefs sans reprise de conscience entre les crises avant la définition opérationnelle, fixant la limite d'intervention à 5 minutes de crise. L'objectif de notre travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques, électrographiques et thérapeutiques de l'EME établi (>30 min) chez l'enfant.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 5 ans (janvier 2014 - décembre 2018). Ont été inclus tous les enfants, âgés de 1 mois à 18 ans, ayant été hospitalisés en neuropédiatrie et/ou en réanimation pédiatrique pour un EME. Les nouveau-nés ont été exclus de l'étude. Les données ont été recueillies des dossiers médicaux des enfants.

**Résultats :** Nous avons identifié 49 enfants et 75 EME. L'âge moyen était de 3 ans et 5 mois [1 mois, 16 ans]. Le sex-ratio était de 0,75. L'EME était inaugural dans 38 cas (50,7%) et récurrent dans 37 cas (49,3%). Il était réfractaire dans 15 cas (20%) et super-réfractaire dans 16 cas (21,3%). La cause la plus fréquente de l'EME était une épilepsie. Le médicament anti-épileptique le plus utilisé, en première intention, était le diazépam avec 42 utilisations (56%). La benzodiazépine la plus efficace était le Midazolam administré en intra-veineux, utilisée dans 32 cas (42,7%). Un EEG continu a été réalisé dans 32 cas (42,7%). Les données EEG seront détaillées.

**Conclusion :** L'EME est fréquent chez le nourrisson et est inaugural dans la moitié des cas. Les formes réfractaires sont fréquentes dans notre population recrutée en grande partie en réanimation. En accord avec les recommandations de bonne pratique, la pratique de l'EEG continue est notable mais non systématique. Les protocoles de prise en charge médicamenteux et EEG doivent être standardisés.

**PRISE EN SOINS DU PATIENT INCLUS DANS UN PROTOCOLE DE SUIVI DU CANNABIDIOL :  
PLACE DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE**

Théo Teng (1), Dr Nicole Chemaly (1), Pr Rima Nabbout (1)

(1) AP-HP, Hôpital Necker - Enfants malades, UTET Unité Transversale d'Éducation Thérapeutique - CRéER Centre de Référence des Epilepsies Rares, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15; (2) CRéER Centre de Référence des Epilepsies Rares, AP-HP, Hôpital Necker - Enfants malades, Paris

Les enfants atteints d'épilepsies rares présentent souvent des crises pharmaco-résistantes. Cette caractéristique est définie par l'échec de 2 traitements antiépileptiques adaptés nécessitant parfois la tentative ou l'association d'autres traitements pharmacologiques ou non tels que le régime cétoène ou le stimulateur du nerf vague. Néanmoins, ces solutions ne conviennent pas à tous les patients, et le recours à des traitements dans le cadre d'essais thérapeutiques ou d'Autorisation Temporaire d'Utilisation ATU peut être une chance supplémentaire pour traiter les crises.

Cette opportunité s'est présentée lors de la dispensation du Cannabidiol CBD en ATU individuelle chez les patients ayant un syndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut en association avec d'autres antiépileptiques. Cette dispensation a été fortement sollicitée par les familles de patients faisant parties ou non des critères d'attribution. L'influence des médias autour de cette molécule a nécessité un travail global éducatif autour des médicaments en général, des traitements antiépileptiques, puis du CBD spécifiquement chez l'ensemble des patients épileptiques. Suite à l'autorisation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, le Centre de Référence des Epilepsies Rares de Necker a établi un protocole de mise en place et de suivi. Ce dernier intègre un parcours d'éducation thérapeutique spécifique permettant d'une part d'apporter ou de renforcer les connaissances sur le circuit de l'élaboration d'un médicament, des contraintes administratives et juridiques associées aux ATU, d'autre part d'appuyer les compétences d'adaptation associées aux effets indésirables éventuels.

Cet accompagnement éducatif autour de la dispensation du CBD a été l'occasion de reconstruire les représentations autour du médicament, d'apporter des connaissances sur les essais cliniques, et de renforcer celles sur les antiépileptiques, les surveillances spécifiques et les effets associés.

## **HYPERVENTILLATION INDUIT UN RALENTISSEMENT RHYTHMIQUE A HAUTE AMPLITUDE (HIHARS) AVEC CONSCIENCE ALTÉRÉE (CA) : IMITATEUR DES SEISMES D'ABSENCE CHEZ LES ENFANTSHIHARS**

Ghassan Hmaïmess (1), Dr. Hicham Mansour (1), Dr Wassim Nasreddine (1), Pr. Ahmad Beydoun (3)

(1) *Hopital universitaire Saint Georges - Université de Balamnd, Pédiatrie, Ashrafieh, 166-378 Beyrouth - Liban;* (2) *Hopital universitaire St Georges - Département de pédiatrie - Université de Balamand - Beyrouth - Liban;* (3) *Hopital americaine universitaire de Beyrouth - Département de Neurologie - Beyrouth - Liban*

Le ralentissement rythmique de haute amplitude induit par l'hyperventilation (HV) sur l'EEG (HIHARS), est une entité induite par l'hyperventilation chez les enfants parfois associée à une conscience altérée est une sémiologie unique. Dans cette série de patients nous étudions l'association des symptômes avec le HIHARS et la relation à l'HV aussi bien que la différence avec l'épilepsie absence (EA).

Méthodes : Un EEG vidéo a été pratiqué chez plusieurs enfants avec suspicion de crises convulsives avec HV, le HIHARS est défini comme un ralentissement rythmique généralisé de 2.5 à 5 Hz à une amplitude de 100 µv pour une durée ≥ 3 s

Les symptômes retrouvés ont été comparés entre un groupe d'enfants avec HIHARS et CA, et un groupe contrôle d'enfants sans HIHARS et un groupe d'enfants avec absences lors de l'HV.

Résultats : 116 enfants avec une moyenne d'âge de 9,8 ans sont inclus. HIHARS est retrouvées chez 39 enfants (33,6%) avec CA chez 30 (76,6%). La probabilité d'une CA durant le HIHARS a été significativement relié à la durée du HIHARS. La fréquence des HIHARS ne différait pas entre le groupe des enfants épileptiques et le groupe avec des pseudo crises. L'arrêt de l'HV et la fixation du regard étaient absents chez le groupe contrôle. Le bâillement et les mouvements sont plus communs dans le groupe HIHARS et CA, la fixation du regard est plus commune dans le groupe des EA.

Conclusion: Le HIHARS avec CA est fréquente chez les enfants, sous forme d'un phénomène non épileptique relié à l'âge. L'association aux mouvements et au baillage aide à différencier des crises d'absence. Mais un EEG avec pointes ondes reste essentiel pour le diagnostic de l'EA.

## SÉCURITÉ ET EFFICACITÉ À LONG TERME DU TRAITEMENT PAR CANNABIDIOL (CBD) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE DRAVET (SD): RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES À TROIS ANS D'ÉTUDE D'EXTENSION EN OUVERT (EEO)

Rima Nababout (1), Ingrid E. Scheffer (2), Jonathan J. Halford (3), Rocio Sanchez-Carpintero (4), Yael Shiloh Malawsky (5), Matthew Wong (6), Daniel Checketts (7), Eduardo Dunayevich (8)

(1) Centre de Référence Épilepsies Rares (CReER), Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sévres, 75015 Paris; (2) University of Melbourne, Austin Health and The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia; (3) Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; (4) Clinica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; (5) University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA; (6) Wake Forest Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA; (7) GW Research Ltd, Cambridge, UK; (8) Greenwich Biosciences, Carlsbad, CA, USA

**Introduction:** Le SD est une encéphalopathie développementale et épileptique débutant avant 15 mois et caractérisée par une pharmacorésistance et un taux élevé de mortalité. Une 3e analyse de l'EEO des deux études randomisées contrôlées (ERC), l'Étude 1 (phase II/III) et l'Étude 2 (phase III) a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement adjuvant par CBD chez des patients atteints du SD.

**Matériel et Méthodes:** Les patients ont initialement reçu 20 mg/kg/j d'Epidyolex® (100 mg/ml, solution orale), un médicament à base de CBD d'origine végétale hautement purifié. Cette dose a pu être diminuée ou augmentée (30 mg/kg/j) à la discrétion de l'investigateur. Principal critère d'évaluation: sécurité d'emploi. Critères secondaires d'efficacité: modifications des pourcentages médians de la fréquence des crises convulsives et totales par rapport à l'inclusion. Résultats: Sur 330 patients ayant terminé les ERC, 315 étaient inclus dans l'EEO. À la date limite de collecte des données, l'EEO était en cours et 43% des patients s'étaient retirés de l'étude. L'âge moyen était de 10 ans (97% < 18 ans). À l'inclusion, les patients prenaient un nombre médian de 3 antiépileptiques concomitants; pendant l'EEO, 68% prenaient du clobazam, 67% du valproate et 38% du stiripentol. La dose modale moyenne de CBD était de 22 mg/kg/j. 97% des patients ont eu un effet indésirable (EI) dont 41% d'EI graves et 9% ayant entraîné une sortie d'étude. Des EI liés à une augmentation des taux d'ASAT sont survenus chez 12% des patients. 4 décès ont eu lieu (non imputables au traitement selon l'investigateur). Les réductions des pourcentages médians de la fréquence des crises (intervalles de 12 semaines sur une période de 156 semaines) étaient de 45-73% pour les crises convulsives et de 49-80% pour les crises totales.

**Conclusion:** Le traitement adjuvant à long terme par CBD de patients atteints du SD a conduit à des réductions durables des crises avec une tolérance identique.

**L'ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS CANDIDATS À UNE CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE : RECOMMANDATIONS FRANCOPHONES DANS LA POPULATION PÉDIATRIQUE**

Virginie Iaguitton (1), D. Breuillard (2), M. Planton (3), H. Brissard (4), EPI-NEUROPSY Group, C Bulteau (5)  
(1) Hôpital Timone, HJ Epileptologie, 264, rue saint Pierre, 13005 Marseille; (2) Hôpital Necker Enfants Malades, Paris; (3) Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse; (4) CHRU Nancy, Nancy; (5) Rothschild Foundation Hospital, Paris

---

**Introduction:** Chez l'enfant avec épilepsie partielle pharmaco-résistante, la chirurgie est une option thérapeutique largement acceptée de part sa possible efficacité sur les crises. L'intérêt pour l'impact cognitif de la chirurgie est plus récent, les données sont peu consensuelles et aucune recommandation francophone n'existe pour l'évaluation neuropsychologique. A l'initiative de la Ligue Française Contre l'Epilepsie, un groupe de travail d'experts en neuropsychologie (EPI-NEUROPSY) a établi des recommandations francophones à l'évaluation neuropsychologique dans le contexte chirurgical.

**Méthodologie :** La méthodologie a suivi un processus d'élaboration de recommandations professionnelles par consensus d'experts. Une revue systématique de la littérature a été réalisée de 1950 à 2017 (Pubmed). Les études ont été analysées à partir d'une grille de lecture clinique, neuropsychologique et méthodologique conçue pour ce travail. Une classification des articles selon leur niveau de preuve scientifique, établie par la HAS a été réalisée. Enfin, un argumentaire et une liste de recommandations ont été élaborés.

**Résultats :** Sur 1920 abstracts initialement identifiés sur PubMed, 613 articles ont été sélectionnés et après analyse complète seuls 45 articles concernant la chirurgie de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant ont été retenues. Aucune de ces études n'avait un niveau de preuve 1, 6.6% étaient de niveau 2, 8.8% de niveau 3 et 84.4% de niveau 4. Au total, le groupe d'expert a requis d'explorer systématiquement 8 dimensions cognitives et pour chacune des dimensions, des épreuves ont été sélectionnées et des recommandations sur les périodes d'évaluation et leur durée ont été élaborées.

**Conclusion:** Les premières recommandations françaises concernant l'évaluation neuropsychologique de patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie sont établies pour la population pédiatrique. Ce guide pourra permettre d'améliorer la qualité des prises en charge proposées.

**TUMEURS NEUROÉPITHÉLIALES DYSEMBRYOPLASIQUES DE L'ENFANT.****HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS PRÉDICTIFS ÉVOLUTIFS**

Claude Cancès (1), Justine Geraud (1), Annick Sevely (2), Emmanuelle Uro Coste (3), Eloïse Baudou (1), Sergio Boetto (2)

(1) Hôpital des enfants - CHU Toulouse, Neurologie pédiatrique, 330 Avenue Grande Bretagne, 31300 Toulouse; (2) CHU Toulouse; (3) Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle

**Introduction** - Les Tumeurs Neuroépithéliales Dysembryoplasiques (DNET) sont des tumeurs cérébrales bénignes décrites pour la première fois en 1988 par Daumas-Duport et al. Elles sont révélées par une épilepsie focale, évoluant souvent vers la pharmacorésistance, et nécessitant une exérèse chirurgicale. Cependant, il existe des cas de DNET iconographiquement typiques, se révélant par une épilepsie pharmacosensible, très peu décrits dans la littérature. L'objectif principal de cette étude est de tenter d'identifier des critères radiographiques prédictifs de l'évolutivité d'une DNET, notamment avec une éventuelle corrélation avec le statut moléculaire BRAF V600E. L'objectif secondaire est une description de l'histoire naturelle des DNET.

**Matériel & Méthode** - Etude observationnelle analytique rétrospective monocentrique, incluant tous les patients âgés de 0 à 18 ans, suivis sur la période du 1/01/2008 au 31/12/2017, chez qui le diagnostic de DNET a été évoqué cliniquement, radiologiquement et/ou confirmé par l'anatomopathologie.

**Résultats** - Le diagnostic de DNET a été évoqué radiologiquement chez 37 patients. Les DNET évolutives confirmées anatomopathologiquement concernaient 14 patients, et les DNET non évolutives certaines 13 patients. Quatre autres DNET ont été diagnostiqués sur l'analyse anatomopathologique. Nous n'avons pas identifié de facteurs radiologiques prédictifs de l'évolutivité des DNET, notamment corrélé au marqueur moléculaire.

**Discussion** - Le phénotype iconographique initial d'une DNET ne permet pas à lui seul de poser l'indication pour une prise en charge chirurgicale précoce. L'histoire naturelle des DNET ne conduit pas toujours à une pharmacorésistance, mais le pronostic cognitif semble identique dans les deux groupes. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer si une prise en charge chirurgicale pourrait être nécessaire même en cas d'absence de pharmacorésistance.

## DÉLAI D'APPARITION DE L'EFFET DU CANNABIDIOL (CBD) ET RÉOLUTION DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE DRAVET (SD): ANALYSE COMBINÉE DE 2 ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES

Eduardo Dunayevich (1), Sameer Zuberi (2), Jennifer Madan Cohen (3), Daniel Checketts (4), Boudewijn Gunning (5), Ann Hyslop (6), Deepak Madhavan (7), Vicente Villanueva (8), Marta Żoźnowska (9) (1) *Greenwich Biosciences, Inc., Global Clinical Science, 5750 Fleet Street, Suite 200, CA 92008 Carlsbad;* (2) *Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, UK;* (3) *Division of Neurology, Connecticut Children's, University of Connecticut, Hartford, CT, USA;* (4) *GW Research Ltd, Cambridge, UK;* (5) *Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle, The Netherlands;* (6) *Department of Pediatrics, Florida International University, Nicklaus Children's Hospital, Miami, FL, USA;* (7) *Pediatric Neuroscience Initiative, Boys Town National Research Hospital, Boys Town, NE, USA;* (8) *University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain;* (9) *Medical Center Pleiades, Krakow, Poland, (9) Medical Center Pleiades, Krakow, Poland*

**Introduction:** Un traitement adjuvant par CBD a réduit significativement la fréquence des crises convulsives du syndrome de Dravet (SD) dans 2 études randomisées contrôlées contre placebo. Une analyse post-hoc des données combinées a permis d'estimer le délai d'apparition de l'effet du traitement.

**Matériel et Méthodes:** Pendant 14 semaines, les patients ont reçu soit Epidyolex® (100 mg/ml, solution orale), un médicament à base de CBD d'origine végétale hautement purifié, à 10 mg/kg/jr ou à 20 mg/kg/jr, soit un placebo. La dose de départ de CBD était de 2,5 mg/kg/jr, augmentée pour atteindre 10 mg/kg/jr le jour 7 et 20 mg/kg/jr le jour 11. Nous avons évalué les pourcentages de réduction de la fréquence des crises convulsives pour chaque jour de traitement cumulatif et les délais d'apparition et de résolution des effets indésirables (EI).

**Résultats:** 194 patients ont été randomisés dans le groupe CBD et 124 dans le groupe placebo. Dans les données combinées, les différences en termes de réduction de crises sont apparues lors de la titration et se sont maintenues tout au long de l'étude, avec une significativité nominale ( $p < 0,05$ ) pour CBD10 dès le 13e jour et CBD20 dès le 12e jour. Les premiers EI sont apparus pendant la titration chez 60% des patients. Ils étaient résolus en 4 semaines après leur apparition chez 40% des patients et à la fin de l'étude chez 60% des patients. Des augmentations dans les taux d'ALAT/ASAT ( $> 3$  fois la limite supérieure de la normale) sont survenues chez 5% des patients sous CBD10, 19% de ceux sous CBD20 et 1% de ceux sous placebo. Tous étaient sous valproate concomitant. Tous les taux élevés sont revenus à la normale soit spontanément sans interrompre le CBD soit après arrêt du CBD soit après réduction des doses de CBD, de valproate et/ou de clobazam.

**Conclusion:** Les effets du CBD (réduction des crises et survenue d'EI) peuvent se manifester précocement, dès la période de titration. La majorité des EI se sont résolus au cours de l'étude.

**PRISE EN CHARGE DE L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE ET ÉLABORATION DE UN PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE**

Marion Aïche (1), Charlotte Texier (2)

(1) Timone enfant MARSEILLE, Neurologie pédiatrique, 263 avenue de saint Pierre, 13005 Marseille; (2) APHM timone enfant MARSEILLE

---

La prise en charge de l'état de mal épileptique en service repose aussi bien sur l'aspect psychologique que sur le thérapeutique. Si le côté psychologique est propre à chacun et ne peut être codifié la thérapeutique peut l'être et permet une prise en charge optimale de l'enfant.

De ce constat est né l'élaboration d'un protocole qui permet à l'équipe pluridisciplinaire une travail en collaboration ainsi qu'une prise en soin des plus rigoureuse et accomplie

**DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET TRAITEMENT DE L'ENCÉPHALOPATHIE CDKL5**

Svetlana Gataullina (1), Gia Melikishvili (2), María Teresa Andrade (3), Teresa De Jesus Bermejo (3), Thierry Bienvenu (4), Olivier Dulac (5), Gabriel Roisman (1)

(1) Hôpital Antoine Bécclère, APHP, Service d'explorations fonctionnelles, centre de médecine du sommeil, 157 Rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart; (2) MediClub Georgia, Tbilissi, Géorgie; (3) Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, España; (4) Laboratoire de génétique et de biologie moléculaires, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France; (5) AdPueriVitam, Antony, France

---

**Introduction :** L'encéphalopathie liée à une mutation CDKL5 comporte une épilepsie pharmaco-résistante avec retard psychomoteur sévère. Aucun médicament antiépileptique n'est spécifique, et la maladie est souvent diagnostiquée tardivement.

**Méthodes :** Dans une série de 12 patients avec mutations CDKL5, nous avons étudié les caractéristiques des crises, leur lien avec le sommeil, leur évolution, la réponse à une combinaison de Zonisamide (ZNS) et Vigabatrin (VGB), ainsi que la polygraphie EEG vidéo.

**Résultats :** Nous avons mis en évidence une séquence particulière de crises précoces reconnaissables dès le début de la maladie (âge moyen = 1,5 mois) survenant dans le sommeil : après un brusque réveil, une phase tonique est suivie d'un relâchement, puis d'une phase clonique rapidement suivie d'une salve de spasmes très frustes, chaque spasme étant précédé par une brève secousse identifiable sur la vidéo et l'électromyogramme. Les spasmes deviennent progressivement plus évidents, ne permettant aux parents de les reconnaître qu'à l'âge moyen de 3,5 mois : ils surviennent en sommeil lent, 30 min à 4 heures après l'endormissement, et sont associés à une composante de terreur dans la moitié des cas, jusqu'à l'âge de 4 ans environ. Chez 4 patients, ces spasmes nocturnes sont prévenus ou atténués par des réveils programmés pratiqués par les parents. La moitié des patients ont répondu à l'association de ZNS et VGB avec une rémission de plusieurs mois, permettant un meilleur développement psychomoteur.

**Conclusion :** Cette séquence critique particulière, rapportée ici, permet un diagnostic précoce. Les spasmes nocturnes avec composante clonique et comportement de terreur sont les symptômes clés présents dès le début de l'épilepsie. Nous suggérons que l'approche thérapeutique utilisée pour les terreurs nocturnes pourrait être appliquée à ces spasmes nocturnes. La combinaison de ZNS et VGB est prometteuse et devrait être utilisée dès l'identification de ces crises particulières.

**PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DE PATIENTS AVEC 1<sup>ER</sup> CRISE CONVULSIVE NON FÉBRILE AU SEIN D'UNE UNITÉ DE NEUROPÉDIATRIE**

Lieselot Tampere (1), Cances Claude (1), Caroline Le Camus (1)

(1) CHU Toulouse, service neuropédiatrie, 33 Avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

Dans notre centre, les enfants ayant une 1<sup>er</sup> crise convulsive sont accueillis aux urgences (SAUP) et hospitalisés en moyenne 48h. Nous avons expérimenté un accueil différé pour des patients soigneusement sélectionnés. Dès novembre 2018, tout enfant accueilli au SAUP pour une 1<sup>er</sup> crise convulsive non fébrile était sélectionnable après une surveillance d'au moins 6 heures.

Les facteurs d'inclusion étaient : enfant > 6 ans, crise unique et brève, examen neurologique sans anomalie, enfant sans antécédent, pas de traumatisme crânien récent ou intoxication, bilan biologique et ECG normal, bonne compréhension des consignes de surveillance. L'enfant était convoqué pour une hospitalisation de jour (réalisation d'un EEG de sommeil, d'une consultation neuropédiatre et IDE) ou pour une consultation conjointe IDE de coordination/neuropédiatre en ambulatoire avec un EEG de veille. 23 patients âgés entre 4 et 15 ans ont été inclus. Le délai moyen d'attente avant l'évaluation était de 11 jours. Aucun enfant n'a présenté de récurrence de crise avant l'évaluation. La plupart des enfants ont bénéficié d'emblée d'un EEG de veille et sommeil (11/22), pour 4 enfants cet examen a été réalisé secondairement. Le diagnostic final retenu était:

- épilepsie focale (4 patients)
- épilepsie d'allure généralisée (4 patients)
- épilepsie partielle centro-temporale (2 patients)
- crise occasionnelle (3 enfants)
- malaises vagues +/- convulsivants (8 patients)
- manifestations somatoformes (1 enfant)

Ce dispositif diminue la durée d'hospitalisation, la surcharge des services d'hospitalisation. Cette organisation permet une exploration EEG plus complète, moins parasitée par le traitement d'urgence. Le dispositif présente néanmoins des limites; une sélection des patients est indispensable afin d'assurer leur sécurité. La compréhension et la coopération des familles est primordiale. Ce modèle de soins semble être une alternative à l'hospitalisation systématique pour des enfants soigneusement sélectionnés.

## UNE APPLICATION MOBILE FACILITANT LA RELATION ENTRE PATIENTS, FAMILLES, SOIGNANTS ET AIDANTS

François Goldgewicht (1), Caroline Le Camus (2), Françoise Thomas-Vialettes (3)

(1) Association neurokids, Association neurokids, 4 Bis Passage Paul Valéry, 31770 Colomiers; (2) CHU Toulouse; (3) EPIPAIR - Saint Egrève (38)

### Introduction

François Goldgewicht, ingénieur en informatique spécialisé dans les applications mobiles, a découvert le monde des épilepsies rebelles en tant que papa d'une petite fille atteinte d'une épilepsie pharmacorésistante.

Les familles sont dans l'émotion et ne sont pas spécialistes de neurologie. Il leur est difficile de :

- observer, tracer et décrire les crises de manière simple : de quoi doit-on donner trace au neurologue? Avec quels mots ?
- comprendre et appréhender leur épilepsie

Il est difficile pour les professionnels de :

- mesurer de manière fiable l'impact des traitements et l'évolution de l'épilepsie
- apporter des réponses claires et adaptées aux familles pour faciliter leur vie

Le carnet papier de suivi des crises répond très partiellement à ces différentes problématiques. Il est pourtant possible de créer un meilleur outil pour faciliter la relation entre patients, familles, soignants et aidants, facile à utiliser pour chacun. Aujourd'hui presque tout le monde a un smartphone dans sa poche.

### Méthodes et Résultats

Avec des neurologues, associations et familles, nous avons créé une application mobile de carnet de suivi des crises d'épilepsie.

Bien plus qu'une simple dématérialisation du carnet papier, c'est :

- une aide à la description
- un outil faisant ressortir des éléments permettant de mieux comprendre l'épilepsie du patient, son évolution, ses facteurs favorisants

Notre application est disponible gratuitement sur iOS et Android, sur le site de l'association créée pour la distribuer : <http://neurokids.fr>.

Disponible depuis 2015, elle est utilisée par 2 000 patients et leur entourage, uniquement par bouche à oreille. 30 000 crises ont été enregistrées.

Familles et professionnels la trouvent utile, simple et pratique.

Nous démarrons une étude pour évaluer la satisfaction et les besoins des utilisateurs afin de développer bien davantage l'application.

**IMPACT D'UNE RÉDUCTION ( $\geq 75\%$ ) DE LA FRÉQUENCE DES CRISES SUR L'AMÉLIORATION DE LA VIE QUOTIDIENNE : ÉTUDE DE PHASE 3 AVEC LA FENFLURAMINE CHEZ DES ENFANTS/ JEUNES ADULTES AVEC SYNDROME DE DRAVET (SD)**

Rima Nabbout (1), Dr Glenn Morrison (2), Dr Arnold R. Gammaitoni (3), Pr. Lieven Lagae (4), Tilman Polster (5), Pr Stéphane Auvin (6)

(1) Hôpital Universitaire Necker - Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) Zogenix Inc., San Francisco; (3) Zogenix Inc., San Diego; (4) University Hospitals KU Leuven, Leuven; (5) Mara Hospital, Bielfeld; (6) Hôpital Robert-Debré, Paris

**Introduction:** Les patients avec SD ont des fonctions cognitives altérées, dont des déficits des fonctions exécutives (FE). L'impact de la fréquence des crises convulsives (FCC) sur les FE n'est pas évidente. Une étude de phase 3 a démontré l'amélioration de la FCC et des FE sous fenfluramine (FFA). La présente analyse a évalué la relation entre les variations de FCC ( $\geq 75\%$  versus  $< 25\%$ ) et les FE.

**Matériel et méthodes:** Les patients SD (2-18 ans) inclus dans l'extension en ouvert (EEO, étude 1503, NCT02823145) de l'étude de phase 3 ont reçu une dose de FFA titrée variant entre 0.2 et 0.7 mg/kg/j (max: 17 mg/26 mg avec/sans stiripentol) sur 1 an. Les variations moyennes mensuelles de la FCC sont calculées en fonction de la période de référence de l'étude de phase 3 jusqu'au suivi EEO à 1 an. Les FE sont déterminées par les aidants (score BRIEF® (Behavior Rating Inventory of FE) et (BRIEF®2); les scores composites abaissés : index de régulation (RI) du comportement (BRI)/ émotion (ERI)/ cognition (CRI)/score d'exécution global composite (GEC) indiquaient de meilleures FE.

**Résultats:** Les données BRIEF® avant traitement et à 1 an d'EEO ont été collectés chez 53 patients. La variation médiane de la FCC par rapport au début du traitement était de -71% (-99.7% à -55.0%). 45 % et 21% des patients ont eu une réduction, respectivement  $\geq 75\%$  et  $< 25\%$ , de la FCC. Une corrélation significative a été démontrée entre les variations de la FCC, l'ERI (P=0.032) et le GEC (P=0.034); (CRI (P=0.066), BRI (P=0.137)). Une amélioration cliniquement significative (variation  $\geq 10$  points) a été notée plus souvent chez les patients avec réductions de la FCC  $\geq 75\%$  versus  $< 25\%$ , sur les critères ERI et GEC (P<0.05).

**Conclusion:** Cette analyse a démontré une association significative entre une diminution de la FCC et une amélioration des FE, ce bénéfice étant surtout net chez les patients avec réduction profonde ( $\geq 75\%$ ) de la FCC, avec un bénéfice à long terme ( $\geq 1$  an) de réduction de la FCC.

**LA FENFLURAMINE ENTRAÎNE UNE RÉDUCTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE DE LA FRÉQUENCE DES CRISES, INDÉPENDAMMENT DES ANTIÉPILEPTIQUES PRESCRITS DANS LE SYNDROME DE DRAVET: ANALYSE DE 2 ESSAIS (PHASE 3)**

Rima Nabbout (1), Pr. Lieven Lagae (2), Dr Bradley S. Galer (3), Dr Gail Farfel (4), Dr Arnold R. Gammaitoni (3), Pr Stéphane Auvin (4)

(1) Hôpital Necker - Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) University Hospitals KU Leuven, Leuven; (3) Zogenix Inc., San Diego; (4) Zogenix Inc., Emeryville; (4) Hôpital Robert-Debré, Paris

**Introduction:** Les patients avec syndrome de Dravet (DS) nécessitent souvent une polythérapie avec de multiples traitements antiépileptiques (TAE) pour le contrôle des crises. Cette analyse a évalué l'efficacité de la fenfluramine (FFA) en ajout à d'autres TAE utilisés couramment dans le SD: stiripentol, clobazam et clobazam/valproate.

**Méthodes:** L'analyse a inclus les patients DS (2-18 ans) ayant participé à 2 études de phase 3 en double aveugle, groupes parallèles, contrôlés vs placebo (Etude 1, NCT02682927, NCT02826863; Etude 1504, NCT02926898). Les patients ont reçu des doses de FFA de 0,2 à 0,7 mg/kg /j (doses quotidiennes maximales: 26/17 mg/j avec/sans stiripentol, respectivement). La différence de fréquence mensuelle des crises convulsives (FMCC) sur 28 jours a été calculée en comparant la période combinée de titrage/maintenance par rapport à la période de référence.

**Résultats:** 206 patients DS (55,3% garçons) inclus dans les études combinées ont reçu un placebo (n=84), 0,2 mg/kg/ j FFA (n=39), 0,4 mg/kg/j FFA (n=43) ou 0,7 mg kg/j FFA (n=40); l'âge médian était de 8,5 ans (2-19 ans), l'indice de masse corporelle moyen ( $\pm$  écart-type) de  $18,4 \pm 4,3$ . FFA a entraîné un contrôle des crises cliniquement significatif, chez les patients avec ou sans stiripentol (variation de FMCC: -54,0% et -62,3%, respectivement;  $P < 0,001$  dans les 2 groupes), avec/sans clobazam (-52,4% et -57,2%, respectivement;  $P < 0,001$  dans les 2 groupes) et avec/sans clobazam/valproate (respectivement -54,2% [ $P < 0,001$ ] et -49,8% [ $P = 0,004$ ]). FFA a été généralement bien tolérée. Les effets indésirables liés au traitement les plus couramment observés (FFA et placebo) ont inclus la fatigue (47 [38,5%] patients, 13 [15,5%]), la somnolence (35 [28,7%], 7 [8,3%]), la léthargie (41 [33,6%], 9 [10,7%]), et une perte d'appétit (45 [36,9%], 7 [8,3%]).

**Conclusions:** FFA a entraîné des réductions notables et cliniquement significatives de la fréquence des crises convulsives en ajout aux TAE classiques.

## LA FENFLURAMINE RÉDUIT L'IMPACT DES CRISES EN AUGMENTANT SIGNIFICATIVEMENT, VERSUS PLACEBO, LE NOMBRE DE JOURS SANS CRISES ET LE DÉLAI ENTRE LES CRISES, CHEZ DES PATIENTS AVEC SYNDROME DE DRAVET

Stéphane Auvin (1), Dr Catherine Chiron (2), Dr Nathalie Villeneuve (3), Dr Claude Cancès (4), Dr Frederick Villega (5), Audrey Riquet (6), Dr Dorothee Ville (7), Pr. Patrick Berquin (8), Dr Dominique Steschenko (9), Dr Gail Farfel (10), Dr Bradley S. Galer (11), Dr Antonio Gil-Nagel (12), Dr Arnold R. Gammitoni (13), Dr Arun Mistry (14), Pr Rima Nababout (15)

(1) Hôpital Universitaire Robert-Debré, Service de Neurologie Pédiatrique, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris; (2) Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris; (3) Hôpital de la Timone, Marseille; (4) Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse - Hôpital des Enfants, Toulouse; (5) Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Bordeaux; (6) Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille; (7) Hospices Civils de Lyon, Lyon; (8) Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Amiens; (9) Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy; (10) Zogenix Inc., Emeryville; (11) Zogenix Inc., San Diego; (12) Hospital Ruber Internacional, Madrid; (13) Zogenix, San Diego; (14) Zogenix Inc., Maidenhead; (15) Hôpital Necker - Enfants Malades - Paris

**Introduction:** Le syndrome de Dravet (SD) est une encéphalopathie épileptique rare, d'apparition précoce et pharmacorésistante. Une étude de Phase 3 a démontré l'efficacité de la fenfluramine (FFA) 0.7mg/kg/j sur la réduction (-62.3%) de la fréquence mensuelle moyenne des crises convulsives versus placebo. Cette réduction ne reflète pas toujours la disparition totale des crises. La présente analyse s'est focalisée sur les intervalles et le nombre de jours sans crises et le délai d'apparition des crises (DAC).

**Méthodes:** Après une période initiale de 6 semaines, les patients SD (2-18 ans) ont été randomisés dans les groupes FFA (2 doses) ou placebo, en ajout à leur traitement standard. La titration de dose s'est faite sur 2 semaines, suivie par une phase de maintien de 12 semaines. Le DAC est défini comme le temps requis pour l'apparition du même nombre de crises que lors de la période initiale.

**Résultats:** 119 patients ont été traités par FFA 0.7 mg/kg/j (n=40), FFA 0.2 mg/kg/j (n=39) ou placebo (n=40). Dans chaque groupe, le nombre médian de crises durant la période initiale était respectivement 31.0, 26.3 et 41.0. Le DAC médian était respectivement > 12 semaines (P<0.001 vs placebo), environ 8 semaines et 6 semaines. Le nombre médian de jours sans crises durant la période initiale était respectivement 17.6, 18.7, and 13.3, et sous traitement 24.4 (P=0.012 vs placebo), 20.9 and 15.1. L'intervalle médian sans crises était plus long dans les groupes sous FFA 0.7 mg/kg/j et 0.2 mg/kg/j que sous placebo (25j, P<0.001 ; 15j, P=0.035 et 9.5j, respectivement). Les effets indésirables survenus chez ≥10% des patients étaient plus fréquents sous FFA et comprenaient: diminution d'appétit, diarrhée, fatigue, léthargie et perte de poids.

**Conclusion:** FFA prolonge le DAC et entraîne, de manière significative, plus de jours et longues périodes sans crises, vs placebo; cette analyse permettant l'évaluation de la capacité d'un traitement à réduire l'impact des crises sur le quotidien.

## EFFICACITÉ DU CLONAZÉPAM INTRAVEINEUX SELON LA POSOLOGIE UTILISÉE DANS L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE CHEZ L'ENFANT

Maxime Colmard (1), Pr Rivier Francois (2), Dr Cuntz Danielle (3), Pr Roubertie Agathe (4), Dr Blanc Brigitte (5), Dr Milesi Christophe (6), Pr Cambonie Gilles (7), Dr Meyer Pierre (8)

(1) CHU de Montpellier, Département Neuropédiatrie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier; (2) PhyMedExp, CNRS, INSERM, Université Montpellier; (3) Département Neuropédiatrie, CHU Montpellier; (4) INM, INSERM U1051, Université de Montpellier; (5) Département d'Urgence et de post-urgence pédiatriques, CHU Montpellier; (6) Département réanimation pédiatrique, CHU Montpellier; (7) Département réanimation pédiatrique, CHU Montpellier; (8) PhyMedExp, CNRS, INSERM, Université Montpellier

### Introduction

Le clonazépam intraveineux est la benzodiazépine de première ligne la plus utilisée en Europe dans la prise de charge initiale de l'état de mal épileptique chez l'enfant. Les recommandations de la SRLF et de la SFMU publiées en 2018 préconisent une dose de charge (DDC) initiale de 0,015 mg/kg de clonazépam dans cette situation. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude spécifique d'efficacité du clonazépam selon la posologie utilisée.

### Objectif

Comparer l'efficacité de la DDC de clonazépam chez les enfants pris en charge pour un état de mal épileptique. Méthodes Étude rétrospective monocentrique incluant les enfants ayant bénéficié d'une DDC de clonazépam dans le cadre d'un état de mal épileptique pris en charge au CHU de Montpellier entre janvier 2016 et juin 2019. Nous avons collecté les données des dossiers médicaux (clinique, traitement, évolution) et avons comparé celles-ci selon les posologies de clonazépam utilisées.

### Résultats

Parmi les 310 enfants pris en charge pour un état de mal épileptique, 105 ont reçu au moins une DDC de clonazépam. L'âge médian était de 3 ans ( $\pm$  4,3 ans). Parmi ces 105 patients, 24 (22%) ont reçu une DDC < 0,03 mg/kg (médiane 0,0175 mg/kg  $\pm$  0,005) et 69 (65%) une DDC  $\geq$  0,03 mg/kg (médiane 0,05 mg/kg  $\pm$  0,06).

Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur l'arrêt des crises chez les patients traités par une DDC de clonazépam < 0,03 mg/kg (62,5 %) comparativement au groupe  $\geq$  0,03 mg/kg (76 %) ; OR 0,53 (0,19 ; 1,44),  $p=0,29$ .

L'administration d'une deuxième DDC a été plus fréquente chez les patients ayant bénéficié d'une première DDC < 0,03 mg/kg (37,5%) par rapport au groupe  $\geq$  0,03 mg/kg (16%) ; OR 3,2 (1,1 ; 9,1)  $p=0,04$ .

### Conclusion

Notre étude n'a pas montré de différence dans l'arrêt des crises quelle que soit la posologie de clonazépam utilisée, en revanche une DDC initiale < 0,03 mg/kg nécessite plus fréquemment l'administration d'une seconde dose.

## CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE LIÉE À UNE SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE À L'ÂGE PRÉSCOLAIRE : À PROPOS DE 15 ENFANTS

Mathilde Chipaux (1), Rosenberg Sarah (1), Taussig Delphine (1), Ferrand-Sorbets Sarah (1), Dorison Nathalie (1), Bulteau Christine (1), Delalande Olivier (1), Dorfmueller Georg (1), Fohlen Martine (1)

(1) Fondation A. de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25 rue Manin, 75019 Paris

L'épilepsie concerne 80-90 % des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB). Elle débute avant l'âge de 1 an chez 2/3 des patients. Souvent pharmacorésistante, elle inaugure alors une dégradation cognitivo-comportementale qui peut évoluer vers un trouble du spectre autistique. Nous rapportons une série monocentrique rétrospective, entre 2006 et 2016, d'enfants présentant une STB, opérés précocement avant l'âge de 6 ans. Nous analysons les modalités d'exploration préchirurgicale, le devenir épileptique et le développement.

Quinze patients sont opérés à un âge médian de 16 mois [5-66]. L'épilepsie débute à un âge médian de 6 semaines [0-55] et parfois dès la première semaine (n=3). La sémiologie associe des crises focales chez tous les enfants à des spasmes dans 1/3 des cas. L'exploration préchirurgicale consiste en électrodes sous durales et profondes (n=11; (5-45 mois)), SEEG (n=3 ; > 40 mois), corticographie peropératoire d'emblée (n=1; 55 mois). La durée médiane de suivi est de 4,7 ans [1,9-7,2]. Quatre-vingt six pour cent (n=13) des patients sont spectaculairement améliorés en postopératoire (Engel 1, n=9; Engel 2, n=4), dont 4 libres de crise sans traitement. La moitié des enfants opérés précocement, au plus tard à 16 mois, présentaient une encéphalopathie épileptique. Parmi eux, tous sont Engel 1 (n=6 dont 2 sans traitement) ou 2 (n=2), aucun ne présente de trouble du spectre autistique et 4 ont un neurodéveloppement amélioré.

La prise en charge chirurgicale précoce, guidée par des explorations invasives permettant un geste « sur mesure », transforme le pronostic des nourrissons qui présentent une épilepsie pharmacorésistante symptomatique d'une STB. Cette évolution concerne les crises et le profil neurodéveloppemental, ce dernier devant être précisé par une étude prospective à plus grande échelle.

**NEUROKID : UN NOUVEAU SITE-WEB D'INFORMATION SUR LES CRISES NON EPILEPTIQUES D'ORIGINE PSYCHOGENES DEDIE AUX ENFANTS, AUX ADOLESCENTS ET A LEUR ENTOURAGE**

Nathalie Villeneuve (1), Marine Viellard (2), Mathieu Milh (3), Jack Garlovsky (4), Aileen McGonigal (5)

(1) AP-HM, CHU Timone, Neurologie pédiatrique, Centre de Référence Epilepsies Rares, Centre de Ressources Autisme, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille; (2) AP-HM, CHU Sainte Marguerite, Service de Psychiatrie de l'enfant, Centre de Référence Epilepsies Rares, Marseille; (3) Neurologie pédiatrique, Centre de Référence Epilepsies Rares, Centre de Ressources Autisme, Marseille; (4) Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; (5) Service de Neurophysiologie Clinique, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille

---

**Introduction**

Les Crises Non Epileptiques Psychogènes (CNEP) peuvent être difficiles à distinguer des crises d'épilepsie, cependant il est essentiel que les enfants et leur entourage comprennent bien en quoi leur origine et la prise en charge diffèrent. Les CNEP ont une prévalence de 15 à 30/ 1 000 000 chez l'adulte. La prévalence n'est pas connue chez l'enfant et l'adolescent mais elle semble être proche de celle des adultes. Comme chez l'adulte, les CNEP chez les jeunes posent des problèmes de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. L'annonce du diagnostic est une étape clé dans le processus thérapeutique. Il est essentiel à cet égard de fournir des informations claires et détaillées sur les causes et les manifestations cliniques des CNEP ainsi que les stratégies de contrôle, dans un but de réduire la fréquence et la sévérité des épisodes. Ces informations délivrées lors de l'annonce diagnostique favorisent l'alliance thérapeutique. Objectif : Adaptation en français de NEUROkid, un site web anglais sur les CNEP délivrant des informations simples et accessibles aux jeunes, à leur famille et aux adultes qu'ils côtoient dans le milieu scolaire et extra-scolaire.

**Résultats / Discussion**

Dans ce contexte nous proposons un nouveau site-web francophone, réalisé sous l'égide de la LFCE, destiné aux patients pédiatriques présentant des CNEP et à leur entourage familial et scolaire : [www.neurokid.co.uk/fr](http://www.neurokid.co.uk/fr). Les rubriques incluent: « A propos des CNEP », « Etre aidé avec les CNEP », « Stratégies pour se sentir mieux » et « Informations pour parents et professionnels ». Le style est simple et clair avec des informations pratiques pour comprendre et mieux gérer les symptômes.

## INTÉRÊT DES QUESTIONNAIRES BRIEF- PRÉSCOLAIRE ET BRIEF DANS L'ÉVALUATION ÉCOLOGIQUE DES FONCTIONS EXÉCUTIVES CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE ÉPILEPSIE MYOCLONO-ATONIQUE

Delphine Breuillard (1), Jacques Laschet (2), Isabelle Jambaqué (3), Rima Nababout (4)

(1) Centre de Référence épilepsie Rares - Hôpital Necker Enfants Malades, Neurologie Pédiatrique, Hôpital Enfants Malades - 149 rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) Laschet Consult and Analysis sas (LCA), Angerville, France; (3) Laboratoire Mémoire Cerveau et Cognition (MC2Lab, EA 7536), Université Paris Descartes, Paris, France; (4) INSERM U1163, Imagine - Institut des maladies génétiques, Paris, France

Le but de cette étude est d'évaluer les fonctions exécutives (FE) chez un groupe de jeunes patients présentant une épilepsie myoclonono-atonique (EMA) par le biais de questionnaires écologiques validés chez l'enfant et de les corrélés aux caractéristiques de l'EMA.

Méthode : L'Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives dans sa version préscolaire (BRIEF-P) et scolaire (BRIEF) ont été remplis par les parents d'enfants présentant une EMA et des enfants au développement typique (DT) incluant les sous-échelles Inhibition, Flexibilité, Contrôle émotionnel, Mémoire de travail (MDT), Initiation, Planification/Organisation, Organisation du matériel et Autocontrôle. Nous avons inclus prospectivement 12 patients avec EMA et 44 enfants DT âgés de 3 à 5 ans (version BRIEF-P) et 7 patients avec EMA et 21 enfants DT âgés de 6 à 7 ans (version BRIEF). Une évaluation de l'efficacité intellectuelle a également été proposée au moyen de l'échelle WPPSI-IV et les données démographiques, l'âge au début des crises, la durée de l'épilepsie, la réponse au traitement, le nombre et le type de traitements antiépileptiques ont été collectés.

Résultats : Dix patients avec EMA ont des scores pathologiques pour au moins un domaine : 4/12 patients (BRIEF-P) et 6/7 patients (BRIEF). Les scores de MDT sont plus élevés chez le groupe EMA que le groupe DT à la fois à la BRIEF et à la BRIEF-P. La résistance aux thérapies est un prédicteur d'atteinte de multiples domaines de la BRIEF-P. La durée de l'épilepsie et l'âge au début des crises prédisent des scores de la BRIEF chez les patients EMA. Cette étude est la première à évaluer prospectivement les FE chez les patients avec EMA. Les résultats mettent en évidence des déficits de FE dans la vie quotidienne rapportés par les parents.

L'évaluation précoce des fonctions exécutives par le biais à la fois de questionnaires et de tests cognitifs ciblés est nécessaire pour la détection et la mise en place d'une rééducation ciblée.

## TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE POST MÉNINGOENCÉPHALITE HERPÉTIQUE AVEC LA VNS : À PROPOS DE DEUX CAS

Nicole Chemaly (1), Emma Losito (1), Rima Nabhout (1)

(1) Hôpital Necker enfants malades - APHP - PARIS, Centre de référence des épilepsies rares - Service de neuropédiatrie, 149 Rue de Sèvres, 75015 PARIS

---

La méningo encéphalite herpétique peut se compliquer d'une épilepsie pharmacorésistante avec des répercussions sur les apprentissages scolaires et le comportement. Plusieurs types de crises (spasmes, crises focales, crises toniques) peuvent être rencontrés. Les différents traitements anti épileptiques s'avèrent souvent inefficaces. Des cas de réactivation de l'infection herpétique ont été rapportés après des chirurgies focales. Il n'y a pas de données dans la littérature concernant l'effet de la stimulation du nerf vague chez ces patients.

Nous rapportons deux cas de patientes présentant une épilepsie séquellaire d'une méningo encéphalite herpétique avec pharmacorésistance. Une stimulation du nerf vague a été proposée compte tenu du type de crises et de l'échec des autres lignes thérapeutiques.

Chez la première patiente, la VNS a été posée 5 ans après le début de l'épilepsie. Elle a permis une disparition des crises toniques et des absences atypiques et une nette diminution de la fréquence des spasmes avec 6 ans de recul. En parallèle, les parents rapportent un meilleur éveil, et une nette amélioration sur le plan de l'autonomie. L'EEG en post implantation est amélioré avec persistance d'anomalies diffuses. Chez la deuxième patiente, la VNS a été posée 5 ans après le début de l'épilepsie après échec d'une chirurgie focale. Dès les premières semaines post implantation, la patiente est libre de crises avec une normalisation de son EEG. Les parents notent une amélioration du sommeil et des capacités cognitives avec un an de recul.

La stimulation du nerf vague a permis d'améliorer nettement le contrôle des crises chez deux patientes avec épilepsie post encéphalite herpétique. Une étude sur un plus grand nombre de patients est nécessaire pour confirmer ces résultats.

## QUELLE PLACE POUR LA LÉSIONECTOMIE DANS LES ÉPILEPSIES FOCALES SYMPTOMATIQUES NON TUMORALES DE L'ENFANT ?

Valentine Floret (1), Adeline Trauffleur (1), Matthieu Vinchon (2), Marie-Dominique Lamblin (3), Sylvie Nguyen The Tich (1)

(1) Hôpital Roger Salengro, CHU Lille, Neuropédiatrie, Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille; (2) Service Neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Roger Salengro, CHU Lille; (3) Service Neurophysiologie Clinique, Hôpital Roger Salengro, CHU Lille

Introduction : Environ 60% des épilepsies nouvellement diagnostiquées chez l'enfant sont des épilepsies focales non "idiopathiques". 50% de ces enfants vont développer une épilepsie pharmacorésistante. Un nombre élevé de crises sur une longue durée est un facteur prédictif de persistance de crises. La question d'une intervention précoce peut donc se poser, y compris devant des épilepsies non pharmacorésistantes.

Méthodes : Nous avons repris rétrospectivement les dossiers des enfants opérés pour une lésion corticale unilatérale entre mai 2007 et février 2019. Nous avons retenu les patients âgés de 0 à 18 ans lors du diagnostic de l'épilepsie, ayant présenté au moins une crise d'épilepsie et ayant débuté leur traitement antiépileptique oral avant la prise en charge chirurgicale. Nous avons exclu les patients ayant débuté leur épilepsie ou leur traitement en post opératoire, n'ayant eu qu'une biopsie, ayant une lésion tumorale.

Résultats : 30 enfants âgés en moyenne de 84 mois étaient inclus. L'épilepsie était considérée comme pharmacorésistante pour 16 enfants. Le délai moyen entre le diagnostic et l'intervention était de 28 mois. Sur les 30 patients, 22 étaient libres de crise (73%) à l'issue de l'étude avec un délai moyen de suivi post opératoire de 34 mois. Le traitement était arrêté pour 15 patients. Parmi les 8 patients ayant récidivé, 2 avaient fait une seule crise, 1 avait fait un état de mal post opératoire puis aucune crise, 3 avaient fait plusieurs crises mais étaient libres de crises après ajustement du traitement. Seuls 3 patients continuaient à avoir une épilepsie active sous traitement.

En conclusion sur notre série rétrospective monocentrique, la chirurgie d'emblée a été efficace pour près de 3/4 des patients avec la moitié des patients qui ont pu arrêter leur traitement. L'effet délétère d'une période prolongée de pharmacorésistance sur le pronostic final est un argument pour envisager une chirurgie rapide en cas de lésion structurelle.

**INTRODUCTION D'UN RÉGIME CÉTOGÈNE DANS LES ÉPILEPSIES PHARMACO RÉSISTANTES : ÉTUDE DE FAISABILITÉ EN HAD**

Audrey Boissonade (1), D. Barth Magalie (2), P. Van Bogaert Patrick (3)

(1) CHU d'ANGERS, NEUROPEDIATRIE, 4 RUE LARREY, 49100 ANGERS; (2) CHU D'ANGERS- SERVICE DE PEDIATRIE- ANGERS; (3) CHU D'ANGERS- SERVICE DE NEUROPEDIATRIE- ANGERS

Le régime cétoène est utilisé pour traiter certains syndromes épileptiques et/ou en cas d'épilepsie pharmaco résistante.

Les recommandations internationales préconisent un régime classique pour les enfants < 2 ans ou ayant une nutrition entérale. L'instauration à domicile est possible dès l'âge d'un an. En France, le régime cétoène est habituellement introduit à l'hôpital.

Au CHU d'Angers, l'introduction du régime cétoène de type Atkins modifié en hospitalisation à domicile (HAD) sur une durée d'un mois est proposée depuis 2018. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables graves (EIG) pendant le mois d'introduction. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables non graves (EING) et l'obtention de la cétose. Il s'agissait d'une étude monocentrique, prospective, observationnelle, de cohorte consécutive, de janvier 2018 à août 2019. Les critères d'inclusion étaient : diagnostic d'épilepsie, indication à un régime cétoène de type Atkins modifié, âge  $\geq$  2 ans et parents aptes à initier le régime à domicile. Les patients étaient répartis en 2 groupes selon leur domicile et préférence : HAD ou hospitalisation.

Seize patients étaient inclus initialement : 9 en hospitalisation, 7 en HAD. Un enfant en HAD a été hospitalisé secondairement pour une introduction rapide du régime.

Deux enfants ont présenté un EIG en HAD, en rapport avec l'évolution de l'épilepsie et avec l'urgence du traitement, sans lien direct avec la prise en charge à domicile.

Aucun enfant n'a présenté d'hypoglycémie ni de variation de poids et aucun enfant n'a arrêté le régime en HAD. Il y avait moins de troubles digestifs et de l'alimentation à domicile. Il n'y avait pas de différence significative du nombre d'EING par enfant. La cétose a été obtenue pour tous.

L'introduction progressive du régime cétoène de type Atkins modifié en HAD permet une mise en place sécurisée avec une meilleure tolérance.

**DIAGNOSTIC ANTÉNATAL D'UNE TUBULINOPATHIE : QUELS SONT LES SIGNES ÉVOCATEURS?**

Stéphanie Valence (1), Eleonore Blondiaux (2), Marie Laure Moutard (1), Jean Marie Jouannic (3), Tania Attie Bitach (4), Lydie Burglen (5), Delphine Heron (6), Thierry Bilette De Villemeur (1), Catherine Garel (2)

(1) APHP-Sorbonne Université, CRMR Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Paris, France, Neuropédiatrie, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 PARIS; (2) APHP-Sorbonne Université, Service Radiologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France; (3) APHP-Sorbonne Université, Service de Médecine Foetale, Hôpital Trousseau, Paris, France; (4) APHP-Sorbonne Paris Cité, Service d'Embryofœtopathologie, Hôpital Necker Enfant Malade Paris, France; (5) APHP-Sorbonne Université, Département Génétique, Trousseau, CRMR maladies et malformations congénitale du cervelet, Paris, France; (6) APHP-Sorbonne Université, Département Génétique, GH Pitié Salpêtrière et Trousseau, CRMR Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Paris, France

Les tubulinopathies constituent un groupe de pathologies d'origine génétique, autosomique dominante, responsables de troubles neurologiques le plus souvent sévères, en lien avec des malformations cérébrales complexes. Le diagnostic est réalisé suite à l'analyse de l'imagerie cérébrale post natale, qui montre des caractéristiques morphologiques très évocatrices telles que la dysmorphie des noyaux gris, la dysgénésie calleuse, l'hypo-dysplasie cérébelleuse et les malformations corticales. A notre connaissance, la plupart des diagnostics de tubulinopathies sont suggérés sur une IRM cérébrale post natale, très rares sont les cas où le diagnostic a été évoqué en anténatal. Entre janvier 2017 et septembre 2019, l'analyse échographique et de l'IRM cérébrale foetale a permis d'émettre l'hypothèse de tubulinopathie pour 11 grossesses issues de 10 femmes, 7 fœtus féminins et 4 fœtus masculins, adressés pour un avis de neurologie foetale, dont l'issue a été 3 naissances et 8 IMG. Les principaux signes à l'échographie de dépistage (2ème ou 3ème trimestre) sont un corps calleux anormal, dilatation ventriculaire avec asymétrie et distorsion de la ligne médiane. L'échographie de référence et l'IRM permettent de mieux préciser la dysmorphie des cornes frontales et du corps calleux, la fusion du striatum (échographie > IRM), l'anomalie de giration, les anomalies du tronc cérébral et du vermis (IRM > échographie). L'analyse génétique a été réalisée pour 8/11 foetus : mutation de novo dans TUBA1A (2/8), TUBB (1/8) et TUBB3 (1/8) et 4/8 en cours. L'association d'anomalies de la fosse postérieure et sus-tentorielles est très évocatrice d'une tubulinopathie, surtout si dilatation ventriculaire modérée avec asymétrie, dysmorphie des cornes frontales, anomalie de la giration et des noyaux gris, distorsion de la ligne médiane et dysgénésie calleuse. L'évoquer permet de guider la recherche génétique et de donner aux couples un conseil génétique avec un risque de récurrence.

## RISQUE RÉSIDUEL DE HANDICAP NEUROLOGIQUE DES ENFANTS NÉS AVEC UNE ANOMALIE ISOLÉE DU CORPS CALLEUX APRÈS BILAN ÉTIOLOGIQUE EXHAUSTIF INCLUANT UN EXOME EN TRIO : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

Myrtille Spentchian (1), Stéphanie Valence (2), Marie-Laure Moutard (2), Thierry Billette De Villemeur (2), Solveig Heide (1), Mathieu Milh (4), Vincent Des Portes (5), Boris Keren (3), Delphine Heron (1)

(1) Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, Service de génétique clinique, 47/83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris; (2) Service de Neuropédiatrie Hôpital Trousseau, Paris; (3) UF de Génomique du Développement, Département de génétique, GH Pitié-Salpêtrière, Paris; (4) Service de Neuropédiatrie Hôpital de La Timone, Marseille; (5) Service de Neurologie Pédiatrique, HFME, Bron

Le pronostic neurodéveloppemental des enfants nés après un diagnostic prénatal d'anomalie du corps calleux (ACC) est variable et fonction du diagnostic étiologique. Il est favorable dans 80% des cas lorsque l'ACC est apparemment isolée, en l'absence d'anomalie génétique sur le caryotype et l'ACPA. Afin d'augmenter le taux diagnostique, un séquençage d'exome prénatal en trio a été réalisé dans notre équipe depuis septembre 2018, dans le but de rechercher les causes monogéniques connues d'ACC. Nous présentons les résultats préliminaires de l'évaluation neurologique des nourrissons nés après résultats génétiques prénatals normaux (caryotype, ACPA et exome en trio).

49 fœtus présentant une ACC isolée (n=36) ou associée (n=13) ont bénéficié d'un séquençage d'exome en trio en plus des examens habituels, sur une période de 13 mois. 15 grossesses ont été interrompues (IMG), et 34 ont été poursuivies (69%), dont 6 sont toujours en cours. 28 enfants sont nés, parmi lesquels 24 sans diagnostic étiologique. 22 sont porteurs d'une ACC isolée et nous n'avons pas de nouvelles pour 3. 18/19 enfants ont un examen normal à la naissance et un développement normal à un âge moyen de 6 mois 1/2. Un seul enfant a des troubles du neuro-développement (syndrome de West).

Le risque résiduel de trouble du neuro-développement devant une ACC isolée avec examens prénatals normaux (dont séquençage d'exome) ne peut être établi au vu de ces données préliminaires. On note cependant l'absence d'atteinte neurologique grave, et de formes syndromiques chez 18/19 enfants. Le suivi neurologique prospectif de ces enfants se poursuit, afin de déterminer le risque résiduel de handicap et délivrer un conseil prénatal plus fiable aux couples confrontés à la découverte de cette malformation

**LES ATTEINTES DE LA VOIE DE RÉPARATION DE L'ADN (NER): QUAND Y PENSER ?****DESCRIPTION DE 161 CAS PRÉCOCES AVEC ATTEINTE NEUROLOGIQUE**

Sarah BAER (1), Cathy Obringer (2), Jamel Chelly (3), Yline Capri (4), Domitille Gras (5), Bérénice Doray (6), Lydie Burglen (7), Vincent Laugel (8), Nadege Calmels (3)

(1) Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Service de Pédiatrie 1, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg; (2) Laboratoire de Génétique médicale, Institut de Génétique médicale d'Alsace (IGMA), Faculté de Médecine de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg; (3) Laboratoires de Diagnostic Génétique, Unité de génétique moléculaire, IGMA, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France; (4) Service de génétique médicale, AP-HP Robert-Debré, Paris, France; (5) Service de neurologie pédiatrique, AP-HP Robert-Debré, Paris, France; (6) Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Bellepierre, France; (7) Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet, département de génétique et embryologie médicale, APHP, GHUEP, Hôpital Trousseau, Paris, France; (8) Service de Pédiatrie 1, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg Laboratoire de Génétique médicale, Institut de Génétique médicale d'Alsace (IGMA), Faculté de Médecine de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Les déficits de la voie de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER) sont à l'origine de plusieurs maladies de transmission autosomique récessive, de sévérité et de pronostic variables: le syndrome COFS, le syndrome de Cockayne, Xeroderma Pigmentosum, la trichothiodystrophie et certains syndromes chevauchants. Peu de données existent sur la reconnaissance précoce des premiers symptômes, nécessaires à l'amélioration de la prise en charge, du suivi ainsi que pour le conseil génétique de ces patients et leur famille.

Nous avons collecté les données cliniques et moléculaires des patients confirmés génétiquement dans la littérature ainsi que des patients non publiés diagnostiqués au sein de notre laboratoire avec un premier signe clinique avant ou à l'âge de 12 mois.

161 patients ont été inclus avec parmi eux 11 cas fœtaux présentant d'autres symptômes qu'un RCIU isolé. Les critères cliniques collectés coïncidaient avec ceux précédemment rapportés; l'arthrogrypose, la microcéphalie, la cataracte et le RCIU étaient les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés de façon précoce. La moyenne d'âge au décès était de 69,9 mois et 42% des patients décrits étaient décédés avant l'âge de 3 ans. Le gène ERCC5/XPG était le plus fréquemment impliqué dans les cas fœtaux, alors qu'ERCC6/CSB et ERCC8/CSA prédominaient chez les cas postnataux. Ainsi 13% des patients présentaient un variant dans d'autres gènes qu'ERCC6/CSB et ERCC8/CSA comme ERCC1/XPF, ERCC2/XPD, ERCC3/XPB ou ERCC5/XPG. Dans cette cohorte, le sous-type clinique, l'âge de début, la présence d'un RCIU, d'une cataracte ou d'une ou d'une atteinte rétinienne étaient associés à une réduction significative de l'espérance de vie ( $p < 0,05$ ).

Notre analyse permet de se focaliser sur les symptômes précoces qui pourraient attirer l'attention des cliniciens vers le diagnostic d'atteintes de la voie NER en période anténatal ou néonatal même en l'absence de la totalité des critères précédemment définis.

## TUBULINOPATHIES TUBB : UN NOUVEAU HOT SPOT RESPONSABLE D'UN PHÉNOTYPE FŒTAL EXTRÊME

Camille Maillard (1), Florent Marguet (2), Chloé Quelin (3), Fanny Pelluard (4), Amandine Bery (5), Tania Attié-Bitach (6), Jamel Chelly (7), Annie Laquerrière (2), Nadia Bahi-Buisson (8)

(1) U1163 - Institut Imagine, Genetics and Development of the Cerebral Cortex, 24 Boulevard du Montparnasse, 75015 Paris; (2) Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245 et CHU, Département de Pathologie, F76000, Normandy Center for Genomic and Personalized Medicine, Rouen, France; (3) Unité de Génétique Clinique, Hôpital Sud et Université de Rennes, France; (4) INSERM U1053-UMR BaRITOn et CHU Département de Pathologie, Hôpital Pellegrin et Université de Bordeaux, France; (5) Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives CNRS UMR3212, Université de Strasbourg, France(6) Unité de Foetopathologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris France; (7) IGBMC- Department of Translational Medicine and Neurogenetics-Ilkirch -FRANCE; (8) Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares-Polyhandicap - Neurologie Pédiatrique- Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris France

Le développement du cortex cérébral met en jeu des événements hautement régulés permettant la mise en place du cortex cérébral. Les progéniteurs neuronaux prolifèrent, migrent, se différencient et établissent des connexions neuronales. Toute perturbation peut conduire à une malformation cérébrale (MCD) impliquant le cortex cérébral, les structures diencephaliques, les commissures et/ou l'étage sous tentorial. Parmi les gènes impliqués dans les MCD, les gènes codant pour les tubulines représentent un groupe majeur à l'origine de malformations cérébrales complexes. Récemment, six mutations distinctes dans TUBB ont été impliquées dans une forme modérée de tubulinopathie caractérisée par une microcéphalie.

Nous rapportons pour la première fois l'identification d'une mutation récurrente dans TUBB, responsable de 3 formes fœtales pour lesquelles une interruption médicale de grossesse a été réalisée à 25, 32 et 36 semaines d'aménorrhée devant la mise en évidence en imagerie fœtale d'une microcéphalie (2/3), d'un retard de gyration (3/3) avec agénésie complète du corps calleux (3/3) et hypoplasie cérébelleuse (2/3).

Dans 2 cas, un examen foetopathologique a été réalisé. L'examen neuropathologique a objectivé de multiples foyers de polymicrogyrie (PMG) alternant avec des zones pachygyriques où le cortex était non laminé et épais. Il existe également une agénésie du corps calleux sans bandelettes de Probst et une dysmorphie des noyaux gris centraux. A l'étage sous tentorial, on retrouvait une absence de faisceau corticospinal avec une hypoplasie cérébelleuse ou une hypoplasie du tractus corticospinal d'aspect fragmenté.

Ces données démontrent qu'une mutation spécifique de TUBB conduit à une MCD complexe sévère comportant une PMG multifocale, jamais décrite à ce jour. Des expériences d'électroporation in utero de la mutation dans le cerveau de la souris en développement sont en cours afin de mieux comprendre l'impact de la mutation sur la formation de la plaque corticale.

## PRISE EN CHARGE RÉÉDUCATIVE PRÉCOCE DU MEMBRE SUPÉRIEUR DU NOURRISSON APRÈS INFARCTUS ARTÉRIEL CÉRÉBRAL PÉRINATAL : DESCRIPTION DES PRATIQUES EN FRANCE ET ÉLABORATION D'UN PROTOCOLE DE SOINS

Camille Pelissou (1), F. Villega (1), Husson (1), Jm. Pedespan (1), Espil (1)

(1) CHU DE BORDEAUX, NEUROLOGIE PÉDIATRIQUE, PLACE AMÉLIE RABA LEON, 33000 BORDEAUX

**Introduction :** L'infarctus cérébral artériel périnatal est la forme la plus fréquente d'AVC de l'enfant. L'objectif de notre travail était d'étudier les pratiques professionnelles de prise en charge rééducative précoce, du membre supérieur chez les nourrissons après un AVC périnatal.

**Matériels et Méthodes :** Ce travail était composé d'une enquête descriptive de pratiques auprès des médecins (pédiatres, néonatalogistes, neuropédiatres, médecins rééducateurs, orthopédistes) et professionnels paramédicaux (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, et psychomotriciens) en France par l'intermédiaire de deux questionnaires en ligne ainsi que l'élaboration d'un protocole de soins.

**Résultats :** Nous avons obtenu 220 réponses dont 120 réponses médicales et 100 réponses paramédicales. 80% des nourrissons suspects de paralysie cérébrale étaient adressés en consultation spécialisée avant 12 mois. Moins de la moitié avait débuté une prise en charge rééducative. Celle-ci était réalisée majoritairement par les kinésithérapeutes libéraux (80%), les CAMSP (84%) et les psychomotriciens (52%). Le délai de prise en charge était en moyenne de 4 mois. Les méthodes de rééducation étaient hétérogènes : dans 60% des cas des activités bi-manuelles ; pour 64% des massages et stimulations sensorielles ; 60 % des mobilisations actives-passives ; 40 % des séances d'étirement-décontractions ; et pour 20% la contrainte induite. Aucun des paramédicaux n'utilisait une seule technique. L'appareillage précoce du membre supérieur était prescrit par 16% des médecins et utilisé par 47% des paramédicaux. Les injections de toxines botuliniques représentaient 15% des traitements complémentaires.

**Conclusion:** ce travail illustre l'hétérogénéité actuelle des prises en charge rééducatives précoces. Cependant, la notion d'urgence dans le diagnostic de paralysie cérébrale et sa rééducation dès le plus jeune âge est unanime.

**HYPOTONIE ET CÉPHALHEMATOME SPONTANÉ DU NOUVEAU-NÉÀ PROPOS D'UN DIAGNOSTIC SECONDAIRE DE MALADIE DE MENKES**

Nathalie Meier (1), Dr Agnès Viguier (2), Pr Edouard (3), Dr Patat (4)

(1) CHIVA Foix, UMA de pédiatrie, néonatalogie et médecine de l'adolescence., chemin de Barrau, 09017 FOIX cedex; (2) Chu de Toulouse, neuropédiatrie HDE; (3) Chu de Toulouse, endocrinologie, obésité, maladies osseuses; (4) Chu de Toulouse, génétique médicale

---

Les céphalématomes spontanés associés à une hypotonie néonatale sans notion d'hypoxie, avec décalage secondaire du développement, doivent conduire à un bilan étendu aux étiologies métaboliques. Nous rapportons l'histoire d'un nouveau-né eutrophique né en contexte eutocique, porteur d'un volumineux céphalématome sans traumatisme obstétrical ni troubles de coagulation, suspect initialement de fragilité osseuse (fracture pariétale, présence d'os wormiens); l'évolution à 7 mois retrouve chez ce bébé initialement glabre la présence de cheveux fins et éparses avec aspect de pili torti, associée à une grande hypotonie axiale, faisant évoquer alors une maladie de Menkes (dosages effondrés de cuprémie et céruloplasmine). Revue de littérature sur le céphalématome spontané néonatal, et son incidence dans la maladie de Menkes. Les questions posées sont l'intérêt du diagnostic très précoce en l'absence actuelle de traitement curatif (présence d'autres symptômes?), et de la possible sous-estimation de l'incidence de la maladie de Menkes dans la population.

**MODIFICATIONS PÉRIOPÉRATOIRES DE L'HÉMODYNAMIQUE ET DU MÉTABOLISME CÉRÉBRAUX CHEZ LE NOUVEAU-NÉ AVEC D-TRANSPPOSITION DES GROS VAISSEAUX**

Béatrice Desnous (2), Rasheda Arman Chowdhury (1), Bohdana Marandyuk (2), Kim Anh La (2), Zamzam Mahdi (2), Imen Benhmida (2), Guylaine Aubé (2), Ala Birca (2), Mathieu Dehaes (2)

(1) CHU La Timone, Neurométabolisme pédiatrique- Pr Chabrol, 264 rue saint pierre, 13005 Marseille; (2) Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Justine, Montréal, Québec, Canada

**Introduction:** Les nouveau-nés (NN) avec d-Transposition des Gros Vaisseaux (dTGV) bénéficient d'une chirurgie cardiaque correctrice durant leurs premiers jours de vie. En phase périopératoire, l'hémodynamique et le métabolisme du cerveau peuvent être altérés. La compréhension de ces anomalies permettrait le déploiement d'interventions précoces visant la neuroprotection de ces NN et l'amélioration de leur pronostic neurodéveloppemental. Le but de cette étude était d'évaluer en pré et postopératoire l'hémodynamique et le métabolisme du cerveau des NN avec dTGV.

**Méthodes :** Nous avons réalisé un monitoring combinant une technique de spectroscopie proche infrarouge résolue en fréquence (FDNIRS, Frequency Domain Near Infrared Spectroscopy) et de spectroscopie de corrélation diffuse (DCS : Diffuse Correlation Spectroscopy) pour évaluer la saturation cérébrale en oxygène (SO<sub>2</sub>), la fraction d'extraction en oxygène (FEO), le volume sanguin cérébral (VSC), les indices du débit sanguin cérébral (DSCi) et le métabolisme cérébral (CMRO<sub>2i</sub>:Cerebral Metabolite rate of oxygen). La saturation en oxygène artérielle périphérique (SaO<sub>2</sub>) et la concentration sanguine en hémoglobine (HGB) étaient extraits des dossiers cliniques.

**Résultats :** la comparaison des mesures préopératoires des NN dTGV (n=24) aux témoins sains (n=24) a permis d'identifier chez les NN dTGV une diminution de la SaO<sub>2</sub> (p<0,0001) due à l'hypoxie, une augmentation de l'HGB (p=0,001) et de la SO<sub>2</sub> (p = 0,04), une diminution de la FEO (p<0,0001), du CMRO<sub>2i</sub> (p=0,0013) et du VSC (p=0,0009) reflétant l'immaturité cérébrale du NN avec dTGV. Le DSCi était inchangé (p = 0,86) suggérant une préservation postnatale du débit sanguin cérébral. En postopératoire, on observait une normalisation hémodynamique et métabolique avec une augmentation de la SaO<sub>2</sub>, de la FEO et du CMRO<sub>2</sub> comparable aux valeurs des NN sains.

**Conclusion :** la phase préopératoire constitue une fenêtre critique de vulnérabilité cérébrale chez les NN dTGV.

## RÉSULTATS DU SÉQUENÇAGE D'EXOME EN PRÉNATAL DEVANT UNE ANOMALIE DU CORPS CALLEUX SUR UNE SÉRIE DE 49 FŒTUS : FAISABILITÉ, INTÉRÊT ET LIMITES DIAGNOSTIC PRÉNATAL, AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX, SÉQUENÇAGE D'EXOME

Solveig Heide (1), Myrtille Spentchian (1), Stéphanie Valence (2), Marie-Laure Moutard (2), Thierry Billette De Villemeur (2), Vincent Des Portes (3), Catherine Garel (4), Boris Keren (5), Delphine Heron (1)

(1) APHP-Sorbonne Université, GH Pitié Salpêtrière, UF de Génétique Clinique, 47-83, bd de l'hôpital, 75013 PARIS; (2) APHP-Sorbonne Université, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; (3) HCL, Service de neurologie pédiatrique, HFME, Bron, France; (4) APHP-Sorbonne Université, Service de radiologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; (5) APHP-Sorbonne Université, UF de Génomique du Développement, Département de génétique, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Le diagnostic d'une anomalie du corps calleux (ACC) est le plus souvent réalisé en prénatal lors de l'échographie du 2ème trimestre. Lorsqu'elle est isolée, le pronostic neurodéveloppemental est très variable (70 à 80% des enfants ont un développement dans les normes, et 20 à 30% une déficience intellectuelle), et dépend de la cause génétique sous-jacente. Actuellement, seules les causes chromosomiques, qui représentent une minorité des causes d'ACC, sont recherchées en prénatal (caryotype et ACPA). L'objectif principal était d'étudier la faisabilité du séquençage d'exome (WES) en trio dès la découverte de l'ACC en prénatal pour en faire le diagnostic étiologique.

Entre septembre 2018 et septembre 2019, 49 trios ont été inclus (terme moyen : 27 SA) dont 36 ACC isolées (ou avec un signe mineur) et 13 ACC associées à une autre malformation, ou à plus de 2 signes mineurs. Seules les variations pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes connus d'ACC et/ou de DI étaient rendus. Le résultat du WES était rendu dans un délai moyen de 23 j.

Le résultat n'était disponible qu'en postnatal dans 2 cas. Une variation ponctuelle pathogène ou probablement pathogène a été identifiée dans 8/49 cas (16 %). De plus, un CNV pathogène a été identifié par WES dans 3/49 cas (6 %), confirmé par l'ACPA réalisée en parallèle. Dans 10/11 cas où le diagnostic était établi, il s'agissait de syndromes avec DI constante. 7/11 couples (63%) se sont orientés vers une IMG. 3 couples ont souhaité poursuivre la grossesse, dont un a choisi un accompagnement palliatif néonatal. Dans un cas, le résultat n'a été disponible qu'après la naissance. Les résultats montrent la faisabilité du WES en prénatal dans cette indication. Cette approche, qui pourrait être étendue à d'autres malformations à pronostic incertain, nécessite néanmoins une réflexion collégiale et une information adaptée en raison des questions éthiques liées au séquençage haut débit en prénatal.

## CONTRIBUTION ET CONSÉQUENCE DU DOSAGE DE LIS1 DANS LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA LISSENCÉPHALIE LIÉE AUX MUTATIONS PERTE DE FONCTION DE LIS1

Camille Maillard (1), Marion Philbert (2), Stéphane Auvin (3), Mathieu Milh (4), Alice Goldenberg (5), Julie Steffann (6), Jamel Chelly (7), Orly Reiner (8), Nadia Bahi-Buisson (9)

(1) U1163 - Institut Imagine, Genetics and Developments of the Cerebral Cortex, 24 Boulevard du Montparnasse, 75015 PARIS; (2) Service de Neuropédiatrie, CHU Martinique; (3) Pediatric Epilepsy & Child Neurology, Reference Center for Rare Epilepsies Child Neurology Department & INSERM Neuro Diderot, Robert-Debré University Hospital, Paris, France; (4) APHM Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, Centre de référence « handicaps rares » Centre de référence « épilepsies rares », CHU TIMONE, Marseille; (5) Service de Génétique, CHU de Rouen et Inserm U1079, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, Université de Rouen, Rouen, France; (6) Département de génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France; (7) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Service de Diagnostic Génétique, Hôpital Civil de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; (8) Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Israel; (9) Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares-Polyhandicap - Neurologie Pédiatrique- Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris France

**Introduction** - LIS1 code pour une protéine ubiquitaire dont les mutations perte de fonction entraînent des lissencéphalies alors qu'un excès de LIS1 conduit à une microcéphalie, conduisant à l'hypothèse que le développement cérébral serait sensible au dosage de LIS1. Le but est d'évaluer l'impact de l'effet-dose de LIS1 sur la sévérité des lissencéphalies.

**Matériel et méthode** - Quatre lignées de fibroblastes de patients avec une mutation LIS1 de novo, deux avec un phénotype sévère porteurs d'une mutation intronique (c.1002+1G>T) et d'un faux-sens (c.445C>T) et deux avec un phénotype moins sévère avec une mutation touchant un site d'épissage (c.569-10T>C) ont été analysées. Les ARNm LIS1 et les protéines ont été quantifiés et la répartition cellulaire de la protéine visualisée par immunofluorescence.

**Résultats** - Les études du transcrit LIS1 montrent que le transcrit c.569-10T>C est dégradé alors que les transcrits c.445C>T et c.1002+1G>T associés aux formes sévères ne sont pas dégradés. En Western Blot, la quantité de protéine LIS1 n'est pas différente chez les patients et les contrôles. En immunofluorescence, la protéine mutante est localisée dans des clusters après inhibition du protéasome pour les deux mutations associées aux phénotypes sévères (c.1002+1G>T ; c.445C>T). Nous faisons l'hypothèse que ces mutations entraîneraient une mauvaise conformation de la protéine qui serait dégradée par le protéasome.

**Discussion** - Dans les lissencéphalies LIS1, nos données suggèrent que les formes les plus sévères seraient associées à une anomalie de la répartition de la protéine LIS1 formant des clusters après inhibition du protéasome, potentiellement toxiques pour la cellule.

Des données récentes suggèrent que ces clusters pourraient correspondre à des granules de stress, agrégats constitués de protéines dont LIS1 liant des ARN et d'ARN devant être dégradés lors d'un stress cellulaire.

## VARIANT DU GÈNE TRRAP CHEZ UNE PATIENTE AVEC DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET TABLEAU POLYMALFORMATIF

Sidney Passat (1), Leila Qebibo (2), Claudia Ravelli (3), Catherine Garel (4), Lydie Burglen (5), Diana Rodriguez (6)  
 (1) APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Neuropédiatrie, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris; (2) Laboratoire de Neurogénétique moléculaire, APHP-Sorbonne-Université, Hôpital ArmandTrousseau, Paris; (3) Service de Neuropédiatrie, APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris; (4) Service de Radiologie, APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris; (5) Laboratoire de Neurogénétique moléculaire, APHP-Sorbonne-Université, Hôpital ArmandTrousseau, Paris; Centre de Référence des Malformations et maladies congénitales du cervelet, APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris; (6) Service de Neuropédiatrie, APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris; Centre de Référence des Malformations et maladies congénitales du cervelet, APHP- Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris

Le gène TRRAP code pour une protéine kinase multidomaine, commune à de nombreux complexes d'histone acétyltransférase. La protéine TRRAP joue un rôle majeur dans la régulation de l'expression génétique eucaryote en intervenant dans la transcription et la réparation de l'ADN. Le gène TRRAP est très conservé au cours de l'évolution et fait partie des gènes les plus sensibles aux variations faux-sens. La protéine TRRAP est exprimée dans de nombreux tissus, expliquant le phénotype multi-systémique. Les variations du gène TRRAP sont impliquées dans un spectre de troubles du neurodéveloppement, avec déficience intellectuelle sévère à absente, troubles autistiques (20%) ou parfois psychotiques, avec ou sans malformations.

Nous rapportons une patiente de 20 ans présentant un trouble du neurodéveloppement avec déficit intellectuel, absence de langage, surdité profonde et trouble du spectre autistique ; associé à un tableau polymalformatif avec hypoplasie vermiennne, communication interventriculaire, dysplasie de la valve pulmonaire, reflux vésico-urétéral, scoliose, dysplasie unguéale et dysmorphie. Le séquençage d'exome a retrouvé un variant de novo du gène TRRAP (c.3127G>A, p.Ala1043Thr), prédit bénin par les logiciels de prédiction de pathogénicité, rendant son interprétation initiale difficile.

En 2019, 24 patients avec variants faux-sens du gène TRRAP ont été décrits, avec une forte corrélation génotype-phénotype en fonction de la position du variant. Pour treize patients le variant est situé dans le cluster des codons 1031 à 1159, dont le variant 1043 de notre patiente (5 cas): ils présentent un phénotype polymalformatif similaire, avec déficience intellectuelle constante, microcéphalie (46%), malformations (cardiaques 75%, rénales 38%, fente 38%, cérébrales 55%, hypoplasie du vermis 55%), dysplasie unguéale et dysmorphie.

Nous rapportons une nouvelle patiente avec variant du gène TRRAP, confirmant le phénotype polymalformatif associé aux variants du cluster 1031-1159

## DEUX VARIANTS RÉCURRENTS DE NOVO À EFFET GAIN DE FONCTION DU GÈNE CACNA1G RESPONSABLES D'UN TABLEAU D'ATAXIE CONGÉNITALE SÉVÈRE AVEC DYSMORPHIE ET ANOMALIES DES EXTRÉMITÉS

Leila Qebibo (1), Alexandra Afenjar (1), Jeanne Amiel (2), Nadia Bahi-Buisson (3), Laurence Favre (4), Alice Goldenberg (5), Annick Toutain (6), Vincent Cantagrel (7), Lydie Burglen (1)

(1) Hôpital Armand Trousseau- Paris, CRMR Malformations et Maladies congénitales du cervelet, 26 rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris; (2) Département de génétique, hôpital Necker- Paris; (3) Service de neuropédiatrie, hôpital Necker-Paris; (4) Département de génétique, CHU de Dijon; (5) Département de génétique, CHU de Rouen; (6) Département de génétique, CHU de Tours; (7) Developmental Brain Disorders Lab, Institut IMAGINE - Paris

Le gène CACNA1G code pour un canal de la grande famille des canaux calciques voltage dépendant qui jouent un rôle important dans l'excitabilité neuronale. Il existe plusieurs types de canaux calciques, à haut voltage comme le canal L,P/Q,N,R ou à bas voltage comme les canaux calciques de type T. CACNA1G code pour la sous-unité Cav3.1 des canaux calciques de type T, très fortement exprimée au niveau des cellules de Purkinje et des noyaux cérébelleux profonds et dont des mutations ont été décrites initialement dans des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes progressives à début tardif.

Récemment, un tableau d'ataxie cérébelleuse congénitale avec atrophie et/ou hypoplasie cérébelleuse a été rapporté chez 4 patients présentant des mutations dominantes de novo à effet gain de fonction de CACNA1G. Nous rapportons une série de 10 patients présentant ce tableau congénital, associant retard du développement psychomoteur sévère avec déficience intellectuelle, ataxie, épilepsie non constante, anomalies des extrémités (syndactylies, brachydactylies) et dysmorphie (Cheveux et sourcils fins et clairsemés, narines hypoplasiques antéversées, philtrum lisse et plat, front large et grandes oreilles basses implantées). L'IRM montre une atrophie cérébelleuse. Seuls 2 variants récurrents de CACNA1G (p.Ala961Thr et p.Met1531Val) sont à ce jour associés à ce tableau sévère et précoce. Ces variants sont situés au niveau de la partie intracellulaire du segment S6 des domaines protéiques II et III respectivement, ils impactent la fonction du canal calcique en causant une augmentation significative d'activité du canal et attestant ainsi de l'effet gain de fonction. Ce changement de propriétés du canal entraînerait une augmentation de l'excitabilité neuronale des noyaux cérébelleux profonds. Nous confirmons à travers cette étude, une nouvelle entité d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante à début précoce lié au gène CACNA1G associée à la présence de deux variants récurrents

**MUTATION HÉTÉROZYGOTE COMPOSITE DU GÈNE TBC1D24 CHEZ UN PATIENT D'INTELLIGENCE NORMALE ASSOCIANT DE MOUVEMENTS ANORMAUX, UNE HYPEREXCITABILITÉ MUSCULAIRE ET UNE ÉPILEPSIE MYOCLONIQUE À DÉBUT PRÉCOCE**

Anne Lepine (1), Nathalie Villeneuve (1), Béatrice Desnous (1), Géraldine Daquin (2), Boulay Christophe (3), Brigitte Chabrol (1), Laurent Villard (4), Milh Mathieu (1)

(1) CHU Timone Enfants Marseille, service de neuropédiatrie, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille; (2) Epileptologie et rythmologie cérébrale. CHU Timone Marseille; (3) service de neurologie et pathologie Neuromusculaire. CHU Timone Marseille; (4) Département de génétique médicale. CHU Timone Enfants, Marseille

Des mutations du gène TBC1D24, qui code pour une protéine présynaptique, ont été décrites dans des phénotypes cliniques variés incluant des tableaux d'encéphalopathie épileptique sévère, d'épilepsie pharmacorésistante, de syndrome de DOORS (surdité, onychodystrophie, osteodystrophie, déficient intellectuelle et épilepsie), de surdité non syndromique et de myoclonies.

Nous proposons le cas d'un jeune patient de 16 ans, d'intelligence normale, qui présente un tableau neurologique complexe associant : une épilepsie myoclonique à début précoce (avant un an), une hyperexcitabilité musculaire et des mouvements anormaux. Pendant la petite enfance, il a aussi présenté des épisodes d'hémiplégies transitoires. Les manifestations actuelles sont des dystonies des mains et de la bouche déclenchées par l'effort et par le froid, des crises myocloniques généralisées sans rupture de contact initiale avec généralisation secondaire possible le plus souvent déclenchées par le bruit et des myokimies périorbitaires et péri-buccales. Ces manifestations cliniques sont pharmacorésistantes mais garde une sensibilité aux benzodiazépines. Il présente aussi des migraines déclenchées par le bruit.

Son IRM cérébrale est normale (en dehors de séquelles de prématurité). Ses EEG ont montré quelques anomalies à type de PO diffuses peu fréquentes. Ont été enregistrées des myoclonies associées ou non à des anomalies à l'EEG. Son EMG confirme son hyperexcitabilité axonale.

Ce patient est porteur de deux variants hétérozygotes faux sens hérités, sur le gène TBC1D24 respectivement sur les exons 6 et 7.

Ainsi, ce cas illustre l'implication des mutations TBC1D24 dans des tableaux complexes associant épilepsie mais aussi mouvements anormaux et hyperexcitabilité musculaire.

**SÉRIE DE 8 CAS PRÉSENTANT UN SYNDROME DE COATS PLUS DONNÉES CLINIQUES, PARACLINIQUES, ET D'ÉVOLUTION**

Rachel Froget (1), Dr Christine Bulteau (2), Pr Christian Denier (3), Dr Kerstin Hartig Lavie (4), Dr Cécile Laroche (1), Dr Laurent Pasquier (5), Dr Florence Renaldo (6), Dr Florence Riant (7), Pr Odile Boespflug-Tanguy (6)

(1) CHU de Limoges, Centre d'Investigation Clinique, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges; (2) Fondation ophtalmologique de Rothschild, Paris; (3) Hôpital Bicêtre, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris; (4) CHU Lyon; (5) CHU Rennes; (6) Hôpital Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris; (7) Hôpital Lariboisière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

**INTRODUCTION :** Le syndrome de Coats plus est une maladie pédiatrique systémique, autosomique récessive. Il s'agit d'une vasculopathie donnant principalement une atteinte oculaire, neurologique, digestive et hématologique. Il a été décrit en 1988 et son étiologie génétique (gène CTC1) précise a été découverte en 2012. La plus grande série de cas décrits en détails date de 2006, avant la découverte du gène CTC1, et regroupeait 12 cas.

**MATERIEL ET METHODES :** Les cas français de syndrome de Coats plus ont été recherchés. Pour chaque cas, le recueil des données a été réalisé sur dossier médical sur place, sur les données rétrospectives existantes. Toutes les données disponibles ont été recueillies, en particulier les données cliniques, paracliniques, et d'évolution concernant l'atteinte neurologique, oculaire, digestive, et hématologique.

**RESULTATS :** 8 patients ont pu être recensés. 7 patients avaient une mutation du gène CTC1 confirmée. L'âge des premiers symptômes était en moyenne inférieur à deux ans. Pour 7 patients sur 8, les premiers symptômes étaient ophtalmologiques. L'âge moyen des patients au recueil était de 14 ans, dont deux décédés (5 ans et 25 ans). Tous présentaient des anomalies neurologiques, mais la présentation clinique était très hétérogène. A l'IRM cérébrale, tous les patients présentaient une leucopathie et des calcifications prédominant aux thalami, aux lobes cérébraux, et aux noyaux dentelés. Des kystes cérébraux étaient parfois décrits surtout après des années d'évolution. L'hypertension portale était sévère chez 3 patients. Une anémie et une thrombopénie étaient fréquemment retrouvées.

**CONCLUSION :** Deux types de présentations ressortent de cette analyse, comme dans la revue de la littérature : un tableau très sévère rapide avec un décès précoce avant 6 ans, et un tableau évolutif un peu plus lent avec un décès après 15 ans. La morbi mortalité est largement corrélée à l'atteinte hépatique avec une hypertension portale sévère non contrôlable.

**ATAXIE TÉLANGIÉCTASIE ET HÉMOPATHIES DE L'ENFANT ETUDE RÉTROSPECTIVE FRANÇAISE**

Marie Thibaud (1), Dr Jean Michel Pedespan (1), Dr Marie Husson (1), Dr Caroline Espil-Taris (1), Dr Sebastien Cabasson (1), Dr Frederic Villega (1), Pr Stéphane Ducassou (2), Pr Dominique Stoppa Lyonnet (3), Dr Nathalie Aladjidi (4)  
 (1) Hôpital des enfants Pellegrin Bordeaux, Service de Neuropédiatrie, Place Amélie Rabat Léon, 33000 BORDEAUX; (2) Hôpital des enfants Pellegrin Bordeaux - Oncologie et hématologie pédiatrique; (3) Génétique constitutionnelle Institut Curie Paris; (4) Hôpital des enfants Pellegrin Bordeaux - Centre de référence national des cytopénies autoimmunes de l'enfant, CEREVANCE

**Introduction :** L'Ataxie Téléangiectasie (AT) est une maladie neuro-dégénérative à transmission autosomique récessive, associant une ataxie cérébelleuse, un déficit immunitaire et des téléangiectasies. C'est une maladie rare qui atteint moins de 10 enfants par an en France. Elle est due à une mutation du gène ATM codant pour une protéine-kinase impliquée dans la réparation de l'ADN double-brin. Environ 25% des patients développent une maladie maligne, hémopathies avant l'âge de 20 ans avec un risque relatif de 100, ou carcinomes après l'âge de 20 ans. Le pronostic est péjoratif, aggravé par une susceptibilité accrue aux effets indésirables des chimio- et radiothérapies... Les données de la littérature sont pauvres pour guider le traitement.

**Objectifs :** Décrire la prise en charge thérapeutique des hémopathies malignes survenues en France chez les enfants et adolescents atteints d'AT. **Méthodes :** Etude rétrospective multicentrique incluant tous les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints d'AT, pris en charge pour une leucémie ou un lymphome en France.

**Résultats :** Trente enfants atteints d'AT ont été inclus : diagnostic d'hémopathie entre 1996 et 2016 à un âge médian de 8.1 ans (2.5-16.9) ; 7 leucémies, 7 lymphomes de Hodgkin, 2 lymphomes T, 14 lymphomes B. Le contexte clinique et génétique de l'AT au diagnostic de l'hémopathie est décrit. Dix patients ont reçu un traitement palliatif et sont décédés dans un délai médian de 5.1 mois (7.8-17.1). Vingt patients ont été traités à visée curative, avec un protocole adapté dans 80% des cas, avec un soutien nutritionnel et anti-infectieux. Pour 17 de ces patients, une rémission complète a été obtenue, persistant à 5 ans du diagnostic pour 5 d'entre eux. Aux dernières nouvelles, 11 patients sont décédés, 3 de la maladie, 6 de toxicité, 2 de l'AT, et 9 patients sont en vie en RC1 avec un suivi médian de 2.9 ans (1.2-8.2).

Les principales adaptations de chimiothérapies qui ont permis une tolérance acceptable des traitements étaient les suivantes : limitation du méthotrexate, du cyclophosphamide, diminution à 30-50% des doses d'alkylants et anthracyclines, remplacement de la vincristine par la vinblastine.

**Conclusion :** Chez l'enfant atteint d'une hémopathie en contexte d'AT, il a été possible d'obtenir chez 30% des enfants de cette série une rémission prolongée sans toxicité excessive. L'adaptation personnalisée de la chimiothérapie et des soins de support est fonction de la situation neurologique, du profil génétique de l'ATM, et du consentement éclairé des parents.

## HÉMIPLÉGIE ALTERNANTE DE L'ENFANCE : CORRÉLATIONS ENTRE GÉNOTYPE ET IRM CÉRÉBRALE ANORMALE ETUDE D'UNE COHORTE DE 22 PATIENTS FRANÇAIS

Rebecca Moré (1), Dr Eleni Panagiotakaki (2), Dr Gaëtan Lesca (3), Dr Gustavo Soto Ares (4), Pr Stéphane Marret (1), Pr Alexis Arzimanoglou (2)

(1) CHU Hôpitaux de Rouen, Consultations de neurologie pédiatrique, pédiatrie néonatale et réanimation, 1 rue de Germont, 76000 Rouen; (2) Département d'épileptologie pédiatrique, des troubles du sommeil et de la neurologie fonctionnelle, Hôpitaux de Lyon; (3) Département de génétique médicale, Hôpitaux de Lyon; (4) Service de neuro-radiologie, Hôpital Salengro, CHRU de Lille

**Introduction :** L'hémiplégie alternante de l'enfance est une affection neuro-développementale rare (1/1000000) due à des mutations du gène ATP1A3. Il existe des manifestations paroxystiques variables et une atteinte cognitive globale. Son pronostic est médiocre et les traitements peu ciblés. Les IRM cérébrales des patients atteints ont été peu étudiées.

**Méthodes :** Une étude française multicentrique rétrospective a été menée entre octobre 2018 et juillet 2019 chez des patients atteints avec confirmation génétique de la maladie et ayant eu au moins une IRM cérébrale. Des indices d'incapacité clinique ont été établis et les IRM cérébrales relues par un neuroradiologue. L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre type de mutation ATP1A3 et anomalie IRM, puis un lien entre signes cliniques et anomalie IRM.

**Résultats :** Vingt-deux patients âgés de 27 mois à 31,2 ans (64% de garçons) ont été inclus avec des caractéristiques épidémiologiques et cliniques semblables à la littérature. On notait 31,8% de mutation D801N, 22,8% de mutation E815K, 9,1% de mutation S137Y, 4,5% de mutation G947R et 31,8% de mutations inconnues. L'IRM cérébrale était anormale chez 54,5% des patients, avec 91,6% d'anomalies corticales (81% d'atrophie corticale, 18% de sclérose hippocampique et 18% d'anomalie de la gyration), 16,5% d'anomalies du corps calleux et 8,3% d'atrophies cérébelleuses. Des scores « moyen à sévère » aux indices d'incapacité paroxystique et non paroxystique concernaient plus de 75% des patients. Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence ni entre IRM cérébrale anormale et type de mutation, ni entre IRM cérébrale anormale et indices d'incapacité.

**Conclusion :** Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative, du fait de notre petit effectif. La littérature retrouve des résultats similaires aux nôtres. Des études longitudinales d'effectifs plus importants sont nécessaires pour mieux étudier l'impact anatomique de la maladie.

**PROFIL DÉVELOPPEMENTAL DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION SHANK3**

Marie Balerdi (1), Caumes Roseline (1), Thomas Smol (2), Jamal Ghoumid (1), Sylvie Manouvrier (1)

(1) CHRU Lille, Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Clinique de Génétique "Guy Fontaine", 59037 Lille cedex; (2) CHU Lille, Institut de Génétique Médicale, 59000 Lille, France Univ. Lille, EA7463 RADEME, 59000 Lille, France

Contexte : Les mutation ponctuelles du gène SHANK3 sont responsables d'une déficience intellectuelle (DI) modérée à sévère et des troubles du spectre autistique. Nous avons repris les 7 patients diagnostiqués de notre centre avec une mutation délétère de SHANK3 et ceux de la littérature (25 patients) assez détaillés pour définir un profil développemental. Nous nous sommes aussi intéressés aux différentes thérapeutiques médicamenteuses afin de conseiller au mieux les familles.

Résultats : Le sex ratio est 1/1, la moyenne d'âge est de 10.8 ans. Tous présentaient une déficience intellectuelle avec traits autistiques (stéréotypies, intérêts restreints). 93% des patients présentaient un retard de langage. Les premiers mots étaient apparus vers 21 mois pour 66% d'entre eux, et seulement 30% s'expriment par des courtes phrases. Environ la moitié (54%) utilisent des méthodes de communication non verbale. 44% des patients ont présenté une régression du langage, mais pas ceux de notre cohorte. En moyenne, la station assise est acquise autour de 8 mois et la marche vers 17,6 mois, restant anormale (ataxique ou digitigrade) pour 82% d'entre eux. Les troubles du sommeil étaient notés chez 75% des enfants, avec pour certains de notre cohorte une résolution spontanée autour de 6 ans. 94% des patients présentent une insensibilité à la douleur. Aucun de nos patients présentaient une épilepsie. Les axes thérapeutiques étaient les troubles du sommeil et l'hyperkinésie sans qu'une thérapeutique efficace ne puisse être dégagée.

En conclusion, cette analyse confirme que les patients porteurs d'une mutation SHANK3 présentent un DI modérée à profonde avec une absence de langage verbal dans la majorité des cas et des troubles du spectre autistique. Les troubles du comportement et du sommeil peuvent nécessiter une thérapeutique ciblée sans qu'aucune molécule efficace ne se dégage. L'intolérance à la douleur semble être une constante et l'épilepsie finalement peu fréquente.

## MICROCEPHALIA VERA ET MUTATIONS CDK5RAP2 : QUAND LA MICROCÉPHALIE CACHE AUTRE CHOSE

Sandrine Passemard (1), Hala Nasser (1), Liza Vera (2), Monique Elmaleh-Bergès (3), Natacha Teissier (4), Alexandra Afenjar (5), Marie-Laure Moutard (6), Delphine Héron (6), Séverine Drunat (7)

(1) Hôpital Robert Debré, Département de Génétique, 48 bd serurier, 75019 Paris; (2) Département de Génétique, APHP, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France; (3) Service d'Ophthalmologie, APHP, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France; (4) Service de Radiologie Pédiatrique, APHP, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France; (5) Service d'ORL, APHP, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France; (6) Service de Neuropédiatrie, APHP, Hôpital Trousseau, 75012 Paris, France; (7) Département de Génétique, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France

**Contexte :** La microcéphalie primaire héréditaire (MCPH ou microcephalia vera) est une maladie rare définie par un défaut de croissance cérébral précoce qui peut être identifié en anténatal. Malgré l'identification de mutations dans plus de 25 gènes (MCPHI-25), il est toujours difficile de reconnaître cliniquement les différentes formes de MCPH et d'établir pour chaque patient un pronostic développemental et intellectuel à long terme.

**Méthodes :** 7 patients présentant une mutation CDK5RAP2 (MCPH3) ont été examinés par des examens cliniques approfondis, prospectifs et systématiques dans le cadre d'un PHRC national (IRM cérébrale, évaluations psychométrique et neurosensorielle).

**Résultats :** L'évaluation cognitive a montré un QI entre 40 et 67 mais une préservation des capacités de compréhension verbale. Tous les patients présentaient des anomalies neurosensorielles en plus de la microcéphalie. Une petite cochlée avec partition incomplète de type II a été trouvée chez tous les patients et est associée à une surdité progressive chez 4 d'entre eux. Une microphthalmie était également présente chez tous les patients, ainsi que des anomalies de pigmentation de la rétine et des dépôts de lipofuscine. Enfin, un défaut hypothalamique appelé adhésion interhypothalamique, une anomalie congénitale de la ligne médiane habituellement associée à une holoprosencéphalie, a été détectées dans 5 cas.

**Conclusion :** La microcéphalie CDK5RAP2 est responsable d'une microcéphalie avec relative préservation des fonctions cognitives, mais aussi de troubles neurosensoriels et hypothalamiques qui doivent être identifiées et traitées pour permettre à ces enfants d'atteindre leur vrai potentiel.

P52

**PRADER WILLI, TRAITEMENT PAR L DOPA , NOUVELLE PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE ?**

Danièle Hasaerts (1), Luc Regal (1), Tessa Wassenberg (1), Anna Jansen (1), Linda De Merleir (1)

*(1) UZ Brussel, neuropédiatrie, Laarbeeklaan 101, 1090 Bruxelles- Belgique*

Il y a quelque années nous avons présenté le cas de une fillette atteinte du syndrome de Prader Willi et traitée par L DOPA + Carbidopa avec un effet favorable sur le développement et la courbe de poids.

Depuis lors nous avons traité 5 nouveaux patients porteurs de Prader willi par L DOPA +Carbidopa.

Un bénéfice immédiat a été constaté chez tous les patients, principalement au niveau du tonus , de capacités à s'alimenter seul , ou à être indépendant sur le plan respiratoire.

La moitié d'entre eux a également présenté un bénéfice à long terme sur le plan cognitif, comportemental, ou pondéral.

Nous discuterons le possible mécanisme de l'effet de la DOPA, nous avons émis l'hypothèse d'une mutation du gène P codant pour un transporteur de la tyrosine et situé sur le segment de chromosome 15q11-q13 . Ce gène peut intervenir sur la transformation de tyrosine en mélatonine et dans une moindre mesure en dopamine

**MUTATION DU GÈNE KIFIA DANS LE CADRE D'UN SYNDROME PEHO (ENCÉPHALOPATHIE PROGRESSIVE, HYPARTHRIE, ATROPHIE OPTIQUE ET ŒDÈMES)**

Marie Thevenon (1), Belleville J (1), Schwartz C (2), Kuentz P (3), Philippe C (4), Amsallem D (1)

(1) CHU Besançon, Médecine pédiatrique, 3 boulevard Alexandre Fleming, 25000 BESANCON; (2) Ophtalmologie CHU BESANCON; (3) Génétique biologique CHU BESANCON; (4) Génétique chromosomique et moléculaire CHU DIJON

---

Nous rapportons le cas d'un jeune de 18 ans présentant un syndrome PEHO (encéphalopathie progressive, hypsarthrie, atrophie optique et œdèmes) pour lequel le diagnostic génétique a été posé récemment.

Il s'agit d'un jeune de 18 ans, né à terme avec des paramètres de naissance normaux.

Dès l'âge de 6 mois, il présente une hypotonie axiale avec un syndrome pyramidal et une perte de l'accrochage visuel. Au niveau morphologique, l'aspect de ses mains et de ses pieds devient potelé et le visage piriforme.

Le bilan visuel met en évidence une cataracte et une atrophie optique.

A l'âge de 2 ans débutent des crises d'épilepsie à point de départ central rolandique gauche.

Progressivement, se développent une quadriparésie spastique, un syndrome cérébelleux et l'absence de développement du langage.

L'IRM réalisée en 2016 met en évidence une atrophie du tronc cérébral, une atrophie corticale majeure prédominant en région bifrontale et bitemporale, une atrophie du splénum du corps calleux et une majoration de l'atrophie cérébelleuse et vermiennne comparativement à l'imagerie réalisée en 2005. On retrouve des nerfs optiques et chiasma optique grêles lors de cet examen.

Il est libre de crises avec un traitement par Perampénel, Clonazepam, levetiracetam et Valproate.

En revanche, il est hospitalisé à de nombreuses reprises dans le cadre d'épisodes infectieux avec atteinte pulmonaire par troubles de déglutition.

Le diagnostic génétique est réalisé récemment par séquençage d'exome avec mise en évidence d'une mutation de novo du gène KIFIA de transmission autosomique dominante.

**SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT : PRÉSENTATION D'UN CAS PÉDIATRIQUE**

Marie Thevenon (1), Camelio A (1), Belleville J (1), Moutton S (2), Antignac C (3), Bevalot J (4), Amsallem D (1)

(1) CHU Besançon, Médecine pédiatrique, 3 boulevard Alexandre Fleming, 25000 Besançon; (2) Centre de génétique CHU DIJON; (3) Service de génétique moléculaire Hôpital Necker- Enfants malades PARIS; (4) Centre de rééducation et de réadaptation fonctionnelle de Bregille BESANCON

---

Le syndrome de Galloway-Mowat est une maladie rare, de transmission autosomique récessive caractérisée par des manifestations neurologiques avec microcéphalie, retard psychomoteur, crises d'épilepsie, hypotonie et un syndrome néphrotique cortico-résistant.

Nous rapportons l'observation clinique d'une fille âgée de 14 ans présentant une tétraparésie spastique associée à une déficience intellectuelle avec microcéphalie.

En 2012, elle bénéficie de chirurgies orthopédiques multiples ; en 2018, des injections de toxine botulique sont réalisées aux membres inférieurs. Elle est adressée, par l'IME en centre de rééducation fonctionnelle pour prise en charge rééducative après ces injections de toxine et pour l'adaptation de son matériel orthopédique.

A l'été 2018, lors d'un épisode d'incontinence urinaire, on découvre un rapport protéinurie/créatininurie à 0,6 g/mmol. Le traitement néphrologique comprend des corticoïdes auxquels sont associés successivement du mycophénolate mofétil, puis ciclosporine, puis tacrolimus sans rémission jusqu'à présent. La biopsie rénale retrouve une hyalinose segmentaire et focale.

L'épisode néphrologique s'accompagne d'une dégradation clinique neurologique avec hyporéactivité, hypomotricité et dans un second temps elle présente un premier épisode de crise d'épilepsie myoclonique des membres supérieurs avec nystagmus.

L'EEG retrouve une activité lente au niveau hémisphérique gauche et l'IRM une restriction de diffusion cortico-sous-corticale hémisphérique gauche, d'aspect compatible avec un status epilepticus, un traitement par levetiracetam est débuté.

Le séquençage d'un panel de gènes impliqués dans ces pathologies permet d'identifier une mutation faux-sens du gène TP53RK à l'état homozygote (c.713 A>T) responsable du syndrome néphrotique cortico-résistant au premier plan.

Le diagnostic a pu être déterminé grâce à la collaboration des équipes de neuropédiatrie, de néphropédiatrie, de génétique et de médecine physique et de réadaptation.

**IMPLICATION DES FAMILLES DE PATIENTS DANS LA DESCRIPTION DU SYNDROME MED13L, APPORT DE LA BASE DE DONNÉES GENIDA POUR LA CARACTÉRISATION DE SYNDROME RARE**

Roseline Caumes (1), Ghoumid J (2), Manouvrier-Hanu S (2), Mandel J-L (3), Colin F (3), Smol T (2)

(1) CHRU Lille, Clinique de Génétique "Guy Fontaine", Hôpital Jeanne de Flandre, 59037 Lille cedex; (2) CHU Lille, Institut de Génétique Médicale, 59000 Lille, France Univ. Lille, EA7463 RADEME, 59000 Lille, France; (3) Translational medicine and neurogenetics dept., Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) - INSERM U964 - CNRS UMR7104 - University of Strasbourg, France. 2. USIAS Strasbourg, France

---

Le syndrome MED13L, lié à des variations pathogènes du gène MED13L, est caractérisé par une déficience intellectuelle, un retard de langage et une hypotonie. Environ 70 patients sont rapportés dans la littérature scientifique selon des observations génétiques et neurologiques. Avec le site collaboratif GENIDA, les familles peuvent enrichir la description de ce syndrome rare.

Les informations phénotypiques partagées par les familles MED13L dans la base de données GENIDA ont été comparées aux données de la littérature afin de pouvoir mieux définir leurs difficultés et adapter la prise en charge des patients.

Les descriptions de 26 patients d'âge moyen de 13 ans ont été analysées. Aucun problème médical majeur n'est rapporté par 73% des familles. Les difficultés associées au langage expressif sont présentes pour 87% (22/24) des patients de plus de 2 ans. Seuls 42% des patients possèdent une communication verbale compréhensible par l'entourage avec des premiers mots vers 3 ans. Le langage réceptif est considéré comme meilleur avec une bonne compréhension dans 88% (22/25) des cas. Les patients sont décrits comme souriants (10/25) et sociables (9/25). Le développement moteur est marqué par une tenue assise à 12 mois et une marche autonome vers 30 mois avec instabilité et fatigabilité pour 72% des patients. Les infections ORL et les affections respiratoires semblent fréquentes dans les premières années de vie avec nécessité de pose de drains et de traitement de fond pour l'asthme. Parmi les différences avec la littérature, les anomalies ophtalmologiques sont présentes chez 76 % des patients contre 33% avec une forte prévalence de l'hypermétropie (85%) et la nécessité d'appareillage (78%).

Grâce à l'apport des familles dans la description des patients MED13L dans GENIDA, un suivi particulier pourrait être proposé orienté sur les difficultés neurosensorielles (ORL et ophtalmologique) et orthopédiques, ainsi que le développement d'outils de communication non verbale.

## ETUDE CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DE PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS DANS DES GÈNES CODANT POUR DES SOUS-UNITÉS DU RÉCEPTEUR GABA DE TYPE A (GABAA)

Pierre-Yves Maillard (1), Caroline Lacoste (2), Anne De Saint Martin (3), Gaëtan Lesca (4), Rima Nabbout (5), Giulia Barcia (6), Cyril Mignot (7), Laurent Villard (8), Mathieu Milh (9)

(1) Hôpital d'Enfants de la Timone, APHM, Marseille, France, Centre de Référence Anomalies du Développement, Département de génétique Médicale, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5; (2) Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, APHM, Marseille, France; (3) Service de Neuropédiatrie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; (4) Service de génétique médicale, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France; (5) Département de Neuropédiatrie, Centre national de référence des Epilepsies Rares, Hôpital universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France; (6) Service de Génétique Médicale et Institut Imagine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France; (7) Département de Génétique, Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; (8) UMR\_S 910, INSERM, Faculté de Médecine La Timone, Université Aix-Marseille, Marseille, France; (9) Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital La Timone, CHU de Marseille, Marseille, France

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant dans le cerveau des mammifères. Le récepteur GABAA est un canal d'ions chlorure formé par l'association de 5 sous-unités. Les sous-unités  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  et  $\gamma 2$  (codées par les gènes GABRA1, GABRB2, GABRB3 et GABRG2) sont les plus répandues. L'objectif de ce travail était de rapporter de nouveaux cas de patients et de rechercher d'éventuelles corrélations génotypes-phénotypes. Les patients ont été inclus par le réseau EPIgene (collaboration nationale française). Le recueil des données a été effectué à l'aide d'un questionnaire complété par le médecin clinicien et/ou par l'étude approfondie des dossiers médicaux. Nous rapportons 27 patients chez qui nous avons identifié 23 mutations. Les mutations sont pour la plupart faux-sens ( $n=21$ ), trois sont héritées, et une est à l'état homozygote. Les sous-unités sont composées d'une extrémité N-terminale et de quatre domaines transmembranaires (DTM). Les variants se situent en majorité sur l'extrémité N-terminale, sur le 2<sup>e</sup> DTM et sur la boucle extracellulaire entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> troisième DTM. Tous les patients ont présenté une déficience intellectuelle (DI) et une épilepsie (E) de sévérités variables. Les premières crises sont apparues à l'âge médian de 6,5 mois. Les syndromes épileptiques étaient principalement des encéphalopathies épileptiques précoces, des syndromes épileptiques avec crises fébriles (GEFS+, Dravet) et des E généralisées avec absences atypiques et myoclonies prédominantes. Nous ne trouvons pas de particularité clinique propre à une sous-unité, hormis des malformations du palais et de la mandibule chez des patients avec mutations dans le gène GABRB3 ( $n=5$ ). Nous mettons en évidence une nouvelle corrélation génotype phénotype liée à la localisation des variants : les patients porteurs d'un variant dans l'extrémité N-terminale ont une E et une DI significativement moins sévères que les autres patients. Ces résultats mériteraient d'être confirmés.

**ADRÉNOLEUCODYSTROPHIE: À PROPOS D'UN CAS**

Hasnaa Almaiaadi (1), Dr Meryem Bouyadmar (2), Nabila Chekhlabi (2), Rajaa Arrab (2), Nouzha Dini (2)

(1) Hôpital universitaire international cheikh khalifa ibn zayed, pédiatrie, Boulevard Taieb Naciri Commune Hay Hassani Casablanca, 20000 Casablanca; (2) Hôpital universitaire international Cheikh khalifa ibn Zayed Casablanca

**Introduction :** L'adrénoleucodystrophie est une maladie génétique liée à l'X, se caractérise par une démyélinisation de la substance blanche.

**Matériels et méthodes :** Nous rapportons deux cas cliniques, admis au service de pédiatrie.

**Résultats :**

**Observation 1 :** Enfant âgé de 13 ans, issu d'un mariage non consanguin, admis pour tétraparésie, présence d'un cas similaire dans la famille, la grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement avec bonne adaptation à la vie extra utérine, son développement était normal jusqu'à l'âge de 11 ans où l'enfant a présenté un trouble de la marche et de la parole puis l'apparition de crises convulsives généralisées l'examen clinique trouve un poids, taille et périmètre crânien normal pour l'âge.

L'examen neurologique trouve un enfant conscient, ne marche pas, qui présente une tétraparésie spastiques des 4 membres, les rots sont présents et symétriques, l'examen Ostéo-articulaire trouve une attitude scoliotique avec un enraidissement des deux poignets et des chevilles.

Un bilan est fait :

Hémogramme/ Bilan hépatique : normal

ACTH : élevée / cortisolémie : basse

IRM cérébrale : Plages hyper intenses bilatérales, symétriques au niveau de la substance blanche des régions pariéto-occipitales et un peu au niveau temporales visible en T2 et en Flair, hypointense T1

EEG : ralentissement global et modéré de l'activité de fond avec un foyer de souffrance cérébrale et fronto-temporal droit.

EMG : neuropathie motrice démyélinisante bilatérale et symétriques des membres inférieurs

Etude du gène ABCD1 : en faveur d'une adrénoleucodystrophie l'enfant a bénéficié d'un traitement palliatif et d'un soutien psychologique.

**Conclusion :** Maladie génétique liée à l'X qui peut apparaître dans l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte, le diagnostic est génétique la greffe de moelle allogénique peut être efficace dans les formes asymptomatique sur le plan neurologique.

P58

**LES MALADIES LYSOSOMALES A EXPRESSION NEUROLOGIQUES****EXPÉRIENCE D'UN SERVICE DE PEDIATRIE**

Zoulikha Benhacine (1), Bicha Samia (2), zerouki (2), Mouloud Medjroubi (2), Zahia Bouderdar (2)

(1) CHU constantine ALGERIE, PEDIATRIE B, CITE DAKSI BT 7 N° 416 constantine Algerie, 25000 Constantine; (2) Constantine

**INTRODUCTION :** les maladies de surcharges lysosomales constituent un groupe d'une cinquantaine d'affections génétique distincte de transmission souvent autosomique récessive. Maladies rares avec une incidence globale classiquement estimé à 1 cas/7000 naissances vivantes. Leur point commun est le déficit en une enzyme hydrolase acide intervenant dans le catabolisme des macromolécules complexes : glycolipides, glycoprotéines et mucopolysaccharides.

**BUT :** Etude du profil clinique et paraclinique et génétique de 6 cas de maladies lysosomales à expression neurologique ainsi que leur devenir à court terme.

**RESULTATS :** de 1/1/2015 au 30/6/2019, 6 garçons avec notion consanguinité dans 100% des cas et un âge moyen de 4,7 ans, présentent des maladies lysosomales à expression neurologique qu'on a répartis en 2 groupes selon l'atteinte neurologique : Le premier groupe est caractérisé par une atteinte neurologique exclusive centrale et ou périphérique représenté par 1 cas de maladie de pompe, un cas de mucopolipidose, et un cas de leucodystrophie métachromatique.

Le 2ème groupe : l'atteinte neurologique apparait en cours de évolution, le tableau clinique est dominé par la dysmorphie et atteinte multiviscérale. Il est représenté par la maladie de gaucher 1 cas et les mucopolysaccharidoses dans 2 cas. Le dosage enzymatique et ou étude génétique a confirmé le diagnostic l'évolution favorable sous enzymothérapie substitutive dans 80% des cas, elle était défavorable avec décès dans 20% des cas.

**CONCLUSION :** Les maladies lysosomales sont des affections hétérogènes à expression clinique variable. L'atteinte neurologique est un facteur de gravité pouvant inaugurer le tableau clinique dans quelques-uns ou apparaître dans l'évolution de la maladie dans les autres. La précocité de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique conditionne le pronostic la thérapie génique reste le seul espoir thérapeutique définitive.

## VARIABILITÉ DU PHÉNOTYPE PHÉNOTYPIQUE ET GÉNOTYPIQUE DES LEUCODYSTROPHIES MÉTACHROMATIQUES EN TUNISIE

Fatma Kammoun Feki (1), abir Ben Issa (2), Wafa Bouchaala (3), Siham Ben Nsir (4), Faiza Fakhfakh (5), Chahnez Triki (6)

(1) Hôpital Hédi Chaker, neurologie pédiatrique, avenue Magida Boullila, 3029 Sfax; (2) Unité de recherche Neuropédiatrie- Université de Sfax; (3) service de Neurologie pédiatrique- CHU Hédi Chaker Sfax; (4) service de Neurologie pédiatrique- CHU Hédi Chaker Sfax; (5) Laboratoire de génétique moléculaire fonctionnelle- Université de Sfax; (6) service de Neurologie pédiatrique- CHU Hédi Chaker Sfax

### Introduction

Les leucodystrophies métachromatiques (LDM) sont connues par leur variabilité phénotypique selon l'âge de début mais aussi dans une même forme clinique. Sur le plan génétique plusieurs mutations rapportées dans le gène ARSA dont certaines responsables du pseudo-déficit et dans de rares cas dans le gène PSAP.

### Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale des patients suivis pour suspicion de LDM sur l'IRM cérébrale ; une évaluation clinique, neurophysiologique et biochimique a été faite pour ces patients avec une étude moléculaire des deux gènes impliqués.

### Résultats

Nous avons colligés 14 patients appartenant à 8 familles, d'âge moyen 9.6 ans au dernier suivi [3 - 29 ans]. Le début était par une régression psychomotrice (72%), troubles du comportement (21%) et un nystagmus (7%). L'examen neurologique a montré un syndrome pyramidal sévère dans tous les cas. L'IRM cérébrale a montré un aspect tigroïde (64%). Le forme infantile tardive a été retenue (50%), juvéniles (43%) et adulte (7%) avec présence de 2 phénotypes dans une même famille (25%). Le dosage de l'activité de l'ARSA faite chez 8 patients a été abaissé. Le séquençage du gène ARSA fait pour tous les patients et du gène PSAP pour 7 patients a mis en évidence plusieurs génotypes: association des mutations du pseudo-déficit et du gène PSAP (1 famille), mutations du pseudo-déficit (1 famille), différentes mutations du gène ARSA (3 familles), mutation du gène ARSA (3 familles), mutation du gène PSAP (1 famille).

### Conclusion

L'hétérogénéité clinique des LDM est liée à l'activité résiduelle de l'ARSA responsable parfois de formes pauci-symptomatiques à révélation plus tardive. La difficulté de la confirmation génétique est liée à la présence de plusieurs mutations sur le gène ARSA dont certaines responsables de « pseudo-déficit ». Devant une « discordance » clinique- génétique, l'étude du gène PSAP se révèle nécessaire.

**HYPOTONIE NÉONATALE SÈVÈRE ET DÉTRESSE RESPIRATOIRE AVEC PHÉNOTYPE SMARD-LIKE**

Ivana Dabaj (1), Marie Claire Malinge (2), Bénédicte Sudrié Arnaud (3), Catherine Vanhulle (1), Axel Lebas (4), Stéphanie Torre (1), Alice Goldenberg (5), Stéphane Marret (6), Soumeya Bekri (7)

(1) CHU de Rouen et APHP Hôpital R Poincaré ; Unité INSERM 1245 Equipe 4 Handicap périnatal, Service de Pédiatrie néonatale, réanimation- Neuropédiatrie, et Centre de référence neuromusculaire, 1 Rue de Germont, 76031 Rouen; (2) Laboratoire de biochimie moléculaire, Département de biochimie génétique, CHU Angers; (3) Laboratoire de Biochimie métabolique, CHU de Rouen; Unité INSERM 1245 Equipe 4 Handicap périnatal, UFR Santé de Rouen, Université de Normandie; (4) Laboratoire de Neurophysiologie, CHU de Rouen; (5) Service de génétique, CHU de Rouen; (6) Service de Pédiatrie néonatale et réanimation - Neuropédiatrie, CHU de Rouen; Unité INSERM 1245 Equipe 4 Handicap périnatal, UFR Santé de Rouen, Université de Normandie; (7) Laboratoire de Biochimie métabolique, CHU de Rouen; Unité INSERM 1245 Equipe 4 Handicap périnatal, UFR Santé de Rouen, Université de Normandie

L'hypotonie néonatale peut être congénitale, acquise ou transitoire.

On décrit le cas d'un nouveau-né qui présente une hypotonie néonatale sévère et détresse respiratoire. Il a peu d'éveil, poursuite oculaire présente mais fluctuante, hypomimie faciale, pas de dysmorphie, succion faible, hypotonie axiale et périphérique, ROT vifs et diffusés, gesticulation spontanée faible, mensurations normales pour l'âge. Il a été ventilé à la naissance, au début en ventilation non invasive puis intubé avec des difficultés pour pouvoir l'extuber. L'ENMG est compatible avec une atteinte hypomyélinisante. IRM cérébrale, spectro-IRM, EEGs, bilan métabolique, thyroïdien, ophtalmologique, cardiaque, CDG, potentiels évoqués auditifs, anti-Musk, anti-RACH, recherche de botulisme étaient négatifs. Devant ce tableau de détresse respiratoire associée à une neuropathie et compatible avec un SMARD, des études fonctionnelles du diaphragme ont été réalisées à 6 mois de vie. On note une paralysie partielle du diaphragme sur l'étude de conduction motrice du nerf phrénique. Des analyses génétiques pour Prader Willi, Myotonie de Steinert, amyotrophie spinale infantile, ondine (PHOX2B), NGS lysosome, CGH array ne montraient pas d'anomalies. Le panel de neuropathie héréditaire a permis d'identifier 4 variants parmi lesquels un a été retenu. Il est situé sur le gène LASIL localisé sur le chromosome X. Un variant pathogène a été décrit chez un patient présentant une pathologie néonatale avec une présentation de type SMARD-like. Le variant, c.851T>C, p.Leu284Pro dans l'exon 7, présent chez ce patient n'a jamais été décrit mais est considéré comme étant pathogène par plusieurs algorithmes de prédiction. Il s'agit d'une mutation de novo.

Des variants dans le gène IGHP2 ont été associés au phénotype SMARD. En l'absence de variant dans ce gène chez des nouveau-nés ayant un phénotype SMARD-like, il serait indiqué de considérer un déficit en LASIL. Ce cas est le deuxième cas rapporté dans la littérature.

## PRISE EN CHARGE DE LA SPASTICITÉ EN PÉDIATRIE : PLACE DE LA RHIZOTOMIE DORSALE SÉLECTIVE EN 2019 ? REVUE DE LA LITTÉRATURE

Julie Bonheur (1), Nathalie Dorison (1), Vincent D'Hardemarre (1)

(1) Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25 rue Manin, 75019 Paris

**Introduction :** La spasticité est une complication de l'atteinte du système nerveux central, dont la paralysie cérébrale est la cause la plus fréquente. La prise en charge vise à prévenir les comorbidités telles que les douleurs, les déformations orthopédiques, ou préserver certaines fonctions (transfert, marche). Les possibilités thérapeutiques sont connues : anti spastiques oraux, injections de toxine botulique, baclofène intratéchal (BI), rhizotomie dorsale sélective (ou « selective dorsal rhizotomy », SDR), mais la stratégie interventionnelle est propre à chaque centre. Actuellement, devant les limites de la thérapeutique intratéchale, la SDR semble retrouver un nouvel attrait et bénéficie d'un grand engouement, bien que cette technique chirurgicale et palliative ait été décrite dès 1908.

**Discussion :** Plusieurs études récentes évaluent l'efficacité de la SDR à court ou long terme en comparaison avec le BI. Nous présentons une revue de la littérature sur la place de cette technique dans la prise en charge de la spasticité en 2019. Quelle place pour ce traitement ? Quelles sont ses indications ? Est-elle plus efficace que le BI ? Comment évaluer leur efficacité sur la spasticité ?

**Conclusion :** La SDR est une technique ancienne pouvant être efficace en fonction de l'indication. Elle doit être associée à une rééducation bien conduite et prolongée. La réalisation systématique d'analyse qualitative de la marche (AQM) avant et après l'intervention au sein d'une étude multicentrique permettrait d'évaluer au mieux son efficacité et d'harmoniser les stratégies thérapeutiques de ses enfants.

**REMÉDIATION ORTHOPHONIQUE ET PROPRIOCEPTIVE DE LA DYSLEXIE : ÉVALUATION PAR MESURES OCULOMÉTRIQUES. PRO-PHO-DYS, B**

Laurent Sparrow (MCF) (1), Dr Luc-Marie Virlet (1), Pr. Patrick Berquin (2)

(1) Université de Lille, SCALAB UMR CNRS 9193, Rue du Barreau, BP 60149, 59653 BP 60149 59653 Villeneuve d'Ascq Cedex; (2)

Service de Neurologie Pédiatrique, GRAFMC INSERM U 1105 CHU Amiens

---

**Introduction**

Nous avons évalué des enfants dyslexiques à M0 et M9 après soit une remédiation orthophonique ou une remédiation orthophonique et proprioceptive. La lecture est évaluée par oculométrie (mesure des stratégies utilisées en lecture silencieuse). Les résultats sont comparés à ceux d'un groupe contrôle de même âge.

**Matériel et Méthodes**

Les dyslexiques sont répartis aléatoirement en 2 sous-groupes O (orthophonie, n=11) et OP (orthophonie et proprioception, n=10). Les participants lisent 2 textes contrôlés puis répondent à des questions de compréhension. Pour l'un des textes, les lettres des mots ont été mélangées (sauf la première et dernière lettre). Ce mode de présentation favorise l'assemblage phonologique. Les déplacements oculaires sont mesurés à l'aide d'un EYELINK 1000. Nous avons mesuré le temps passé sur chaque mot. Plus un mot est difficile à lire, plus sa durée de regard augmente. Un groupe contrôle (n = 9) d'enfants de même âge et non dyslexiques réalise exactement les mêmes épreuves dans les mêmes conditions.

**Résultats**

A M0, les groupes O et OP sont équivalents en termes de vitesse de lecture ( $t(19)=0.07$ ,  $p=0.47$ ) et de compréhension ( $t(19)=1.04$ ,  $p=0.84$ ) et sont inférieurs au groupe contrôle (pour toutes les comparaisons :  $p<.001$ ). A M9, les durées de regard sont plus courtes pour le groupe OP ( $t(19)=1.94$ ,  $p<.03$ ) par rapport au groupe O et ne diffèrent plus de celles du groupe contrôle ( $t(17)=1.552$ ,  $p=0.07$ ) alors qu'elles restent inférieures pour le groupe O ( $t(18)=2.59$ ,  $p<0.009$ ). La compréhension s'améliore pour le groupe OP pour le texte aux lettres mélangées : le groupe OP ne diffère plus du groupe contrôle ( $t(17)=0.70$ ,  $p=0.24$ ) alors que la compréhension reste inférieure pour groupe O ( $t(18)=2.07$ ,  $p=0.02$ ).

**Conclusion**

Ces résultats montrent qu'en lecture silencieuse, les processus lexicaux de décodage et d'assemblage phonologique s'améliorent pour le groupe PO.

## ETUDE PRÉLIMINAIRE COMPARATIVE RANDOMISÉE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DYSLEXIE : ORTHOPHONIQUE, VERSUS, PROPRIOCEPTIVE ET ORTHOPHONIQUE. PRO-PHO-DYS, A

Luc-Marie Virlet (1), M. Laurent Sparrow (MCF) (1), Pr. Patrick Berquin (2)

(1) Université de Lille, SCALAB UMR CNRS 9193, Rue du Barreau, BP 60149, 59653 59653 Villeneuve d'Ascq Cedex; (2) Service de Neurologie Pédiatrique, GRAFMC INSERM U 1105 CHU Amiens

Depuis 2007 la prise en charge proprioceptive de la dyslexie fait débat.

Le rapport de l'INSERM d'évaluation de l'efficacité du traitement proprioceptif de la dyslexie ne peut conclure de par l'insuffisance méthodologique des études (n=4), mais confirme sa sécurité.

Le syndrome de dysfonction proprioceptive (SDP) est l'expression clinique d'un trouble d'intégration multisensoriel, caractérisable par une labilité de la localisation spatiale d'origine centrale (Hétérophorie verticale Labile (HVLabile)), dont la stabilisation rétablirait les capacités d'automatisation.

Étude mono centrique, comparative, randomisée entre une prise en charge orthophonique (O), versus, proprioceptive et orthophonique (PO)

Critère principal : Évaluation à M0 et à M9, de l'indice C du test de l'Alouette-R

Critère secondaire : Comparaison en fonction de la stabilisation ou non à M9 de l'HVLabile ; Comparaison de donnée de lecture silencieuse sous Eye-Tracker (cf : 2e abstract)

### Méthodologie

Critère d'Inclusion : Enfants dyslexiques (CM2 à la 4<sup>e</sup>), diagnostic de dyslexie établi par des orthophonistes avec des évaluations normées déficitaires à plus de 2 écart-types, 2 ans de traitement orthophonique et d'intelligence normale (Wisc, clinique)

Effectifs, 20 enfants dyslexiques (phonologique 5, visuel 2, mixte 13)

Répartition randomisée : Orthophonie (O) n = 8, Proprioceptif et Orthophonie (PO) n = 12

Répartition en fonction de la stabilisation ou non de l'HVLabile à M9 : Labile (L) n=13, Stabilisé (S) n = 7

Résultats, indice C en écart-type à M9

PO/O : gain de + 1,96 écart-type : t de Student t(18) = -2,209, p = 0,0407, IC 95 % (-3,76 ; -0,091), d de Cohen = 0,51

S/L : gain de + 2,55 écarts-types : t de Student t(18) = -2,61, p = 0,0285, IC 95 % (-4,76 ; -0,36) d de Cohen = 0,66

### Discussion, conclusion

Les limites sont l'étalonnage par classe d'âge et la taille de l'échantillon

Les résultats confirment les travaux antérieurs sur l'intérêt de la prise en charge proprioceptive de la dyslexie.

## IDENTIDYS - L'ÉCHELLE D'AIDE AU DÉPISTAGE DES TROUBLES DYSELABORATION ET NORMALISATION D'UNE ÉCHELLE D'AIDE AU DÉPISTAGE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Jérôme Bianchi (1), Aurélien Richez (1), Oriane Chartier (1)

(1) Hôpital Lénval de Nice, Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages - CERTLA, 54 avenue de la Californie, 06000 Nice

---

Le repérage et le dépistage précoces des troubles neurodéveloppementaux sont rendus difficiles par le manque d'outils validés existants.

La prise en charge des enfants peut alors en être impactée. Le but de cette étude est de pouvoir valider un outil rapide et simple d'utilisation d'aide au repérage des troubles neurodéveloppementaux, plus spécifiquement des troubles spécifiques des apprentissages : l'échelle Identidys.

Cet outil est à destination des parents, pour les enfants scolarisés du CE1 à la 3e, et aborde les difficultés pouvant toucher différentes sphères : l'attention/l'hyperactivité, le langage (oral et écrit), le développement moteur et le fonctionnement exécutif.

Au total, 1 137 parents d'enfants à développement typique ou d'enfants atteints de troubles des apprentissages ont participé à cette étude. Les données de 712 participants âgés de 7 à 15 ans ont été retenues pour mesurer les qualités psychométriques de l'échelle Identidys.

Les analyses ont révélé des valeurs significatives pour chacune des cinq sphères.

Cette première étude nous permet d'évaluer les qualités métrologiques de l'échelle Identidys ainsi que d'attester de sa capacité à discriminer les sujets à développement typique des sujets à risque.

**ÉTUDE DES ENCÉPHALITES AUTO-IMMUNES DANS L'EST DE LA FRANCE ENTRE 2006 ET 2018**

Sarah Baer (1), Anne De Saint Martin (1), Nathalie Bednarek (2), Mélanie Jennesson-Lyver (2), Clémentine Lambert (2), Daniel Amsallem (3), Caroline Paris (3), Vincent Laugel (1)

(1) Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Service de Pédiatrie 1, CHU Hautepierre - 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg; (2) CHU Reims, Service de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, REIMS; (3) CHU de Besançon, Unité de neuropédiatrie au sein du service de Médecine Pédiatrique, Besançon

---

**Introduction :**

On assiste à une augmentation récente des diagnostics d'encéphalites auto-immunes (EAI) cependant l'atteinte clinique n'est pas spécifique et l'association à un anticorps (Ac) inconstante. Le délai pour aboutir au diagnostic d'EAI est parfois long mais le pronostic serait amélioré par une prise en charge précoce. Quels sont les signes cliniques permettant le diagnostic des EAI précocement ? Existe-t-il des différences en fonction de la présence ou non d'Ac dans le diagnostic et l'évolution ? Comment améliorer le pronostic ?

**Matériels et méthodes :**

Nous avons collecté de manière rétrospective les données cliniques, radiologiques, biologiques et EEG des patients des CHU de Strasbourg, Reims et Besançon ayant présenté une EAI entre janvier 2006 et décembre 2018. L'EAI devait correspondre à la définition des dernières recommandations publiées, en ayant éliminé les diagnostics différentiels.

**Résultats :**

49 patients (22 filles et 27 garçons) ont été inclus, 33 cas d'encéphalites non-ADEM et 16 cas d'ADEM, au total 14 présentaient des Ac spécifiques (3 anti-VGKC, 7 anti-NMDAR, 4 anti-MOG). L'âge moyen au diagnostic était de 8.59 ans. L'ensemble des patients présentait une atteinte neuropsychiatrique ou cognitive d'apparition aiguë. Une atteinte épileptique était retrouvée dans 50% des cas. La présentation clinique des ADEM ou non-ADEM était semblable. 82% des patient présentait une anomalie à l'IRM cérébrale. 95% des patients ont reçu un traitement immunomodulateur dont 18% ont reçu un traitement de 2ème ligne. L'amélioration a été significative dans 42% des cas et complète dans 49%. On ne retrouvait pas de différence d'évolution entre les groupes avec et sans Ac.

**Conclusion :**

La majorité de ces patients ont bénéficié d'un traitement adapté, mais on retrouve plus de 50% de séquelles variables. La meilleure connaissance clinique et immunologique de ces atteintes permettra sûrement de diminuer les séquelles associées aux EAI dans les années à venir.

**SYNDROME ATAXO-OPSO-MYOCLONIQUE ET ENCÉPHALITE AUTO-IMMUNE ANTI-HU : UNE RARETÉ PEUT EN CACHER UNE AUTRE !**

Jean-Christophe Cuvellier (1), Marie Balerdi (2), Sylvie N'guyen (3)

(1) Centre hospitalier régional et universitaire de Lille, Neuropédiatrie, Hôpital Roger Salengro, Rue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille cedex

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 16 mois ayant présenté un syndrome ataxo-opso-myoclonique à 8 mois sur neuroblastome paravertébral T9 non neurosécrétant. L'exérèse se compliquait d'un chylothorax et d'un sepsis sévère. Le score OMS était à 6 avant traitement. L'enfant était traité selon le protocole européen par dexaméthasone, puis cyclophosphamide suite à une réapparition des troubles.

A 15 mois, l'évolution inhabituelle vers des vomissements rebelles, une hypertension artérielle et une épilepsie focale temporale postérieure gauche, imparfaitement contrôlée par valproate et clonazépam, conduisaient au diagnostic associé d'encéphalite paranéoplasique à anticorps anti-Hu (taux sérique d'anticorps anti-Hu (ANNA-1) positif au 1/10), avec présence de 10 bandes oligoclonales dans le LCR. L'immunosuppression était modifiée au profit du rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/semaine).

Le syndrome ataxo-opso-myoclonique est un syndrome paranéoplasique défini par une triade (ataxie, opsoclonies et myoclonies) et des troubles du sommeil. L'association à un neuroblastome est inconstante. L'évolution à long terme est grevée par des séquelles cognitives et comportementales, que l'harmonisation des pratiques thérapeutiques dans le cadre d'un protocole thérapeutique européen vise à prévenir. Encéphalite auto-immune, l'encéphalite à anticorps anti-Hu associe épilepsie focale, rupture avec le comportement antérieur et signes digestifs. Le traitement est mal codifié.

La présence chez un même patient de ces deux syndromes paranéoplasiques rares soulève l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun. Elle souligne l'intérêt de rechercher des anticorps anti-onco-neuronaux en cas d'évolution inhabituelle du syndrome ataxo-opso-myoclonique. Elle constitue également un défi thérapeutique.

**INSPECTION DES PAIRES CRÂNIENNES : LORSQUE LE NEUROPÉDIATRE OUBLIE SA SÉMIOLOGIE...**

Pierre Meyer (1), Vincent Daïen (2), Kumaran Deiva (3), François Rivier (4)

(1) CHU Montpellier, Neuropédiatrie, 80 rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier; (2) Ophtalmologie, CHU Montpellier; (3) Neuropédiatrie, CHU Bicêtre; (4) Neuropédiatrie, CHU Montpellier

**Introduction :** L'inspection des nerfs crâniens fait partie intégrante de l'examen neurologique. Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté deux épisodes neuro-inflammatoires sévères, avec paralysie faciale modérée séquellaire. Une atteinte du nerf ophtalmique a été découverte à l'occasion d'un abcès cornéen, traduisant une kératite neurotrophique par anesthésie cornéenne.

**Cas clinique :** Ce patient de 5 ans a présenté à l'âge d'un an un tableau d'ADEM en contexte post-infectieux avec encéphalopathie et syndrome tétraparétal, atteinte des noyaux gris centraux et du tronc cérébral, d'évolution favorable après 2 cures de bolus de méthylprednisolone. Nouvel épisode à l'âge de 3 ans et demi en contexte fébrile avec monoparésie du membre supérieur droit, déficit de la 6ème paire crânienne droite et paralysie faciale centrale droite. Nombreuses lésions sus- et sous-tentorielles sur l'IRM cérébrale. Traitement par 4 cures de bolus de méthylprednisolone. Amélioration clinique avec discrète monoparésie du membre supérieur droit et paralysie faciale droite modérée séquellaires. L'ensemble du bilan étiologique extensif, en particulier anticorps anti-MOG, est sans anomalie.

A l'âge de 4 ans et 3 mois, apparition d'un abcès cornéen gauche sur kératite neurotrophique par atteinte de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, traité par collyres fortifiés en hospitalisation, d'évolution favorable. A posteriori, la famille signale que l'œil gauche était fréquemment rouge. La sensibilité cornéenne est abolie à l'examen clinique.

**Conclusion :** l'anesthésie cornéenne (kératite neurotrophique) est exceptionnelle en contexte de pathologie neuroinflammatoire pédiatrique, mais se doit d'être systématiquement testée à l'aide d'une compresse stérile lors de l'examen clinique, afin de dépister une atteinte de la branche ophtalmique de la 5ème paire crânienne.

## TROUBLES DÉMYÉLINISANTS ACQUIS DU SNC CHEZ L'ENFANT L'EXPÉRIENCE D'UN SERVICE DE PÉDIATRIE

Hadjira Bekkakcha (1), Karima Haddad (2), Azeddine Mekki (2), Chahinez Boubidi (2), Zoulikha Zeroual (2)

(1) Service pédiatrie A CHU Nafissa Hamoud Hussein Dey Alger, Pédiatrie, Cité Mer et Soleil Hussein Dey, 16005 Alger; (2) CHU Nafissa Hamoud Hussein Dey Alger

---

### Introduction

Les troubles démyélinisants acquis du système nerveux central (SNC) chez l'enfant couvrent un large spectre, l'étiopathogénie est multifactorielle dont le mécanisme de base est immunologique, la présentation clinique est polymorphe et l'imagerie par résonance magnétique constitue l'examen de choix pour évaluer l'atteinte de la substance blanche. Ces troubles peuvent avoir des caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques communes d'où les difficultés diagnostiques, plusieurs critères de définition et classification ont été établis. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les infections du SNC, les vascularites et parfois certaines maladies métaboliques.

### Objectif

Rapporter l'expérience de notre service de pédiatrie avec les différentes maladies démyélinisantes acquises du SNC en précisant les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

### Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective incluant tous les enfants qui ont été hospitalisés au service de pédiatrie pour des troubles démyélinisants acquis du SNC sur une période de 5 ans de juin 2014 au juin 2019.

### Résultats

Il s'agit de 31 enfants (14 garçons et 17 filles). L'encéphalomyélite aiguë disséminée était le diagnostic retenu chez 16 enfants, Le diagnostic de NMOSD établi chez une fille de 8ans, 06 cas de SEP dans notre série, par ailleurs 08 enfants ont présenté un premier épisode de démyélinisation présumé inflammatoire sans signes d'encéphalopathie, il s'agit d'un syndrome clinique isolé dont le diagnostic de SEP était retenu dans 03 cas par la suite.

### Conclusion

Les troubles démyélinisants acquis est un groupe de pathologies dont le diagnostic est difficile malgré les progrès concernant les critères de définition et le développement des techniques d'imagerie, l'EMAD est la principale étiologie dans notre série suivie par la SEP.

**ENCÉPHALITES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT : APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE**

Aïda Rouissi (1), Benrhouma Hanene (1), Klaa Hedia (1), Ben Younes Thouraya (1), Kraoua Ichraf (1), Ben Youssef-Turki Ilhem (1)

(1) Institut National de neurologie Mongi Ben Hamida de Tunis, Neurologie de l'enfant et de l'adolescent et UR I2SP24, La RABTA, 1007 Tunis

**Introduction :** Les encéphalites auto-immunes représentent un groupe hétérogène d'atteintes dysimmunes du système nerveux central dont le traitement n'est pas codifié en raison de leur rareté.

**Objectif :** Décrire les caractéristiques cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives d'une série pédiatrique présentant une encéphalite auto-immune.

**Méthodes :** Une étude rétrospective (2010-2018) incluant 16 patients suivis pour une encéphalite auto immune a été menée. Les données cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été analysées.

**Résultats :** Seize patients (10 filles, 6 garçons) étaient suivis pour une encéphalite auto immune. L'âge moyen de début était de 6,7 ans. Les principaux signes cliniques notés étaient les troubles du comportement et les crises épileptiques. Les anticorps retrouvés dans notre série étaient les anticorps anti-NMDAR (10/16), anti-Ma2 (5/16) et anti-GAD (1/16). L'IRM cérébrale a montré des anomalies de signal temporal chez 4 cas. Douze patients avaient reçu une corticothérapie avec des cures mensuelles d'immunoglobulines. Le recours à l'azathioprine était nécessaire chez 6 cas.

**Discussion :** L'encéphalite auto-immune est caractérisée par l'installation subaigüe de troubles du comportement et des crises épileptiques ce qui a été le cas de nos patients. La recherche d'anticorps en particulier les anti-NMDAR s'impose devant toute suspicion d'encéphalite auto-immune de l'enfant. Le traitement repose sur la corticothérapie, les immunoglobulines et la plasmaphérèse. L'azathioprine est indiqué en cas de rechutes.

**Conclusion :** Les encéphalites auto-immunes sont souvent sous diagnostiquées chez l'enfant. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce permet d'améliorer le pronostic neurologique à long terme.

**ASSOCIATION D'UN STIFF-PERSON SYNDROME ET ENCÉPHALITE À ANTICORPS ANTI-GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE CHEZ UNE ADOLESCENTE DE 14 ANS : ÉTUDE D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Léa Herbulot (1), Agnès Viguier (1), Chloé Bost (2), Eloïse Baudou (1), Emmanuel Cheuret (1)

(1) Hôpital des Enfants CHU Toulouse, Neurologie pédiatrique, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse; (2) IFB-Hôpital Purpan Toulouse

---

Les encéphalites à anticorps anti-GAD65 sont rares, et peu de cas pédiatriques ont été rapportés, avec des tableaux cliniques variables. Une adolescente de 14 ans a été prise en charge dans notre service: elle était traitée depuis plusieurs mois pour une épilepsie temporale pharmaco résistante, et a présenté progressivement une amnésie antérograde majeure avec confusion. A son arrivée, il existait une raideur lombaire sévère, des myoclonies non corticales et des spasmes abdominaux importants. L'IRM cérébrale montrait des hypersignaux bitemporaux et une hypertrophie amygdalienne. Les anticorps anti-GAD65 étaient positifs dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. A 8 mois de traitement immunosuppresseur et de rééducation, l'évolution a été vers une amélioration partielle des troubles mnésiques et une épilepsie toujours active. Les anticorps anti-GAD65 sont associés à des syndromes neurologiques variés, cette présentation associant encéphalite limbique et stiff-person syndrome est très faiblement décrite chez l'adulte et pour la première fois en pédiatrie.

## SYNDROME DE GUILLAIN BARRÉ POST CMV À ANTICORPS ANTI-GM2 : À PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Alice Manaud (1), Cheuret Emmanuel (1)

(1) Hôpital des Enfants, Neuropédiatrie, 330 avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

**Introduction :** Le syndrome de Guillain Barre (SGB) est une polyneuropathie inflammatoire aiguë de répartition ubiquitaire, post infectieuse. Le Cytomégalo virus (CMV) est le virus le plus souvent incriminé. Tous les âges sont atteints mais les cas pédiatriques semblent montrer quelques différences en particulier en terme de sévérité et de formes. Des anticorps spécifiques dirigés contre le système nerveux périphérique ont été mis en évidence dans plusieurs formes de SGB chez l'adulte, comme les anti-GM2 dans les SGB post CMV, qui se présentent le plus souvent comme des polyneuropathies démyélinisantes, avec une évolution plus favorable et moins de complications.

**Matériels et méthodes :** Nous reportons rétrospectivement 2 cas de SGB d'atteinte démyélinisante post CMV avec IgM anti-GM2 positifs, à partir de données de dossiers médicaux informatisés. Une revue de la littérature nous a permis de recueillir 3 autres cas d'enfants présentant un SGB post CMV avec IgM anti GM2.

**Résultats :** Nos 2 cas de SGB d'atteinte démyélinisante post CMV avec IgM antiGM2 correspondent en terme d'évolution aux 3 autres cas déjà décrits dans la littérature. Il s'agissait de formes non graves avec évolution favorable sous un traitement précoce par immunoglobulines intraveineuses, l'absence de perte ou une récupération de la marche dans l'année suivante, l'absence d'atteinte respiratoire ni des paires crâniennes. L'infection à CMV était asymptomatique dans chacun des cas décrits.

**Conclusion :** Le SGB post CMV semble être dû à des IgM anti-GM2 chez l'enfant, et présenter une forme démyélinisante peu grave, de bon pronostic.

## FACTEURS PRONOSTICS D'ÉVOLUTION VERS DANS UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DANS LES NÉVRITES OPTIQUES DE L'ENFANT

Loïc Hery (1), Dr Anne-Gaëlle Le Moing (2), Pr Patrick Berquin (2), Pr Isabelle Desguerre (2), Dr Mélodie Aubart (2)  
 (1) CHU d'Amiens, Neurologie pédiatrique, 1 rond point Christian CABROL, 80000 AMIENS; (2) Hôpital Necker enfants malades, Paris

### INTRODUCTION

Une neuropathie optique inflammatoire peut être un mode d'entrée dans une maladie inflammatoire du système nerveux central telle que la sclérose en plaques, la neuromyéélite optique ou la neuropathie optique à anticorps anti-MOG. Notre étude a recherché dans l'analyse du liquide céphalo-rachidien, l'imagerie, les examens sanguins et ophtalmologiques des facteurs pronostics permettant de déterminer le risque d'évolution vers une maladie inflammatoire du système nerveux central.

### MATERIEL ET METHODE

Notre étude rétrospective, multicentrique a inclus des patients de moins de 18 ans qui ont présentés une névrite optique isolée. Les patients ont été inclus au CHU d'Amiens et à l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris. Le recueil a été réalisé sur dossier informatisé avec analyse des résultats de la ponction lombaire, de l'imagerie cérébrale, du bilan sanguin et de l'examen ophtalmologique. Ces patients ont présenté une névrite optique entre 1997 et 2018.

### RESULTATS

Notre cohorte comprenait 85 patients. 12 patients ont évolué vers une Sclérose en plaques (SEP), 3 vers une Neuromyéélite optique (NMO) et 9 vers une neuropathie à anti-MOG. 41 patients ont eu une névrite optique unique, 9 des formes récidivantes (RION) et 2 des formes chroniques (CRION). La présence d'hypersignaux T2 de la substance blanche sous-corticale était un facteur prédictif fort d'évolution vers une SEP avec un risque multiplié par 4 ( $p = 0,0007$ ). Concernant l'IRM médullaire, les lésions étaient prédictives d'une évolution vers une SEP ( $p = 0,003$ ) avec un risque multiplié par 5. Pour les NMO et les neuropathies à anti-MOG, les IRM cérébrales ou médullaires n'étaient pas prédictives de l'évolution. Pour les patients âgés de plus de 12 ans lors de leur première IRM cérébrale et ayant des hypersignaux de la substance blanche, l'évolution vers une sclérose en plaques était plus fréquente ( $p = 0,0004$ ) alors que pour les patients plus jeune l'imagerie n'était pas prédictive. La présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines était un facteur prédictif d'évolution vers une SEP de manière discrètement statistiquement significative ( $p = 0,035$ ) avec un risque multiplié par 2,83.

### DISCUSSION/CONCLUSION

Notre étude a pu montrer que dans notre population, la présence d'hypersignaux de la substance blanche sur l'IRM cérébrale et médullaire et la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines étaient des facteurs de risque d'évolution d'une névrite optique vers une SEP. Nous n'avons pas mis en évidence d'autre facteur pronostic d'évolution vers une autre maladie inflammatoire du système nerveux central. Certaines entités ne sont pas encore clairement définies (RION, CRION, neuropathie à anticorps anti-MOG). Ces éléments ont déjà été évalués par d'autres auteurs avec des cohortes plus petites. La période de l'adolescence semblait être une période particulièrement à risque lorsque l'imagerie est anormale. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature.

**ENCEPHALITE NMDA CHEZ UN ADOLESCENT AUTISTIQUE UN CAS**

Zoulikha Benhacine (1), Bicha Samia (2), Kahlrasse (2), Mouloud Medjroubi (2), Zahia Bouderdia (2)

(1) CHU constantine ALGERIE, PEDIATRIE B, CITE DAKSI BT 7 N° 416 constantine Algerie, 25000 Constantine; (2) Constantine

Nous rapportons le cas d'un adolescent autistique, âgé de 15 ans, consultant depuis plus de 1 mois, au CHUC, le 2019 pour crise épileptique type crise motrice tonique généralisée traité comme épilepsie débutante épilepsie myoclonique juvénile, devant l'aggravation progressive et l'apparition d'autres signes il fut admis le 17/7/2019 au CHUC. Le diagnostic de encéphalite NMDA a été suspecté devant: des troubles du comportement : agitation, troubles de humeur et du sommeil, trouble de langage: mutisme akinétique, des mouvements anormaux : crises de dystonies prise a tort pour des crises toniques, un syndrome extrapyramidal ,un syndrome cérébelleux statique et cinétique, une atteinte des fonctions supérieurs :troubles de la mémoire, de la coordination, et défaut de communication avec repli sur soi. EEG et l'IRM ont orientés le diagnostic en montrant respectivement : des ondes lentes diffuses surchargés de rythmes rapides, des lésions bilatérales du lobe limbique au du cortex singulaire. L'encéphalite NMDA a été confirmé par la détection des anticorps antiNMDA dans le sang et dans le liquide céphalorachidien.échographie abdominal et testiculaire ont permet d'éliminer un étiologie cancéreuse. L'Evolution était favorable sous bolus de solumédrol, et perfusion d'immunoglobulinesUn dosage des anticorps à 3 mois est prévu.

**CONCLUSION :** l'encéphalite NMDA est une affection autoimmune rare chez enfant, savoir y penser, pour mieux la traiter, et savoir éliminer une tumeur sous jacente, dont le seul traitement efficace reste la chirurgie pour stopper la sécrétion d'anticorps antirectpeur NMDA .

P74

## MENINGITES BACTERIENNES CHEZ ENFANT AVANT ET APRES VACCINATION EXPERIENCE D'UN SERVICE DE PEDIATRIE

Zoulikha Benhacine (1), Bicha Samia (2), Mouloud Medjroubi (2), Zahia Bouderdia (2)

(1) CHU Constantine ALGERIE, PEDIATRIE B, CITE DAKSI BT 7 N° 416 Constantine Algeria, 25000 Constantine; (2) Constantine

### INTRODUCTION :

La méningite bactérienne aigues (MBA) est due à une inflammation liée à une infection des méninges et du liquide céphalo-spinal du cerveau et de la moelle épinière. Leur diagnostic est facile par l'analyse du liquide céphalo-spinal (LCR) avec identification du germe. L'épidémiologie des MBA chez l'enfant s'est modifiée ces dernières années, après introduction de la vaccination antipneumococque et antihémophilus, avec éclosion de nouvelles souches bactériennes.

### BUT :

Etudier le profil clinique, bactériologique, et évolutif des méningites bactériennes. Comparaison ces résultats à ceux des 3 ans avant vaccination.

### RESULTATS

- Durant la période de 3 ans, nous avons recensé 111 enfants soit 48 garçons et 23 filles avec méningite bactérienne, sur 913 hospitalisations en unité infectieuse de pédiatrie B, CHUC, soit une fréquence de 16% des hospitalisations. L'âge moyen est de 6,7 ans, 50% étaient âgés moins de 5 ans, 33% avait moins d'un an.

La culture du LCR était positive dans 17 cas, soit 15,3%. Les germes isolés sont les MB à streptocoque pneumonie: 7 cas, *Néisseria méningitidis* : 4 cas, *Hémophilus influenzae* : 1 cas, les autres germes retrouvés sont BGN : 4, streptocoque 2 cas, staphylocoque 1 cas.

La mortalité était 2,7%. Les complications immédiates : L'hydrocéphalie, une surdité, l'épilepsie, retard moteur, une cérébellite à streptocoque.

- En comparant ces résultats à ceux des 3 années précédentes, nous constatons que les MB à PNO et à HI ont baissé ces dernières années pour disparaître la 3<sup>ème</sup> année 2019. On a constaté l'émergence de nouvelles souches de méningocoque et de streptocoque après vaccination antiPNO, et antiMNO.

### CONCLUSION :

Les MBA représentent un problème de santé publique grave, grevé de lourdes mortalités et morbidités. Les MBA communautaires sont des affections de la petite enfance soulignant le rôle de la vaccination. Le dépistage et le traitement précoce conditionnent le pronostic.

**DEFICIT SECONDAIRE EN PDH SUR MUTATION HBICHAGGRAVATION SOUS RÉGIME CETOGENE**

Marie Thérèse Abi Warde (1), Marie Aude Spitz (1), Caroline Perriard (1), Pauline Gaignard (2)

(1) Chru Strasbourg, Neuropédiatrie, 1 avenue moliere, 67200 Strasbourg; (2) Chu Bicetre. Génétique moléculaire

Nous présentons un petit âgé de 2ans qui est adressé pour un trouble global du neuro développement avec une régression psychomotrice survenue à 7 mois. Une IRM cérébrale faite à 14 mois a révélé une atteinte bipallidale évocatrice d'un déficit en PDH.

La ponction lombaire montrait des Lactate à 2.24mM et pyruvate à 206.4microM avec un rapport L/P à 10.8.

L'enfant a été traité par un régime cetojene 1/1 avec supplementation en thiamine.

L'enfant a présenté deux épisodes d'acidocetose sous régime cetojene nécessitant une perfusion de glucose.

Le séquençage à haut débit de la PDH et gènes causant un deficit secondaire en PDH a mis en evidence deux mutations dans HIBCH (3 HYDROXYISOBUTYRIL COA HYDROLASE) avec un déficit secondaire en PDH. Cette enzyme du metabolisme de la Valine mime une acidurie organique et cause la décompensation en contexte de deprivation glucidique et à fortiori sous régime cetojene.

Un protocole d'urgence avec perfusion glucidique et traitement par carnitine en cas de catabolisme ou de jeune est prescrit pour notre patient pour essayer de limiter les séquelles neurologiques des infections communautaires.

En conclusion, la génétique moléculaire des causes secondaires de PDH a permis de rectifier le diagnostic. Au vu de la rapidité de cet examen il est nécessaire d'en attendre le résultat avant de mettre en place un régime cetojene même quand la radiologie et la biologie évoquent un déficit en PDH.

P76

**MALADIE DE GAUCHER**

Hasnaa Almiaadi (1), Nabila Chekhlabi (2), Rajaa Arrab (2), Nouzha Dini (2)

(1) *Hôpital universitaire international cheikh Khalifa ibn zayed, pédiatrie, Boulevard Taieb Naciri Commune Hay Hassani Casablanca, 20000 Casablanca;* (2) *Hôpital universitaire international cheikh Khalifa ibn zayed***Introduction :**

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à déficit en glucocérébrosidase. Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un enfant admis au service de pédiatrie.

**Résultats :**

Enfant âgé de 8 ans, issu d'un mariage non consanguin, sans notion de décès ni de cas similaire dans la fratrie, qui présente depuis sa naissance un retard psychomoteur, retard staturo-pondéral, compliqué deux jours de son admission par l'installation d'un état de mal convulsif.

L'examen clinique trouve un enfant conscient, fatigué, fébrile, pâle, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.

L'examen abdominal trouve un abdomen souple non distendu, pas d'HPM ni de SPM

L'examen neurologique trouve un enfant qui ne marche pas, présence d'une tétraparésie, pas de déficit sensitif, les Rots sont présents et symétriques.

L'examen cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire est sans particularités.

NFS : pancytopenie

Lactatémie : normal PL : négative

Sérologie hépatite B et C / HIV : négatives

Myélogramme : Moelle riche montrant quelques mégacaryocytes avec présence de nombreux macrophages avec inclusions vacuolaires (cellules de Gaucher).

Echographie abdominale : pas d'HPM ni de SPM

Echocardiographie : hypertrophie du septum interventriculaire

IRM cérébrale : Asymétrie du développement des hémisphères cérébraux, hypersignaux T2 et Flair des NGC évoquant en premier une atteinte d'origine métabolique.

Mesure de l'activité de la glucocérébrosidase : en cours

EEG : Tracé de fond normal, ralentissement

EEG en temporo-occipital droit avec anomalies

Epileptiques de même topographique

L'enfant est mis sous traitement enzymatique substitutif

**Conclusion :** la maladie de Gaucher est due, dans la très grande majorité des cas, à une anomalie (mutation) du gène GBA situé sur le chromosome 1 et codant pour l'enzyme lysosomale glucocérébrosidase.

## DÉFICIT EN COFACTEUR MOLYBDÈNE DE TYPE A PAR MUTATION DU GÈNE MOCS1: CAS RARE D'ENCÉPHALOPATHIE ÉPILEPTIQUE DE RÉVÉLATION NÉONATALE TRAITABLE?

Benjamin Serrand (1), Lena Damaj (1), Sylvia Napuri (1), Nadia Mazille (2)

(1) CHU RENNES, Pédiatrie, Bd de Bulgarie, 35000 Rennes; (2) REANIMATION NEONATALE CHU RENNES

### Introduction:

Les convulsions néonatales sont fréquentes (1 à 5 pour 1000 naissances). Si les erreurs innées du métabolisme représentent une cause rare (1% des étiologies), elles ne doivent pas être manquées en raison des implications thérapeutiques possibles.

### Matériel et Méthodes:

Nathan est né à terme à l'issue d'une grossesse sous Copaxone jusqu'à M2 pour une SEP. Il s'est bien adapté mais a présenté à partir de 36 heures de vie des crises épileptiques pharmacorésistantes. Rapidement, il a présenté une défaillance hémodynamique et respiratoire qui a conduit au décès à 10 jours de vie. L'IRM cérébrale réalisée à J2 retrouve une atteinte diffuse de la substance blanche et grise et des pallidi. Le bilan infectieux est négatif. Le bilan métabolique retrouve une augmentation de la sulfocystéine, de la taurine, de la xanthine, de l'alpha AASA et une diminution de la cystéine et de l'acide urique. Finalement, il est mis en évidence une mutation hétérozygote du gène MOCS1 permettant le diagnostic d'un déficit en cofacteur Molybdène (MoCo) de type A.

### Résultats:

Le déficit en MoCo est une maladie rare (1/150000 naissances) responsable d'une encéphalopathie épileptique de révélation néonatale ou de début plus tardif. Le type A est lié à la mutation du gène MOCS1 responsable d'un déficit en cPMP, précurseur dans la synthèse de MoCo. Le MoCo est cofacteur de 4 enzymes chez l'homme dont la sulfite oxydase (SO) et la xanthine oxydase. Leur défaut d'activité explique les perturbations du bilan métabolique et l'atteinte cérébrale par neurotoxicité des sulfites. Une supplémentation très précoce en cPMP a permis un contrôle de l'épilepsie et l'amélioration considérable du développement psychomoteur chez certains enfants atteints d'un déficit en MoCo de type A.

### Conclusion:

Le diagnostic de déficit en MoCo de type A doit être évoqué précocement devant une épilepsie pharmaco-résistante et des examens complémentaires compatibles devant les implications thérapeutiques possibles.

P78

**LA POLYRADICULONÉVRITE AU COURS DE LA TYROSINÉMIE DE TYPE 1.****A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS**

Lahouaria Zanutene-Cheriet (1), M 'Hmed Bouhamidi (2), Safia Zoubir (2), Sakina Niar (4)

(1) Faculté de Médecine, Service de Pédiatrie B Marfan CHUOran Algérie, 9 Bd colonel Ahmed Benabderrezak, 31000 Oran Algérie; (2) Faculté de Médecine -Oran Algérie

**Introduction :** La Tyrosinémie est une maladie rare, hépatorénale de transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit en enzyme fumaryl acetoacetase hydrolase impliquée dans le catabolisme de la tyrosine. La Tyrosinémie de type 1 est rarement compliquée par une atteinte neurologique type polyradiculonévrite.

**Matériels et Méthodes :** nous rapportons deux observations de notre service de Pédiatrie , suivis pour une Tyrosinémie type 1 ayant présentés un tableau de pseudo-Guillain Barré.

**Résultats :** L'âge au diagnostic de la Tyrosinémie était de 5 mois pour le garçon H.A dont la sœur ainée suivie pour une Tyrosinémie et de 3 mois pour le 2ème cas une fille A.H dont un frère est décédé à l'âge de 3 ans dans un tableau d'insuffisance hépato cellulaire. La consanguinité parentale est présente dans les 2 cas. Le tableau retrouvait une hépatomégalie isolée, un TP bas et d'une  $\alpha$  FP très élevée, sans signes de Rachitisme clinique et radiologique. Le dosage de la tyrosinémie et du succinyl acetone urinaire confirme le diagnostic de la Tyrosinémie. Le traitement était débuté pour le 1er cas à l'âge de 9 mois et à l'âge de 4 mois pour le 2e cas. L'évolution semblait favorable cliniquement et biologiquement, le patient HA à l'âge de 3ans présenta une tétra parésie aigue avec insuffisance respiratoire , intubé , ventilé et décéda 11 jours après en réanimation pédiatrique, pour le 2ème cas AH à l'âge de 6ans et 9 mois présenta une tétra parésie progressive précédée d'une déshydratation hyponatrémique et de crises convulsives, intubée puis trachéotomisée ayant récupérée quelques mois plus tard. La TDM cérébrale est sans particularité et les VCN confirment la polyradiculonévrite dans les deux cas.

**Conclusion :** La polyradiculonévrite est une complication rare et grave peut survenir à tout âge, son pronostic est redoutable.

## DÉFICIT EN COFACTEUR MOLYBDÈNE : UNE CAUSE TRAITABLE D'ÉPILEPSIE NÉONATALE ? A PROPOS D'UNE OBSERVATION PÉDIATRIQUE

Mélissa Ugolin (1), Caroline Moreau (2), Sylvia Napuri (4), Alinoë Lavillaureix (5), Cécile Aquaviva-Bourdain (6), Léna Damaj (7), Jean-François Benoist (3)

(1) CHU Rennes, Pédiatrie, 16 boulevard de Bulgarie, 35204 Rennes cedex; (2) Service de biochimie CHU Rennes; (3) Service de biochimie Hôpital Robert Debré CHU Paris; (4) Service de pédiatrie CHU Rennes; (5) Service de génétique clinique CHU Rennes; (6) Service des maladies héréditaires du métabolisme, Centre de Biologie Est, CHU Lyon; (7) Service de pédiatrie CHU Rennes

**Introduction :** Le déficit de synthèse en cofacteur molybdène (MoCD) est une maladie héréditaire du métabolisme rare, autosomique récessive. Le déficit en MoC entraîne l'accumulation de sulfite et de sulfo cystéine pouvant être responsables d'une épilepsie précoce réfractaire. Dans les MoCD de type A (par mutation du gène MOSC1), des auteurs ont rapportés une amélioration du développement à long terme et de l'épilepsie grâce à un traitement précoce par pyranoptéine monophosphate cyclique (C-PMP). Nous rapportons ici un cas de MoCD-A où la question de l'enjeu thérapeutique s'est posée a posteriori.

**Observation :** Il s'agit d'un nouveau-né issu d'une grossesse de parents non apparentés. A 36 heures de vie, il a présenté des crises toniques du chef et des clonies des membres supérieurs. Devant la persistance des crises malgré un traitement optimal d'antiépileptiques intraveineux, une vitaminothérapie a été mise en place à H40. L'IRM montre une nécrose corticale étendue, une atteinte des noyaux gris centraux ainsi que des anomalies de la substance blanche récentes et plus anciennes. Les analyses biochimiques ont mis en évidence un pic de sulfo cystéine dans les urines et une diminution de l'acide urique. Les crises se sont arrêtées à J6. Le patient est décédé à J10 d'un arrêt cardiorespiratoire. Une mutation homozygote au sein du gène MOSC1 a été mise en évidence en post-mortem.

**Conclusion :** Nous avons comparé notre patient aux données de la littérature. Compte-tenu de la sévérité et de la précocité des lésions cérébrales, un traitement par C-PMP n'aurait pas permis l'amélioration clinique. Chez notre patient, des lésions plus anciennes de la substance blanche ont été retrouvées ce qui laisse à penser que ces anomalies étaient déjà présentes en anténatal comme cela a pu déjà être décrit. Le MoCD, bien que rare, est une pathologie à évoquer devant une épilepsie néonatale réfractaire afin d'évaluer l'indication d'un traitement précoce.

## DONNÉES PRÉLIMINAIRES DE L'ÉTUDE DE VALIDATION DU TEST METAGLUT1&#x2122; POUR L'AIDE AU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DÉFICIT EN GLUT1 (GLUT1-DS OU MALADIE DE DE VIVO)

Domitille Gras (1), Caroline Delattre (2), Manon Nizou (3), Emeline Lebreton (3), Marie-Pierre Luton (2), Vincent Petit (3), Stephane Auvin (4), Odile Boespflug Tanguy (4), Fanny Mochel (5)

(1) Hôpital Robert Debré; équipe InDEV, NeuroDiderot, U1141, Université de Paris, Neurospin/UNICACT, CEA, service de neurologie pédiatrique, boulevard Sérurier, 75019 Paris; (2) UMR S 1127, INSERM U 1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, Paris, France; (3) Metafora Biosystems, Pépinière Paris Biotech Santé, 29 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris France; (4) Service de Neurologie Pédiatrique et Université Paris INSERM UMR 1141, hôpital Robert Debré, Paris, France; (5) Service de Génétique et centre de référence des maladies neurométaboliques de l'adulte, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris; Université Sorbonne UPMC Paris 6, UMR S 1127 Paris; INSERM U 1127, CNRS UMR 7225, ICM, Paris, France.

Le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT1-DS), est une maladie pouvant associer des troubles moteurs, cognitifs et des manifestations paroxystiques, à des degrés variables. Cette grande hétérogénéité du phénotype peut être responsable d'un retard au diagnostic et d'un sous-diagnostic. La maladie étant traitable par des thérapeutiques visant à restaurer un apport énergétique cérébral suffisant, le dépistage précoce est un enjeu majeur pour ces patients.

METAFORA biosystems a développé le test d'aide au diagnostic METAGlut1&#x2122;, simple test sanguin, visant à faciliter le diagnostic de cette pathologie.

Ce test consiste à quantifier le niveau d'expression du transporteur de glucose GLUT1 à la surface de globules rouges, de manière non-invasive et rapide (résultat en 48h). Une étude multicentrique METAGlut1 est actuellement en cours dans plus de 30 centres en France et a pour objectif de valider les performances diagnostiques du test.

Les données préliminaires montrent que sur 48 patients GLUT1-DS avérés de l'étude METAGlut1, 42 ont un niveau d'expression de GLUT1 inférieur à 80 % (seuil de positivité du test), soit une sensibilité de 87 % sur les deux cohortes de l'étude.

Un sous-groupe de 33 patients a bénéficié de la stratégie de référence complète (ponction lombaire et analyse moléculaire du gène SLC2A1) : 28 de ces patients ont un test METAGlut1 positif, et la même proportion une hypoglycorachie. Trois patients ont présenté une analyse moléculaire non contributive mais un test METAGlut1 positif.

Sur la file active de 195 patients ayant fait l'objet d'une suspicion clinique de GLUT1-DS, aucun test METAGlut1 n'est positif en-dehors des cas GLUT1-DS confirmés par la pratique courante, confirmant une très bonne spécificité du test METAGlut1 proche de 100%.

Les données intermédiaires sur ces cohortes de validation sont cohérentes avec les performances diagnostiques publiées sur une première cohorte rétrospective (Gras et al, Ann Neurol 2017)

**FGF 14: UN NOUVEAU GÈNE D'ATAXIE ÉPISODIQUE FAVORISÉE PAR LA FIÈVRE**

Julie Piarroux (1), Ganaelle Remerand (2), Véronique Humbertclaude (3), Michel Koenig (4), Claire Guissart (4), Lise Larrieu (4), Lucile Pinson (5), Florence Riant (6), Agathe Roubertie (7)

(1) CHU Gui de Chaumiac, Montpellier, France, Département de Neuropédiatrie, 80 Avenue Iliche, 34295 Montpellier; (2) Centre de Compétence des Leucodystrophies et Leucoencéphalopathies de Cause Rare, Pôle Femme et Enfant, Hôpital Estaing, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; (3) Service de Médecine Psychologique Enfants et Adolescents, CHU Saint Eloi, Montpellier, France; (4) Laboratoire de Génétique de Maladies Rares EA7402, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Université de Montpellier, CHU Montpellier, 640 av. Doyen G. Giraud CEDEX 5, 34295, Montpellier, France; (5) Service de Génétique Clinique, Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France; (6) Laboratoire de Génétique, Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal AP-HP, INSERM, UMR-S740, Université Paris 7 Denis Diderot, Paris; (7) Département de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chaumiac, INSERM U 1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France

Les ataxies épisodiques (AE) sont caractérisées par des accès récurrents d'ataxie de durée variable, survenant souvent sans facteurs favorisants. Nous rapportons 5 patients porteurs de mutations hétérozygotes du gène FGF14 (fibroblast growth factor 14) présentant des accès d'AE favorisés par la fièvre.

Matériel et méthode : les mutations de FGF 14 ont été identifiées par étude d'un panel de gènes.

Résultats : Trois patients sont issus d'une grande famille, les deux autres de deux autres familles. Les 5 patients ont présenté après l'âge de 2 ans des accès d'ataxie sévère, parfois associés à vomissements ou somnolence ; ces épisodes étaient toujours favorisés la fièvre et pouvaient durer 5 à 7 jours, avec récupération progressive de l'état antérieur. Ces accès ont récidivé mais sont restés rares, allant d'épisodes bi annuels, à seulement 2 épisodes pour le patient adulte. Certains patients présentaient un nystagmus et/ou un tremblement de posture et d'action des membres supérieurs, apparus avant les accès d'AE, et persistant entre les accès aigus, et après la disparition de ces derniers. Un retard de développement et/ou des troubles des apprentissages étaient notés chez certains patients. Certains apparentés porteurs de la même mutation présentaient un phénotype limité à des tremblements des membres supérieurs et/ou à un nystagmus.

La mutation c.439G>T a été identifiée dans la grande famille ; la mutation c.486\_487 del et c.469T>C respectivement dans les deux autres familles.

Conclusion : Le gène FGF 14 est responsable de l'ataxie spino-cerebelleuse de type 27 (SCA 27), pathologie autosomique dominante caractérisée par une ataxie chronique lentement évolutive débutant après l'adolescence. La description des 4 patients permet d'élargir le spectre associé aux mutations du gène FGF14, et de définir cette forme d'ataxie épisodique de l'enfant caractérisée par des accès de longue durée déclenchés par la fièvre avec nystagmus et/ou tremblement intercritiques.

## STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE (SCP) DE L'ENFANT : LE CHALLENGE DES DYSTONIES SECONDAIRES

Nathalie Dorison (1), Dr Julie Bonheur (1), Dr Diane Doummar (2), Dr Marie Hully (3), Dr Domitille Gras (4), Pr Emmanuel Roze (5), Dr Dorfmüller (6), Dr d'Hardemare (1)

(1) Unité Dyspa, Service de Neurochirurgie Pédiatrique, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, 75019 PARIS; (2) Service de Neuropédiatrie, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris; (3) Service de Neuropédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris; (4) Service de Neuropédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris; (5) Centre de référence neurogénétique mouvements anormaux de l'enfant à l'adulte Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Salpêtrière, Paris; (6) Service de Neurochirurgie Pédiatrique, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild

Contrairement aux dystonies primaires où les résultats de la SCP peuvent être responsables d'une amélioration de 70 à 90%, le bénéfice dans les dystonies secondaires est moins important, en moyenne de 30%.

Nous présentons notre cohorte de dystonies secondaires implantés, en comparant nos résultats aux données de la littérature en terme d'efficacité, de complications et de facteurs pronostiques.

Nous avons implanté 18 patients (8-16 ans) ayant une dystonie secondaire depuis 2016 (8 paralysies cérébrales, 4 PKAN, 1 acidurie glutarique, 5 sans étiologie), ayant eu une implantation bipallidale (schéma à 4 électrodes (GPI+STN) pour une patiente). Toutes les indications ont été validées en RCP ou Consultation Multidisciplinaire mouvements anormaux. Les bénéfices attendus de la SCP allaient d'une diminution des accès douloureux à une amélioration fonctionnelle, en fonction des pathologies initiales.

Les résultats sont très hétérogènes, allant d'une amélioration spectaculaire pour une maladie progressive inétiquée à une absence d'efficacité pour 2 patients IMC. Il n'y a pas eu plus de complications post opératoires par rapport aux dystonies primaires, y compris infectieuses (2/2 cas).

Nous avons à l'heure actuelle peu de moyens pronostics pour évaluer les bons candidats. Le placement des électrodes est crucial et d'autres cibles que le globus pallidus interne ou des schémas à plusieurs électrodes peuvent être retenus. Une implantation précoce serait garante de meilleur résultat.

La sélection des patients et la définition des attentes par rapport au bénéfice à attendre de la SCP sont particulièrement importants dans cette population.

La SCP peut être utile dans les dystonies secondaires, en particulier dans les formes dyskinétiques, douloureuses, et les états de mal. Elle est à discuter au cas par cas en précisant bien les objectifs que l'on espère atteindre, le gain fonctionnel n'étant pas toujours le but principal de la SCP dans cette population.

## DYSTONIE KINÉSIGÉNIQUE EN LIEN AVEC UNE MUTATION DU GÈNE ECHS1 CHEZ UN ENFANT DE 4 ANS

Benjamin Serrand (1), Lena Damaj (1), Sylvia Napuri (1), Bertrand Bruneau (2), Laurent Pasquier (3)

(1) CHU RENNES, Pédiatrie, Bd de Bulgarie, 35000 Rennes; (2) RADIOLOGIE CHU RENNES; (3) GENETIQUE CHU RENNES

**Introduction:** les dystonies kinésigéniques (DK) constituent une entité rare au sein des dyskinésies paroxystiques. Elles sont caractérisées par des mouvements involontaires paroxystiques provoqués par un mouvement, volontaire ou non, sans altération de la conscience. L'étiologie génétique est la plus fréquente; l'implication du gène ECHS1 dans les DK a récemment été établie.

**Matériel et méthode:** Teo est né à terme, sans antécédent notable hormis une hypoacousie. Il a présenté à 4 ans des mouvements paroxystiques involontaires des membres inférieurs initiés par le mouvement. Son développement était normal hormis un retard de langage modéré. L'examen clinique était normal. Les examens biologiques retrouvaient uniquement une diminution de l'activité de la PDH. A l'IRM cérébrale, présence d'hypersignaux bilatéraux FLAIR et T2 des pallidi. Les analyses génétiques ont révélé une mutation sur le gène ECHS1. Les symptômes se sont partiellement améliorés sous tétrabénazine.

**Résultats:** Le gène ECHS1 code pour une protéine SCEH impliquée dans le métabolisme mitochondrial des acides gras et des acides aminés ramifiés. Si le lien entre ECHS1 et le syndrome de Leigh est connu depuis plusieurs années, ce n'est que récemment qu'il a été établi avec les DK. Il y aurait un spectre large des manifestations en lien avec ECHS1, qui irait des formes graves avec l'encéphalopathie nérosante aux mouvements paroxystiques dans des formes modérées.

L'atteinte bipallidale à l'IRM a été rapportée lors de manifestation liées au gène ECHS1. Il a été rapporté une diminution de l'activité de la PDH sans mutation du gène PDHA1. Si des phénomènes d'accumulation de métabolites toxiques pourraient en être la cause, elle demeure inexpliquée. Doser l'activité SCEH confirme le lien entre la mutation de ECHS1 et l'altération du fonctionnement de la protéine.

**Conclusion:** Les anomalies liées au gène ECHS1 constituent un spectre large. Dans les DK, une atteinte bipallidale oriente vers le gène ECHS1.

## STÉRÉOTYPIES AVEC IMAGERIE INTENSE CHEZ DES ENFANTS PORTEURS D'UN TROUBLE DU DÉVELOPPEMENT DE LA COORDINATION : ILLUSTRATIONS À TRAVERS 5 CAS

Domitille Gras (1), Emmanuelle Maes (2), David Germanaud (3), Emmanuel Flamand Roze (4)

(1) Hôpital Robert Debré; équipe InDEV, NeuroDiderot, U1141, Université de Paris, Neurospin/UNICACT, CEA, service de neurologie pédiatrique, boulevard Sérurier, 75019 Paris; (2) service de neurologie pédiatrique, hôpital Robert Debré, Paris, France; (3) service de neurologie pédiatrique, hôpital Robert Debré; Université de Paris inserm, NeuroDiderot, InDEV Team, Paris; CEA, Neurospin, UNIACT; (4) Service de Neurologie, hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France; Sorbonne Université, Paris, France; Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, UM 75, ICM, Paris, France.

Les stéréotypies sont définies comme des mouvements répétitifs rythmiques sans but apparent. Elles débutent avant 3 ans, surviennent souvent dans des circonstances favorisantes, et peuvent être interrompues par la distraction. Les enfants n'ont pas conscience d'initier ces mouvements, mais décrivent volontiers la sensation plaisante que cela leur procure. Les stéréotypies sont fréquentes chez les enfants au neurodéveloppement normal, et plus encore chez ceux porteurs d'un trouble neurodéveloppemental. Les mouvements peuvent être simples (tambouriner des doigts...) ou complexes (ondulations du tronc...), parfois atypiques (hochement de tête).

Plusieurs séries décrivent l'importance de la prévalence du trouble du développement de la coordination chez les enfants présentant des stéréotypies.

Récemment des stéréotypies s'accompagnant d'épisodes engageant fortement l'imagination (« intense imagery movements ») ont été décrits, avec une prévalence importante chez les enfants concernés de troubles praxiques et attentionnels. Il n'y a pas de lien direct entre le contenu imaginaire et la phénoménologie du mouvement mais le mouvement est toujours associé à un contenu imaginaire lorsqu'il est présent.

Nous présentons ici une série de 5 enfants ayant un trouble du développement de la coordination et présentant des stéréotypies avec imagerie intense. La trajectoire neurodéveloppementale de chaque patient est détaillée, avec son profil neuropsychologique. Les stéréotypies sont caractérisées (type de mouvement, lieu des accès, facteurs favorisants, expérience subjective de l'enfant) et illustrées par vidéos.

Nous pensons que les stéréotypies complexes, et notamment les stéréotypies avec imagerie intense, sont relativement fréquentes et doivent être repérées, pour éviter des erreurs diagnostiques (épilepsie, tics), évaluer le neurodéveloppement de l'enfant, et proposer des prises en charge adaptées, ce d'autant que les stéréotypies peuvent persister à l'âge adulte.

## UNE MOELLE ATTACHÉE DÉCOUVERTE CHEZ UNE FILLE ADS AVEC SYNDROME POLY-MALFORMATIF

Safia Zoubir (1), Lahouaria Zanoutene Cheriet (2), M'Hamed Bouhamidi (2), Sakina Niar (2)

(1) Faculté de Médecine, Service de Pédiatrie B Marfan CHU Oran Algérie, Boulevard Benzerjeb Oran Algérie, 31000 Oran Algérie;

(2) Faculté de Médecine- Oran Algérie

**Introduction :** L'anomalie de la différenciation sexuelle chez la fille, dans 95% des cas, il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc enzymatique, rarement elle rentre dans le cadre malformatif. L'ADS avec un lipome sacré compliqué à un syndrome neuro-orthopédique et cutané sans signes d'hyper androgénie non décrite dans la littérature.

**Matériels et Méthodes :** nous rapportons le cas de la fille B. A de parents consanguins, admise à l'âge de 6 ans et 3 mois, en Pédiatrie pour une anomalie des organes génitaux externes avec des malformations orthopédiques et cutanées.

**Résultats :** scolarisée en première année primaire, croissance normale, puberté infantile, Prader IV, tâche mongoloïde sur le dos avec une dépression pigmentée et rétraction du sillon inter-fessier linéaire, pieds valgus, une amyotrophie, pas de signes d'hyper androgénie et une énurésie primaire. Caryotype 46, XX, Testostérone: 0,14ng/ml, ACTH : 5,7ng/l, Cortisolémie : 176nmol/l, 17OHProgéstérone :1ng/ml, DHEA : 91,46ml/dl, FSH : 0,37mUI/ml, LH :1,0 mUI/ml. Echographie abdomino-pelvienne : « visualisation d'un utérus, ovaires et la ligne de vacuité, d'aspect morphologique normaux » Une féminisation « clitorido-vaginoplastie » est faite à l'âge de 7ans. L'évolution est marquée par une incontinence urinaire. Les explorations (radiologiques et neuro physiologiques) révèlent une urétéro-hydronéphrose bilatérale, un lipome sacré et une neuropathie myogène.

**Conclusion :** La découverte tardive d'un lipome compliqué, après une chirurgie féminisante chez une ADS malformative à un âge scolaire, impose une lourde prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée (Pédiatre, Neurochirurgien, Chirurgien viscéral et Orthopédiste).

**UN NOUVEAU SYNDROME MYASTHÉNIQUE CONGÉNITAL PRÉSYPNAPTIQUE LIÉ À UNE MUTATION RÉCESSIVE DU SITE D'ÉPISSAGE DE LA SYNAPTOTAGMINE-2**

Anna Gerasimenko (1), D. Sternberg (2), M. C. Nougues (1), B. Eymard (3), A. GELOT (1), C. Ravelli (1), S. Godard-Bauché (3), L. Strohlic (3), A. Isapof (1)

(1) Hôpital Trousseau, APHP, Neuropédiatrie, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris; (2) Service de Biochimie Métabolique, UF Cardiogénétique et Myogénétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; (3) Centre de recherche en myologie, UMRS 974, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène sur le plan clinique et génétique d'anomalies de la neurotransmission à la jonction neuromusculaire (JNM). A la JNM, la synaptotagmine-2 (SYT2) possède 2 domaines senseur calcique (C2A et C2B) nécessaire à la fusion des vésicules d'acétylcholine à la membrane synaptique. Les SMC rapportés au gène SYT2 sont liés à des mutations autosomiques dominantes dans le domaine C2B de la SYT2 responsables de phénotypes de Lambert-Eaton et de neuropathies motrices de l'adulte.

Nous rapportons le cas d'une jeune fille présentant un SMC présynaptique, lié à une mutation récessive du site d'épissage de SYT2.

L'enfant présentait une hypotonie congénitale massive et un déficit de la force musculaire sévère, sans fluctuations. L'électroneuromyogramme identifiait un décrétement de 25 à 39% dans trois territoires. Le taux de la CPK était normal, la biopsie musculaire retrouvait une inégalité de calibre, une prédominance des fibres de type I avec atrophie sélective des fibres de type II. Le traitement associant Mestinon®, Firdapse®, Ventolin® permettait une amélioration de la motricité, du tonus et des progrès réguliers.

Le séquençage haut débit du panel SMC identifiait une variation intronique dans le site donneur de l'intron 4 (c. 465+1G>A) à l'état homozygote récessif correspondant au domaine C2A de la SYT2. Le caractère pathogène de la mutation a été confirmé par un test d'épissage ex vivo utilisant l'ADN génomique de la patiente (construction mini-gène) confirmant le saut de l'exon 4 correspondant à un domaine C2A plus court et l'étude fonctionnelle des JNM a révélé des anomalies morphologiques pré et post-synaptiques associées à une diminution de l'expression de la SYT2 à la jonction NM.

Cette étude rapporte le premier cas congénital et sévère de SMC présynaptique lié à une mutation intronique récessif dans un des domaines de liaison au calcium de la SYT2 encore jamais rapporté dans la littérature.

## NUSINERSEN CHEZ LES NOURRISSONS AYANT INITIÉS TRAITEMENT AU STADE PRÉSYPMTOMATIQUE D'AMYOTROPHIE SPINALE: RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES DE L'ÉTUDE DE PHASE 2 NURTURE

Monique M. Ryan (1), Darryl C. De Vivo (2), Enrico Bertini (3), Wuh-Liang Hwu (4), Thomas Owen Crawford (5), Kathryn J. Swoboda (6), Richard Sanford Finkel (7), Janbernd Kirschner (8), Wildon Farwell (9)  
*(1) Royal Children's Hospital, University of Melbourne and Murdoch Children's Research Institute, Neurology, 50 Flemington Road Parkville, 3052 Melbourne, Australia; (2) Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, Etats-Unis; (3) Post-Graduate Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italie;(4) National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; (5) Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, Etats-Unis; (6) Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Etats-Unis; (7) Nemours Children's Hospital, Orlando, FL, Etats-Unis; (8) University Hospital Bonn, Bonn, Allemagne; (9) Biogen, Cambridge, MA, Etats-Unis*

Le nusinersen est le premier traitement approuvé pour l'amyotrophie spinale (SMA). Nous rapportons ici les résultats intermédiaires de l'étude NURTURE en cours (NCT02386553) sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen, initié avant l'apparition des symptômes, chez des nourrissons ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2.

Les nourrissons inclus étaient âgés de  $\leq 6$  semaines à la première injection, présymptomatiques et génétiquement diagnostiqués comme étant atteints de SMA. Le critère d'évaluation principal a été le délai avant décès ou recours à une ventilation assistée ( $\geq 6$  h / jour en continue pendant au moins 7 jours ou trachéotomie). Au 15 mai 2018, 25 nourrissons (2 copies SMN2, n = 15; 3 copies, n = 10) avaient été inclus. L'âge médian à la dernière visite était de 26 mois (14 - 34,3). Tous les nourrissons étaient en vie et aucun ne nécessitait une ventilation permanente. Le délai médian jusqu'au décès ou au recours à une ventilation assistée n'a pas pu être évalué en raison d'un nombre d'événements insuffisant. Quatre nourrissons (tous avec 2 copies de SMN2) ont nécessité une ventilation assistée pendant au moins 6 h par jour, au moins 7 jours, tous les cas étant survenus au décours d'un événement intercurrent réversible. Tous les nourrissons ont pu s'asseoir sans soutien, 88% ont pu marcher avec assistance, 77% marchaient seuls. Les taux de chaînes lourdes de neurofilaments phosphorylés ont rapidement diminué pendant le schéma de charge du nusinersen, puis se sont stabilisés. Des EI sont survenus chez tous les nourrissons; 20/ 25 avaient des EI légers ou modérés ; 9 avaient des EI graves. Aucun nouveau signal n'a été identifié. Ces résultats démontrent qu'il y a un bénéfice continu pour les nourrissons initiant un traitement par nusinersen avant l'apparition des symptômes, soulignant l'utilité du dépistage néonatal et d'un traitement précoce. De futures analyses intermédiaires viendront compléter ces résultats.

**ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE TOLÉRANCE ET D'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT À LONG TERME PAR NUSINERSEN POUR LE TRAITEMENT DE L'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) D'APPARITION TARDIVE: RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SHINE**

Janbernd Kirschner (1), Basil T.Darras (2), Michelle A Farrar (3), Eugenio Mercuri (4), Claudia A. Chiriboga (5), Nancy Kuntz (6), Perry B. Shieh (7), Már Tulinus (8), Wildon Farwell (9)

(1) University Hospital Bonn, Department of Neuropaediatrics, Adenauerallee 119, 53113 Bonn, Germany; (2) Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; (3) Sydney Children's Hospital Network and UNSW Medicine, UNSW Sydney, Australia; (4) Catholic University, Rome, Italy; (5) Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA; (6) Lurie Children's Hospital, Chicago, IL, USA; (7) UCLA Clinical and Translational Research Center, Los Angeles, CA, USA; (8) Gothenburg University, The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; (9) Biogen, Cambridge, MA, USA

Le nusinersen est le premier traitement approuvé de l'amyotrophie spinale (SMA). Plusieurs essais cliniques ont démontré un profil bénéfice/risque favorable et une efficacité cliniquement significative sur la fonction motrice dans un large spectre de populations atteintes de SMA; un effet significatif sur la survie sans événement a également été observé dans les SMA infantiles. Nous rapportons ici les résultats de l'étude SHINE (NCT02594124) de patients atteints de SMA d'apparition plus tardive (très probablement de type II ou III) de l'étude CHERISH qui ont été inclus dans l'étude SHINE.

SHINE est une étude d'extension en ouvert pour des patients qui ont déjà été inclus dans des études avec le nusinersen. La sécurité / tolérance constitue le critère principal; les critères d'évaluation secondaires incluent la réalisation des étapes motrices de l'OMS, l'échelle motrice Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) et le test de fonction des membres supérieurs Revised Upper Limb Module (RULM). Dans CHERISH, 84 participants ont reçu le nusinersen et 83 ont été inclus dans SHINE; les 42 participants du groupe traitement simulé ont été inclus dans SHINE. Les données à l'inclusion sont présentées pour 3 groupes : traitement simulé initial (données CHERISH); traitement simulé puis le nusinersen (données SHINE); nusinersen initial puis SHINE, les âges médians d'initiation étaient respectivement de 43,3 (25-90), 58,2 (40-107) et 49,7 (25-111) mois, l'âge médian au début des symptômes était de 11,0 (6-20), 11,0 (6-20) et 10,0 (6-20) mois. Les étapes motrices moyennes de référence de l'OMS étaient de 1,5 (1,02), 1,4 (1,11) et 1,4 (0,96); le score moyen HFMSSE était de 19,9 (7,23), 19,8 (8,39) et 22,4 (8,33) (écart-type). Les résultats de l'analyse intermédiaire au 15 octobre 2018 sont présentés.

La poursuite de l'analyse des données de l'étude SHINE permettra l'obtention d'information sur l'innocuité / la tolérance et l'efficacité du nusinersen à long terme.

## ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE TOLÉRANCE ET D'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT À LONG TERME PAR NUSINERSEN POUR LE TRAITEMENT DE L'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) INFANTILE: RÉSULTATS ACTUALISÉS DE L'ÉTUDE SHINE

Michelle A Farrar (1), Richard S Finkel (2), Diana Castro (3), Mar Tulinius (4), Kristin J Krossschell (5), Kayoko Saito (6), Ishir Bhan (7), Janice Wong (7), Wildon Farwell (6)

(1) School of Women's and Children's Health, UNSW Medicine, UNSW Sydney, and Sydney Children's Hospital, Neurology, High Street, NSW 2013 Randwick; (2) Division of Neurology, Department of Pediatrics, Nemours Children's Hospital, Orlando, FL, USA; (3) Department of Pediatrics, Neurology and Neurotherapeutics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; (4) Department of Pediatrics, Gothenburg University, The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; (5) Department of Physical Therapy and Human Movement Sciences and Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA; (6) Institute of Medical Genetics and Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

**Contexte :** Le nusinersen a démontré un profil bénéfice/risque favorable, une amélioration significative de la fonction motrice et de la survie sans événement (décès ou recours à une ventilation permanente), chez différentes populations de patients atteints de SMA infantile. Nous rapportons les résultats intermédiaires de patients atteints de SMA infantile de l'étude ENDEAR suivis au long cours dans l'étude SHINE.

**Méthodes :** SHINE (NCT02594124) est une étude d'extension en ouvert destinée aux nourrissons / enfants ayant déjà participé aux essais cliniques avec le nusinersen. Le critère principal est la sécurité/tolérance. La date limite de transmission des données était le 15 octobre 2018.

**Résultats :** 89 nourrissons d'ENDEAR ont été inclus dans SHINE: 65/81 avaient été traités auparavant par le nusinersen et 24/41 par un traitement simulé. Au sein de SHINE, 64/65 nourrissons ayant poursuivi le traitement par le nusinersen et 24/24 qui avaient reçu auparavant un traitement simulé ont eu un événement indésirable. Depuis le début du traitement par le nusinersen, les scores de CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders), mesurant la fonction motrice, se sont améliorés de façon continue avec des changements moyens (IC 95%) de 16,8 (13,6-20,0; n = 41/81) au jour 1058 chez les enfants qui ont reçu le nusinersen à la fois dans ENDEAR et SHINE, et de 8,2 (5,0-11,5; n = 21/24) au 578ème jour chez ceux qui ont reçu le nusinersen pour la première fois dans SHINE (traitement simulé dans ENDEAR). Depuis le début de l'étude ENDEAR, la durée médiane de survie sans événement chez les patients ayant reçu le nusinersen dans ENDEAR et SHINE était de 75 semaines (36,3 - NA) par rapport à 22,6 semaines (13,6 à 31,3) pour ceux qui avaient reçu un traitement simulé dans ENDEAR puis le nusinersen dans SHINE.

**Conclusions :** La fonction motrice a continué de s'améliorer et la survie sans événement a été favorable sous traitement à long terme.

**EVOLUTION À 18 MOIS DE 23 PATIENTS SMA TYPE 1 TRAITÉS PAR NUSINERSEN INJECTÉ PAR VOIE INTRATHÉCALE**

Silvana De Lucia (1), Juliette Ropars (2), Ulrike Walther-Louvier (3), Peggy Forey (4), Julien Durigneux (5), Juliette Ropars (6), Claude Cancès (7), Laurent Servais (8), Odile Boespflug-Tanguy (1)

(1) Hôpital Trousseau, I-Motion, 26, avenue du Dr A. Netter, 75571 Paris; (2) (3) Service de Pédiatrie. CHRU de Brest; Centre de Référence Maladie Neuromusculaire du Grand Sud Ouest. Service de Neuropédiatrie. CHU Montpellier; (4) Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier d'Angoulême; (5) Neuropédiatrie Neurochirurgie de l'Enfant. Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires AOC. CHU Angers; (6) Service de Pédiatrie. CHRU de Brest; (7) Unité de Neurologie Pédiatrique. Centre de Références Maladies Neuro-Musculaires. Hôpital des Enfants CHU Toulouse; (8) MDUK Oxford Neuromuscular Center. Department of Paediatrics. University of Oxford

**Introduction:** L'amyotrophie spinale de type 1 (SMA1) se caractérise par un début avant 6 mois avec absence d'acquisition de la station assise. Notre étude a pour but d'évaluer les modifications de la fonction motrice et respiratoire après 18 mois de traitement par Nusinersen et de rechercher les différences de réponse au médicament selon l'âge de début du traitement (avant ou après 7 mois) et le nombre de copies du gène SMN2 (2 ou 3 copies).

**Matériel et méthodes:** Série de 23 cas de SMA1 inclus dans l'étude «Registre IO-SMA» et traités par Nusinersen; 8 patients traités avant 7 mois (gr 1), tous avec 2 copies du gène SMN2; 15 patients traités après 7 mois (gr 2), dont 5 avec 2 copies de SMN2. Recueil prospectif de l'état respiratoire et nutritionnel, des événements indésirables survenus et de la fonction motrice (HINE 2, CHOP-INTEND).

**Résultats:** Nous avons observé un taux de survie sans ventilation permanente de 100%. En termes de développement des capacités motrices, la tenue assise stable a été acquise par 43% des patients, mais aucun des patients n'a acquis la position debout ou la marche. Le score de HINE2 a augmenté de 7,3 points (amélioration moyenne de 8,4 pour le gr 1 vs de 3,9 pour le gr 2) et le score CHOP-INTEND s'est amélioré en moyenne de 16,2 points (23,1 pour le gr 1 vs 8,4 pour le gr 2). A 18 mois de suivi, on retrouve une nette augmentation des troubles de l'oralité (70% des patients, avec nécessité de sonde nasogastrique ou gastrostomie pour 56% des patients); un retentissement sur la communication orale (niveau du langage non adapté à l'âge et/ou voix anormale) pour 48% de la cohorte (63% pour le gr 1 vs 33% pour le gr 2).

**Conclusions:** Notre étude confirme la bonne tolérance et l'efficacité du Nusinersen sur la motricité à 18 mois, avec une différence dans le développement moteur selon l'âge de début du traitement. Notre travail montre cependant une aggravation des troubles de l'oralité et de l'expression du langage.

**UN RETARD DE LANGAGE RÉVÉLANT DES MUTATIONS DANS LE GÈNE POMT1**

Marie-Aude Spitz (1), Valérie Biancalana (2), Salima El Chehadeh (3), Vincent Laugel (1)

(1) CHU STRASBOURG, Pédiatrie 1, Avenue Molière, 67098 STRASBOURG CEDEX; (2) Laboratoire de diagnostic génétique, CHU Strasbourg; (3) Service de génétique médicale, CHU Strasbourg

**INTRODUCTION**

Le dosage des CPK fait partie du bilan systématique de retard de développement psychomoteur. Leur élévation permet d'évoquer une pathologie neuromusculaire et de faire un diagnostic précoce même lorsque le retard moteur n'est pas au premier plan. Nous décrivons un patient peu symptomatique sur le plan moteur et qui présente des mutations dans le gène POMT1 (protein O-mannosyltransferase 1).

**OBSERVATION**

Il s'agit d'un garçon, 3e d'une fratrie de 3, issu d'une grossesse sans particularité, sans antécédent périnatal, sans antécédents familiaux particuliers. Il a présenté un retard global de développement prédominant sur le langage, associé à une discrète hypotonie globale et une marche acquise à 20 mois. L'IRM cérébrale était normale. Le bilan sanguin a révélé une augmentation des CPK à 1450 U/l et la biopsie musculaire confirmait des éléments dystrophiques. A 7 ans on notait un PC limite à -2DS, un trouble langagier sévère limitant ses capacités d'expression verbale avec la production de mots isolés, une intelligibilité altérée par des difficultés articulatoires et phonologiques marquées. Il présentait au second plan une très discrète faiblesse musculaire proximale, des ROT conservés et une petite hypertrophie des mollets avec une marche et un relever du sol performants. Un panel haut débit de gènes responsables des maladies neuromusculaires a mis en évidence 2 mutations hétérozygotes pathogènes dans le gène POMT1, c.1242-2A>G et c.1766C>T, chaque mutation étant héritée d'un des 2 parents.

**DISCUSSION**

Les dystroglycanopathies sont des pathologies autosomiques récessives présentant une grande hétérogénéité génétique et clinique. Parmi celles-ci les mutations du gène POMT1 sont associées à un spectre clinique large, des formes les plus sévères type Walker Warburg Syndrome (WWS) à des formes plus modérées Milder limb-girdle form (LGMD). Nous discutons les caractéristiques cliniques et les éléments d'orientation diagnostique de ces formes les plus modérées.

**ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE OXYGENATION MUSCULAIRE ET FONCTIONNALITE MOTRICE CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIE NEUROMUSCULAIRE**

Marine Guichard (1), Cécile Destremaut (1), Emmanuelle Lagrue (1)

(1) CHRU Tours, Neuropédiatrie et Handicaps, 49 boulevard Béranger, 37000 TOURS

L'évaluation standardisée de la fonction motrice dans les maladies neuromusculaires pédiatriques est actuellement un problème important notamment pour les essais cliniques à venir dans ce domaine. Les examens paracliniques facilement accessibles et validés sont peu disponibles à l'heure actuelle. L'accessibilité à l'IRM reste limitée, la reproductibilité de l'échographie musculaire est encore à l'étude et les biomarqueurs biologiques nécessitent des laboratoires spécialisés. Nous voulions donc évaluer l'intérêt potentiel de l'évaluation de l'oxygénation musculaire par spectroscopie proche infrarouge (NIRS) dans cette population. La NIRS a déjà été étudié chez les adultes atteints de dystrophie musculaire Becker et de dystrophie musculaire facioscapulohumérale, mais aucune donnée pédiatrique n'a été publiée.

Nous avons donc décidé de réunir une cohorte prospective mono centrique. Des enfants ont été recrutés au sein du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Tours. Étant donné le manque de données publiées, nous avons décidé arbitrairement d'inclure au moins 40 patients. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge de moins de 18 ans, diagnostic de maladie neuromusculaire, patient marchant. Les critères d'exclusion étaient : l'hypoxie consécutive à une maladie cardiaque ou pulmonaire, la déficience visuelle (5/10) ou le refus des parents.

Les objectifs principaux et secondaires étaient d'établir une potentielle corrélation d'un côté entre l'oxygénation musculaire et le test de marche de 6 minutes (pourcentage de la valeur prédite pour l'âge, la taille et le sexe) et de l'autre côté entre l'oxygénation musculaire et la mesure de la fonction motrice (MFM) (valeur globale).

Aucun de nos résultats n'est significatif. Nous n'avons pas été en mesure de corréler nos variables. Nous offrons quelques explications pour expliquer cet échec.

## RETOUR D'EXPÉRIENCE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE TRAITÉS PAR NUSINERSEN

Marta Gomez - Garcia de la Banda (1), A. Bénézit (1), V. Azzi (1), B. Mbieleu (1), I. Dabaj (1), H. Amthor (1), J. Beargounioux (1), I. Desguerre (2), S. Quijano-Roy (1)

(1) APHP Hôpital Raymond Poincaré, Neurologie pédiatrique et réanimation, 123 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches; (2) APHP Hôpital Necker enfants malades (Paris)

### Introduction:

Nusinersen (disponible en France depuis 2017) a montré une efficacité thérapeutique chez des enfants atteints d'amyotrophie spinale. Des nouveaux phénotypes étaient observés dans l'évolution des patients traités, en particulier chez les nourrissons. Des adaptations de la prise en charge ont été nécessaires, ce qui a représenté un challenge pour les cliniciens.

**Patients et méthodes:** Une étude rétrospective des patients avec ASI traités par nusinersen dans notre centre a été réalisée avec l'objectif d'évaluer sa prise en charge et son adaptation par rapport aux pratiques courantes.

### Résultats:

47 patients âgés de 3 mois-21 ans, avec confirmation génétique (4 type 1; 9 type 1bis; 29 type 2; 5 type 3) étaient inclus. Le changement d'histoire naturelle de la maladie le plus marqué était observé dans les formes les plus extrêmes (ASI type 1 traités précocement et type 3 en période de perte de la marche). Chez les nourrissons l'attitude est devenue très proactive au niveau respiratoire, nutritionnel et moteur (vaccination grippe, VRS, ventilation nocturne non invasive pour optimiser la croissance thoracopulmonaire, gastrostomie en cas de troubles de déglutition ou croissance stagnée, kinésithérapie, etc). En contraste, le traitement orthopédique était plus conservateur qu'auparavant car l'amélioration inattendue chez certains patients retardait la mise en place de corsets ou des attelles par rapport aux âges habituelles. Ces changements ont précisé d'un suivi très rapproché. Chez les patients type 2 une amélioration de l'autonomie motrice a été associée à des fractures osseuses (7%) et une accélération marquée de la scoliose était observée chez un tiers des cas. Chez les type 3 capables de marcher une meilleure perspective fonctionnelle a motivé des indications chirurgicales des pieds et des hanches.

**Conclusion:** L'évolution phénotypique des enfants traités par Nusinersen précise d'un suivi étroit et adapté aux changements fonctionnels afin d'optimiser leur pronostic

**DÉFICIT NEUROLOGIQUE AIGU RÉVERSIBLE « STROKE-LIKE » RÉVÉLATEUR D'UNE MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) DOMINANTE LIÉE À L'X (CMTX1) AVEC MUTATION HÉRITÉE DANS LE GÈNE GJB1**

Yvan de Feraudy (1), Dr Claudia Ravelli (1), Dr Marie-Christine Nougues (1), Dr Arnaud Isapof (1)

(1) Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

**Introduction**

Les CMT sont un groupe hétérogène de neuropathies sensitivo-motrices héréditaires. La CMTX1, liée au gène GJB1 codant la connexine 32, est classiquement révélée par une amyotrophie et une faiblesse musculaire distale, et plus rarement par des anomalies de signal de la substance blanche cérébrale ou des déficits neurologiques centraux.

**Méthodes**

Nous rapportons le cas d'un adolescent présentant des accès déficitaires aigus et réversibles du système nerveux central associés et des anomalies de la substance blanche, sans phénotype clinique de CMT.

**Résultats**

L'adolescent a présenté trois épisodes de déficits neurologiques aigus, sans trouble de conscience ou convulsion, associant aphasia de Broca, déficit moteur du membre supérieur gauche ou hémiplégié droite. L'IRM cérébrale identifiait un hyposignal T1, hypersignal T2 et FLAIR et restriction de diffusion dans la substance blanche profonde péri-ventriculaire, les centres semi-ovales et le corps calleux évoquant un AVC non artériel. L'évolution était marquée par une récupération clinique spontanée après quelques heures et une régression des anomalies radiologiques. Les explorations métaboliques et inflammatoires étaient normales ainsi que la recherche d'hémiplégié alternante. L'électroneuromyogramme identifiait une neuropathie périphérique axonale.

L'analyse étendue de la famille a révélé un phénotype de CMT et une neuropathie axonale chez sa mère et son cousin maternel, sans atteinte neurologique centrale. L'analyse génétique a mis en évidence une mutation héritée du gène GJB1 confirmant le diagnostic familial de CMTX1.

**Conclusion**

Bien que rare, cette étude de cas confirme qu'une CMTX1 peut se révéler par un tableau neurologique central déficitaire, transitoire, associé à des anomalies de signal de la substance blanche. Elle confirme l'importance d'un examen clinique exhaustif et familial et pose la question du mécanisme sous-jacent à ces phénomènes neurologiques aigus et de leur traitement.

## LES CORTICOIDES ORAUX, UNE OPTION THERAPEUTIQUE DANS LES LAMINOPATHIES CONGENITALES ?

Ivana Dabaj (1), Gomez-Garcia De La Banda M (2), Ben Yaou R (3), Benezit A (2), Desguerre I (4), Wahbi K (5), Carlier Ry (6), Bonne G (7), Quijano-Roy S (8)

(1) CHU de Rouen et APHP Hôpital R Poincaré, Neuropédiatrie/Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Île de France, 43 Bd Gambetta/104 bd R Poincaré, 76000 Rouen/Garches; (2) APHP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Service de Neurologie, Réanimation et Rééducation Pédiatriques, Hôpital Raymond Poincaré, Garches; (3) APHP, Centre de référence de pathologie neuromusculaire Paris-Est, Institut de myologie, Service de Neurologie, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; Sorbonne Universités, 15 INSERM UMRS 974, CNRS, UMR-7215; (4) APHP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris; (5) APHP, Hôpital Cochin, Service de Cardiologie, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Île de France, Paris-Descartes, Université Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France; INSERM Unit 970, Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), Pa; (6) APHP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Service de Radiologie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches; (7) APHP, Centre de référence de pathologie neuromusculaire Paris-Est, Institut de myologie, Service de Neurologie, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; Sorbonne Universités, 15 INSERM UMRS 974, CNRS, UMR-7215; (8) APHP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Service de Neurologie, Réanimation et Rééducation Pédiatriques, Hôpital Raymond Poincaré, Garches; UMR 1179 INSERM, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-I

Les laminopathies congénitales (L-CMD) sont des myopathies progressives sévères (arrêt du développement moteur, perte de la marche, tête tombante, ventilation mécanique, atteinte cardiaque). La biopsie musculaire montre souvent des anomalies inflammatoires et une réponse variable aux corticoïdes oraux a été rapportée.

Objectif : Retour d'expérience sur l'évolution des patients évalués dans notre centre, atteints de L-CMD génétiquement confirmée et traités par corticoïdes par une étude rétrospective des données clinico-génétiques et des tests complémentaires (moteur, respiratoire, cardiologique).

Résultats : 5 garçons (2-12 ans) avec des phénotypes variables, dont 3 ayant acquis la marche (2 avec tête tombante et 1 Emery-Dreifuss) ont été traités par prednisonne (0.75 - 1mg /Kg) pendant une durée minimale de 3 ans. Les résultats les plus significatifs ont été observés chez trois des patients traités avant l'âge de 4 ans (acquisition de la marche après quelques mois de traitement chez deux, reprise de marche autonome après deux ans). Chez le patient EDMD le traitement a été arrêté après 3 ans en raison d'une diminution du périmètre de marche après une amélioration initiale. De façon intéressante, les enfants avec une amélioration clinique significative ont développé un phénotype peu rétractile avec hyperlordose lombaire marquée sans 'rigid spine', ce qui n'est pas observé dans l'histoire naturelle de cette myopathie.

Conclusion : Un effet bénéfique des corticoïdes a été observé chez les enfants atteints de L-CMD traités avant l'âge de 4 ans. La rareté de cette myopathie limite la réalisation d'essais thérapeutiques mais un protocole de suivi standardisé pourrait permettre l'analyse multicentrique prospective des cas traités.

## LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE (GT) ONASEMNOGÈNE ABEPARVOVEC DANS L'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) PRÉSYMPTOMATIQUE : MISE À JOUR DES DONNÉES DE L'ÉTUDE SPRINT

Kamal Benguerba (1), Kevin A. Strauss (2), Michelle A. Farrar (3), Kathryn J. Swoboda (4), Kayoko Saito (5), Claudia A. Chiriboga (6), Richard S. Finkel (7), Author Truncated (8), Francesco Muntoni (9)

(1) AveXis, Inc., Medical Affairs, France, 2275 Half Day Road, Suite 200, 60015 Bannockburn, IL, United States; (2) Clinic for Special Children, Strasburg, PA, United States; (3) Sydney Children's Hospital Network, Randwick, NSW, Australia; (4) Massachusetts General Hospital for Children, Boston, MA, United States; (5) Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; (6) Columbia University Medical Center, New York, NY, United States; (7) Division of Neurology, Department of Pediatrics, Nemours Children's Hospital, Orlando, FL, United States; (8) All authors to be included at the time of presentation, Bannockburn, IL, United States; (9) Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre; University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom

Introduction: la SMA est une maladie neurologique causée par la délétion/mutation biallélique du gène SMN1.

Matériels/méthodes: SPRINT est une étude de phase 3, multicentrique, en ouvert. Des pts présymptomatiques censés développer une SMA (2-3xSMN2, âgés de ≤ 6 semaines) reçoivent une perfusion unique d'onasemnogène abeparavec (une GT, anciennement AVXS-101) par voie IV, puis font l'objet d'évaluations jusqu'à l'âge de 18 mois (2xSMN2) ou 24 mois (3xSMN2). Les critères d'évaluation principaux comprennent la tenue de la position assise ≥ 30 secondes (2xSMN2) et en position debout sans aide, (3xSMN2). Les critères d'évaluation exploratoires comprennent l'amélioration de la fonction motrice (CHOP INTEND).

Résultats: à la date du 8 mars 2019, 18 nourrissons ont reçu une dose du traitement (âgés de 8 à 40 jours [moyenne : 23j] ; 2xSMN2, n=8 ; 3xSMN2, n=9 ; 4xSMN2, n=1). Parmi les pts présentant 2xSMN2, le score CHOP INTEND de référence moyen était de 44,0 points (maximum 64), et il a augmenté de 14,4 (n=7) 3 mois après l'administration; 75 % (6/8) des pts ont atteint un score ≥ 60; 37,5 % (3/8) des pts ont atteint un score maximum ; 50 % (4/8) des pts sont arrivés à s'asseoir (dans la tranche d'âge de la position assise selon l'OMS [1er au 99e percentile] : 3,8 à 9,2 mois) ; aucun enfant âgé de > 9,1 mois n'a échoué à atteindre le stade de la position assise. Aucun pt de l'étude SPRINT n'avait besoin d'une alimentation parentérale de soutien ou d'une assistance ventilatoire lors de la dernière visite. Les événements indésirables émergeant du traitement d'intérêt particulier (n=6 chez 4 pts) n'étaient pas associés à des signes et symptômes cliniques. Les données clôturées à la date limite du 31 mai seront présentées.

Conclusion: les données préliminaires démontrent des améliorations chez les pts présymptomatiques atteints d'AMS ayant reçu une dose d'onasemnogène abeparavec, ce qui souligne l'importance du traitement précoce.

## ADMINISTRATION DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE (TG) AVXS-101 IT PAR VOIE INTRATHÉCALE (IT) POUR LE TRAITEMENT DE L'AMYOTROPHIE SPINALE : ÉTUDE DE PHASE 1 (STRONG)

Kamal Benguerba (1), Richard S. Finkel (2), John W. Day (3), Basil T. Darras (4), Nancy L. Kuntz (5), Anne M. Connolly (6), Thomas Crawford (7), Authorship Truncated (8), Jerry R. Mendell (9)

(1) AveXis, Inc., Medical Affairs, France, 2275 Half Day Road, Suite 200, 60015 Bannockburn, IL, United States; (2) Division of Neurology, Department of Pediatrics, Nemours Children's Hospital, Orlando, FL, United States; (3) Department of Neurology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, United States; (4) Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, United States; (5) Division of Neurology, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL, United States; (6) Department of Neurology, Nationwide Children's Hospital; Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital; Department of Pediatrics and Department of Neurology, Ohio State University, Columbus, OH, United States; (7) Department of Neurology, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, United States; (8) All authors to be included at the time of presentation, Bannockburn, IL, United States; (9) Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital; Department of Pediatrics and Department of Neurology, Ohio State University, Columbus, OH, United States

**Introduction:** L'AVXS-101 en IT s'attaque à la cause génétique de l'amyotrophie spinale (SMA), la délétion/mutation bi-allélique du gène codant la protéine de survie du motoneurone 1 (SMN1). Dans une étude de phase 1/2a (NCT02122952), une administration intraveineuse unique de la TG a démontré des améliorations significatives des résultats chez des patients atteints de SMA de type 1 comparativement à ceux observés dans le cadre de l'évolution naturelle. STRONG est une étude de phase 1 (NCT03381729) évaluant l'AVXS-101 en IT.

**Matériels/méthodes:** des patients atteints de SMA (perte du gène SMN1 bi-allélique, 3 x SMN2) âgés de  $\geq 6$  à  $< 60$  mois pouvant s'asseoir, mais ne parvenant pas à se tenir debout/marcher reçoivent une dose unique d'AVXS-101 en IT (dose A :  $6,0 \times 10^e13$  ; B :  $1,2 \times 10^e14$  ; C :  $2,4 \times 10^e14$  vg). Critères d'évaluation principaux : sécurité d'emploi/tolérance, dose optimale, se tenir debout sans assistance pendant  $\geq 3$  secondes (âge  $\geq 6$  à  $< 24$  mois) et variation du score HFMSE de référence ( $\geq 24$  à  $< 60$  mois) 12 mois après l'administration de la dose.

**Résultats :** l'inclusion est terminée pour les doses A (N = 3) et B (N = 25), et est en cours pour la dose C (n = 3). À la date du 8 mars 2019 (n = 30), aucun événement indésirable émergent du traitement (EIET) mortel ne s'est produit ; 7 EIET graves sont survenus chez 4 patients (tous résolus). La moitié (6/12) des patients âgés de  $\geq 24$  à  $< 60$  mois a répondu avec une augmentation de  $\geq 3$  points du score HFMSE de référence 1 mois après le traitement. Dix patients âgés de  $\geq 6$  à  $< 60$  mois ont atteint 22 stades du développement moteur supplémentaires.

**Conclusions:** les données intermédiaires de l'étude STRONG en cours démontrent des signes précoces d'efficacité dans cette population.

## THÉRAPIE GÉNÉRIQUE DANS L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE 1 (SMA1) : SUIVI À LONG TERME DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE 1/2A AVEC L'ONASEMNOGÈNE ABEPARVOVEC

Kamal Benguerba (1), Jerry R. Mendell (2), Richard Shell (3), Kelly J. Lehman (4), Markus McColly (4), Linda P. Lowes (5), Lindsay N. Alfano (4), Authorship Truncated (6), Samiah Al-Zaidy (5)

(1) AveXis, Inc., Medical Affairs, France, 2275 Half Day Road, Suite 200, 60015 Bannockburn, IL, United States; (2) Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital; Department of Pediatrics, Ohio State University; Department of Neurology, Ohio State University, Columbus, OH, United States; (3) Section of Pulmonary Medicine, Department of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital; Section of Pulmonary Medicine, Department of Pediatrics, Ohio State University, Columbus, OH, United States; (4) Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, United States; (5) Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital; Department of Pediatrics, Ohio State University, Columbus, OH, United States; (6) All authors to be included at the time of presentation, Bannockburn, IL, United States

**Introduction :** la thérapie génique codant la protéine de survie du motoneurone (SMN), onasemnogène abeparvec (anciennement AVXS-101) s'attaque à la cause sous-jacente de la SMA, la délétion/mutation bi-allélique du gène SMN1. Dans un essai de phase 1/2a (START ; NCT02122952), des patients (pts) atteints de SMA1 se sont améliorés. Aucun patient de l'étude START n'a reçu du nusinersen pendant les 24 mois de suivi après l'administration.

**Matériels/méthodes :** les pts de l'étude START pouvaient être transférés dans une étude de suivi à long terme (étude LT-001 ; NCT03421977 ; objectif principal : sécurité d'emploi à long terme). Les patients atteints de SMA1 devaient effectuer des visites annuelles (5 ans), puis étaient suivis par contact téléphonique (10 ans). Les transferts de dossiers des pts sont demandés. Évaluations de la sécurité d'emploi : antécédents médicaux/examen des dossiers, examen physique, évaluation clinique de laboratoire et évaluations de la fonction pulmonaire. Évaluations de l'efficacité : évaluations des stades du développement.

**Résultats :** à la date du 8 mars 2019, 10 patients de la cohorte 2 (dose thérapeutique) ont été inclus dans l'étude LT-001. Tous les patients sont toujours vivants, à un âge moyen (intervalle) de 3,9 (3,4 à 4,8) ans à 3,7 (3,3 à 4,3) ans après le traitement ; aucun besoin supplémentaire d'assistance ventilatoire/nutritionnelle n'a été observé. Aucun stade du développement déjà atteint dans l'étude START n'a été perdu, ce qui confirme la durabilité des résultats obtenus avec l'onasemnogène abeparvec. Aucun événement indésirable lié au traitement à long terme n'a été observé. Les données mises à jour seront présentées.

**Conclusion :** l'administration unique d'onasemnogène abeparvec (dose thérapeutique) continue à fournir une efficacité prolongée/durable en ce qui concerne les stades du développement dans l'étude LT-001.

## THÉRAPIE GÉNÉRIQUE (TG) ONASEMNOGÈNE ABEPARVOVEC DANS L'AMYOTROPHIE SPINALE DE TYPE 1 (SMA1) : MISE À JOUR SUR LES ÉTUDES CLINIQUES PIVOTS DE PHASE 3 (STRIVE-EU ; STRIVE-US)

Kamal Benguerba (1), Eugenio Mercuri (2), Giovanni Baranello (3), Claudio Bruno (4), Claudia A. Chiriboga (5), Anne M. Connolly (6), Stefani Corti (7), Authorship Truncated (8), Francesco Muntoni (9)

(1) AveXis, Inc., Medical Affairs, France, 2275 Half Day Road, Suite 200, 60015 Bannockburn, IL, United States; (2) Department of Paediatric Neurology and Nemo Clinical Centre, Catholic University, Rome, Italy; (3) The Dubowitz Neuromuscular Centre, University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom (current affiliation) and Developmental Neurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico; (4) Translational and Experimental Myology Centre, Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; (5) Division of Pediatric Neurology, Columbia University Medical Center, New York, NY, United States; (6) Department of Neurology, Nationwide Children's Hospital; Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital; Department of Pediatrics, Ohio State University; Department of Neurology, Ohio State University, Columbus, OH, United States; (7) Dino Ferrari Centre, Neuroscience Section, DEPT, Neurology Unit, IRCCS Foundation Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy; (8) All authors to be included at the time of presentation, Bannockburn, IL, United States; (9) The Dubowitz Neuromuscular Centre, University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital; National Institutes of Health Research, Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, London, United Kingdom

**Introduction :** Onasemnogène abeparvec (anciennement AVXS-101) est une TG par voie IV à administration unique, ciblant la cause génétique profonde de la SMA, la délétion/mutation biallélique du gène codant la protéine SMN1. Dans une étude de phase 1/2a (NCT02122952), l'onasemnogène abeparvec a amélioré les résultats des patients (pts) atteints de SMA1.

**Matériels/méthodes :** STRIVE-EU (2017-000266-29/NCT03461289) et STRIVE-US (NCT03306277) sont des études, multicentriques, en ouvert, à un seul bras, en cours chez des pts atteints de SMA1 âgés de < 6 mois (mutations bialléliques SMN1, 1-2 x SMN2).

**Critères d'évaluation :** rester en position assise de manière indépendante pendant  $\geq 10/\geq 30$  secondes (STRIVE-EU/STRIVE-US) à 18 mois ; survie (aucun(e) décès/ventilation permanente) à 14 mois.

**Résultats :** à la date du 8 mars 2019 (STRIVE-EU ; STRIVE-US) : inclusion : n = 23 (tous 2 x SMN2) ; N = 22 (terminée ; tous 2 x SMN2). Titres d'anticorps anti-AAV9 excluants (> 1:50) lors de la sélection : 6/40 ; 0/25. Âge moyen (intervalle) lors de la première administration, mois : 3,8 (1,9 à 6,3) ; 3,7 (0,5 à 5,9). Scores CHOP INTEND moyens (intervalle) de référence : 26 (14 à 38) ; 32 (18 à 52). Assistance nutritionnelle/ventilatoire de référence : 8/4 pts ; aucun pt. Alimentation exclusivement par voie orale : 17 pts ; tous les patients. Dans l'étude STRIVE-US, 13/15 pts ayant pu atteindre 13,6 mois ont survécu sans ventilation permanente (décès non lié au traitement, n = 1 ; critère d'évaluation respiratoire/retrait du consentement, n = 1). Augmentation du score CHOP INTEND moyen à 1 et 3 mois après la TG (STRIVE-EU ; STRIVE-US) : 5,5 et 9,4 points ; 6,9 et 11,7 points.

**Conclusions :** les études STRIVE-EU/STRIVE-US sont en cours.

**EVOLUTION À 18 MOIS DE 23 PATIENTS SMA TYPE 1 TRAITÉS PAR NUSINERSEN INJECTÉ PAR VOIE INTRATHÉCALE**

Silvana De Lucia (1), Juliette Ropars (2), Ulrike Walther-Louvier (3), Carole Vuillerot (4), Peggy Forey (5), Julien Durigneux (6), Claude Cancès (7), Laurent Servais (8), Odile Boespflug-Tanguy (1)

(1) Hôpital Trousseau, I-Motion - Plateforme d'essais cliniques pédiatriques, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris; (2) Service de Pédiatrie, CHRU de Brest; (3) Centre de Référence Maladie Neuromusculaire du Grand Sud Ouest. Service de Neuropédiatrie, CHU Montpellier; (4) Service de médecine physique et réadaptation pédiatriques. Hospices Civils de Lyon. CHU de Lyon; (5) Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier d'Angoulême; (6) Neuropédiatrie Neurochirurgie de l'Enfant, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires AOC CHU Angers; (7) Unité de Neurologie Pédiatrique Centre de Références Maladies NeuroMusculaires Hôpital des Enfants CHU Toulouse; (8) MDUK Oxford Neuromuscular Center, Department of Paediatrics, University of Oxford

**Introduction:** L'amyotrophie spinale de type 1 (SMA1) se caractérise par un début avant 6 mois avec absence d'acquisition de la station assise. Notre étude a pour but d'évaluer les modifications de la fonction motrice et respiratoire après 18 mois de traitement par Nusinersen et de rechercher les différences de réponse au médicament selon l'âge de début du traitement (avant ou après 7 mois) et le nombre de copies du gène SMN2 (2 ou 3 copies).

**Matériel et méthodes:** Série de 23 cas de SMA1 inclus dans l'étude «Registre IO-SMA» et traités par Nusinersen; 8 patients traités avant 7 mois (gr 1), tous avec 2 copies du gène SMN2; 15 patients traités après 7 mois (gr 2), dont 5 avec 2 copies de SMN2. Recueil prospectif de l'état respiratoire et nutritionnel, des évènements indésirables survenus et de la fonction motrice (HINE 2, CHOP-INTEND).

**Résultats:** Nous avons observé un taux de survie sans ventilation permanente de 100%. En termes de développement des capacités motrices, la tenue assise stable a été acquise par 43% des patients, mais aucun des patients n'a acquis la position debout ou la marche. Le score de HINE2 a augmenté de 7,3 points (amélioration moyenne de 8,4 pour le gr 1 vs de 3,9 pour le gr 2) et le score CHOP-INTEND s'est amélioré en moyenne de 16,2 points (23,1 pour le gr 1 vs 8,4 pour le gr 2). A 18 mois de suivi, on retrouve une nette augmentation des troubles de l'oralité (70% des patients, avec nécessité de sonde nasogastrique ou gastrostomie pour 56% des patients); un retentissement sur la communication orale (niveau du langage non adapté à l'âge et/ou voix anormale) pour 48% de la cohorte (63% pour le gr 1 vs 33% pour le gr 2).

**Conclusions:** Notre étude confirme la bonne tolérance et l'efficacité du Nusinersen sur la motricité à 18 mois, avec une différence dans le développement moteur selon l'âge de début du traitement. Notre travail montre cependant une aggravation des troubles de l'oralité et de l'expression du langage.

**GUILLAIN BARRE DANS SA FORME MILLER FISHER : 3 CAS PÉDIATRIQUES**

Zoulikha Benhacine (1), Bicha Samia (2), CHAITA (2), Mouloud Medjroubi (2), Zahia Bouderdou (2)

(1) CHU constantine ALGERIE, PEDIATRIE B, CITE DAKSI BT 7 N° 416 constantine Algerie, 25000 Constantine; (2) Constantine

**INTRODUCTION**

Le syndrome de Guillain barré (SGB) est une polyradiculonévrite (PRNA) démyélinisante aigue, symétrique, ascendante de mécanisme autoimmunitaire. Le pronostic vital est mis en jeu par l'atteinte respiratoire, ainsi que le pronostic fonctionnel par la paralysie. Des formes pédiatriques du SGB sont méconnues et rarement rapportées.

**OBJECTIFS**

Etudier les aspects cliniques, électrophysiologiques et évolutifs du SGB dans sa forme Miller Fisher. Garantir un bon pronostic par une prise en charge précoce de ces formes.

**RESULTATS**

Nous rapportons 3 cas de Guillain Barre atypiques : 2 filles et un garçon, âgés respectivement de 8 ans, 13 ans, et 15 ans. Le début remonte à 10 jours en moyenne marqué par une asthénie, des paresthésies et des douleurs musculaires, et paralysie faciale périphérique. Le diagnostic de Guillain barre dans sa forme Miller Fisher a été posé chez 2 cas devant une parésie symétrique ascendante au niveau des membres supérieurs avec un déficit de la force musculaire coté à 3/5, une abolition des réflexes ostéotendineux. L'apparition d'une paralysie faciale périphérique, d'une ophtalmologie et d'une ataxie faisant évoquer le SGB dans sa forme Miller Fisher. Le 3ème cas la fillette de 13 ans, le diagnostic de Miller Fisher dans son sous groupe pharyngo-cervico-brachial (PCB) a été posé devant la persistance d'une paralysie faciale considérée initialement à frigoris, puis une ophtalmologie et une ataxie complétaient le tableau clinique. La ponction lombaire montrait l'absence d'éléments cellulaires et hyperprotéinorachie respectivement 1,18, 2,78g/L. L'ENMG confirmant l'atteinte axonale sensitivo-motricielle a été pratiquée chez les 3 cas revenant normales. L'évolution a été favorable sous immunoglobulines et rééducation fonctionnelle.

**CONCLUSION**

La reconnaissance des formes atypiques du SGB pédiatrique permet un diagnostic et une prise en charge précoce,

## RAINBOWFISH: ETUDE DU RISDIPLAM (RG7916) CHEZ DES NOUVEAU-NÉS ATTEINTS D'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) PRÉ SYMPTOMATIQUE

Laurent Servais (1), Enrico Bertini (2), John W. Day (3), Mohammad Al Muhaizea (4), Hui Xiong (), Alexandra Prufer (6), Mia Tichy (7), Wai Yin Yeung (8), Ksenija Gorni (7)

(1) Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Reference Center for Neuromuscular Disease, Bât. J36 Neuropédiatrie ; boulevard du 12ème de Ligne, 4000 Liège; (2) Department of Neurosciences and Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Research Hospital IRCCS, Rome, Italy; (3) Department of Neurology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA; (4) Department of Neurosciences, King Faisal Specialist Hospital & Research Center-Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia; (5) Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; (6) Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; (7) Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Switzerland; (8) Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK

### Introduction

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie neuromusculaire progressive causée par un déficit en protéine SMN (Survival of Motor Neurons) provoquée par une délétion/mutation du gène SMN1. Un second gène SMN, SMN2, ne produit que très peu de protéine SMN fonctionnelle.

### Matériel et Méthodes

Le risdiplam (RG7916; R07034067) est une molécule en développement, administrée par voie orale, à distribution centrale et périphérique, qui module l'épissage du pre-ARNm de SMN2 afin d'augmenter le niveau de protéine SMN.

RAINBOWFISH (NCT03779334) est une étude multicentrique en ouvert qui évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi, la PK/PD du risdiplam chez des nouveau-nés atteints de SMA pré symptomatique, diagnostiqués génétiquement et âgés de 0 à 6 semaines (lors de la première administration).

Les nouveau-nés pourront être inclus dans l'étude quel que soit leur nombre de copie du gène SMN2 et recevront du risdiplam pendant 24 mois, suivis d'une période d'extension de 36 mois. Les analyses primaires seront réalisées lorsque le dernier nouveau-né avec 2 copies de SMN2 aura atteint 12 mois de traitement. Le critère principal d'évaluation est la proportion d'enfants capables de rester assis sans support après 12 mois de traitement. Les critères d'évaluation secondaires incluent l'atteinte des étapes du développement moteur.

### Résultats

RAINBOWFISH fournira des informations précieuses concernant l'administration précoce de risdiplam, en complément des essais FIREFISH (SMA type 1, NCT02913482), SUNFISH (SMA type 2/3, NCT02908685) et JEWELFISH (patients prétraités avec tous types de SMA, NCT03032172).

Les auteurs remercient l'ensemble des participants aux essais cliniques du risdiplam, leurs familles ainsi que les équipes de recherche. Etude sponsorisée par F. Hoffmann-La Roche.

## JEWELFISH: SÉCURITÉ D'EMPLOI ET PHARMACODYNAMIQUE DU RISDIPLAM (RG7916) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) PRÉCÉDEMMENT TRAITÉS PAR NUSINERSEN

Claude Cancès (1), Claudia A. Chiriboga (2), Eugenio Mercuri (3), Dirk Fischer (4), John W. Day (5), Dominik Kraus (6), Wai Yin Yeung (7), Yumi Cleary (6), Ksenija Gorni (6)

(1) Hôpital des Enfants CHU Toulouse, Unité de Neurologie Pédiatrique ; Centre de Références Maladies NeuroMusculaires, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse; (2) Department of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; (3) Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; (4) Division of Neuropediatrics, University Children's Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland; (5) Department of Neurology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA; (6) Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland; (7) Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK

### Introduction

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie neuromusculaire progressive causée par un déficit en protéine SMN provoquée par une délétion/mutation du gène SMN1. Un second gène SMN, SMN2, ne produit que très peu de protéine SMN fonctionnelle.

### Matériel et Méthodes

Le risdiplam (RG7916; R07034067) est une molécule en développement, administrée par voie orale, à distribution centrale et périphérique, qui module l'épissage du pre-ARNm de SMN2 afin d'augmenter le niveau de protéine SMN.

JEWELFISH (NCT03032172) est une étude multicentrique en ouvert évaluant la sécurité d'emploi et pharmacocinétique/dynamique du risdiplam chez des patients âgés de 6 mois à 60 ans atteints de tous types de SMA et précédemment traités par RG7800 (R06885247), nusinersen, olesoxime ou AVXS-101.

### Résultats

Les données de 12 patients de type 2 ou 3 traités par risdiplam pendant au moins 57 jours et un maximum de 512 jours (data cut-off 6 juillet 2018, ex RG7800 n=9 et ex-nusinersen n=3) ont été présentées précédemment. Aucun n'évènement indésirable ayant mené un patient à quitter l'étude n'a été rapporté. Bien que réalisée sur un effectif limité de patients, l'augmentation du niveau de protéine SMN (>2 fois supérieur à baseline) et les observations concernant la sécurité d'emploi sont comparable à celle de la partie 1 de SUNFISH (NCT02908685), réalisée chez des patients SMA de type 2 et 3 naïfs de traitement.

Les données actualisées de sécurité d'emploi et des niveaux de protéine SMN pour un sous-groupe de patients précédemment traités par nusinersen seront présentées. Le recrutement dans l'étude JEWELFISH est en cours en Europe et aux Etats-Unis.

Les auteurs remercient l'ensemble des participants aux essais cliniques du risdiplam, leurs familles ainsi que les équipes de recherche. Etude sponsorisée par F. Hoffmann-La Roche.

**SUNFISH PARTIE 1 : SÉCURITÉ D'EMPLOI ET EFFICACITÉ DU RISDIPLAM (RG7916) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) DE TYPE 2 OU 3 TRAITÉS PENDANT 18 MOIS**

Isabelle Desguerre (1), Eugenio Mercuri (2), Giovanni Baranello (3), Janbernd Kirschner (4), Laurent Servais (5), Nathalie Goemans (6), Maria Carmela Pera (2), Yumi Cleary (7), Ksenija Gorni (7)

(1) Hôpital Necker Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris; (2) Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; (3) The Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK; (4) Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center-University of Freiburg, Freiburg, Germany; (5) Reference Center for Neuromuscular Disease, Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Liège, Belgium; (6) Neuromuscular Reference Centre, Department of Paediatrics and Child Neurology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; (7) Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland

---

**Introduction**

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie neuromusculaire progressive causée par un déficit en protéine SMN provoquée par une délétion/mutation du gène SMN1. Un second gène SMN, SMN2, ne produit que très peu de protéine SMN fonctionnelle.

**Matériel et Méthodes**

Le risdiplam (RG7916; R07034067) est une molécule en développement, administrée par voie orale, à distribution centrale et périphérique, qui module l'épissage du pré-ARNm de SMN2 afin d'augmenter le niveau de protéine SMN.

SUNFISH (NCT02908685) est une étude multicentrique en double aveugle, contrôlée vs placebo menée chez des patients âgés de 2 à 25 ans atteints de SMA de type 2 ou 3.

SUNFISH partie 1 (n=51) est une étude de recherche de dose évaluant la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique/dynamique du risdiplam ; la partie 2 (n=180) évalue la sécurité d'emploi et l'efficacité du niveau de dose de risdiplam sélectionné à l'issue de la partie 1.

**Résultats**

Les patients inclus dans la partie 1 de SUNFISH présentent des caractéristiques larges en terme d'âge et de situation clinique. Une analyse intermédiaire (data cut-off le 9 janvier 2019) a mis en évidence une augmentation médiane d'un facteur >2 du niveau de protéine SMN en comparaison avec les données à l'inclusion. Les événements indésirables étaient majoritairement d'une sévérité légère, résolus malgré la poursuite du traitement et reflétaient la pathologie sous-jacente. Bien que cette étude ne soit pas destinée à mettre en évidence l'efficacité, risdiplam a permis une amélioration des fonctions motrices en comparaison avec l'histoire naturelle de la maladie après 12 mois de traitement. Les données de sécurité d'emploi, de PK/PD ainsi que les données exploratoires d'efficacité après 18 mois de traitements seront présentées.

Les auteurs remercient l'ensemble des participants aux essais cliniques du risdiplam, leurs familles ainsi que les équipes de recherche. Etude sponsorisée par F. Hoffmann-La Roche

## **FIREFISH PARTIE 1 : SURVIE, STATUT VENTILATOIRE ET CAPACITÉ À DÉGLUTIR CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS D'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) DE TYPE 1 APRÈS 16 MOIS DE TRAITEMENT PAR RISDIPLAM (RG7916)**

Laurent Servais (1), Giovanni Baranello (2), John W. Day (3), Nicolas Deconinck (4), Eugenio Mercuri (5), Andrea Klein (6), Basil Darras (7), Riccardo Masson (8), Ksenija Gorni (9)

(1) Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Reference Center for Neuromuscular Disease, Bât. J36 Neuropédiatrie ; boulevard du 12ème de Ligne, 4000 Liège; (2) The Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK; (3) Department of Neurology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA; (4) Queen Fabiola Children's University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; Neuromuscular Reference Center UZ Ghent, Ghent, Belgium; (5) Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; (6) University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; (7) Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; (8) Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; (9) Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland

### **Introduction**

L'amyotrophie spinale (SMA) de type 1 est une maladie neuromusculaire grave qui affecte sévèrement le développement moteur des enfants atteints non-traités, dont l'espérance de vie n'excède pas 2 ans. La SMA est causée par un déficit en protéine SMN (Survival of Motor Neurons) provoquée par une délétion/mutation du gène SMN1. Un second gène SMN, SMN2, ne produit que très peu de protéine SMN fonctionnelle.

### **Matériel et Méthodes**

Le risdiplam (RG7916; R07034067) est une molécule en développement, administrée par voie orale, à distribution centrale et périphérique, qui module l'épissage du pré-ARNm de SMN2 afin d'augmenter le niveau de protéine SMN.

FIREFISH (NCT02913482) est une étude multicentrique, en ouvert du risdiplam chez des enfants âgés de 1 à 7 mois, atteints de SMA type 1 avec 2 copies du gène SMN2.

La partie 1 de FIREFISH (n=21) évalue la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique/dynamique de différentes doses de risdiplam (ainsi que des objectifs exploratoires) ; la partie 2 de l'étude évalue la sécurité d'emploi et l'efficacité du risdiplam.

### **Résultats**

Lors d'une analyse intermédiaire de la partie 1 (data cut-off le 27 février 2019), le taux de survie était de 90,5% (19/21) et aucun des enfants restants dans l'étude ne nécessitait de trachéotomie, de ventilation permanente ou n'avait perdu la capacité à déglutir. A ce jour, aucun enfant n'a quitté l'étude pour des raisons de sécurité d'emploi du produit.

Les données actualisées de FIREFISH Partie 1 concernant la survie, le statut ventilatoire, la capacité à déglutir des enfants ainsi que des objectifs exploratoires après 16 mois de traitement seront présentées.

Les auteurs remercient l'ensemble des participants aux essais cliniques du risdiplam, leurs familles ainsi que les équipes de recherche. Etude sponsorisée par F. Hoffmann-La Roche.

## FIREFISH PARTIE 1 : SÉCURITÉ D'EMPLOI ET EFFICACITÉ DU RISDIPLAM (RG7916) CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS D'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) DE TYPE 1 APRÈS 16 MOIS DE TRAITEMENT

Laurent Servais (1), Giovanni Baranello (2), John W. Day (3), Nicolas Deconinck (4), Eugenio Mercuri (5), Andrea Klein (6), Basil Darras (7), Riccardo Masson (8), Ksenija Gorni (9)

(1) Centre Hospitalier Régional de La Citadelle, Reference Center for Neuromuscular Disease, Bât. J36 Neuropédiatrie; boulevard du 12ème de Ligne, 4000 Liège; (2) The Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK; (3) Department of Neurology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA; (4) Queen Fabiola Children's University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; (5) Paediatric Neurology and Nemo Center, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy; (6) University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland; (7) Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; (8) Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Milan, Italy; (9) Roche Pharmaceutical Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland

### Introduction

L'amyotrophie spinale (SMA) de type 1 est une maladie neuromusculaire grave qui affecte sévèrement le développement moteur des enfants atteints non-traités, dont l'espérance de vie n'excède pas 2 ans. La SMA est causée par un déficit en protéine SMN (Survival of Motor Neurons) liée à une délétion/mutation du gène SMN1. Un second gène SMN, SMN2, ne produit que très peu de protéine SMN fonctionnelle.

### Matériel et Méthodes

Le risdiplam (RG7916; R07034067) est une molécule en développement, administrée par voie orale, à distribution centrale et périphérique, qui module l'épissage du pre-ARNm de SMN2 afin d'augmenter le niveau de protéine SMN.

FIREFISH (NCT02913482) est une étude multicentrique, en ouvert du risdiplam chez des enfants âgés de 1 à 7 mois, atteints de SMA type 1 avec 2 copies du gène SMN2.

La partie 1 de FIREFISH (n=21) évalue la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique/dynamique de différentes doses de risdiplam (ainsi que des objectifs exploratoires) ; la partie 2 de l'étude évalue la sécurité d'emploi et l'efficacité du risdiplam.

### Résultats

Lors d'une analyse intermédiaire de la partie 1 (data cut-off le 27 février 2019), une amélioration médiane de 17,5 points du CHOP-INTEND par rapport aux données à l'inclusion a été observée dans la cohorte à dose élevée de risdiplam (cohorte B ; n=17). Sur l'ensemble des enfants de l'étude : 9/19 (47%) étaient capables de contrôler leur tête, 10/19 (53%) de rouler du ventre sur le dos, et 1/19 (5%) de supporter son poids en position debout (capacités motrices évaluées selon HINE-2).

A ce jour, aucun enfant n'a quitté l'étude pour des raisons de sécurité d'emploi du produit. Les données actualisées de FIREFISH Partie 1 concernant le développement moteur des enfants après 16 mois de traitement seront présentées.

Les auteurs remercient l'ensemble des participants aux essais cliniques du risdiplam, leurs familles ainsi que les équipes de recherche. Etude sponsorisée par F. Hoffmann-La Roche.

**DES MUTATIONS DÉLÉTÈRES DANS LE GÈNE ALDH1L2 SUGGÈRENT UNE NOUVELLE CAUSE DE SYNDROME NEURO-ICHTYOSIQUE**

Catherine Sarret (1), Ashkavand Zahra (2), Paules Evan (2), Dorboz Imen (3), Eymard-Pierre Eleonore (1), Francanet Christine (1), Krupenko Natalia (2), Boespflug-Tanguy Odile (3), Krupenko Sergey (2)

(1) CHU Clermont-Ferrand, Génétique médicale et cytogénétique médicale, Hôpital Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1; (2) Nutrition Research Institute, University of North Carolina, Chapel Hill, USA; (3) INSERM UMR1141, DHU PROTECT, PARIS-DIDEROT University Sorbonne Paris-Cite, Paris, France

---

Les syndromes neuro-ichtyosiques sont un groupe de maladies génétiques rares comprenant des troubles du métabolisme lipidique, des anomalies du transport vésiculaire intracellulaire ou de la synthèse glycoprotéique. Nous rapportons l'observation d'un patient présentant un syndrome neuro-ichtyosique avec déficience intellectuelle, leucodystrophie et ichtyose prurigineuse congénitale associé à des mutations délétères dans ALDH1L2 (aldéhyde dehydrogenase family member L2). Ce gène code pour la formyltetrahydrofolate deshydrogenase (FHD) mitochondriale. A partir des cultures de fibroblastes issues du patient, nous avons pu démontrer que la perte de cette enzyme induisait une perte de fonction mitochondriale affectant d'une part la morphologie mitochondriale, d'autre part la beta-oxydation des acides gras (accumulation des dérivés des acylcarnitines et des intermédiaires du cycle du Krebs, diminution de la production d'ATP et augmentation d'ADP/AMP indiquant un faible index énergétique). La ré-expression de l'enzyme FHD fonctionnelle dans les cellules déficientes permettait de restaurer la morphologie mitochondriale et le profil métabolique des fibroblastes identiques à ceux des sujets sains. Cette étude suggère l'importance d'ALDH1L2 dans le maintien de la fonction mitochondriale et son implication dans le phénotype du patient.

**LES LEUCODYSTROPHIES CHEZ L'ENFANT: À PROPOS DE SIX CAS**

Nabila Chekhlabi (1), Hasna Almiaadi (2), Nouzha Dini (2)

(1) Hôpital Universitaire Cheikh Khalifa Bin Zayed Al Nahyan, pédiatrie, Oum Rabii, Hay Hassani Boulevard Mohamed Taieb Naciri, Casablanca, Maroc, 82403 Casablanca; (2) Hôpital Universitaire Cheikh Khalifa Bin Zayed Al Nahyan, Casablanca, Maroc

---

**Introduction :** Les leucodystrophies sont un groupe de maladies neurologiques à détermination génétique caractérisées par une atteinte sélective de la substance blanche du système nerveux central. Elles sont très diverses dans leurs expressions cliniques et leurs modes de révélation. Nous en rapportons six cas cliniques.

**Objectif :** Mettre le point sur ce groupe d'affections hétérogène au pronostic sombre.

**Résultats :** Notre série comporte six cas avec quatre garçons et deux filles. L'âge moyen est de 3 ans et demi. Sur le plan clinique, on a noté une hypotonie généralisée avec absence de poursuite oculaire chez un cas, une régression psychomotrice chez quatre cas, des crises convulsives sur des hypoglycémies sévères chez un cas. L'IRM cérébrale a mis en évidence, dans les six cas, une démyélinisation diffuse et symétrique sous forme d'hyper signal en T2 de la substance blanche.

Sur le plan étiologique, une adrénoleucodystrophie liée à l'X a été confirmé chez deux patients et une mucopolysaccharidose type 1 chez deux cas. Une leucodystrophie métachromatique a été retrouvée chez une patiente. Pour le 6ème cas, devant le sexe masculin, le syndrome poly malformatif, la dystonie et l'aspect radiologique d'hypomyélinisation, le syndrome de Pelizaeus Merzbacher est fortement suspecté. La confirmation génétique est en cours.

**Conclusion :** Les leucodystrophies sont des maladies neurodégénératives caractérisées par un processus de démyélinisation du système nerveux central. Leurs étiologies sont très variées, mais un grand nombre reste de causes indéterminées. Sur le plan thérapeutique, le traitement est principalement symptomatique.

## LA THÉRAPIE GÉNIQUE LENTI-D DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES STABILISE LA FONCTION NEUROLOGIQUE CHEZ LES GARÇONS ATTEINTS D'ADRÉNOLEUCODYSTROPHIE CÉRÉBRALE

Caroline Sevin (1), Florian Eichler (2), Christine Duncan (3), Paul J. Orchard (4), Satiro De Oliveira (5), Adrian J. Thrasher (6), Jörn-Sven Köhl (7), Troy Lund (4), Paul Gissen (6), Hernan Amartino (8), Nicholas Smith (9), Esther Shamir (10), Wai Chin (10), Elizabeth McNeil (10), Patrick Aubourg (11), David A. Williams (12)

(1) Hôpital Universitaire Hôpital Bicêtre-Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Paris, France; (2) Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; (3) Boston Children's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; (4) University of Minnesota Children's Hospital, Minneapolis, MN, USA; (5) University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; (6) University College London Great Ormond Street Hospital Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK; (7) University Clinic Leipzig, Leipzig, Germany; (8) Medeos, Buenos Aires, Argentina; (9) Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; (10) bluebird bio, Inc.; (11) INSERM & Hôpital Bicêtre, Paris, France; (12) Dana-Farber and Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Harvard Medical School and Harvard Stem Cell Institute, Boston, MA, USA

La forme cérébrale d'adrénoleucodystrophie liée à l'X (CALD) est une leucodystrophie inflammatoire rapidement progressive entraînant une perte irréversible des fonctions neurologiques et le décès. Le seul traitement est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Nous avons présenté les premiers résultats de l'étude clinique ALD-102 avec Lenti-D Drug Product (DP), une thérapie génique expérimentale modifiant les CSH autologues, destinée au traitement de la CALD chez des garçons de moins de 17 ans. Les données (N=29 patients) avaient montré que le Lenti-D DP était en général sûr et conduisait à l'arrêt de la progression de la maladie.

L'étude ALD-102 vient d'achever sa phase d'inclusion avec un total de 32 garçons ayant reçu le DP de Lenti-D au mois d'avril 2019. La période médiane de suivi est de 21,2 mois (min-max, 0,0 - 60,2). Quinze patients ont terminé le suivi à 24 mois et n'ont pas présenté de déficits fonctionnels majeurs (MFD) dans le cadre de l'étude de suivi à long terme. Quatorze patients restent actifs dans l'essai ALD-102; le suivi le plus long chez ces patients est de 20,4 mois.

Deux patients sont sortis de l'étude avant M24 à la demande de l'investigateur et ont reçu une allo-HSCT; un autre a présenté une aggravation rapide de sa maladie, conduisant à des MFD et au décès pendant l'étude. Les autres patients présentaient une stabilisation du score fonctionnel neurologique lors de leur dernier suivi (défini par NFS  $\leq 4$  et augmentation  $< 3$  points par rapport au début d'étude). Aucun cas d'échec de greffe, de GVHD ou de mortalité liée à la greffe n'a été signalé. Les événements indésirables enregistrés sont compatibles avec le conditionnement myéloablatif. Il n'y a aucune détection de lentivirus compétent pour la réplication ni d'oncogenèse insertionnelle.

Le Lenti-D DP semble stabiliser la progression de la maladie neurologique et montre un profil de tolérance favorable avec le suivi le plus long à 60,2 mois.

## LES ACCIDENTS VASCULAIRES ISCHÉMIQUES CHEZ L'ENFANT : QU'ATTENDONS-NOUS DE L'IMAGERIE?

Souad Maher (1), El Haddad Siham (2), Allali Nazik (3), Chat Latifa (4)

(1) Hôpital d'Enfants -Centre Hospitalier Universitaire IBN SINA-RABAT -MAROC, Service De Radio pédiatrie, Hay Nahda 2 Extension Complémentaire n°15 -Rabat-MAROC, 10210 RABAT; (2) Service de Radiopédiatrie- Hôpital d'Enfants- Rabat; (3) Service de Radiopédiatrie- Hôpital d'Enfants- Rabat; (4) Service de Radiopédiatrie-Hôpital d'Enfants-Rabat-

**Introduction :** L'accident ischémique est provoqué par une altération focale de la perfusion artérielle, provoquant une lésion cérébrale et des séquelles durables. Il constitue une pathologie rare par rapport à la population adulte. Les causes de ces AVC chez l'enfant sont multiples et différentes de celles rencontrées chez l'adulte. L'imagerie, surtout le scanner et l'IRM, fait partie des investigations sérieuses nécessaires dans l'évaluation de l'ischémie.

**Matériels et méthodes :** Etude rétrospective, basée sur une série de 26 cas porteurs d'un AVCI, colligés sur une période de 12 ans allant de janvier 2007 au février 2019.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 4 ans et 2 mois. Le déficit moteur est représenté chez 58% des cas, suivie des crises convulsives chez 42% des cas et de confusion dans 12% des cas. Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un scanner cérébral en urgence alors que l'IRM cérébrale n'a été réalisée que chez 15 cas. L'imagerie a permis de révéler 14 cas d'AVCI carotidien droit, 7 cas d'AVCI carotidien gauche et un AVCI vertébro-basilaire chez 4 cas. La cardiopathie reste la cause la plus marquée chez 13 cas, suivie de 4 cas de drépanocytose et un cas de syndrome de Moya-Moya. L'évolution a été favorable chez tous les cas après traitement symptomatique.

**Discussion :** Chez l'enfant, l'accident vasculaire ischémique est un événement rare mais crucial. Le symptôme d'appel est dans 70-80% des cas une héli-symptomatologie, les symptômes étant très variés selon la localisation de l'infarctus. Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont les infections, les anomalies cardiaques, les vasculopathies et les coagulopathies. L'imagerie contribue de déterminer le diagnostic, le territoire, l'étendue et l'étiologie de la lésion cérébrale.

**Conclusion :** L'accident vasculaire ischémique chez l'enfant est un événement crucial grevé d'une mortalité importante. Le diagnostic et la recherche étiologique est basée sur l'imagerie.

**PARALYSIE FACIALE CONGÉNITALE RÉVÉLANT UNE DRÉPANOCYTOSE À PROPOS D'UN CAS**

Meryem Bouyadmar (1), Arrab Rajaa (1), Chekhlabi Nabila (1), Dini Nouzha (1)

(1) hôpital universitaire international cheikh khalifa, pédiatrie, Ave Mohamed Taieb Naciri, 82403 Casablanca

**Introduction :**

Les paralysies faciales de la période néonatale se distinguent en paralysie faciale congénitale non traumatique, essentiellement le syndrome de Moebius avec diplégie faciale, et traumatique qui sont les plus fréquentes.

**Matériel et Méthodes :**

Un cas clinique hospitalisé et exploré au service de pédiatrie.

**Résultats/Discussion :**

Nourrisson de deux mois et demi issue d'une grossesse menée à terme et d'un accouchement par césarienne sur utérus cicatriciel avec un poids de naissance de 3700 g, sans antécédents particuliers.

Elle présente une paralysie faciale droite complète avec une hémiface paralysée attirée vers le côté opposé sans retard psychomoteur. L'étude tomographique des rochers et la résonance magnétique ne montrent pas de lésion vasculaire. Une électrophorèse de l'hémoglobine est en faveur d'une hémoglobinosose S hétérozygote. Le nourrisson a été mis sous antibioprofylaxie par la pénicilline et une hydratation quotidienne par voie orale.

La drépanocytose est une maladie hémato-vasculaire qui peut entraîner des complications vasculaires neurologiques centrales. En revanche, très peu d'intérêt a été porté aux atteintes neurologiques périphériques, en particulier aux paralysies faciales.

**Conclusion :**

Les étiologies des paralysies faciales congénitales sont rares et parfois surprenantes. L'évaluation clinique et le diagnostic étiologique sont importants pour déterminer le traitement et le pronostic.

**COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES SURVENUES EN PÉRI-OPÉRATOIRE D'UNE CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'ENFANT**

Maryline Carneiro (2), Camille Tomas (1), Roland Henaine (2), Dorothée Ville (3), Vincent Des Portes (2)  
(1) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Neuropédiatrie, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron; (2) Neuropédiatrie, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron; (3) Chirurgie cardiaque, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Bron

---

L'objectif de ce travail est de décrire les complications neurologiques pouvant survenir au cours d'une chirurgie cardiaque pédiatrique, de caractériser la population présentant ces complications et d'évaluer leur évolution à court et moyen terme.

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective chez les enfants de moins de 18 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque entre 2010 et 2018 et ayant présentés des symptômes neurologiques aigus, dans les 30 jours post-opératoire.

52 patients ont été inclus. L'incidence des complications neurologiques dans notre cohorte est évaluée à 1% entre 2010 et 2018.

Les troubles présentés par les enfants étaient principalement des convulsions dans 54% des cas et des déficits moteurs pour 37% d'entre eux.

Ces complications étaient de type bas débit cérébral dans 44% des cas et d'AVC ischémiques dans 38% des cas avec un caractère nettement plus péjoratif des lésions de bas débit.

La mortalité est estimée à 17% après complication neurologique.

Au cours du suivi, il y avait 12% de séquelles sévères, 20% de séquelles modérées, 26% de séquelles légères et 24% des enfants qui ne présentaient pas de séquelle.

L'ensemble de ces complications neurologiques est responsable d'un pronostic sombre et d'une mortalité élevée.

Ces enfants nécessitent un suivi spécialisé en neurologie pédiatrique pour la prise en charge et le dépistage précoce des séquelles.

**AVC NÉONATAL ÉTENDU DANS UN CONTEXTE DE LUPUS MATERNEL AVEC AC ANTI SSA POSITIFS. CAS CLINIQUE D'UN NOUVEAU-NÉ AYANT PRÉSENTÉ UN AVC ÉTENDU AVEC AC ANTI SSA POSITIFS TRANSMIS PAR LA MÈRE, ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Danielle Cuntz (1), M Colmar (1), P Meyer (1), A Carbasse (2), L Abou Haidar (1), J Leydet (1), U Walther Louvier (1), N Leboucq (3), F Rivier (1)

(1) CHU de Montpellier, Département de neurologie pédiatrique CHU Gui de Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5; (2) Service d'infectiologie pédiatrique CHU de Montpellier; (3) Département de neuroradiologie CHU de Montpellier

Première grossesse surveillée en raison du LED et présence d'AC anti SSA chez la maman. Absence de trouble du rythme cardiaque foetal. Accouchement à 41SA par césarienne, APGAR 7/10/10, PN 3800g/T51cm/PC37cm. A J2, survenue de crises convulsives (état de mal partiel gauche) avec découverte à l'ETF et à l'IRM d'un infarctus sylvien gauche étendu. IRM à J6: accident ischémique étendu touchant l'ensemble du territoire sylvien, les noyaux gris centraux et le tractus corticospinal gauche. Aspect grêle de la portion M1 de l'artère cérébrale moyenne et de la portion A1 de l'artère cérébrale antérieure gauche (aspect de vascularite). Traitement à J8 par 5 bolus de corticoïdes et anti agrégant plaquettaire.

Bilan biologique : coagulation normale, AC anticardiolipine négatif, AC anti B2GP1 négatif, AC anti ADN négatif, AC antinucléaire 1/640, anti ENA positif avec anti SSA>1374UA/ml, Anti SSb, Anti JO1, Scl70, Sm/RNP négatifs.

Evolution : hémiplégie droite, épilepsie avec spasmes infantiles à l'âge de 3 mois, arrêt des traitements AE à l'âge de 1 an. A 15 mois: babille, tient debout avec appui, se déplace au sol.

Discussion : Le lupus néonatal est une pathologie auto-immune transmise passivement avec des manifestations cliniques en rapport avec la présence d'AC maternels spécifiques anti SSA ou anti SSb. Les manifestations les plus fréquentes sont les troubles de conduction cardiaque, le rash papulo squameux transitoire, les anomalies hépatiques et des cytopénies. Les vasculopathies du SNC décrites sont en général transitoires. Arushi et al (2014) ont décrit un cas clinique d'un nourrisson de 2 mois ayant présenté un AVC droit ischémique, avec un aspect de vascularite à l'angio-scanner. Le bilan de coagulation et cardiaque était normal. Les AC antinucléaires étaient positifs, AC anti ADN négatifs. Les AC anti nucléaires et anti SSA étaient positifs chez la mère.

Conclusion : la recherche d'anticorps anti SSA devrait faire partie du bilan de l'AVC du nouveau né.

**SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CÉRÉBRALE RÉVERSIBLE CHEZ L'ENFANT : QUELS TRAITEMENTS DISPONIBLES ? PROPOSITION D'UN MODÈLE DE PRISE EN CHARGE**

Lison Aujogues Dit Baron (1), Pr François Rivier (2), Dr Nicolas Leboucq (3), Dr Lydia Abou Haidar (4), Dr Pierre Meyer (2)

*(1) hôpital Gui de Chauliac, Département de neuropédiatrie, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier; (2) Département de neuropédiatrie, hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France; PhyMedExp, CNRS, INSERM, Université de Montpellier, France; (3) Département de neuroradiologie, Montpellier, France; PhyMedExp, CNRS, INSERM, Université de Montpellier, France; (4) Département de neuropédiatrie, hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France*

---

**Introduction :** Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) est une entité rare, sous-diagnostiquée chez l'enfant, occasionnant des céphalées intenses en coup de tonnerre récidivantes et pouvant être à l'origine de convulsions ou d'accidents vasculaires cérébraux.

**Cas clinique :** Nous rapportons le cas d'une patiente de 8 ans hospitalisée pour céphalées intenses récidivantes depuis 15 jours avec troubles sensitifs transitoires pour laquelle le diagnostic de SVCR a pu être posé. Nous décrivons les traitements antalgiques, sédatifs et vasodilatateurs mis en place au cours de l'hospitalisation et l'efficacité observée.

**Conclusion :** La prise en charge du SVCR est urgente et se doit d'être multimodale, associant un traitement à visée vasodilatatrice cérébrale et un traitement antalgique précoces. Il n'y a pas, à notre connaissance, de publication spécifiant la conduite à tenir chez l'enfant. Nous proposons un modèle de prise en charge du SVCR à l'âge pédiatrique et les différentes options de traitement.

## L'HYPNOSE CHANGE LE PRONOSTIC DU TROUBLE DEFICIT D'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE CHEZ L'ENFANT : RESULTATS D'UN ESSAI EN SIMPLE AVEUGLE EN CROSS-OVER CONTRE PLACEBO

Maximilien Périvier (1,2), Rime Hicham (1,2), Noé Jolly (2), Géraldine Deseille-Turlotte (1,3), Cindy Gilles (1,3), Elisabeth Schweitzer (1,3), Pierre Castelneau (1,2,3,4)

(1) Hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville, Service de Neuropédiatrie & Handicaps, 49 boulevard Béranger, 37044 TOURS; (2) Université François Rabelais de Tours, F-37044 Tours, France; (3) Centre de Référence pour les Troubles du Langage et des Apprentissages Scolaires (CRTLA), CHRU, F-37044 Tours, France; (4) UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France; (5) Institut Milton H. Erickson Biarritz-Pays Basque - 64200 Arcangues, France

**Introduction :** Le Trouble Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental au retentissement sévère. Sans traitement, il compromet le devenir académique et professionnel du sujet. Les patients ont un trouble connu de l'estime de soi (ES) aggravant leur pronostic. Nous avons évalué l'efficacité d'un protocole d'hypnose pour renforcer l'ES dans une cohorte d'enfants atteints de TDAH.

**Matériels et méthodes :** 2 neuropédiatres hypnothérapeutes ont réalisé l'étude. Le protocole de 3 mois comprenait 6 séances individuelles incluant 30 min d'hypnose conversationnelle et 30 min de contes en transe hypnotique. L'évaluation de l'efficacité de l'hypnose était réalisée par l'évolution des scores à l'échelle de Jodoïn. L'objectif secondaire était d'évaluer la spécificité de l'hypnose dans le renforcement de l'ES, dans un sous-groupe où chaque sujet était soumis au protocole standard et à un protocole dépourvu de suggestion thérapeutique (condition placebo), en cross-over et simple aveugle. Le critère secondaire était la comparaison des scores d'ES en condition standard et placebo, chez chaque sujet.

**Résultats :** 30 sujets (âge moyen = 12 ans) ont été inclus de Mars 2018 à Avril 2019. La médiane du score d'estime de soi est passée de 8 [4,5; 10] avant hypnose à 18 [10; 21,5] après hypnose ( $p=0,042$ ), avec un effet stable à 1 an pour les 8 premiers inclus. L'évolution des scores d'ES était plus forte en condition standard qu'en condition placebo.

**Conclusion :** L'effet thérapeutique de l'hypnose est statistiquement significatif, spécifique et durable dans le temps avec 2 opérateurs distincts. Cette étude confirme que l'hypnose est un outil thérapeutique déterminant dans le TDAH : elle modifie le pronostic en rétablissant une ES qui permet ensuite de forger la motivation du sujet pour un projet personnel futur, moteur de son adaptation et de son développement. Ce protocole pourrait être envisagé dans les autres troubles des apprentissages.

**L'AMNÉSIE ANTÉROGRADE CHEZ L'ENFANT : ÉTUDE À PARTIR D'UN CAS RARE D'ENCÉPHALITE AUTOIMMUNE ANTI-GAD**

Nathalie Faure (1), Agnès Viguier (1), Léa Herbulot (1), Caroline Karsenty (1), Emmanuel Cheuret (1), Yves Chaix (1)  
(1) Hôpital des Enfants; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; CHU Purpan, Neurologie pédiatrique, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9

---

**Introduction :** Les cas d'amnésie antérograde sont assez rares chez l'enfant et, comme nous le verrons, leurs étiologies peuvent être multiples (traumatisme crânien, épilepsie, encéphalopathie, ...) avec par conséquent, un impact différent sur la récupération des troubles. Nous aborderons l'amnésie antérograde en nous appuyant sur la présentation du profil neuropsychologique d'une jeune patiente L.F. atteinte d'une encéphalite autoimmune anti-GAD.

**Matériel et Méthodes :** Nous présenterons les caractéristiques et l'évolution des troubles mnésiques de L.F. (15 ans) au cours de 3 bilans réalisés dans notre service, d'abord en phase aiguë puis à distance (2 mois et 5 mois). Les évaluations ont été réalisées à l'aide de la Child Memory Scale (CMS) et d'épreuves expérimentales pour tester la mémoire antérograde. Nous avons également utilisé des subtests du WISC V (Information, Vocabulaire), de tests de dénomination et fluence ainsi que des questionnaires pour évaluer la mémoire sémantique et autobiographique.

**Résultats :** Les résultats obtenus à la CMS montrent une atteinte importante de la mémoire antérograde que l'information soit verbale ou visuelle. En 5 mois, une légère progression des performances en mémoire à court terme est relevée tandis que la mémoire à long terme est toujours très déficitaire. La mémoire épisodique est aussi atteinte et L.F. est peu aidée par l'indiciage. En revanche, la mémoire sémantique est préservée. Concernant les faits autobiographiques, L.F. confond les événements qui sont ultérieurs au début de sa maladie tandis que ceux plus anciens semblent mieux épargnés.

**Conclusion :** Les troubles présentés par L.F. touchent essentiellement la mémoire antérograde. Ils sont persistants et très invalidants. L.F. est prise en charge à plein temps dans une structure de soins adaptée et toujours suivie régulièrement dans notre service pour son traitement et pour évaluer son évolution. Une autre évaluation mnésique est prévue prochainement.

**ETUDE DES MARQUEURS PRÉCOCES DE NEURODÉVELOPPEMENT DANS UNE POPULATION D'ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 16 ANS ÉVALUÉS SUR LE PLAN NEUROPSYCHOLOGIQUE**

Tiphaine L'Huillier (1), Domitille Gras (1), David Germanaud (1), Justine Fraize (1), Florence Renaldo (1), Odile Boespflug-Tanguy (1)

(1) Hôpital Robert Debré, Neurologie pédiatrique, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris

Les troubles du neurodéveloppement (TND) affectent le processus de développement du cerveau de façon très précoce, conduisant à une altération d'une ou plusieurs des fonctions cérébrales. Ils concernent entre 1 et 6 % de la population générale. Le développement psychomoteur est le reflet de la maturation cérébrale, des expériences avec l'environnement, et des capacités perceptives et cognitives. L'objectif de l'étude est d'étudier rétrospectivement la présence d'un décalage posturo-moteur reflété par l'acquisition tardive de la marche, et/ou d'un décalage d'acquisition du langage oral dans une population d'enfants porteurs de différents TND. L'étude a été réalisée sur 152 patients de 6 ans à 16 ans tous évalués par une unique neuropsychologue entre Novembre 2015 et Décembre 2018. Les résultats de l'étude montrent que le risque relatif (RR) d'avoir un Trouble Spécifique du Langage Oral quand il existait un décalage d'acquisition du langage oral était significativement augmenté : il était de 5,74 (IC95 [2-27]), et de 2,14 (IC95 [1,2-4,1]) lorsque le décalage de langage était isolé. Le RR d'avoir un trouble du développement intellectuel et le RR d'avoir un trouble du spectre autistique lorsqu'il existait un décalage global des acquisitions étaient significativement augmentés, respectivement à 2,67 (IC95 [1,1-6,7]) et à 5,75 (IC95 [2-19,1]). Les TND s'expriment très tôt au travers de marqueurs cliniques précoces notamment décalage posturo-moteur et/ou d'acquisition du langage oral. Tout enfant dont le développement psychomoteur est source d'inquiétude doit faire l'objet d'une évaluation précise de son neurodéveloppement, pour optimiser le dépistage précoce de TND et améliorer la trajectoire de ces enfants, enjeu majeur de santé publique.

**OXYCÉPHALIE RESPONSABLE D'UN SYNDROME D'HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE AIGÜE CHEZ UN ENFANT DE DEUX ANS**

Olivier Bekaert (1), Dr Cyril James (2), Dr Sarah Ferrand Sorbets (3), Dr Georg Dorf Müller (3)

(1) Fondation Rothschild, Neurochirurgie pédiatrique, 25-29 rue Manin, 75019 Paris; (2) CHU Necker - Enfants Malades - Paris; (3) Fondation Rothschild - Paris

---

**Introduction :** Nous décrivons ici le cas clinique d'un enfant de deux ans ayant présenté un syndrome d'hypertension intracrânienne aiguë secondaire à une oxycéphalie. L'oxycéphalie est une forme rare de craniosténose non syndromique impliquant la fermeture prématurée des sutures coronales et sagittales et, dans quelques cas, de la suture lambdaïde.

La particularité de ce cas est liée au jeune âge de l'enfant, au mode de présentation aiguë et à la nécessité de réalisation d'une intervention chirurgicale de décompression en urgence.

**Matériel et Méthodes:** L'imagerie cérébrale comprenant scanner et IRM pré et post opératoire, les examens ophtalmologiques ainsi que l'intervention chirurgicale sont détaillés.

**Résultats/Discussion :** Le diagnostic a été établi sur l'ensemble des éléments cliniques (aspect dysmorphique du crâne, exophtalmie bilatérale) et paracliniques (baisse de l'acuité visuelle, oedème papillaire bilatéral au fond d'oeil, Chiari de type 1). La particularité de ce cas est caractérisé par la décompensation brutale sous la forme d'une hypertension intracrânienne aiguë ayant motivé la réalisation en urgence de volets de craniotomies fronto-pariéto-temporales bilatéraux.

Le syndrome d'hypertension intracrânienne a régressé puis une chirurgie d'avancement fronto-orbitaire a été réalisée dans un second temps. L'enquête génétique est négative.

**Conclusion :** Le traitement en urgence d'une hypertension intracrânienne aiguë secondaire à une oxycéphalie est chirurgical. Il consiste en la réalisation de larges volets décompressifs pariéto-temporaux en préservant le frontal. Dans un second temps, un avancement fronto-orbitaire sera systématiquement réalisé.

**PARALYSIE PÉRinataLE BILATÉRALE DU PLEXUS BRACHIAL ET SYRINGOMYÉLIE  
CHEZ UN ENFANT, UNE ASSOCIATION PAS SI ÉTONNANTE...**

Clarisse Sorato (1), Camille Desprairies (1), Timothée de Saint Denis (2), Nathalie Boddaert (3), Jérémy Do Cao (1), Odile Boespluf-Tanguy (1), Stéphane Auvin (1), Blandine Dozières-Puyravel (1)

(1) Hôpital Robert Debré, Paris, Service de neurologie pédiatrique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris; (2) Service de neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris; (3) Service de radiologie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Nous rapportons l'observation d'un garçon de 7 ans, ayant pour antécédent une paralysie bilatérale du plexus brachial, et se présentant aux urgences pour difficultés à la marche et de troubles de la conscience.

Ce garçon était suivi depuis la naissance pour un plexus brachial bilatéral, multiopéré et avec une IRM médullaire initiale normale.

Au décours d'une chute en mars 2019, ce garçon a présenté des douleurs persistantes des membres inférieures avec installation d'une asthénie et des difficultés de concentration. Les radiographies des membres inférieurs, bassin et rachis étaient normales et la scintigraphie montrait une hyperfixation du membre inférieur droit. Il reconsultait quelques jours plus tard devant des troubles de la conscience et une tétraparésie avec un syndrome pyramidal bilatéral. L'IRM cérébrale et médullaire objectivait une syringomyélie de C2 à T11.

L'enfant a été pris en charge en urgence chirurgicalement avec décompression de la charnière crano-cervicale faisant découvrir une arachnoïdite étendue nécessitant la pose d'un stent afin de tenter de restaurer une circulation du LCR. Malgré une chirurgie réussie, l'enfant est malgré tout resté symptomatique...

Devant ce tableau clinique, la moelle cervicale semble avoir été fragilisée lors de la naissance avec des remaniement et étirements secondaires aux actes chirurgicaux entraînant une perte de substance, des cicatrices gliales et des adhérences. Ces remaniements ont perturbé la circulation du LCR responsable d'une syringomyélie avec compression des structures adjacentes. La chute a été l'évènement traumatique et aggravant conduisant au diagnostic. Peu de cas semblables sont décrits dans la littérature, nous amenant à nous interroger sur la fréquence des syringomyélias au décours de plexus brachiaux et l'intérêt d'une IRM systématique à la naissance et à distance afin dépister la formation de la cavité syringomyélique et surtout d'en prévenir les conséquences cliniques irréversibles.

**NEUROBORRÉLIOSE DE LYME PÉDIATRIQUE DANS NOTRE RÉGION**

Eulalie Garrabe (1), Camille Brehin (2), Damien Dubois (2), Yves Chaix (2), Emmanuel Cheuret (2)

(1) CHU Toulouse, Neurologie pédiatrique, Place du Dr Joseph Baylac, 31300 Toulouse; (2) CHU Toulouse Place du Dr Joseph Baylac Toulouse

Les atteintes neurologiques de la borréliose de Lyme chez les enfants sont variées. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les caractéristiques cliniques de la neuroborréliose de Lyme pédiatrique dans notre région ainsi que leur évolution à 6 mois. Cette étude a été réalisée dans notre CHU sur la période de 2006 à 2017 à partir des dossiers patients. La définition des cas reposait sur l'association de critères diagnostics français. Au total, 26 enfants ont été inclus. La médiane d'âge était de 8 ans (4-14 ans). Les différentes manifestations neurologiques étaient des méningoradiculites (62%, n=16), associant une atteinte du nerf VII le plus souvent (54%, n=14), des paralysies faciales isolées (15%, n=4), des méningites isolées (8%, n=2), une polyradiculonévrite (4%, n=1), une hypertension intracrânienne bénigne (4%, n=1) et une myéломéningoradiculite (4%, n=1). Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient des céphalées (54%, n=14), la notion d'asthénie (42%, n=11), des cervicalgies (27%, n=7) et une perte d'appétit (19%, n=5). Fréquemment, les patients avec des méningites biologiques (81%, n=21) ne présentaient ni syndrome méningé ni céphalées (38%, n=8). La recherche d'une synthèse intrathécale d'IgG spécifiques n'a été réalisée que pour 15 % des patients (n=4). Elle était positive pour ces 4 cas. Les symptômes résiduels à 6 mois étaient une paralysie faciale persistante, des céphalées et une asthénie persistante. Ils concernaient 25% (n=6) des patients traités. Ces enfants avec des symptômes résiduels avaient un délai de prise en charge plus tardif (médiane 12 jours) que les autres (6,5 jours). Les signes cliniques en faveur d'une méningite de Lyme sont peu francs et peuvent retarder l'établissement du diagnostic. Une prise en charge précoce semble diminuer le risque de séquelles à 6 mois.

## CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MÉNINGITE À ENTÉROVIRUS CHEZ L'ENFANT

Khadija Hnach (1)

(1) Hôpital René Dubos, pédiatrie, 6 av de l'île de France, 95300 Pontoise (Paris)

### Introduction

Les méningites à entérovirus sont les formes les plus fréquentes des méningites virales. Elles sont classiquement bénignes et d'évolution favorable, cependant ces méningites parfois peuvent mimer une méningite bactérienne ou une méningo-encéphalite herpétique, avec pour conséquence un traitement anti-infectieux inutile et une durée d'hospitalisation inappropriée.

### Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 6 ans du 05-01-2014 au 21-08-2019 basé sur le recueil des cas de méningite à entérovirus avec RT-PCR positive.

### Résultats

L'étude a porté sur 56 cas de méningites à EV. L'âge moyen est de 2 ans avec prédominance masculine à 66% et un sexe ratio à 1.9. Le pic d'incidence a été atteint durant la période d'été. La symptomatologie était dominée par un syndrome méningé avec une fièvre constante chez tous nos patients. Des symptômes ORL (6%), digestifs (7%), cutanés (5%) ou respiratoires (5.5%) étaient plus rares. L'étude de la formule leucocytaire sanguine retrouvait une polynucléose chez 47%, 36% des enfants étaient lymphopéniques. La valeur moyenne de la CRP était de 30 mg/l et de PCT 0.32 ng/ml. 51% des patients avaient une pleiocytose supérieure à 10, avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles dans 47% des cas. La protéinorachie était élevée dans 34% des PL non hémorragique. L'antibiothérapie intraveineuse, mise en route chez 51% patients, a été arrêtée à la réception du résultat de la PL. La PCR à EV est obtenue en moyenne en 48 heures.

### Conclusion

Nos résultats montrent que la présentation clinique et biologique des méningites à EV peut être peu spécifique et peut faire évoquer une étiologie bactérienne (pleiocytose avec prédominance PNN, protéinorachie élevée, procalcitonine supérieure à 0.5). La réalisation de la PCR dans les plus brefs délais permettrait d'orienter la prise en charge des méningites à EV et peut réduire les coûts d'hospitalisation liés à cette pathologie.

## P122

### HPI ET TROUBLE DU GRAPHISME : ÉTUDE DE 11 PATIENTS

Alice Cado (1), Delphine Dellacherie (2), Jessica Nicli (1), Marie-Pierre Lemaître (1)

(1) CRDTA, neuropédiatrie, 2 bd Pr Jules Leclercq, 59000 Lille; (2) Département psychologie, Université de Lille

**Contexte :** De nombreuses publications concernant les enfants à haut potentiel intellectuel (HPI) font état d'un développement hétérogène entre l'intelligence et les domaines psychomoteur, social, affectif. Nous constatons en pratique clinique que certains d'entre eux consultent pour une atteinte graphique d'allure isolée pouvant entraver leur scolarité.

**But de l'étude :** L'objectif de l'étude est de présenter le profil graphique d'enfants HPI et d'analyser l'origine de leur trouble.

**Matériel et méthodes :** Nous présentons une étude rétrospective comparant les profils au bilan ergothérapeutique de 11 enfants HPI et 11 non HPI adressés pour un trouble de l'écriture et présentant un déficit de qualité ou de vitesse graphique. Les patients HPI ont bénéficié d'un bilan pluridisciplinaire en centre référent, les patients non HPI ont été vu en ergothérapie en libéral, à la demande du médecin scolaire, d'un neuropédiatre ou du médecin traitant. L'existence d'une dyslexie-dysorthographe était un facteur d'exclusion. Le bilan en ergothérapie incluait des tests graphiques, de motricité fine et d'écriture.

**Résultats :** Six des HPI présentent uniquement une faiblesse voire un déficit de la composante motrice de l'activité graphique. Trois autres enfants présentent un déficit aux tests d'écriture, associé à des difficultés orthographiques. Seulement un enfant présente un déficit de la motricité fine. Cinq enfants non HPI présentent un déficit de la motricité fine. Trois présentent un profil hétérogène dans le cadre de difficultés comportementales, dont deux s'inscrivent dans le cadre d'un trouble déficitaire de l'attention déjà diagnostiqué.

**Conclusion :** Un profil se dégage pour chaque groupe. Pour les enfants non HPI, le profil en ergothérapie évoque un trouble d'origine neurologique sous-jacent. Chez les enfants HPI, les résultats suggèrent un geste graphique inadéquat sans trouble développemental sous-jacent. Il s'agit d'une étude préliminaire qui sera à approfondir.

## RECHERCHE PROSPECTIVE DE SIGNES CLINIQUES PRÉDICTIONNELS D'UN TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL DE LA COORDINATION

Audrey Van Hecke (1), Nicolas Deconinck (1), Talia Lipman (2), Tessa Goetghebuer (3), Anne Monier (1), Cynthia Prigogine (1), Alec Aeby (1)

(1) Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Neuropédiatrie, Avenue Jean Joseph Crocq 15, 1200 Bruxelles - Belgique; (2) Faculté des Sciences de la motricité - Université Libre de Bruxelles; (3) CHU Saint-Pierre - Bruxelles

**Introduction :** Le trouble développemental de la coordination (TDC) touche 4 à 5% des enfants d'âge scolaire, est associé à des plaintes variables et présente de nombreuses comorbidités. Une évaluation pluridisciplinaire comprenant notamment l'échelle M-ABC est nécessaire pour poser le diagnostic. Néanmoins, cette évaluation est chronophage et coûteuse pour le patient et sa famille. En plus des critères DSM-V et du questionnaire DCD-QTAC, la recherche de signes cliniques, dans l'examen neurologique, spécifiques au TDC permettraient de mieux déterminer quels patients bénéficieraient d'un bilan multidisciplinaire. C'est la raison pour laquelle le but de cette étude prospective est de déterminer quels sont les signes cliniques prédictifs d'un TDC.

**Matériel et méthode :** Etude prospective réalisée entre janvier et juin 2017, sur une population d'enfants âgés entre 7 et 15 ans avec un diagnostic de trouble développemental de la coordination défini par les critères DSM-V et confirmé par un score au MABC inférieur à 15%. Les signes cliniques étudiés sont dérivés de certaines épreuves tonus et motricité globale de la NP-MOT.

**Résultats :** Vingt-quatre patients ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (58% VS 42%), 50% présentaient un surpoids définis par un poids > percentile 95 et une macrocrânie dans 35% des cas. Les patients atteints de TDC présentaient des déficits dans la qualité de mouvement de diadococinésie ( $p < 0,001$ ), les épreuves d'équilibre dynamique (marche en avant et en arrière sur une ligne et équilibre dynamique  $p < 0,001$ ) et statique (statique sur la pointe des pieds, statique unipodale, statique pieds joints  $p < 0,001$ ). Par contre, nous n'avons pas pu corrélérer ces résultats à la sévérité du trouble.

**Conclusions :** Le TDC est un diagnostic fréquent, mais encore méconnu. En présence d'une anamnèse en faveur d'un TDC et la présence de signes neurologiques tels qu'une altération des épreuves d'équilibre statique et dynamique.

## P124

**MÉMOIRE DE TRAVAIL : ÉVALUATION AUDITIVO-VERBALE, VISUELLE ET VISUO-SPATIALE CHEZ LES ENFANTS DYSLEXIQUES**

Marion Dhayer (1), Hélène Roman (1), Axelle Briffaut (2), Christine Moroni (2), Sylvie N'guyen (1), Marie-Pierre Lemaître (1)

(1) Centre régional de diagnostic des troubles d'apprentissage - CHU Lille, Neuropédiatrie, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex; (2) Université de Lille - EA 4072 - Neuropsychologie : Audition, Cognition, Action

---

De nombreuses recherches ont été menées afin d'identifier d'éventuelles atteintes de la mémoire de travail chez les enfants dyslexiques. Néanmoins, celles-ci étudiaient principalement la mémoire de travail auditivo-verbale et ont moins exploré les composantes visuelle et visuo-spatiale. L'ampleur des déficits dans ces deux dernières modalités ne serait pas aussi conséquente qu'en mémoire de travail auditivo-verbale.

Cette étude a analysé les performances de 73 enfants dyslexiques - âgés de 8 à 13 ans - à des épreuves de mémoire de travail (WISC-V et Blocs de Corsi) en testant le rappel immédiat de chiffres, d'images et de localisations ; à l'endroit, à l'envers et dans l'ordre croissant.

Les résultats ont montré que les enfants dyslexiques obtenaient des scores significativement supérieurs aux tâches de mémoire de travail visuelle (dans la norme), par rapport aux tâches de mémoire de travail auditivo-verbale (norme inférieure). Concernant les emfans, les performances étaient meilleures en modalité visuo-spatiale qu'en modalité auditivo-verbale uniquement pour la condition endroit.

Cette étude montre l'intérêt d'évaluer la mémoire de travail dans ses différentes modalités pour mettre en évidence celles qui sont préservées, afin de proposer les aides les plus adaptées à l'enfant.

## EFFET D'UN ENTRAÎNEMENT DE LECTURE RÉPÉTÉE AVEC MASQUAGE AUDITIF CHEZ DES ENFANTS DYSLEXIQUES SUIVIS DANS LE CADRE D'UN CERTAIN TRAITEMENT DE LA DYSLEXIE DÉVELOPPEMENTALE

Catherine Fossoud (1), Gilles Leloup (1), Béatrice Eula-Fantozzi (1), Valentin Charlet (1)

(1) Hôpital Pédiatrique Nice CHU Lenval, CERTA Lenval - Centre de Référence des Troubles de l'Apprentissage, Immeuble Lobelias, 54 avenue de la Californie, 06200 Nice

La dyslexie est un trouble neurodéveloppemental persistant caractérisé par une faible vitesse d'identification des mots écrits. Un défaut de synchronisation entre les processeurs phonologique, orthographique et sémantique en serait la cause. Les entraînements répétés, intensifs et ciblés s'avèrent être les remédiations les plus efficaces en accord avec les données de la plasticité neuronale. Certains auteurs (Breznitz, 2002) ont démontré qu'une intervention sur des processus de bas niveau telle que des lectures répétées avec masquage auditif, aurait un impact significatif sur la fluence en lecture. Ceci a été confirmé par une récente étude française (Leloup, Cazenave, Guillaume, 2017) sur des enfants dyslexiques entraînés avec et sans masquage auditif.

Ces travaux ont été reproduits auprès de 80 enfants (29 filles et 51 garçons) souffrant de dyslexie avec comorbidités et suivis en centre référent. L'entraînement est prescrit par le médecin neuropédiatre à la suite d'une consultation de suivi, après accord des parents et de l'orthophoniste qui suit l'enfant. Cet entraînement à domicile consiste à lire pendant 5 semaines des textes avec écoute au casque de musiques francophones à raison de 10 minutes/jour x 5 jours/semaine.

À la fin de l'entraînement, les résultats à un test de lecture standardisé sont significatifs (effet-size:  $d=1,3$ ) avec un gain moyen de 7 mois de vitesse de lecture. Ces gains persistent 3 mois après. De plus, des gains significatifs sont relevés aux épreuves qui évaluent les compétences phonologiques : conscience métaphonologique ( $d=0,6$ ), mémoire phonologique ( $d=1,01$ ), dénomination sérielle rapide ( $d=0,47$ ). Enfin, un questionnaire qualitatif proposé en pré et post entraînement confirme une meilleure estime de soi et une plus grande appétence à la lecture des enfants ayant reçus l'entraînement.

**CONSULTATIONS NEUROLOGIQUES AUX URGENCES PÉDIATRIQUES**

Francesca Albertini (1), Chabrol Brigitte (2), Milh Mathieu (2), Bresson Violaine (2), Tardieux Sophie (3)

(1) *CHU Timone, Marseille APHM, Neuropédiatrie et maladies du métabolisme, 264 rue saint pierre, 13005 Marseille;* (2) *CHU Timone APHM;* (3) *CHU Conception APHM*

---

**Introduction et objectifs :**

La connaissance du spectre et de la fréquence des motifs neurologiques présentés à un service d'urgence pédiatrique est essentielle pour optimiser la qualité des soins. L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence réelle des urgences neurologiques chez l'enfant et l'adolescent et d'analyser l'impact d'un avis spécialisé neuropédiatrique sur la prise en charge globale.

**Patients et méthodes :**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective des motifs de consultations neurologiques aux urgences pédiatriques du centre hospitalier universitaire de la Timone à Marseille, sur une période de 6 mois.

**Résultats :**

Sur l'analyse de toutes les situations d'urgence (14572 cas), 370 patients (2,5%) présentaient des affections neurologiques. Les motifs les plus fréquents de consultation étaient les crises d'épilepsies (56,8%), les céphalées (19,7%) et les déficits moteurs ou sensitifs (5,1%). Les crises épileptiques dans le cadre d'une épilepsie étaient les diagnostics les plus fréquents (30%), suivies des convulsions fébriles simples ou complexes (26,2%) et des migraines (15%). Trente-sept, six pourcent des patients ont été hospitalisés. Les urgences neurologiques nécessitant des soins de réanimation représentaient environ un enfant par mois (1,6%). Un avis neuropédiatrique a été réalisé dans 37, 3% des cas et a permis de modifier la prise en charge diagnostique ou thérapeutique dans 66% des cas. Celui-ci concernait essentiellement la prise en charge d'enfant présentant un trouble du neuro-développement. Parmi ceux qui n'ont pas bénéficié d'avis, 68 enfants ont été hospitalisés et 21 ont été adressés en consultation. Au total : 227 des 370 enfants ayant consulté aux urgences pour motifs neurologiques, ont vu un neurologue pédiatre.

**Conclusion :**

Au vu des résultats, la création d'une filière de soins avec un neurologue pédiatre paraît bénéfique afin d'optimiser la qualité des soins dispensés localement.

## TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ENFANT : EXEMPLE D'UNE PRISE EN CHARGE BASÉE SUR LA MULTIDISCIPLINARITÉ

Eloise Baudou (1), Marion Gambart (2), Pierre Antherieu (3), Annick Sevely (4), Isabelle Oliver (5), Sergio Boetto (3), Emmanuel Cheuret (1), Anne Laprie (6), Anne-Isabelle Bertozzi (2)

(1) Hôpital des enfants, CHU Toulouse, Unité de Neurologie Pédiatrique, 330 Avenue de Grande-Bretagne, 31059 TOULOUSE Cedex 9; (2) Unité d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, France; (3) Unité de Neurochirurgie Pédiatrique, Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse, France; (4) Unité de Neuroradiologie Pédiatrique, Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse, France; (5) Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, France; (6) Unité de Radiothérapie Pédiatrique, IUCT-Oncopole, Toulouse, France

### INTRODUCTION :

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont les tumeurs solides de l'enfant les plus fréquentes (30%). Le neuropédiatre peut être impliqué à toutes les étapes de leur prise en charge (épilepsie, déficit focaux, troubles neurocognitifs, neuropathies chimio-induites...).

### PATIENTS et METHODES :

60 à 65 enfants par an, de 0 à 18 ans sont pris en charge dans notre centre pour un diagnostic de tumeur du SNC (file active de 250 à 300). Nous nous proposons de rapporter 19 ans d'expérience, d'une filière de soin basée sur la multidisciplinarité.

### RESULTATS :

Dès la découverte de tumeur du SNC, les différentes équipes médicales (neuropédiatre, oncopédiatre, endocrinopédiatre, neuroradiologue et neurochirurgien pédiatrique) entrent en interaction introduisant d'emblée la multidisciplinarité dans une prise en charge qui impliquera des réseaux de soins et des équipes transversales. Une association accompagne et soutien les familles dans ce parcours de soin complexe. L'annonce diagnostique est faite en binôme neuropédiatre/oncopédiatre accompagnée du dispositif d'annonce en cancérologie. Les consultations multidisciplinaires (oncopédiatre, neuropédiatre, endocrinopédiatre) et les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (avec la participation des neuroradiologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes) permettent une évaluation et une prise en charge optimale du patient tout au long de son parcours de soin et de son suivi. Le suivi inclus des évaluations neurocognitives permettant d'adapter pour chacun l'orientation scolaire mais aussi de répondre aux exigences de suivi dans les essais cliniques. Les consultations multidisciplinaires de transition marquent le passage au suivi adulte qui s'organise sur le même modèle.

### CONCLUSION :

Une organisation basée sur la multidisciplinarité et la communication entre spécialités permet aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des enfants porteurs de tumeur du SNC et l'accompagnement de leur famille.



## SYNDROME DE GUILLAIN BARRÉ DE L'ENFANT

Pierre Meyer (1), Emmanuel Cheuret (2)

(1) Montpellier, (2) Toulouse

Chez l'enfant de moins de 15 ans, l'incidence du syndrome de Guillain Barré SG se situe entre 0,34 et 1,34/ 100000 personnes/ an, c'est une maladie rare. Dans près de deux tiers des cas, l'apparition du SGB est précédé dans les 6 semaines d'un épisode infectieux. L'hypothèse d'une pathologie immunomédiée est apparue confortée par la présence fréquente d'anticorps antigangliosides. Classiquement, le SGB comprend un déficit moteur d'apparition progressive et ascendante associé à une hypo ou aréflexie. Des atteintes des paires crâniennes sont fréquentes, en particulier le VII et les nerfs oculomoteurs, mais également des troubles de la déglutition qui, avec l'atteinte des muscles respiratoires et les troubles dysautonomiques, font toute la gravité initiale de la maladie et nécessitent parfois la réanimation et la ventilation assistée. La douleur est aussi un symptôme à ne pas négliger, très fréquente chez l'enfant. Il existe une grande variabilité clinique allant des formes classiques parfois très frustrées, aux formes ataxiques, des atteintes prédominant sur les nerfs crâniens ou dysautonomiques, à des formes frontières comme les syndromes de Miller Fischer ou Bickerstaff rentrant dans l'entité biologique du spectre des pathologies à anticorps anti GQ1b.

L'étude électro-physiologique permet un classement en sous-type du GBS :

- l'AIDP (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) : forme démyélinisante plus fréquente en Amérique du Nord et en Europe ;
- l'AMAN (acute motor axonal neuropathy) : forme axonale plus fréquente en Asie et très souvent liée à la présence d'anticorps anti-gangliosides et à une infection à *Campylobacter jejuni* ;
- l'AMSAN (acute motor and sensory axonal neuropathy) : forme mixte

Sur le plan biologique, la classique dissociation albuminocytologique n'est pas toujours présente au départ et la PL peut être recontrôlée après quelques jours afin de la mettre en évidence quand le diagnostic est difficile.

La recherche des anticorps anti-gangliosides dans le sang est également importante : anticorps anti-GM1 et infection à *Campylobacter jejuni*, anti-GM2 et infection à CMV, spectre des anticorps anti-GQ1b.

La prise en charge consiste à reconnaître rapidement la maladie, mettre l'enfant en sécurité à proximité d'une structure de soins intensifs (en dehors des formes très bénignes). Les enfants non marchant sont candidats à une perfusion d'IGIV (2g/kg en 2 j) ou des plasmaphèreses, d'efficacité équivalente mais souvent plus difficiles à mettre en œuvre. Des traitements supplémentaires ne sont pas codifiés et doivent faire l'objet d'un avis d'expert. Le pronostic est censé être bon chez l'enfant, même s'il faut parfois jusqu'à 1 ou 2 ans pour une récupération complète. On s'accorde néanmoins sur environ 10 % de patients séquellaires : il semblerait que les formes axonales et les atteintes rapidement évolutives au départ soient plus à risque de séquelles. En revanche, la nécessité de prise en charge initiale en réanimation ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic. Il n'est pas exclu qu'un plus grand nombre de patients présentent des séquelles à minima, avec notamment des douleurs et des limitations à l'effort.

## 2

**DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL ET PAUVRETÉ : LES NEUROSCIENCES DE LA PAUVRETÉ**

Pr Yves chaix

Toulouse

Au milieu des années 2000, l'équipe de Martha Farah, aux USA, a débuté des travaux de recherche visant à préciser l'impact de la pauvreté sur la cognition et le développement cérébral. Le concept de pauvreté est complexe et multidimensionnel. Dans les études en neurosciences, c'est la pauvreté économique, définie par le Niveau Socio Economique des familles (NSE) qui est le plus souvent étudiée.

Les principaux travaux rapportés ici, montrent le rôle du NSE sur le développement cérébral et son impact sur la cognition et plus spécifiquement le langage, la mémoire et les fonctions exécutives avec pour conséquences un frein à la réussite scolaire des enfants. Les médiateurs entre la pauvreté et les conséquences au niveau cérébral sont d'une part la réduction des stimulations et des opportunités et d'autre part l'augmentation de l'exposition au stress. L'échec scolaire consécutif peut être à l'origine d'un cercle vicieux, en produisant de nouvelles inégalités sociales.

Rompre ce cercle vicieux, devient un impératif éthique : les travaux récents montrent l'impact favorable possible d'interventions tentant de rompre la chaîne qui mène de la pauvreté à l'échec scolaire.

**MÉMOIRE PROCÉDURALE ET APPRENTISSAGES DANS LE DÉVELOPPEMENT TYPIQUE ET ATYPIQUE**

Jessica Tallet

*ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France*

Il est depuis longtemps bien documenté qu'il existe plusieurs formes de mémoires. Parmi elles, la mémoire procédurale permet l'acquisition de règles et de savoir-faire grâce à la pratique répétée. Elle permet de réaliser un grand nombre d'activités dans la vie quotidienne (s'habiller, conduire, taper au clavier...), scolaires ou professionnelles (écrire, lire...) et de loisirs (jeux de société, jeux vidéos, activités physiques...). Les habiletés procédurales peuvent être acquises de manière implicite et suite à leur apprentissage, elles sont réalisées de manière automatique, c'est-à-dire sans effort cognitif important. La mémoire procédurale est considérée comme mature très précocement chez l'enfant et particulièrement persistante dans le temps. Cependant, les données récentes de la littérature suggèrent qu'elle n'est pas si précoce et robuste. En effet, elle peut être altérée en cas de pathologies, notamment dans les troubles du neuro-développement. Nous présenterons les résultats récents de l'étude DYSTAC-MAP (ANR-13-APPR-0010) comparant la mémoire procédurale d'enfants présentant une dyslexie, un trouble développemental de la coordination ou les deux, comparés à des enfants contrôles au développement typique. Nous verrons que chez les enfants avec troubles du neurodéveloppement, isolés ou comorbides, le déficit de mémoire procédurale n'est pas absolu ; il dépend des conditions d'apprentissage et aussi du niveau d'autres fonctions cognitives. En mettant en évidence la capacité de ces enfants à apprendre dans certaines conditions, nos résultats questionnent la notion de trouble des apprentissages. Ils révèlent l'importance d'évaluer et de prendre en compte d'autres fonctions cognitives qui interagissent avec la mémoire procédurale pour comprendre les déficits d'apprentissage.

## LE RÔLE DE LA MÉMOIRE DE TRAVAIL DANS LES APPRENTISSAGES

Steve Majerus

Liège

---

La mémoire de travail est fortement associée aux capacités d'apprentissage, à la fois comme cause et conséquence. En considérant les domaines du langage oral, du langage écrit et du calcul, nous allons examiner le rôle précis des différentes composantes de la mémoire de travail, c'est-à-dire les composantes linguistiques, attentionnelles et sérielles. Nous allons montrer que certaines composantes sont influencées par les connaissances acquises alors que d'autres composantes, et notamment les composantes sérielles et attentionnelles, déterminent les capacités d'apprentissage futures, que ce soit chez l'enfant typique ou chez l'enfant avec troubles des apprentissages de type dyslexie ou dyscalculie. Nous discuterons des implications pour l'évaluation et la prise en charge des déficits de la mémoire de travail chez l'enfant en âge scolaire.

**PROFILS NEUROPSYCHOLOGIQUES & DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT**

N. Angeard

Paris

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert est la plus fréquente des affections neuromusculaires héréditaires à transmission non liée au sexe. Il s'agit d'une maladie multi systémique associant une myotonie, une dystrophie musculaire progressive et d'autres atteintes pluri viscérales (cardiaque en particulier) qui peuvent faire toute la gravité de la maladie et mettre en jeu le pronostic vital. A l'inverse de la forme congénitale, les manifestations associées au phénotype infantile peuvent demeurer relativement discrètes au cours de la petite enfance. Ce sont l'échec ou les difficultés scolaires, extrêmement fréquents qui sont considérés, aujourd'hui, comme un des signes d'appel de la maladie (Angeard et al., 2011, Gourdon et Meola, 2017). Ces difficultés apparaissent dès la maternelle et sont majorées par une fatigabilité, une lenteur, parfois une somnolence, une hypotonie des muscles du visage pouvant conduire à une certaine inexpressivité faciale et à une dysarthrie (de Die-Smulder et al., 2004). En l'absence d'actions spécifiques en termes d'évaluation et de prise en charge, ces enfants se trouvent dans une situation d'isolement social et d'exclusion des apprentissages. Cette pathologie neuromusculaire fait ainsi partie des maladies rares à l'origine de situations complexes de handicap.

Nous proposerons, en nous appuyant sur les modèles de la neuropsychologie du développement et les outils classiques standardisés en pédiatrie, une synthèse des travaux ayant montré un tableau de déficience intellectuelle et une comorbidité de TSA dans la forme congénitale contrastant avec des dysfonctionnements touchant principalement les sphères attentionnelles, exécutives et visuo-spatiales dans la forme infantile de la DM1. La caractérisation de troubles de la cognition sociale dans la forme adulte (Labayru et al., 2018) et la mise en évidence de dysfonctionnements voire de déficits dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et de la théorie de l'esprit (en l'absence de prise en compte d'indices contextuels) chez l'enfant, soulignent non seulement le caractère central et primaire de cette atteinte mais renforcent l'idée d'une vulnérabilité précoce dans une perspective neurodéveloppementale (Angeard, 2019).

Pour conclure, nous présenterons les recommandations internationales concernant le screening, l'évaluation neurocognitive dans les formes pédiatriques de la DM1 et les prises en charge des troubles neurodéveloppementaux (Johnson et al., 2019).

**AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE : QUE SAVONS-NOUS EN 2020 ?**

S. Lefebvre

Paris

Les amyotrophies spinales héréditaires sont des affections caractérisées par une dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière, associé à un déficit musculaire progressif du tronc et des membres, une atrophie musculaire et une aréflexie. L'appellation « amyotrophie spinale infantile » (ASI ou SMA pour spinal muscular atrophy) désigne un groupe d'amyotrophies spinales proximales symétriques transmises suivant un mode récessif autosomique. Selon l'âge d'apparition des premiers symptômes et de leur sévérité, on distingue 3 formes d'ASI, type I (sévère), type II (intermédiaire) et type III (modérée). Le gène morbide est localisé au sein d'une duplication sur le bras long du chromosome 5, en 5q13 (Melki et al, Science 1994). Nous avons été les premiers à découvrir que l'ASI est liée aux anomalies du gène Survival Motor Neuron 1 (SMN1 ; Lefebvre, Burglen et al, Cell 1995). Nous avons aussi montré que le gène SMN2, présent chez tous les patients et quasi identique, ne restitue qu'en partie les fonctions du gène SMN1 agissant comme gène modificateur de la sévérité de la maladie. Le gène SMN2 subit un épissage alternatif de l'exon7 qui résulte en une quantité moindre de protéine SMN fonctionnelle (Lefebvre et al, Nat Genet 1997). Ces travaux sont à l'origine de la mise au point d'un test génétique fiable et de deux thérapies innovantes. La première mise sur le marché en 2016 concerne l'utilisation d'un oligonucléotide antisens qui augmente la production de la protéine SMN en agissant sur l'épissage de l'exon7 du gène SMN2 (Nusinersen). La seconde est une stratégie de thérapie génique fondée sur le transfert viral (Zolgensma, AVXS-101). Ces approches améliorent de manière remarquable la fonction motrice et la survie des patients. Néanmoins, les patients ne présentent pas une guérison complète, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre cette maladie et pour lutter contre plus efficacement par des approches thérapeutiques combinées.

La protéine SMN ubiquitaire forme un complexe multiprotéique qui joue un rôle essentiel dans l'assemblage des ribonucléoprotéines de l'épissage (snRNP) dans le cytoplasme (Meister et al, 2001 ; Pellizzoni et al, 2002), leur import au noyau où ont lieu les dernières étapes de maturation des snRNP au niveau de corps nucléaires, les corps de Cajal (CB, Will and Luhrmann, 2001). Une déficience en protéine SMN dans l'ASI entraîne un défaut d'assemblage des snRNP affectant leur répertoire qui se traduit par des défauts dans la maturation des ARN pré-messagers (Gabanella et al, 2007 ; Zhang et al, 2008). De nombreux travaux montrent aussi une implication du complexe SMN comme « chaperon » dans différents aspects du métabolisme de l'ARN, tel que le transport axonal des ARN messagers, la traduction locale et la formation des CB (Singh et al, 2017). Les CB sont déficitaires en protéine SMN dans les cellules de patients ASI (Lefebvre et al, 1997 ; Renvoisé et al, 2009) et leur nombre est réduit dans certaines formes de maladies du motoneurone chez l'adulte (Nussbacher et al, 2019). Un criblage pharmacologique nous a permis d'identifier de petites molécules capables de corriger le déficit en SMN des CB chez des cellules de patients ASI et de mettre en évidence une protection des motoneurons spinaux ainsi qu'une augmentation de la survie des souris mutantes modèles de l'ASI (Sapaly et al, 2018). Le mode d'action reste néanmoins mal connu. Les processus physiopathologiques mis en jeu dans les maladies du motoneurone ne sont pas totalement élucidés et semblent impliquer différentes voies de signalisation. Appréhender le mode d'action de ces petites molécules devrait conduire à une meilleure compréhension du fonctionnement du système neuromusculaire dans des conditions normales et pathologiques.

## AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE ET TRAITEMENT PAR NUSINERSEN, EN VIE RÉELLE : RÉSULTATS DE LA COHORTE FRANÇAISE

S. Audic  
Marseille

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie neuromusculaire autosomique récessive caractérisée par une dégénérescence des cellules de la corne antérieure de la moelle. Depuis mai 2017 le nusinersen est autorisé et pris en charge financièrement pour le traitement de l'amyotrophie spinale en France.

L'objectif de ce travail est de rendre compte des résultats après un an de traitement par nusinersen administré par voie intrathécal chez les enfants atteints de d'ASI de types 1 et 2 en France. La fonction motrice, les besoins de soutien nutritionnel et ventilatoire sont comparés entre le début du traitement (T0) et après un an de traitement (Y1). Les évaluations motrices sont réalisées grâce à des échelles motrices : Hammersmith modifié - partie 2 (HINE-2) pour les patients de moins de 2 ans et des scores de Mesure de la Fonction Motrice (MFM) pour les patients de plus de 2 ans.

Les données de 204 patients SMA (type 1 ou 2) ont été collectées rétrospectivement auprès des 23 centres français de maladies neuromusculaires. Cent vingt-trois patients ont été traités pendant au moins un an et ont été inclus, dont 34 ont été classés comme type 1 (10 comme type 1a / b et 24 comme type 1c) et 89 comme type 2. Le nombre de copie SMN2 étaient disponibles pour tous les patients sauf 6. Les patients de moins de 2 ans (n = 30) avaient des scores HINE-2 significativement plus élevés après un an de traitement qu'au début du traitement, mais utilisaient davantage de soutien nutritionnel et ventilatoire. Les 68 patients de plus de 2 ans évalués avec la MFM avaient des scores globaux significativement plus élevés après un an, indiquant que leur fonction motrice s'était améliorée. Les scores étaient plus élevés dans les parties de la fonction motrice axiale et proximale (D2) et de la fonction motrice distale (D3) de l'échelle MFM, mais il n'y avait pas de différence significative pour les scores de position debout et de transfert (D1). Aucun enfant des deux groupes n'a acquis la marche.

Conclusion : L'utilisation du nusinersen change l'histoire naturelle et l'évolution clinique des enfants atteints d'amyotrophie spinale infantile, en particulier pour ceux souffrant des formes les plus sévères de la maladie. Les échelles de satisfaction des aidants sont globalement positives. Néanmoins, les patients gardent un handicap grave et nécessitent des soins techniques importants. L'arrivée de ce nouveau traitement pose donc de nouveaux défis éthiques.

**COGNITION SPATIALE CHEZ LES INSECTES**

A. Wystrach  
CNRS, Toulouse

---

Les insectes sont souvent considérés comme de petits automates guidés par leur instinct. En réalité ils font preuve de capacités cognitives largement insoupçonnées : ils ne cessent d'apprendre, de se construire avec leur environnement, d'intégrer des informations multimodales et de prendre des décisions dans des situations ambiguës. Comment perçoivent-ils le monde à travers leurs yeux à facettes ? Quelles informations mémorisent-ils ? Y a-t-il des points communs avec la façon dont nous, humains, comprenons notre environnement ? Ou s'agit-il d'une autre intelligence, totalement étrangère à la nôtre ? A travers la façon dont ils se déplacent dans l'espace, armés de la connaissance de la connectivité de leur cerveau, de la possibilité d'observer leur activité neurale au niveau cellulaire, de suivre les individus tout au long de leur vie, de comparer des espèces vivant dans des milieux naturels variés ou possédant un corps complètement différent ; nous tâcheront de comprendre les principes qui sous-tendent leurs capacités cognitives : comment celles-ci émergent de leur cerveau, se développent au sein des individus et évoluent à travers les générations. Comme partout dans le vivant, la solution met en jeu une subtile interaction entre flexibilité et déterminisme, où gènes et environnements valent au bords du chaos et font émerger leur complexité.







**SMN** DESTINATION  
EVERYWHERE

## Dans la SMA, la protéine SMN a-t-elle un rôle au-delà du motoneurone ?<sup>1</sup>

SMA : Spinal Muscular Atrophy ;  
SMN : Survival Motor Neuron

### La SMN, une protéine au cœur de la SMA et de ses conséquences.<sup>1,2</sup>



Les patients atteints de SMA présentent un déficit en protéine SMN au niveau du système nerveux central, mais également au niveau des organes périphériques.<sup>2,3</sup>



Des études récentes suggèrent que ce déficit en protéine SMN au niveau périphérique pourrait notamment participer à l'altération des fonctions musculaires, cardiovasculaires, digestives et respiratoires observées chez certains patients atteints de SMA.<sup>1,3</sup>



Pour ces raisons, de nouvelles options thérapeutiques pourraient être envisagées.<sup>1,2</sup>

1. Nash LA, et al. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med*. 2016;16:779-792 2. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):40-50. 3. Lipnick SL, et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213680.