

Acidémie propionique, troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques

Caroline Dejean de La Bâtie

▶ **To cite this version:**

Caroline Dejean de La Bâtie. Acidémie propionique, troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305676

HAL Id: dumas-01305676

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305676

Submitted on 21 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N° 173

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Acidémie propionique, troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2015

Par

Caroline DEJEAN de la BÂTIE

Née le 17 février 1985 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Lisa Ouss, PH

Jury :

M. Le Professeur Bernard Golse, PU-PH …….. Président

Mme Le Professeur Pascale de Lonlay, PU-PH

M. Le Professeur Olivier Bonnot, PU-PH

M. Le Docteur Pierre Canouï, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

Préambule

Arrivée la veille comme interne dans le service de Pédopsychiatrie de Necker-Enfants Malades du Pr Golse, le Dr Pierre Canouï me dit : « viens, on va voir un grand qui a une acidémie propionique ». Une a… quoi ? Je n'ai jamais entendu ce nom-là, et je ne puis me douter de l'aventure qui commence.

Une aventure d'abord au côté de cet adolescent, hospitalisé dans le service des maladies métaboliques, qui nous confronte à la complexité de la clinique, à la difficulté de prendre des décisions en situation d'incertitude, à la nécessité du travail pluridisciplinaire, à l'émerveillement de voir enfin un traitement permettre à un jeune homme, en quelques jours, de trouver l'apaisement après un long cauchemar.

Nouvelle aventure quand nous décidons de publier ce cas, qui fait suite à un épisode présentant des similitudes chez une jeune fille présentant la même maladie (voir Annexe 1). L'occasion de réfléchir aussi à la trajectoire de développement de ces patients en amont de ces décompensations psychotiques, et aux particularités psychologiques que relève l'équipe du service de neurométabolisme chez ces patients. Et notamment Valérie Barbier, la psychologue, qui les connaît tous et a l'intuition que l'acidémie propionique aurait un impact particulier sur le développement psychoaffectif.

Une aventure qui reprend de plus belle lorsque je reviens à Necker pour le dernier semestre de mon internat. Le Dr Lisa Ouss me demande si cela m'intéresserait de retravailler sur l'acidémie propionique, pour proposer une évaluation pédopsychiatrique à tous les patients suivis pour cette maladie dans le service du Pr Pascale de Lonlay, en collaboration avec Valérie Barbier. C'est le travail qui est présenté ci-après.

Mais l'aventure, c'est avant tout celle que ces patients, leurs familles et l'équipe qui les suit vivent au jour le jour, car la vie avec l'acidémie propionique est semée d'embûches. Je rends hommage à leur courage à tous, avec une pensée particulière pour ce jeune homme, revu en consultation près de quatre ans et demi après notre première rencontre, ce qui en fait le patient que j'aurai connu le plus longtemps pendant mon internat. Cette rencontre confirme mon désir de pouvoir accompagner, dans la durée, les enfants et leurs parents.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bernard Golse :
Monsieur le Professeur, merci de bien vouloir présider le jury de cette thèse, mais surtout merci pour votre enseignement et votre attention, dont j'ai eu l'honneur de bénéficier comme externe puis comme interne dans votre service. Ces mois de transmission auront été déterminants dans mon parcours de psychiatre d'enfants et d'adolescents.

A Madame le Professeur Pascale de Lonlay :
Madame le Professeur, merci de m'avoir aidée et encouragée avec bienveillance dans la découverte des liens complexes entre métabolisme, développement et psychopathologie.

A Monsieur le Professeur Olivier Bonnot :
Monsieur le Professeur, merci de me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail, d'y apporter votre regard d'expert, et de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Pierre Canouï :
Pierre, merci de m'avoir fait parcourir, avec passion et humanisme, les chemins de la pédopsychiatrie de liaison, qui ont été le début de ce travail et de tant d'autres découvertes. Merci de m'avoir encadrée dans le travail auprès de « mon » premier patient ayant une acidémie propionique, dans l'écriture de l'article ici reproduit, mais plus encore merci pour votre accompagnement pendant les temps riches et parfois difficiles de l'internat.

A Madame le Docteur Lisa Ouss :
Lisa, cette recherche menée ensemble, comme toutes les occasions de travailler et d'apprendre à vos côtés, ont été l'un des grands plaisirs de mon internat, et ont profondément influencé ma découverte de la clinique. Ce compagnonnage stimulant m'a démontré combien rigueur et créativité s'alimentent mutuellement. Un immense merci.

A Madame Valérie Barbier :
Valérie, que ce soit auprès des patients ou autour d'un thé, ton enthousiasme et ta pédagogie ont fait de ce travail en commun des moments agréables et précieux. Merci de m'avoir permis de faire cette étude, qui te doit son existence, et de m'avoir transmis ton savoir théorico-clinique bien au-delà de l'acidémie propionique.

A tout le service de Métabolisme de Necker Enfants Malades, et en particulier à Madame le Docteur Anaïs Brassier et Messieurs les Docteurs Jean-Baptiste Arnoux et Vassili Valayannopoulos :
Merci pour votre accueil disponible et pédagogue dans votre service, où venir pour cette thèse a toujours été un grand plaisir, et pour votre aide précieuse dans le travail d'écriture de l'article.

A tout le service de Pédopsychiatrie de Necker Enfants Malades : médecins, psychologues, orthophonistes, psychomotriciennes, assistantes sociales, aides-soignants et secrétaires :
L'énergie et la gentillesse avec lesquels chacun transmet aux plus jeunes la compétence acquise aux côtés des patients en fait un lieu d'apprentissage merveilleux, et plus largement un lieu d'échanges très chaleureux. Merci à tous et à toutes pour les expériences que nous avons partagées.

A Madame le Docteur Florence Lacaille :
Madame, merci de m'avoir introduite aux principes et aux enjeux de la transplantation hépatique dans l'acidémie propionique, et pour la réflexion partagée au sujet des patients et de leur développement pré- et post-transplantation

A mon mari, mes parents et grands-parents, qui savent tout ce que je leur dois, et plus particulièrement pour leurs aides aussi diverses qu'indispensables à la rédaction de ce travail.

A Thibaut et sa famille, à mes cousins, oncles, tantes et amis, pour leur présence affectueuse dans la joie et l'épreuve.

Ce travail est dédié, avec tout mon amour :

A mes filleules chéries : Jill, Adèle et Louise.

A Hippolyte qui avait hâte que ma thèse soit terminée.

A Nicole.

A Clément.

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE 3

REMERCIEMENTS 4

INTRODUCTION 8

L'ACIDEMIE PROPIONIQUE 8
MECANISMES MOLECULAIRES 8
EPIDEMIOLOGIE 9
PRESENTATION CLINIQUE INITIALE 9
DIAGNOSTIC 10
PRISE EN CHARGE 10
EVOLUTION 11
COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES 13
MALADIES NEUROMETABOLIQUES A EXPRESSION PSYCHIATRIQUE 14
LES MALADIES NEUROMETABOLIQUES 14
MALADIES METABOLIQUES, TROUBLES COGNITIFS ET PSYCHIATRIQUES 14
AUTISME, TROUBLES ENVAHISSANT DU DEVELOPPEMENT, TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE 16
ENTITES NOSOGRAPHIQUES ET CLASSIFICATIONS 16
AUTRES SYMPTOMES, TROUBLES ASSOCIES ET COMORBIDITES 17
NOTION DE PHENOTYPE ELARGI D'AUTISME 19
EPIDEMIOLOGIE 19
FACTEURS ETIOLOGIQUES ET MECANISMES PSYCHOPATHOLOGIQUES 19
OBJECTIFS DE L'ETUDE 22

PATIENTS ET METHODES 23

PATIENTS 23
METHODES 23
DIAGNOSTIC DES TROUBLES ENVAHISSANT DU DEVELOPPEMENT SELON LA CIM-10 23
EVALUATION CLINIQUE ET COGNITIVE 24
EVALUATION DU COMPORTEMENT 24

RESULTATS 25

MISE EN ŒUVRE DE L'EVALUATION 25
RESULTATS DES ECHELLES PEDOPSYCHIATRIQUES PROPOSEES 26
ADI-R 26
ADOS 26
CARS-T 26
ECAR-T 27
CBCL 27
DIAGNOSTICS ET PROFILS PSYCHOPATHOLOGIQUES 29
AUTISME ET TROUBLES ENVAHISSANT DU DEVELOPPEMENT 29
TRAITS AUTISTIQUES SUBSYNDROMIQUES OU PHENOTYPE ELARGI DE L'AUTISME 30
PHENOMENES HALLUCINATOIRES ET/OU PSYCHOTIQUES 31
TROUBLES ANXIEUX 32
TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE 32

Particularites et troubles sensoriels 33
Fonctionnement cognitif 35
Patients n'ayant pas de deficience intellectuelle globale 35
Deficience legère 36
Déficience moderee a sevère 36
Age, deficience intellectuelle et TED 36
Troubles cognitifs specifiques 37
Suivis et prises en charge 39

DISCUSSION 41

Frequence elevee des troubles pedopsychiatriques 41
Des troubles polyfactoriels 42
Facteurs neuropathologiques 42
Facteurs psychosociaux lies a l'experience de la maladie 44
Facteurs lies au sexe et/ou au genre 46
Facteurs protecteurs 46
Phenomenes psychotiques aigus et chroniques 46
Troubles du Comportement Alimentaire 48
Implications cliniques 48
Limites et perspectives 50

CONCLUSION 51

BIBLIOGRAPHIE 52

SIGLES ET ACRONYMES 57

ANNEXE 1: ARTICLE ACUTE PSYCHOSIS IN PROPIONIC ACIDEMIA 58

ANNEXE 2 : OBSERVATIONS CLINIQUES 64

Luc 64
Claire 66
Manon 68
Sami 71
Emmanuelle 72
Timothee 76
Nelson 77
Jacques 80
Stanislas 83
Melodie 87
Victor 90
Myriam 92
Julie 95
Richard 98
Robert 102
Malik 105
Fatma 108
Cyril 111

L’acidémie propionique

Mécanismes moléculaires

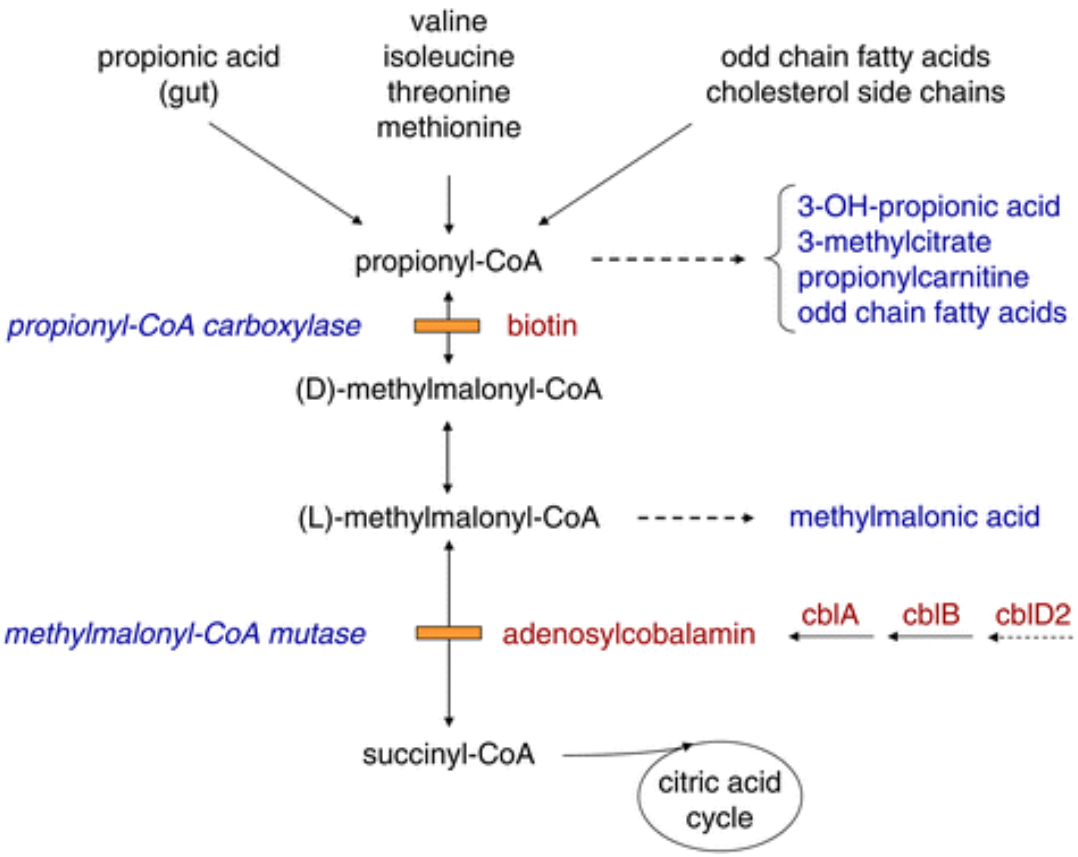
L’acidémie propionique, ou acidurie propionique (AP, OMIM 606054), est une maladie héréditaire du métabolisme. Elle est liée au déficit en propionyl-CoA-carboxylase, qui entraîne un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de quatre acides aminés (AA) essentiels: valine, isoleucine, méthionine, thréonine. L'accumulation mitochondriale dans les différents tissus de l'organisme des métabolites situés en amont du bloc enzymatique (acide propionique et ses dérivés, notamment le méthylcitrate, le 3-hydroxypropionate, la tiglylglycine et la propionyl glycine) réalise un tableau d'intoxication endogène.

Cependant cette maladie est également une maladie énergétique. En effet, la propionyl-CoA carboxylase permet la transformation du propionyl-CoA en D-méthylmalonyl-CoA, lui-même transformé en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase. Le succinyl-CoA rentre dans le cycle de Krebs permettant la synthèse de Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit (NADH), un substrat majeur de la chaîne respiratoire mitochondriale (voir Figure 1). Il en résulte un déficit de substrats pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

L’AP résulte de mutations transmises sur le mode récessif autosomique dans les gènes *PCCA* (chromosome 13) ou *PCCB* (chromosome 3), qui codent pour les sous-unités α et ß de la propionyl-CoA carboxylase (EC 6.4.1.3) [6]. Les mutations sont soit homozygotes, soit hétérozygotes composites, ce qui complique l’établissement de corrélations génotype-phénotype [51].

La dégradation des AA précurseurs : valine, isoleucine, méthionine et thréonine n’est pas responsable de la totalité du propionate synthétisé par l'organisme. Il existe en effet trois sources différentes : le catabolisme protidique, la fermentation bactérienne dans le tube digestif (flore propiogène), et la lipolyse: les taux excessifs de propionyl-CoA intracellulaire conduisent à une synthèse accrue d’acides gras à longue chaîne et à nombre impair de carbones.

Figure 1



Voies métaboliques affectées par le déficit en activité propionyl-CoA carboxylase.
Reproduit de [6]

Epidémiologie

L'incidence de la maladie est très faible, elle est estimée entre 1/50000 et 1/150000 dans les pays occidentaux [53]. Sa fréquence augmente avec celle des mariages entre apparentés; en Arabie Saoudite elle concerne entre 1/2000 et 1/5000 naissances [65], chez lez Inuit du Groenland 1/1000 naissances [53]; un effet "fondateur" semble expliquer en partie cette prévalence bien supérieure à celle qui est observée dans le reste du monde.

Présentation clinique initiale

Dans la majorité des cas, le déficit enzymatique est quasi-total: la présentation classique est un tableau clinique néonatal aigü, qui associe dès les premiers jours de vie une anorexie, des vomissements, une hypotonie et une somnolence qui évolue vers un coma associé à une déshydratation d'évolution mortelle en l'absence de traitement. Une acidocétose et une hyperammoniémie, parfois associée à une cytopénie sont généralement mises en évidence [53].

Moins fréquemment, quand le déficit enzymatique est partiel, le diagnostic est évoqué devant un retard de croissance staturo-pondéral, des vomissements chroniques, une hypotonie et un retard de développement psychomoteur, parfois associés à un infarcissement des ganglions de la base

et/ou une cardiomyopathie [51,53]. Dans de rares cas, des troubles cardiaques ou neurologiques isolés ont été observés en l'absence de décompensation métabolique et de déficit cognitif.

Diagnostic

Le diagnostic est suspecté devant une présentation clinique évocatrice, ou en cas de dépistage néonatal devant un taux élevé de propionylcarnitine. La chromatographie des acides organiques urinaires retrouve des taux élevés de 3-hydroxypropionate et la présence de méthylcitrate, tiglylglycine et propionylglycine, et la chromatographie des acides aminés sanguins montre une élévation du taux de glycine.

La confirmation diagnostique nécessite la mise en évidence de mutations bi-alléliques dans les gènes *PCCA* ou *PCCB*. La détection d'un déficit enzymatique de la PCC dans les leucocytes ou les fibroblastes du sujet tend à être abandonnée. Si les mutations en cause sont identifiées, on peut identifier les porteurs sains apparentés et effectuer un diagnostic prénatal lors des grossesses ultérieures du couple parental [53].

Prise en charge

La prise en charge doit être coordonnée par une équipe spécialisée et multidisciplinaire. Le traitement des décompensations métaboliques aiguës est une urgence médicale : il nécessite d'endiguer le catabolisme en traitant le facteur déclenchant et par des apports caloriques et liquidiens suffisants tout en minimisant l'apport protéique et en administrant de la carnitine par voie intra-veineuse. Une épuration extra-rénale peut être nécessaire si l'hyperammoniémie est sévère.

L'objectif de la prise en charge au long cours est d'abord de limiter l'accumulation de composés toxiques en évitant l'accumulation de propionate. Celui-ci étant produit par le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée et des acides gras à chaîne carbonée « impaire » ainsi que par la flore intestinale, le traitement repose sur : un régime hypoprotidique strict associé à un apport calorique glucido-lipidique suffisant, la carnitine, et des antibiotiques. Les antiobiotiques visent à limiter la prolifération intestinale des espèces responsables de la production de propionate. La supplémentation en carnitine est nécessaire au vu de son élimination rénale augmentée (sous forme d'acylcarnitine) ; la carnitine favorise la ß-oxydation mitochondriale des acides gras, et pourrait également avoir des effets neuroprotecteurs [30].

Une nutrition entérale est systématique chez le jeune enfant afin de bloquer la lipolyse et assurer des apports caloriques suffisants à ces patients qui souffrent fréquemment d'anorexie. Lors des évènements intercurrents, et notamment des infections, en cas d'élévation de la cétonurie, une augmentation des apports caloriques est nécessaire pour endiguer le catabolisme.

Une surveillance régulière s'impose afin d'optimiser le développement, l'équilibre métabolique, et de rechercher d'éventuelles complications à prendre en charge (voir ci-dessous). Elle évalue la croissance, les apports alimentaires, l'état nutritionnel, le développement psychomoteur, l'examen neurologique, auditif et visuel, le statut métabolique, les fonctions cardiaque et rénale, la formule sanguine ; les autres examens sont fonction de la symptomatologie.

Une transplantation hépatique orthotopique peut être proposée aux patients souffrant de décompensations répétées et de complications graves, notamment cardiaques [5,10]. Elle peut permettre de réverser la cardiomyopathie [59] ; l'effet sur le développement neurocognitif est moins clair [5,48].

Evolution

Ces patients peuvent présenter des décompensations métaboliques aiguës qui ressemblent à la présentation néonatale décrite ci-dessus. Elles sont favorisées par les situations de catabolisme (infections, jeûne, traumatismes, chirurgie). Même lorsque l'équilibre métabolique est globalement satisfaisant, et en dépit d'améliorations considérables dans la prise en charge, le devenir à long terme reste préoccupant en raison des atteintes de plusieurs organes.

Les complications digestives et nutritionnelles comportent des vomissements chroniques, une anorexie, un retard de croissance staturo-pondérale, mais aussi des troubles du transit et plus rarement des pancréatites [6]. Les complications cardiaques les plus fréquentes sont les cardiomyopathies (23% chez Romano et coll. [59]) généralement dilatées, et les arythmies, notamment des allongements de l'intervalle QT qui peuvent être à l'origine de syncopes et d'arrêts cardiaques. Il existe des cas de pancytopénie d'allure centrale notamment lors de la présentation initiale, et une fréquence d'infections bactériennes et virales qui semble accrue. Sont également décrits des cas d'insulino-résistance, d'érythrodermie, déminéralisation osseuse, insuffisance rénale, insuffisance ovarienne précoce, hypoacousie, *etc*.

L'acidémie propionique est l'acidurie organique qui donne le plus de complications neurologiques et neurodéveloppementales. Les principales complications décrites sont des troubles cognitifs, une épilepsie, des mouvements anormaux (choréoathétose, dystonie), une atrophie cérébrale, une neuropathie optique [55], et un cas de démence chez un jeune adulte [64].

Dans leur cohorte de 24 patients, Nizon et coll. rapportent des anomalies de l'examen neurologique chez 37% d'entre eux, un QI inférieur à 71 chez 61% des patients à 3 ans et chez 53% des patients à 11 ans. Entre 3 et 11 ans, une amélioration cognitive était observée chez 35% des patients, une détérioration chez 29% d'entre eux, une stabilité chez 36%. La qualité de l'équilibre métabolique était corrélée au pronostic intellectuel. Une proportion importante de

patients avait également des troubles de l'attention et des troubles du développement de la motricité fine [51]. Dans une étude rétrospective de 55 cas, Grünert et coll. retrouvent 75% de patients ayant un QI<69 et un QI médian 55. A 6 ans, 70% des enfants de cette étude nécessitaient une adaptation de la scolarité [25].

Dans l'étude de North et coll. citée dans [61], les fonctions motrices des 6 patients semblaient plus altérées que les fonctions cognitives quel que soit l'âge, et plusieurs patients présentaient une distractibilité importante. Aucun n'avait pourtant de déficit neurologique, de mouvements anormaux ni d'épilepsie.

Les mécanismes physiopathologiques de ces atteintes ne sont pas complètement élucidés. L'accumulation de métabolites toxiques, le déficit énergétique et divers facteurs de stress physiologique qui résultent du déficit en PCC semblent affecter le métabolisme cellulaire (neuronal et glial), le métabolisme intermédiaire général et la structure cérébrale. Lors des décompensations aiguës, l'œdème cérébral, attribué à l'hyperammoniémie, est responsable d'une hypoperfusion. L'hypoglycémie, l'acidose lactique, l'hyperammoniémie, la cétose et l'élévation des métabolites du propionate peuvent également avoir des effets délétères sur le développement cérébral. Il semblerait également que l'acidémie propionique ait des effets neurodéveloppementaux plus insidieux, en l'absence de décompensation aiguë; des travaux suggèrent que l'équilibre métabolique cérébral ne soit pas toujours corrélé à l'équilibre métabolique périphérique tel qu'il est monitoré par des dosages sanguins et urinaires [54,61].

Des études neuropathologiques ont montré des altérations astrocytiques qui semblent résulter de l'accumulation et du métabolisme des métabolites du propionate dans ces cellules gliales. Dans le cas de patients décédés au cours d'une décompensation métabolique, des lésions de type hypoxique-ischémique suggèrent une perturbation du métabolisme énergétique et des réponses oxydatives. Les lésions observées semblent liées à l'accumulation de métabolites toxiques, à la réduction des réserves énergétiques cellulaires, à des altérations du cytosquelette, à la dérégulation de l'acétylation des histones et au stress. Les métabolites de l'acide propionique peuvent inhiber le fonctionnement du cycle de Krebs à plusieurs niveaux.

Les patients atteints d'acidémie propionique peuvent présenter des atteintes de type Leigh, avec des lésions des ganglions de la base (noyau caudé, putamen et globus pallidus), qui provoquent des syndromes extra-pyramidaux avec des mouvements anormaux. Ces lésions peuvent apparaître lors de décompensations mais également à distance de celles-ci [61]. Outre les mécanismes physiopathologiques évoqués ci-dessus, Il a été proposé que l'endothelium de ces structures soit particulièrement vulnérable aux lésions toxiques provoquées par l'acidémie propionique (et l'acidémie méthylmalonique). Il en résulterait une fragilisation de la barrière hémato-encéphalique qui pourrait rendre compte de ces atteintes alors même que lors des décompensations aiguës les neurones ne semblent pas immédiatement affectés [27]. Ces

structures pourraient aussi être particulièrement sensibles aux perturbations du métabolisme oxydatif, puisqu'elles sont préférentiellement atteintes dans diverses maladies métaboliques: aciduries organiques, syndrome de Leigh, maladie de Wilson, leucodystrophie métachromatique, syndrome MELAS, intoxications au méthanol et au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)… [26].

Complications psychiatriques

Shuaib et coll. ont rapporté en 2013 le cas de deux jeunes patients ayant présenté des hallucinations visuelles récurrentes, associées à une angoisse importante [65]. Il s'agissait de deux garçons, le premier âgé de 10 et 13 ans lors des deux épisodes, présentait des troubles des apprentissages, le second, âgé de 7 ans, une déficience intellectuelle légère. Les hallucinations avaient duré quelques jours (deux semaines au maximum), généralement dans des contextes de décompensation métabolique modérée; il s'agissait d'animaux et de personnes menaçants, avec une participation émotionnelle et comportementale vive (angoisse et agitation). L'examen neurologique était par ailleurs sans particularité, les IRM cérébrales sans modification aiguë. On peut noter que ces deux enfants avaient une atteinte radiologique des noyaux gris centraux en l'absence de signes cliniques extra-pyramidaux. Pour l'un des enfants l'EEG retrouvait des pointes fronto-temporales gauches.

Nous avons rapporté le cas de deux patients ayant présenté un épisode psychotique aigu atypique à l'adolescence, en lien avec une décompensation métabolique plus ou moins sévère. Ces deux patients présentaient une déficience intellectuelle (modérée pour l'un et sévère pour l'autre), et l'un d'entre eux présentait des signes cliniques et neuroradiologiques compatibles avec un TED. Ces épisodes étaient atypiques de par la présence d'hallucinations visuelles, d'une dimension confusionnelle, d'une régression cognitive transitoire, de leur symptomatologie fluctuante et de symptômes évocateurs de catatonie. Ces épisodes avaient duré plusieurs semaines, avec une régression assez rapide sous antipsychotique dans l'un des cas, plus progressive dans l'autre cas (voir Annexe 1).

Charbit-Henrion et coll. mentionnent un diagnostic de trouble bipolaire chez un patient transplanté pour une acidémie propionique [10].

Dans une étude rétrospective de 55 patients [25], un questionnaire parental (Questionnaire Points forts-Points faibles) montrait une fréquence accrue de difficultés de relations avec les pairs chez les enfants atteints d'acidémie propionique, par rapport à ceux du groupe témoin (3,4 fois plus), ainsi que 9 fois plus d'anomalies du comportement "prosocial".

Un cas d'autisme typique a été décrit chez une enfant de 8 ans atteinte d'acidémie propionique et présentant un retard mental profond [18].

Maladies neurométaboliques à expression psychiatrique

Les maladies neurométaboliques

Les pathologies héréditaires du métabolisme sont des maladies rares qui peuvent toucher les différentes voies du métabolisme. Leur incidence a été évaluée à environ 40 cas pour 100000 naissances, ce qui constitue vraisemblablement une estimation basse. Elles résultent généralement de l'absence ou de la déficience d'un composant intracellulaire d'une voie métabolique, le plus souvent une enzyme, qui engendre un défaut de synthèse ou de catabolisme. Les conséquences pathologiques sont liées d'une part à la déficience de la voie concernée et d'autre part à l'accumulation de métabolites en amont, qui peuvent être toxiques.

Ces maladies peuvent avoir des conséquences variées sur le développement et le fonctionnement du système nerveux central, ce d'autant que les neurones sont des cellules très actives sur le plan métabolique, avec des besoins énergétiques élevés, et un renouvellement cellulaire faible.

Maladies métaboliques, troubles cognitifs et psychiatriques

Les maladies métaboliques sont souvent associées à des troubles cognitifs ou instrumentaux: déficience intellectuelle, troubles des apprentissages, troubles visuo-spatiaux… Les tableaux cliniques sont très hétérogènes, allant du coma et de l'encéphalopathie sévère au fonctionnement neurocognitif normal, en passant par les troubles moteurs, les épilepsies, et des troubles cognitifs et comportementaux plus ou moins permanents et graves [7,8].

Certaines d'entre elles sont également associées à des troubles psychiatriques, y compris des troubles envahissant du développement et troubles psychotiques [7]. Ces maladies représentent une cause rare de troubles cognitifs et psychiatriques mais méritent d'être recherchées devant une symptomatologie évocatrice car certaines d'entre elles sont susceptibles d'être traitées, avec une amélioration symptomatique y compris sur le plan cognitif et psychopathologique. De plus, certaines de ces pathologies sont susceptibles d'être aggravées par des traitements psychotropes, ainsi les antipsychotiques doivent-ils être évités dans le cas de la maladie de Wilson ou encore des gangliosidoses à GM2.

Dans certains cas, le diagnostic et le traitement de la maladie métabolique constituent même une urgence thérapeutique car ces pathologies peuvent engager le pronostic vital à court terme lors de décompensations. Il en va ainsi de certains troubles du cycle de l'urée, des troubles de la reméthylation de l'homocystéine et de la porphyrie aiguë intermittente. D'autres pathologies, bien que d'évolution plus chronique, sont également traitables: la maladie de Wilson, la xanthomatose cérébrotendineuse ou la maladie de Niemann Pick de type C. Cependant de nombreuses pathologies métaboliques à expression psychiatrique n'ont pas encore de traitement

spécifique: α- et ß-mannosidose, adrénoleucodystrophies, déficits en monomamine oxydase de type A, en transporteur de la créatine…[7].

Les présentations psychiatriques de ces pathologies varient en fonction de la maladie elle-même mais également selon les patients. Des symptomatologies aiguës d'allure psychotique se retrouvent plus ou moins fréquemment dans la majorité des pathologies susmentionnées: troubles du cycle de l'urée, du métabolisme de l'homocystéine, porphyrie aiguë, maladie de Wilson, xanthomatose cérébrotendineuse, Niemann Pick C. D'autres présentations incluent des tableaux dépressifs ou anxieux souvent atypiques mais aussi des troubles du comportement [7,8,16,72].

Une revue récente de la littérature confirme également la fréquence accrue de troubles du spectre autistique chez les enfants atteints de maladies métaboliques héréditaires: phénylcétonurie, leucinose, aciduries organiques, déficits en créatine, en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, en adénosine déaminase, syndrome Smith-Lemli-Opitz, certaines maladies mitochondriales…[20].

Dans un échantillon de 222 enfants présentant un trouble du spectre autistique, Ververi et coll. décrivent l'existence d'une maladie métabolique chez 6 d'entre eux, soit 2,7 % [71]. Sur un échantillon de 187 enfants atteints d'un trouble du spectre autistique, Spilioti et coll. ont effectué un dépistage de troubles métaboliques par la mesure de l'acide 3-hydroxyvalérique urinaire et du ß-hydroxybutyrate sérique; ils ont ainsi pu diagnostiquer une maladie héréditaire du métabolisme chez 13 sujets, soit 7% de leur échantillon [66].

Jusqu'à 5% des cas de troubles du spectre autistique pourraient être liés à une maladie métabolique selon Dykens et coll. cités dans [64]. Les patients souffrant de maladies métaboliques peuvent aussi ne pas être diagnostiqués en ce qui concerne les troubles du spectre autistique, particulièrement pour les formes les moins sévères dont les perturbations comportementales peuvent être attribuées aux troubles cognitifs et aux diverses conséquences de la maladie somatique.

Autisme, Troubles Envahissant du Développement, Troubles du Spectre Autistique

Entités nosographiques et classifications

L'autisme est défini dans les classifications diagnostiques par l'association de troubles sévères de la communication et des interactions sociales, et des comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs. Ces symptômes doivent être présents avant l'âge de 3 ans.

Les troubles envahissant du développement (TED) constituent une catégorie diagnostique de la 10ème édition de la Classification Internationale des Maladies, ou CIM-10 [73]. Elle englobe les troubles autistiques typiques et atypiques, ainsi que des tableaux cliniques ne présentant pas tous les critères des troubles autistiques mais comportant des altérations significatives dans les domaines concernés: syndrome de Rett, autres troubles désintégratifs de l'enfance, syndrome d'Asperger, autres TED et TED "non spécifiés" [73].

Une majorité des patients qui reçoivent un diagnostic de TED présente un "autre TED" ou un "TED non spécifié". Les critères pour la recherche de la CIM-10 stipulent que le "TED non spécifié" est une catégorie diagnostique "résiduelle", à utiliser pour les troubles qui correspondent à la description générale des TED, mais pour lesquels un manque d'informations adéquates ou des éléments contradictoires font que les critères pour les autres codes diagnostiques du groupe TED ne sont pas remplis/tous présents/insuffisants [73]. Notons que dans les cas où les informations disponibles sont suffisantes et non contradictoires, les patients qui ne correspondent pas aux critères de l'autisme, des syndromes d'Asperger ou de Rett ni des troubles désintégratifs de l'enfance devraient plutôt recevoir le diagnostic "autre TED".

La Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA) comporte les catégories "autisme infantile précoce", "autres formes de l'autisme", "autisme ou TED avec retard mental précoce" (retard mental sévère d'emblée présent), le "syndrome d'Asperger", les "dysharmonies multiples et complexes du développement" (ou "dysharmonies psychotiques"), les "troubles désintégratifs de l'enfance", les "autres TED" et les "TED non spécifiés" [47].

Dans le DSM-5, les TED ont été remplacés par la catégorie des troubles du spectre autistique (TSA). Celle-ci regroupe des tableaux cliniques associant des anomalies de la communication et des interactions à un répertoire de comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs. Les troubles du langage *stricto sensu*, les troubles moteurs et l'attention portée aux détails n'appartiennent pas aux critères diagnostics mais peuvent être spécifiés comme éléments associés; la présence d'une cause génétique identifiée, par exemple syndrome

de Rett ou X fragile, est cotée additionnellement, ainsi que celle d'une déficience intellectuelle. Cette catégorie regroupe donc les patients qui recevaient un diagnostic de trouble autistique, de syndrome d'Asperger et certains des "autres TED" et "TED non spécifiés" [3].

En l'absence de "comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs", le DSM-5 propose une nouvelle catégorie, le trouble de la communication sociale (pragmatique), qui est classé dans les troubles de la communication. Les critères diagnostiques impliquent une difficulté persistante dans l'usage social de la communication verbale et non verbale chez des patients ayant atteint un niveau de langage formel suffisant, avec une faible capacité à adapter son discours au contexte social, une difficulté à respecter les règles implicites de la conversation et de la narration, et un accès entravé à l'implicite du discours. Ce diagnostic et celui de TSA sont mutuellement exclusifs [3]. De plus le DSM-5 précise que les patients qui avaient reçu un diagnostic de TED doivent recevoir un diagnostic de TSA. La prochaine classification internationale, la CIM-11, devrait adopter la teminologie de trouble du spectre autistique, mais pas la catégorie trouble de la communication sociale [35].

Au cours de ce travail, nous distinguerons troubles autistiques (ou autisme) et autres TED. La terminologie de TED sera donc retenue pour désigner un groupe de patients hétérogène, présentant l'un ou l'autre de ces diagnostics.

Autres symptômes, troubles associés et comorbidités

Au-delà des troubles de la communication, des interactions sociales réciproques et de la recherche d'immuabilité (comportements et intérêts restreints et répétitifs), de nombreux autres symptômes sont décrits chez les patients atteints de TED, et contribuent à la variété des situations cliniques. Il est parfois délicat de déterminer s'il s'agit de symptômes s'inscrivant directement dans le TED ou de comorbidités. En fonction des cas, il peut s'agir de phénomènes partageant des mécanismes communs, de conséquences développementales des souffrances et des entraves liées au TED, ou de critères diagnostiques trop peu spécifiques.

Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne les très fréquentes manifestations anxieuses, que certains décrivent comme des comorbidités psychiatriques, alors que dans une perspective psychodynamique des angoisses archaïques font partie intégrante de l'expérience de ces patients, conditionnent la mise en place de défenses souvent invalidantes et entravent les différentes dimensions de leur développement. De façon analogue, les troubles du développement du langage, qui sont extrêmement répandus dans cette population, font partie des critères diagnostiques dans la CIM-10 et le DSM-IV, mais plus dans le DSM-5 (ce qui permet de fondre le syndrome d'Asperger dans les TSA).

Une déficience intellectuelle est constatée dans un grand nombre de cas. L'évaluation de l'efficience intellectuelle chez les personnes avec autisme est compliquée car les résultats en sont souvent très hétérogènes et marqués de plus par une collaboration parfois insuffisante lors de la passation. La prévalence des déficiences intellectuelles dépend de plus des critères retenus et notamment du fait que les capacités verbales soient retenues ou non parmi ces critères [32]. On peut parler d'autisme sans déficience intellectuelle à condition que l'indice de performance non-verbale évalué par les échelles psychométriques soit supérieur à 70, afin de tenir compte des difficultés langagières fréquentes chez ces personnes. Lai et coll. proposent de retenir une prévalence d'environ 45% de déficience intellectuelle, ce qui est inférieur à des estimations antérieures.

Les troubles psychomoteurs, qui s'apparentent à certains égards à ceux que l'on décrit dans les dyspraxies développementales, sont également très fréquents, bien qu'inégalement recherchés et caractérisés. Ainsi l'estimation de leur prévalence est-elle très variable, comprise entre 21 et 100% des sujets selon Gowen et Hamilton [23]. Lai et coll. proposent une estimation supérieure ou égale à 79%.

Les troubles attentionnels et l'hyperactivité sont décrits chez 28 à 44% des patients, et considérés ou non comme une comorbidité en fonction des classifications. Comme on le verra plus loin, les difficultés exécutives sont fréquentes chez les patients ayant un TED et on peut considérer que ces symptômes s'inscrivent, au moins en partie, dans ce cadre. La difficulté à comprendre le fonctionnement des objets et à investir les relations interpersonnelles, ainsi que l'angoisse souvent majeure de ces patients, favorisent également une labilité attentionnelle et une agitation.

Les troubles du sommeil (50 à 80% des patients) et du comportement alimentaire sont également répandus. En ce qui concerne les troubles du comportement alimentaire (TCA), Lai et coll. précisent que la frontière diagnostique est difficile à établir puisque les deux entités impliquent un comportement rigide, des cognitions inflexibles, une auto-centration et une focalisation sur les détails.

Lai et coll. rapportent que 12 à 17% des sujets ayant un trouble du spectre autistique présentent dans un second temps des troubles psychotiques, en particulier à l'âge adulte. Ils spécifient qu'il s'agit dans la plupart des cas d'épisodes hallucinatoires récurrents. Les troubles de l'humeur et les comportements auto et hétéroagressifs sont également assez fréquents et représentent souvent des problèmes délicats sur le plan thérapeutique.

En ce qui concerne les troubles "somatiques" associés se pose la question de savoir dans quelle mesure ils partagent des facteurs étiologiques avec le tableau de TED, et la réponse varie évidemment en fonction des pathologies en cause et des cas individuels. Ainsi des troubles

épileptiques sont-ils fréquemment retrouvés chez les patients atteints de TED (jusqu'à 30%) et les troubles autistiques sont-ils fréquemment associés à certains syndromes épileptiques, par exemple la Sclérose Tubéreuse de Bourneville [4] ou le syndrome de Dravet [34]. D'autres pathologies génétiques peuvent être associées à un TED, comme le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, le syndrome CHARGE, le syndrome de Down, de Timothy, de Joubert [32]… et des maladies héréditaires du métabolisme [20,66,71].

Notion de phénotype élargi d'autisme

De nombreux auteurs, dès les premières descriptions de l'autisme, ont remarqué qu'il existait fréquemment, chez les apparentés au premier degré des patients, des traits évocateurs de certaines dimensions de l'autisme, à un degré subsyndromique. L'expression de phénotype élargi de l'autisme ("broader autism phenotype") est employée pour désigner ces traits dans des travaux de recherche. L'hypothèse employée dans ces travaux est celle que ces apparentés ont en commun avec les patients une part de leur patrimoine génétique et donc certains des facteurs contribuant au phénotype autistique [24,67]. Des travaux plus rares se sont intéressés à l'existence d'un tel "phénotype" dans la population générale, en l'absence d'antécédent familial de TSA. Il ne s'agit pas d'un diagnostic mais d'un concept permettant des travaux de recherche. Divers outils ont été développés pour tenter de classifier les individus en fonction de ce concept, bien que les caractéristiques précises n'en soient pas définies de manière univoque [15,67,74].

Epidémiologie

La prévalence des TED varie selon les études en fonction de leur méthodologie, notamment selon les critères diagnostiques retenus et les outils d'évaluations employés. Dans une revue de 43 études épidémiologiques parue en 2009, Fombonne évalue la prévalence de l'autisme autour de 20/10000 et celle des TED non spécifiés autour de 30/10000, la prévalence globale des TED étant estimée entre 60 et 70/10000, soit environ 1 enfant sur 150. La question d'une éventuelle augmentation de la prévalence ne peut être tranchée en raison de la disparité entre les études [19].

La prévalence est nettement plus élevée chez les individus de sexe masculin que de sexe féminin, même si ce sex-ratio varie en fonction des études et des populations étudiées. Les estimations les plus prudentes l'évaluent entre 2 et 3, et beaucoup d'études retrouvent jusqu'à 4 ou 5 fois plus de garçons. Les raisons de ce net déséquilibre sont encore mal connues, il existe probablement une plus grande vulnérabilité aux troubles "neurodéveloppementaux" chez les garçons, mais peut-être aussi des biais diagnostiques qui conduisent à sous-évaluer la prévalence chez les filles [32].

Facteurs étiologiques et mécanismes psychopathologiques

L'étude des troubles "associés" laisse entrevoir que les causes des TED sont complexes, polyfactorielles, et variables d'un sujet à l'autre. Ces troubles résultent de l'interaction entre des facteurs endogènes et des facteurs d'environnement au cours de la trajectoire développementale précoce, et de la balance entre des facteurs de vulnérabilité et des facteurs protecteurs. Golse propose de parler de "causalité interactive" en raison des interactions entre facteurs primaires et secondaires, et entre facteurs organiques et ceux qui sont liés au contexte interactif précoce [21].

L'héritabilité des TED est importante et complexe. La plupart des variants génétiques associés à l'autisme ont un haut degré de pléiotropie, c'est-à-dire qu'un gène affecte plus d'un phénotype, et un haut degré d'hétérogénéité en termes de *loci*, puisque jusqu'à un millier de gènes serait concerné. Des mutations rares avec des tailles d'effet importantes ont été identifiées, mais de nombreux variants communs, dont la taille d'effet individuelle est faible, semblent également impliqués. Il semble que des étiologies diverses doivent aboutir à des mécanismes moléculaires et cellulaires communs dans la genèse des troubles autistiques.

Des particularités biochimiques, architecturales et fonctionnelles des cerveaux des personnes avec autisme ont été décrites, notamment en termes de dysrégulation synaptique et de perturbations de la connectivité intra-cérébrale [32,58]. Ces particularités résultent probablement de combinaisons de facteurs différents selon les individus, et il est difficile de préciser leur rôle causal dans la symptomatologie autistique car pour certaines il peut aussi bien s'agir de conséquences. De plus, il semble qu'une part des variants génétiques impliqués dans l'autisme le soient également dans d'autres troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques, ce qui suggère que certains de ces mécanismes moléculaires ne sont pas spécifiques d'une pathologie mais concernent plutôt des fonctions neurobiologiques dont la modification fragilise le fonctionnement cérébral. La rencontre de divers facteurs de fragilité endogènes avec l'environnement d'un sujet au long de son histoire qui déterminerait une expression pathologique particulière [57].

Au fil des trajectoires développementales, le patrimoine génétique d'un individu est en effet en interaction constante avec un environnement également complexe. Sur le plan épidémiologique, des facteurs de risque non spécifiques ont été identifiés, dont aucun n'apparaît nécessaire ni suffisant à lui seul: âge paternel ou maternel élevé, pathologies gravidiques et périnatales susceptibles de nuire au neurodéveloppement, exposition prénatale à divers toxiques. *A contrario,* la supplémentation préconceptionnelle et en début de grossesse en acide folique semble être un facteur de protection.

Parmi les facteurs environnementaux potentiellement impliqués, le rôle des interactions du microbiote intestinal avec le développement du système nerveux central fait l'objet de nombreux travaux [12]. L'altération de processus immunitaires semble affecter une grande variété de

phénomènes neurodéveloppementaux (neurogenèse et prolifération, apoptose, synaptogenèse, "élagage" synaptique…). Les troubles dysimmunitaires sont plus fréquents chez les patients atteints de TED [44,52,77] et des travaux ont montré l'implication d'une neuroinflammation active et prolongée dans la physiopathologie des troubles autistiques [43]. L'hypothèse d'une dysrégulation de l'axe cerveau-intestin-microbiote dans la genèse de troubles autistiques fait l'objet d'un nombre croissant d'études, voir revues [13] et [46]; de fait les troubles gastro-intestinaux semblent plus fréquents chez les patients ayant un TED, bien que leur prévalence varie entre 9 et 70% selon les études et les critères retenus 9-70% [32].

Des travaux récents s'intéressent aux liens entre métabolisme énergétique, stress oxydatif et développement cérébral: voir pour revue [39]. Un rôle plus particulier de l'acide propionique et de ses effets sur le métabolisme et le fonctionnement cellulaire est maintenant envisagé au travers de modèles animaux: des rats à qui l'on administre de l'acide propionique, à des doses proches des concentrations que l'on peut retrouver chez des patients atteints d'acidémie propionique, présentent des comportements évocateurs de la symptomatologie autistique, et ce de façon réversible: comportements moteurs répétitifs [40], restriction de l'intérêt, comportement social perturbé et rigidité cognitive [39-41].

Les études biochimiques et neuropathologiques effectuées sur les cerveaux de ces animaux montrent une élévation des marqueurs de stress oxydatif et de l'inflammation par rapport à ceux des groupes témoins [18, 40, 41]. D'autres études mettent en évidence les effets possibles de l'acide propionique sur les voies catécholaminergiques en modulant la transcription génétique via l'activation du facteur CREB et l'inhibition de l'activité histone déacétylase [40,43]. Nankova et coll. ont montré que dans une lignée neuronale (PC12), le facteur CREB impactait notamment la transcription du gène de la tyrosine hydroxylase, enzyme impliquée dans la synthèse de la dopamine [43].

Mac Fabe espère l'identification de parallèles additionnels entre son modèle murin de trouble du spectre autistique et les individus atteints de TSA et manifestant des biomarqueurs similaires (notamment en termes de profil d'acylcarnitines, d'anomalies redox, et de modifications des acides gras à chaîne courte et des populations microbiennes dans les selles). Il suggère que cela permettrait de mieux comprendre la physiopathologie et les facteurs de risque potentiellement associés aux TSA [39].

Objectifs de l'étude

La littérature montre la possibilité de troubles neurodéveloppementaux et particulièrement de TED dans l'AP, et il existe un modèle animal en faveur d'un rôle d'un excès d'acide propionique dans la genèse de symptômes autistiques. L'acidémie propionique pourrait donc être un facteur favorisant de TED; ainsi Al-Owain et coll. recommandent-ils un dépistage systématique de ces troubles chez les enfants suivis pour une acidémie propionique [2].

L'objectif de cette étude est: d'une part d'évaluer la prévalence des troubles envahissant du développement chez les enfants et adolescents atteints d'acidémie propionique, et d'autre part de contribuer à caractériser le phénotype neurodéveloppemental et psychopathologique global de ces patients. Il s'agit de déterminer quel type de surveillance et/ou de dépistage pédopsychiatrique serait indiqué chez les enfants porteurs d'acidémie propionique, afin d'optimiser leur prise en charge, et d'autre part de contribuer à la réflexion concernant les mécanismes pouvant mener à la genèse de troubles graves du développement.

Patients

Nous avons proposé une évaluation pédopsychiatrique systématique aux enfants, adolescents et jeunes adultes suivis pour une acidémie propionique à l'hôpital Necker-Enfants Malades. Les critères d'inclusion retenus étaient:

- diagnostic d'acidémie propionique,
- patients âgés de 2 à 25 ans,
- suivis ou ayant été suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades,
- acceptant, ainsi qu'au moins un des parents, de participer à cette évaluation.

Méthodes

L'évaluation comportait un entretien individuel, dont une partie semi-structurée avec les patients et un entretien avec un ou deux parents, ainsi que le remplissage de plusieurs échelles.

Diagnostic des Troubles Envahissant du Développement selon la CIM-10

- Entretien semi-dirigé avec les parents et cotation de l'algorithme diagnostique de l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised)

  L'ADI-R est une grille d'entretien semi-dirigé qui évalue le fonctionnement passé et actuel dans 3 dimensions: interactions sociales réciproques, communication et intérêts et comportements restreints et stéréotypés. Un algorithme permet le calcul de scores pour chacune de ces dimensions, avec un seuil diagnostique pour chacune. La majorité des items retenus pour l'algorithme concernent le fonctionnement lors de la 5ème année de vie [37].

- Cotation de la CARS-T (Childhood Autism Rating Scales), et de l'ECAR-T (Evaluation des Comportements Autistiques)

  La CARS-T est une échelle à visée diagnostique, comportant 15 items pouvant être cotés de 0 à 4. La cotation se fait sur la base de l'observation et de l'anamnèse. Le seuil retenu pour le diagnostic d'autisme est de 30 [60]. Deux études ont essayé de déterminer des seuils utiles de TED ou de TSA. Tachimori et coll. proposent de retenir un seuil à 25,5 [68], Chlebowski et coll. proposent de retenir un seuil de 25 [11].

  L'ECAR-T est une échelle descriptive qui permet de suivre l'évolution de la sévérité des troubles et ne comporte pas de seuil diagnostic. Elle comporte 29 items cotés de 0 à

4 selon leur fréquence, et permet le calcul d'un score global et de deux échelles: "déficience relationnelle" et "insuffisance modulatrice" [33].

Afin de confirmer le diagnostic de TED, la passation de l' "Autism Diagnostic Observation Schedule", ou ADOS [36], était proposée aux patients chez qui ce diagnostic était évoqué (algorithme codant pour un des domaines de l'ADI-R et/ou CARS supérieure à 25,5 et/ou évocation Clinique du diagnostic de TED). Il s'agit de séances d'évaluations diagnostiques semi-dirigées comportant des propositions de jeu imaginatif, de descriptions d'images et pour les patients verbaux, d'entretien conversationnel. Il existe 4 modules en fonction de l'âge et du niveau de communication verbale. La cotation permet d'obtenir des scores dans les domaines Communication, Interactions Sociales, Répertoire d'intérêts et d'activités restreint et stéréotypé, et Imagination. Les ADOS étaient réalisées par le Dr Ouss qui a validé la formation à cette technique, et la passation était filmée afin d'optimiser la cotation, qui était réalisée par le Dr Ouss et moi-même.

Evaluation clinique et cognitive

Outre nos observations personnelles lors des entretiens, les observations cliniques disponibles dans le service de neurométabolisme ont été consultées auprès de Mme Barbier, psychologue dans le service, et nous nous sommes efforcées d'obtenir les comptes rendus des évaluations standardisées déjà réalisées, en particulier des bilans psychométriques, neuropsychologiques et ergothérapeutiques.

Evaluation du comportement

Le "questionnaire de problèmes" de la CBCL (Childhood Behavior Checklist) était proposé aux les parents. Il existe deux versions de la CBCL, l'une pour les enfants âgés de 18 mois à 5 ans, la CBCL 1 ½ -5 (100 items dans le questionnaire de problèmes) et l'autre pour les enfants de 6 à 18 ans, la CBCL 6-18 (113 items). Pour les jeunes adultes de l'échantillon (18-25 ans) nous avons également proposé la CBCL 6-18 aux parents et coté les réponses bien que le calcul des T-scores pour les différentes échelles ne soit pas validé pour cette tranche d'âge. Néanmoins cela permettait d'avoir le même inventaire comportemental que pour les sujets plus jeunes.

Mise en œuvre de l'évaluation

Sur les vingt-deux patients remplissant les critères d'inclusion, dix-huit d'entre eux ont pu bénéficier d'une évaluation pédopsychiatrique entre janvier et juillet 2015; pour les quatre autres, l'éloignement de l'hôpital constituait un obstacle à la programmation de cette évaluation dans ce délai. L'échantillon comportait sept filles et onze garçons. L'âge lors de l'inclusion était compris entre 2 et 25 ans, avec un âge moyen de 12 ans ½ et un âge médian de 14 ans. Huit patients présentaient une acidémie propionique de diagnostic néonatal, sept autres un diagnostic lors de la première année de vie, et trois avaient été diagnostiqués entre la 3ème et la 5ème année de vie. Deux patientes avaient bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique.

Ces dix-huit patients ont été rencontrés en présence de l'un ou de leurs deux parents; nous avons pu proposer un entretien individuel avec quatorze d'entre eux. Pour deux patients, nous n'avons pu réaliser qu'un entretien assez bref, en présence de leurs parents, complété par l'étude de leur dossier médical et l'avis d'autres professionnels (psychologue, psychothérapeute…). Pour le plus jeune patient, âgé de 2 ans, nous avons effectué trois entretiens en présence des parents. Cet enfant était hospitalisé et il n'a pas semblé opportun de le séparer de ses parents.

La CARS et l'ECAR-T ont pu être cotées pour dix-sept patients, l'ADI-R pour quinze patients: un enfant était trop jeune pour coter cet entretien semi-dirigé, un autre était placé depuis son jeune âge et sa mère ne pouvait répondre à l'ensemble des questions, pour deux patients nous n'avons pu disposer du temps nécessaire à la passation. La CBCL a été remplie par les parents de dix-sept enfants.

Pour sept patients nous avons proposé la passation de l'ADOS au vu des résultats de notre première évaluation (en particulier pour les patients qui obtenaient des scores évocateurs de TED à l'ADI-R). La passation a pu être filmée dans chacun de ces cas en vue de la cotation. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques des patients évalués et les échelles de dépistage et de diagnostic des TED qui leur ont été proposées. Pour tous les patients un diagnostic CIM 10 a été posé pour le TED.

Pour quinze patients nous avons pu obtenir les résultats d'au moins une évaluation psychométrique, le plus souvent réalisée avec les échelles de Wechsler (notamment WPPSI-III et WISC-IV). D'autres tests ont également été proposés à certains patients: NEMI, K-ABC, NEPSY… Pour le plus jeune patient, âgé de 2 ans, le test de Brunet-Lézine a pu être proposé concomitamment à notre évaluation.

Les autres bilans auxquels nous avons eu accès étaient: des bilans d'ergothérapie (pour quatre patients), des bilans d'orthophonie (pour deux patients) et logico-mathématiques (pour deux patients), des bilans psychomoteurs pour trois patients, des bilans projectifs pour deux patients. Pour deux patients nous ne disposions d'aucune évaluation standardisée, l'une d'entre eux n'en avait de fait jamais bénéficié (en raison de son développement très rassurant).

Résultats des échelles pédopsychiatriques proposées

ADI-R

Pour quatorze patients nous avons pu effectuer un entretien semi-directif permettant la cotation de l'algorithme de l'ADI-R. Pour neuf d'entre eux le seuil diagnostic était atteint dans au moins l'un des trois domaines:

- pour deux patients les seuils étaient atteints dans les trois domaines: Interactions Sociales Réciproques, Communication et Intérêts et activités restreints et stéréotypés
- pour quatre patients, les seuils étaient atteints dans les domaines Interactions Sociales Réciproques et Communication
- pour trois patients le seuil était atteint dans un domaine (Interactions Sociales pour 1, Communication pour 1, Intérêts et activités restreints et stéréotypés pour 1)
- pour cinq patients les scores étaient inférieurs aux seuils dans les trois domaines de l'algorithme

ADOS

Pour les huit patients dont les scores à l'ADI-R étaient supérieurs aux seuils pour les domaines Communication et Interactions Sociales Réciproques, nous avons proposé la passation de l'ADOS, qui a pu être réalisée pour sept patients: le module 2 pour deux d'entre eux, le module 3 pour quatre et le module 4 pour un.

Pour cinq patients les scores étaient supérieurs au seuil diagnostique retenu pour l'autisme dans les domaines Communication et Interactions Sociales. Pour une patiente le seuil pour les désordres du spectre autistique était atteint pour le domaine Communication, et un score proche du seuil pour le domaine Interactions Sociales. Pour la dernière patiente le seuil n'était atteint dans aucun de ces domaines.

CARS-T

La CARS-T a pu être cotée pour dix-sept patients. Pour deux d'entre eux le score total était supérieur à 30 donc en faveur d'un trouble autistique "léger à modéré" (scores de 30,5 et 36,5). Pour quatre patients ce score était compris entre 25,5 et 30, donc en faveur d'un autre TED

ou d'un TED non spécifié. Pour les autres patients ce score était inférieur ou égal à 24. Quatre patients obtenaient un score inférieur ou égal à 17,5 (score minimal de 15).

ECAR-T

L'ECAR-T est une échelle qui ne comporte pas de seuil diagnostic. Elle a été cotée pour dix-sept patients. Les scores globaux s'échelonnaient entre 0 et 49. Les trois patients qui avaient les scores les plus élevés étaient également ceux qui avaient les scores les plus élevés à la CARS (dans le même ordre: 27, 28 et 49). Ces patients obtenaient également les scores "déficience relationnelle" les plus élevés à l'ECAR-T (compris entre 14 et 23). Les quatre patients qui avaient le score le plus faible à la CARS obtenaient également les scores globaux les plus faibles à l'ECAR-T (entre 0 et 8).

CBCL

L'échelle de problèmes de la CBCL a été remplie par les parents de dix-sept patients :

- Pour huit patients des scores "cliniques" étaient obtenus: pour le score global (*n = 4*), pour le score "problèmes internalisés" (*n = 5*), pour l'échelle "problèmes attentionnels" et "retrait/ dépression" (*n = 2* pour chaque) et les échelles "plaintes somatiques", "problèmes de pensée" et "anxiété/dépression" (*n= 1* pour chacune).
- Pour neuf patients des scores "limite" étaient obtenus : pour le score global (*n =1*), le score "problèmes internalisés" (n = 3), les échelles "anxiété/dépression" (*n = 4*), "problèmes sociaux" et "problèmes attentionnels" (*n = 3* pour chacune), plaintes somatiques" et "problèmes de pensée" (*n = 1* pour chacune).
- Pour neuf patients aucun score n'atteignait la zone dite "pathologique".

Tableau 1

		Diagnostic de l'acidémie propionique		ADI-R	ADOS	CARS-T	ECAR-T	Trouble Envahissant du Développement
Age lors de l'inclusion	Sexe	Néonatal	Ultérieur	Domaines où le seuil diagnostique est atteint		Score Global		Diagnostic CIM-10
2	M		x	ND	ND	19	13	NON
4	F		x	Aucun	NA	15,5	7	NON
6	F		x	I, C	ND	21	12	ND
7	M		x	ND	ND	ND	ND	ND
10	F	x		I, C	Aucun	22,5	22	NON
10	M		x	Aucun	NA	15	0	NON
12	M	x		ND	NA	23,5	14	NON
13	M		x	I, C, R	C, I, C+I	30,5	28	F84.0
14	M	x		R	NA	21,5	12	NON
14	F		x	Aucun	NA	20,5	9	NON
15	M	x		ND	NA	22,5	8	NON
15	F		x	Aucun	NA	16,5	8	NON
15	F	x		I, C	C, I, C+I	25,5	9	F84.8
15	M		x	I, C, R	C, I, C+I	36,5	49	F84.0
20	M	x		C	C, I, C+I	27	13	F84.8
21	M	x		Aucun	NA	17,5	6	NON
22	F	x		I, C	C	27	27	F84.8
25	M		x	I	C, I	26	17	F84.8

Résultats obtenus aux échelles de dépistage et de diagnostic des TED. I: interactions sociales réciproques; C: communication; R: intérêts et activités restreints et stéréotypés. I + C : somme des scores des précédents domaines (à l'ADOS). ND: données non disponibles. NA: non applicable.

Diagnostics et profils psychopathologiques

Autisme et Troubles Envahissant du Développement

Pour deux patients, les résultats concordants de l'ADI-R, de l'ADOS et de la CARS ont permis de poser un diagnostic d'autisme (associé à une déficience intellectuelle significative). Sur le plan de la sévérité, il s'agit de troubles autistiques légers à modérés, avec des sujets qui, à l'adolescence, ont acquis des capacités de communiquer, avec un langage plus ou moins fluide, et une certaine appétence relationnelle dans les contextes connus et rassurants. Nous n'avons pas retrouvé de trouble du comportement très sévère et notamment pas d'auto- ou hétéro-agressivité. En termes évolutifs ce sont des troubles d'installation plutôt progressive, chez des enfants qui ont été diagnostiqués et donc traités avec retard (à l'âge de 3 mois pour l'un, 4 ans pour l'autre).

Quatre patients n'avaient pas suffisamment de symptômes pour le domaine "activités et comportements restreints et répétitifs", malgré des scores supérieurs au seuil dans le domaine de la communication et/ou des interactions sociales à l'ADI-R et à l'ADOS. Ces patients relèvent donc de la catégorie "autre TED".

Ces patients présentent un répertoire d'intérêts assez restreint et une appréhension de la nouveauté, sans que cette recherche d'immuabilité ne soit assez intense pour justifier un diagnostic d'autisme, du moins au vu des symptômes retrouvés. Sur le plan fonctionnel, ce sont des sujets un peu plus autonomes que les précédents mais dont le handicap relationnel est réel et qui vivent assez isolés au domicile parental, avec peu d'activités à l'extérieur (école pour l'une d'eux et soins pour les deux autres).

Chez tous ces patients l'instauration des troubles relationnels a été progressive, les parents décrivant des capacités interactives rassurantes dans la première année de vie pour cinq d'entre eux, et une dégradation au fil des années qui explique les scores élevés à l'ADI-R, dont l'algorithme retient principalement des éléments concernant la 5ème année de vie. Le seul patient qui présentait un contact médiocre lors des premiers mois de vie est un enfant qui était probablement décompensé et non diagnostiqué donc non traité. Sa mère décrit qu'il a été plus présent après le début du traitement. C'est un patient qui présente un autisme, et celui qui obtient les scores les plus élevés à toutes les échelles diagnostiques.

Notons que cinq patients sur six sont nés en 2000 ou auparavant, et que cinq patients sur huit nés en 2000 ou auparavant présentent un TED dans cet échantillon. Cette date est importante dans la mesure où les modalités de réanimation lors des décompensations initiales ont été améliorées à ce moment-là [5].

Traits autistiques subsyndromiques ou phénotype élargi de l'autisme

Cinq patients présentent des symptômes évocateurs de certaines dimensions des troubles autistiques, avec des difficultés d'ajustement relationnel et une auto-centration, sans atteindre les seuils diagnostiques de TSA. Pour trois d'entre eux, certains des seuils diagnostiques sont atteints à l'ADI-R et/ou à l'ADOS, alors que pour deux d'entre eux le seuil n'était atteint pour aucune dimension à l'ADI-R et l'ADOS n'a pas été proposée. Nous proposons que ces manifestations symptomatiques puissent être décrites comme un phénotype élargi de l'autisme, en raison de leur proximité qualitative avec la symptomatologie autistique, en dépit de leur moindre sévérité.

Une fillette de 6 ans a obtenu des scores significatifs dans les domaines Communication et Interactions à l'ADI-R, scores qui sont probablement partiellement imputables à un décalage développemental important. Entre 4 et 5 ans, période principalement évaluée dans l'algorithme de l'ADI-R, elle ne parlait pas encore et était très en retrait, notamment à l'extérieur du cercle familial. En faisant des acquisitions, cette fillette a pu mieux communiquer et s'est beaucoup ouverte, elle interagit désormais davantage avec son entourage et notamment les autres enfants. Lors de l'évaluation elle présente des capacités d'interaction et notamment de jeu partagé plutôt rassurantes (mais une intolérance à la frustration). Le score à la CARS-T est de 21, le score global à l'ECAR-T de 12 (échelles "déficience relationnelle" et "insuffisance modulatrice" à 3). Une évaluation plus précise de ses capacités de communication sociale serait indiquée mais cette enfant n'a pu revenir pour la passation de l'ADOS que nous lui avons proposée.

Une autre patiente, âgée 10 ans, obtient des scores significatifs à l'ADI-R dans les domaines Interactions et Communication, l'anamnèse est évocatrice de troubles importants de la communication et de la relation, en particulier entre 4 et 8 ans. Cette enfant a ensuite bénéficié d'une transplantation hépatique et, aux dires de sa mère et de son médecin, elle a énormément changé suite à cette intervention. La passation de l'ADOS démontre de bonnes aptitudes en termes de communication et d'interactions sociales réciproques. Cette patiente conserve des difficultés d'ajustement relationnel qui semblent relever d'un tableau dysexécutif, avec peut-être des troubles spécifiques de la cognition sociale. Le score à la CARS-T est de 22,5, le score global de l'ECAR-T est de 22 (échelle "déficience relationnelle" à 8). Des bilans neuropsychologique et orthophonique ont été prescrits afin de mieux caractériser ces difficultés.

Un garçon de 14 ans présente des difficultés d'ajustement relationnel légères, probablement majorées par son agitation et son inattention, des rituels, des compulsions, une difficulté d'adaptation aux changements, un trouble de l'oralité et des intérêts sensoriels particuliers. Le seuil diagnostique n'était atteint que pour le domaine intérêts restreints et comportements stéréotypés de l'ADI-R, le score à la CARS était de 21,5 et le score global à l'ECAR-T de 12; la passation de l'ADOS n'a pas été proposée, elle le sera.

Deux adolescentes enfin présentent une anxiété sociale importante et une résistance au changement, bien qu'elles n'obtiennent aucun score significatif à l'ADI-R. La première, âgée de 15 ans, est très anxieuse face à la nouveauté et en particulier vis-à-vis des personnes qu'elle connaît peu. Elle manifeste toutefois une nette appétence relationnelle et parvient à établir des interactions d'assez bonne qualité, quoique parfois peu ajustées. La question d'une éventuelle déficience intellectuelle se pose car l'évaluation psychométrique dont elle a bénéficié avant la transplantation montrait une efficience limite, et les nombreuses complications postopératoires ont peut-être entraîné des dommages cognitifs. La seconde, âgée de 14 ans, présente une anxiété très massive face aux situations et aux personnes nouvelles, avec un contact moins désinhibé mais extrêmement maniéré, un discours légèrement discordant, des mimiques parfois inappropriées. Cette jeune fille présente par ailleurs des troubles du comportement alimentaire et un trouble praxique et visuo-spatial, sans déficience intellectuelle.

Ces cinq patients sont âgés de 15 ans ou moins, trois d'entre eux n'ont pas de déficience intellectuelle et quatre d'entre eux sont des filles, dont deux qui ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Pour ces deux dernières et particulièrement l'une d'entre elles, il est possible que la transplantation ait évité la pérennisation d'une symptomatologie de type TED. Pour deux autres patients, la passation de l'ADOS n'a pu être effectuée alors que les seuils étaient atteints pour certains domaines de l'ADI-R. Il n'est donc pas tout à fait exclu que ces patients obtiennent ultérieurement un diagnostic de TED.

Phénomènes hallucinatoires et/ou psychotiques

Deux des patients ayant un TED ont présenté des épisodes psychotiques aigus plus ou moins atypiques. Robert, le jeune homme décrit dans [60] comme le patient B (voir annexe 1) a présenté, trois ans après ce premier épisode, un deuxième épisode assez analogue, dans un contexte anxio-dépressif et de décompensation métabolique modérée. Dans le cas de ces trois épisodes aigus, les symptômes se sont globalement amendés sous antipsychotique atypique, au point que ces traitements ont pu être interrompus après quelques mois.

On relève toutefois que depuis ces épisodes de possibles hallucinations auditives chroniques sont décrites par ces patients. Pour la patiente A (Fatma) il s'agirait de voix qui lui diraient des choses "méchantes", et sa mère décrit qu'elle parle effectivement seule comme si elle conversait. Au vu des capacités verbales très réduites de cette patiente il n'est toutefois pas possible de s'assurer qu'il s'agisse d'authentiques hallucinations auditives et pas d'une forme de "compagnon imaginaire". A l'appui de l'hypothèse hallucinatoire on note toutefois l'apparition tardive de ce phénomène, et postérieure à la décompensation psychotique. En ce qui concerne Robert, la dimension hallucinatoire est plus nette, avec des phénomènes auditifs non verbaux, sifflements et bruits rythmiques ayant une tonalité musicale.

Ce patient a présenté par la suite un troisième épisode psychotique, plus typique, avec des idées de référence, un délire à thème persécutif de mécanisme intuitif et interprétatif, assez peu critiqué, avec une angoisse importante et un vécu de dépersonnalisation. Ce troisième épisode n'avait pas encore cédé au traitement antipsychotique à faible dose qui avait été introduit plusieurs semaines auparavant.

Il est intéressant de noter que parmi les autres patients de l'échantillon présentant un autisme ou un autre trouble envahissant du développement, une patiente se plaint de "bourdonnements", qui d'après un spécialiste ne seraient pas des acouphènes, et un autre semble aux dires de ses parents fréquemment gêné par des bruits qu'eux ne perçoivent pas. Un dernier patient n'a jamais présenté de phénomène hallucinatoire mais en revanche des interprétations à thématique persécutive, assez rigides et peu critiquées, à bas bruit mais non sans retentissement au quotidien. Chez cinq des six patients présentant un TED dans cet échantillon, des phénomènes d'allure psychotique plus ou moins intenses sont donc présents.

Ajoutons le cas de deux jeunes filles présentant un "phénotype élargi de l'autisme": l'une dont la mère rapporte que sa décompensation métabolique initiale s'accompagnait d'hallucinations visuelles et auditives (non décrites dans le compte-rendu d'hospitalisation), et qui présente un maniérisme de la voix et de la mimique assez discordant, et l'autre qui, à 15 ans, semble encore s'immerger totalement dans un monde imaginaire, ce qui peut l'amener à parler seule en public, bien qu'elle dise distinguer clairement cet univers de la réalité. Ces deux dernières patientes ont été décrites comme présentant un phénotype élargi de l'autisme.

Troubles anxieux

Trois patients ne présentant pas de TED ni de "phénotype élargi d'autisme" expriment des angoisses de mort importantes; ces angoisses tendent à majorer une agitation qui est peut-être l'expression de troubles dysexécutifs, mais qui semble également avoir une valeur défensive pour ces enfant. Pour un autre patient ces angoisses étaient présentes dans l'enfance et s'accompagnaient de symptômes d'allure obsessionnelle; ces troubles se sont amendés (avec une prise en charge). Une auto-dévalorisation et une culpabilité accompagnent ces angoisses, avec parfois une note dépressive.

Cette symptomatologie anxieuse concernant le corps et la maladie est également très présente chez tous les patients présentant des troubles neurodéveloppementaux plus sévères que nous avons décrits plus haut.

Troubles du comportement alimentaire

La majorité des patients atteints d'acidémie propionique présentent dans l'enfance une anorexie nécessitant une nutrition entérale, c'est le cas pour treize des patients évalués. Onze patients (61% de l'échantillon) présentent ou ont présenté un trouble du comportement

alimentaire (voir Tableau 2): pour sept patients, un trouble de l'oralité nécessitant ou ayant nécessité une prise en charge orthophonique spécifique, dont deux ne consommant oralement aucun aliment; pour un patient une anorexie durable, pour une patiente des épisodes de restriction et pour une patiente une hyperphagie (avec obésité).

Particularités et troubles sensoriels

Chez douze patients (66% de l'échantillon) l'anamnèse retrouve des particularités sensorielles (voir Tableau 2), qui pour certains constituent des symptômes invalidants. Les plus fréquemment rapportées sont :

- une hypersensibilité aux textures alimentaires, qui s'intègre souvent dans un trouble de l'oralité alimentaire (*n = 6*, auxquels on peut ajouter deux patients ne consommant oralement aucun aliment)
- une hypersensibilité auditive (*n = 6*) qui tend à s'atténuer au fil des années, plusieurs parents rapportent que leurs enfants se bouchaient les oreilles pour des bruits qui ne leur semblaient pas particulièrement gênants
- une hypersensibilité tactile (*n = 3*), particulièrement problématique pour un patient qui est par ailleurs décrit comme peu sensible à la douleur
- une hypersensibilité olfactive (*n = 3*) qui semble également s'atténuer avec le temps

Tableau 2

Age lors de l'inclusion	Sexe	Trouble envahissant du développement	Phénotype Elargi de l'Autisme	Particularités sensorielles actuelles ou passées: modalités touchées	Trouble du Comportement Alimentaire actuel ou passé
2	M	NON	NON	Toucher	**OUI**
4	F	NON	NON	NON	NON
6	F	ND	**OUI**	Textures alimentaires, léchage	**OUI**
7	M	ND	ND	ND	ND
10	F	NON	**OUI**	Textures alimentaires	**OUI**
10	M	NON	NON	NON	NON
12	M	NON	ND	Audition	NON
13	M	**F84.0**	NA	Audition, odorat, textures alimentaires	**OUI**
14	M	NON	**OUI**	Toucher, odorat, textures alimentaires	**OUI**
14	F	NON	**OUI**	NON	**OUI**
15	M	NON	ND	ND	**OUI**
15	F	**F84.8**	NA	Audition	NON
15	F	NON	**OUI**	Odorat, textures alimentaires	**OUI**
15	M	**F84.0**	NA	Vision, audition, toucher, douleur	**OUI**
20	M	**F84.8**	NA	Audition	**OUI**
21	M	NON	NON	NON	NON
22	F	**F84.8**	NA	Audition, textures alimentaires	**OUI**
25	M	**F84.8**	NA	Audition, léchage	NON

TED, phénotype élargi de l'autisme, particularités sensorielles et troubles du comportement alimentaire dans l'échantillon. ND: données non disponibles. NA: non applicable.

Fonctionnement cognitif

La majorité des patients évalués présente une atteinte cognitive, plus ou moins sévère et hétérogène. Pour la plupart des patients les évaluations psychométriques ont été réalisées dans l'enfance, et pour certains elles ont pu être renouvelées à l'adolescence voire au jeune âge adulte. L'évaluation est d'autant plus compliquée que certains patients présentent des troubles de la communication et de la relation, et d'autres des troubles instrumentaux spécifiques. Pour deux patientes, nous avons trouvé que les capacités de raisonnement et d'adaptation semblaient inférieures à ce que laissaient présager des évaluations réalisées plusieurs années auparavant. Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Patients n'ayant pas de déficience intellectuelle globale

Six patients semblent avoir une efficience intellectuelle dans la norme (groupe 1), dont quatre ont bénéficié d'évaluations psychométriques. Trois de ces derniers ont un score de QI total compris entre -1 écart-type et + 1 écart-type de la moyenne, pour la quatrième la dissociation interscalaire ne permet pas le calcul d'un score total mais l'indice verbal est proche de la moyenne.

L'un de ces enfants a une évaluation assez homogène, en dépit d'une légère dissociation au profit de l'indice verbal; c'est un enfant qui ne présente ni difficulté d'apprentissage ni trouble psychopathologique. Les trois autres, bien qu'ayant une efficience préservée, ont des difficultés d'apprentissage importantes mais sont encore tous scolarisés dans des classes ordinaires à 10, 14 et 15 ans (avec une AVS pour l'un d'entre eux). Ce sont des enfants qui ont des difficultés importantes vis-à-vis du graphisme, et pour deux d'entre eux d'ordre visuo-spatial également. De plus deux d'entre eux présentent cliniquement des difficultés attentionnelles importantes, et obtiennent des scores "pathologiques" à l'échelle "problèmes d'attention" de la CBCL. Pour la troisième il n'y a pas de plainte attentionnelle évidente mais les résultats de ses évaluations psychométriques sont également en faveur de cette hypothèse. Ces trois enfants présentent un "phénotype élargi d'autisme".

Les deux plus jeunes enfants de ce groupe n'ont pas bénéficié d'évaluations psychométriques mais l'un d'entre eux a passé un Brunet-Lézine qui montrait un âge développemental congruent avec l'âge chronologique pour les échelles de langage et de socialisation, et légèrement inférieur pour les échelles de développement posturo-locomoteur et de coordination oculo-manuelle, léger décalage attribué à des difficultés attentionnelles. L'autre enfant a un développement manifestement satisfaisant, avec un niveau d'autonomie, de langage et d'apprentissages tout à fait rassurant pour son âge.

Déficience intellectuelle légère

Six patients présentent une déficience intellectuelle légère (groupe 2). Quatre d'entre eux présentent des symptômes attentionnels et/ou dysexécutifs, qui ne sont pas repérés à la CBCL mais sont cliniquement suspectés, et rapportés dans les évaluations psychométriques et les bilans d'ergothérapie dont ils ont bénéficié. Parmi ces enfants, trois ont également des troubles praxiques et visuo-spatiaux plus ou moins importants. L'un est allé jusqu'au lycée professionnel, qu'il a quitté sans diplôme, les autres ont été orientés en ULIS ou en SEGPA. Deux jeunes filles en revanche ne semblent pas présenter de difficulté attentionnelle particulière. Elles sont scolarisées en ULIS et vont s'orienter vers des formations professionnalisantes à l'issue du collège. Elles ne présentent pas de trouble spécifique d'apprentissage identifié; chez l'une d'entre elles un syndrome cérébelleux dynamique a été constaté, avec des anomalies cérébelleuses mais également striatales à l'IRM; c'est une patiente qui a un TED. L'autre patiente présente un phénotype élargi d'autisme.

Déficience intellectuelle modérée à sévère

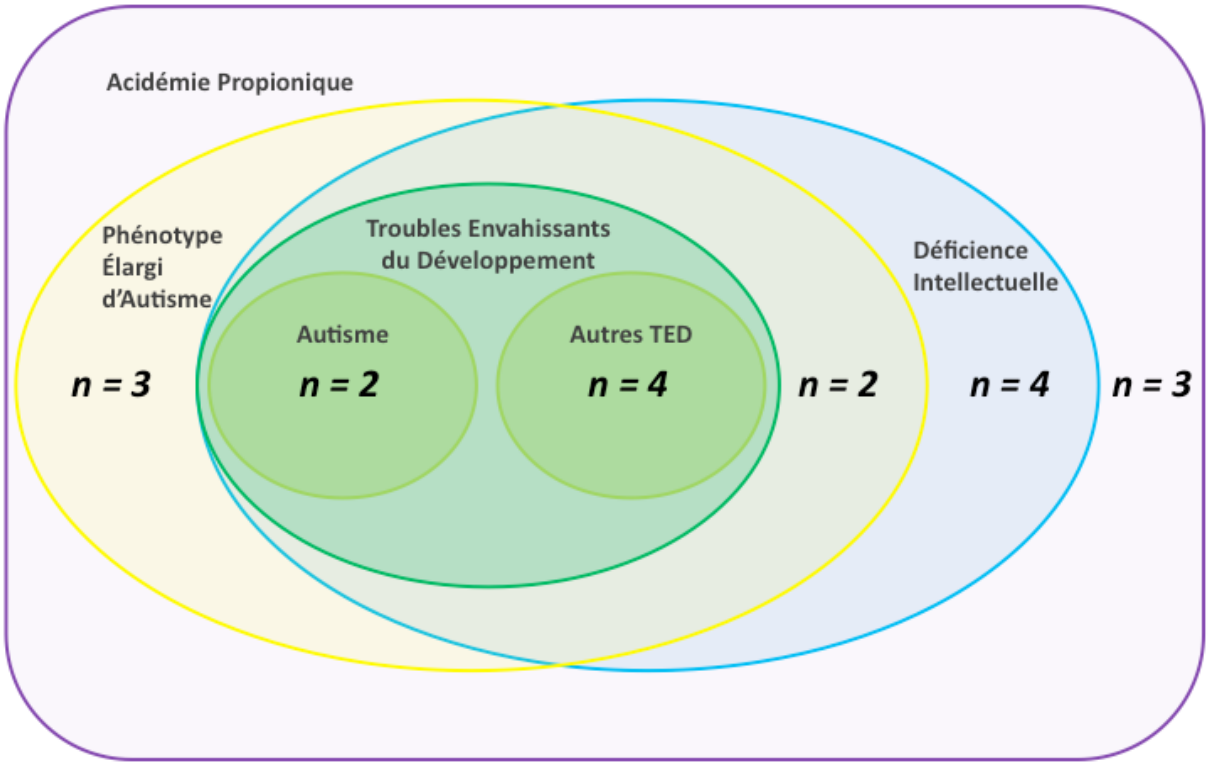
Six patients présentent une déficience intellectuelle modérée à sévère (groupe 3), avec des scores d'efficience inférieurs ou égaux à -3 écarts-types de la moyenne. Ce sont des enfants et des adolescents qui ont acquis un langage plus ou moins rudimentaire, peuvent s'exprimer par des phrases (assez courtes). Tous ces patients ont des difficultés de motricité fine et certains d'entre eux ont des troubles de la motricité globale (hypotonie, syndrome extra-pyramidal avec mouvements anormaux); la plupart ont une attention difficile à fixer, et tous ont des troubles du raisonnement, de la planification et de l'inhibition, qui s'apparentent à un tableau dysexécutif bien que ce terme ne soit pas approprié au vu de leurs troubles cognitifs massifs. Quatre de ces patients présentent un autisme ou un autre TED, un présente un phénotype élargi d'autisme. Le dernier ne semble pas présenter de difficulté relationnelle majeure mais n'a pu être évalué qu'incomplètement.

Age, déficience intellectuelle et TED

Les huit patients nés après 2000 (âge inférieur à 15 ans) ont globalement un fonctionnement intellectuel meilleur puisque six d'entre eux ont une efficience normale, un a une déficience légère et trois ont une déficience modérée, alors que pour les huit patients âgés de 15 ans et plus, cinq ont une déficience légère, deux ont une déficience modérée et un a une déficience sévère.

La fréquence des TED semble augmenter dans cet échantillon avec la gravité de la déficience intellectuelle: aucun patient du groupe 1 ne présente de TED alors que c'est le cas pour deux patients du groupe 2 et quatre patients du groupe 3. Notons que les trois patients présentant un phénotype élargi d'autisme sans déficience intellectuelle présentent néanmoins des troubles cognitifs (dyspraxie et/ou troubles exécutifs).

Figure 2



TED, phénotype élargi d'autisme et déficience intellectuelle dans l'échantillon de 18 patients atteints d'acidémie propionique

Troubles cognitifs spécifiques

Une majorité des patients de l'échantillon présente des difficultés attentionnelles qui pour certains semblent s'inscrire dans un tableau dysexécutif (trois du groupe 1 et quatre du groupe 2, pour les patients du groupe 3 ces troubles s'intègrent dans la déficience cognitive globale). Ces troubles sont à confirmer par des bilans standardisés, qui pour la plupart d'entre eux n'ont pu être réalisés en raison de la difficulté d'accès à ces évaluations; en leur absence il est difficile de distinguer des symptômes dysexécutifs "spécifiques" de troubles cognitifs plus globaux.

La quasi-totalité des patients rencontrés présente également des troubles moteurs, praxiques et/ou visuo-spatiaux, puisque sur dix-huit patients seuls quatre n'ont *a priori* aucune difficulté sur le plan des acquisitions motrices (voir Figure 3). Quatre des six patients ayant une efficience intellectuelle préservée présentent ainsi des symptômes dyspraxiques et/ou de troubles visuo-spatiaux, caractérisés par un net décalage des aptitudes praxiques et visuo-spatiales par rapport aux autres compétences lors des bilans psychométriques, neuropsychologiques, psychomoteurs et d'ergothérapie. C'est également le cas pour trois patients du groupe 2, auxquels on peut ajouter une patiente qui présente un syndrome cérébelleux. Les patients ayant une déficience

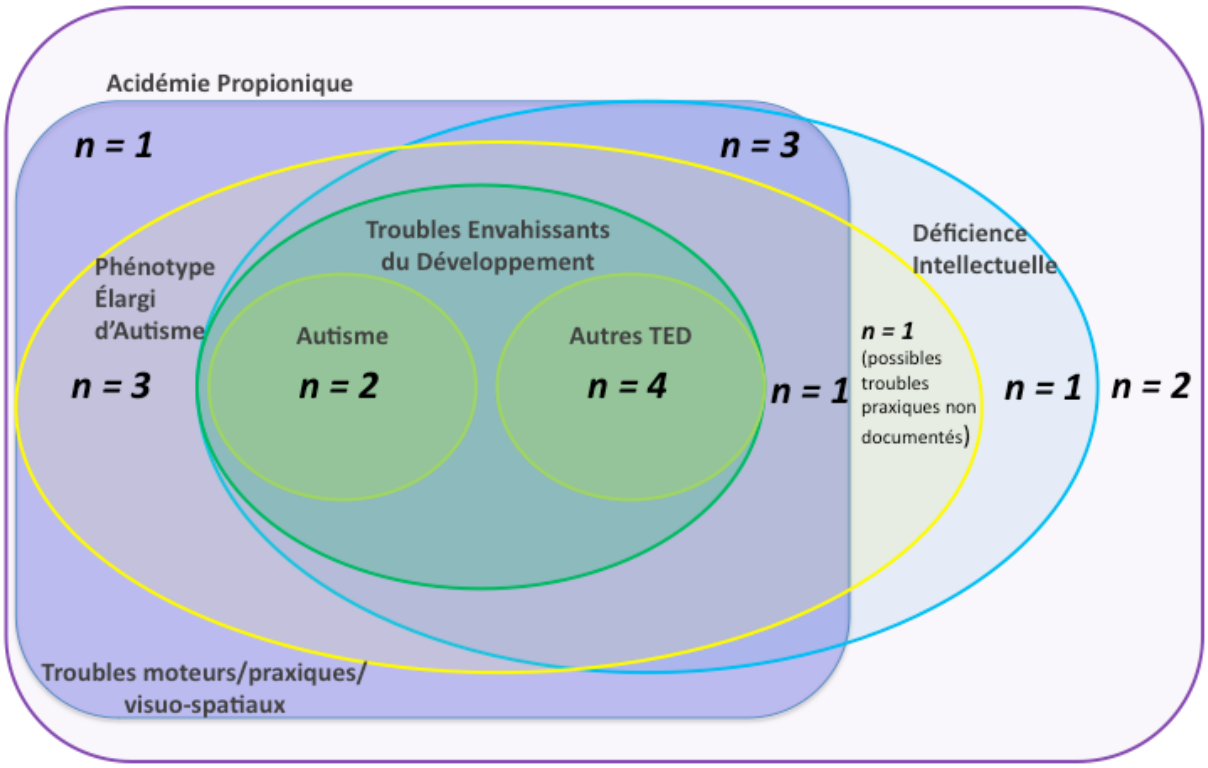
intellectuelle plus sévère ont tous présenté un retard des acquisitions motrices et pour cinq d'entre eux des difficultés de coordination et de motricité fine sont spécifiquement rapportées. La part d'éventuels troubles neurovisuels est difficile à préciser en l'absence de bilans spécifiques.

Tableau 3

Age lors de l'inclusion	Sexe	Déficience Intellectuelle	Troubles moteurs, praxiques, visuo-spatiaux	Troubles attentionnels et/ou exécutifs	Scolarité actuelle ou niveau atteint
2	M	NON	Léger décalage du développement moteur	Agitation et inattention	Assistante maternelle
4	F	NON	NON	NON	Petite Section
6	*F*	*Modérée*	*Difficultés en motricité fine*	*Labilité attentionnelle, impulsivité*	*IME en attente*
7	M	Modérée	Syndrome extra-pyramidal et mouvements anormaux	*Probables mais données insuffisantes*	CLIS
10	*F*	*NON*	*Troubles praxiques et visuo-spatiaux*	*Troubles exécutifs à confirmer*	*CE2*
10	M	NON	NON	NON	CM1
12	M	Légère	Troubles praxiques et visuo-spatiaux	Hyperactivité, symptômes dysexécutifs	ULIS 6ème
13	**M**	**Modérée**	**Troubles de la motricité fine et du graphisme**	**ND**	**IME en attente**
14	*M*	*NON*	*Troubles visuo-constructifs, dysgraphie*	*Hyperactivité, labilité attentionnelle*	*5ème*
14	*F*	*NON*	*Troubles visuo-spatiaux et graphomoteurs*	*Possible trouble attentionnel*	*4ème*
15	M	Légère	Troubles praxiques et visuo-spatiaux	Trouble attentionnel	SEGPA
15	**F**	**Légère**	**Syndrome cérébelleux**	***Probables mais données insuffisantes***	**ULIS 3ème**
15	F	Légère	ND	*Probables mais données insuffisantes*	ULIS 3ème avec AVS
15	**M**	**Modérée**	**Hypotonie et troubles de coordination**	***Probables mais données insuffisantes***	**IME**
20	**M**	**Modérée**	**Trouble de la coordination**	***Probables mais données insuffisantes***	**CAP obtenu**
21	M	Légère	NON	Possible trouble attentionnel	IMPRO
22	**F**	**Sévère**	***Probables mais données insuffisantes***	***Probables mais données insuffisantes***	**IME**
25	**M**	**Légère**	**Troubles praxiques**	**Troubles exécutifs**	**Lycée professionnel**

Troubles cognitifs et niveau scolaire des patients. En gras les données concernant les patients ayant reçu un diagnostic de TED. En italique les patients présentant un "phénotype élargi d'autisme".

Figure 3



Répartition des troubles moteurs/praxiques/visuo-spatiaux dans l'échantillon

Suivis et prises en charge

Seize patients bénéficient ou ont bénéficié de soins psychiques et/ou de rééducations spécifiques. Seuls trois patients sont suivis régulièrement par un pédopsychiatre (deux en CMP, un en IME). Les autres suivis actuels et passés sont résumés dans le Tableau 4, ils comportent:

- une rééducation orthophonique pour seize patients; pour patients ce suivi comporte (ou comportait) un travail spécifique axé sur l'oralité alimentaire pour sept patients
- de la psychomotricité pour quinze patients
- une psychothérapie pour huit patients
- de l'ergothérapie pour cinq patients
- de la kinésithérapie pour trois patients (probable biais de mémorisation car c'est souvent une rééducation proposée précocément et certains parents ne se rappellent peut-être pas)
- un travail éducatif spécialisé identifié pour trois patients, et probablement mis en place pour trois autres scolarisés en IME
- une rééducation logico-mathématique pour une patiente
- de l'orthoptie pour un patient

Tableau 4

Age lors de l'inclusion	Sexe	TED	Phénotype Elargi de l'Autisme	Prises en charge actuelles	Prises en charge passées
2	M	NON	NON	Orthophonie (+ oralité), psychomotricité	/
4	F	NON	NON	Mesure Educative	/
6	F	ND	OUI	Orthophonie (+ oralité), psychomotricité, éducateur spécialisé	Kinésithérapie
7	M	ND	ND	Orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, éducateur spécialisé	/
10	F	NON	OUI	Psychothérapie, psychomotricité, ergothérapie	Orthophonie (+ oralité) pendant 6 ans
10	M	NON	NON	/	/
12	M	NON	ND	Psychothérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, placement familial	ND
13	M	F84.0	/	Pédopsychiatre, psychomotricité	Orthophonie
14	M	NON	OUI	Psychothérapie, orthophonie (+ oralité), psychomotricité, ergothérapie, orthoptie	/
14	F	NON	OUI	/	Psychothérapie, orthophonie, logico-mathématique
15	M	NON	ND	Psychothérapie	Orthophonie (+ oralité), psychomotricité
15	F	F84.8	/	Pédopsychiatre	Orthophonie, psychomotricité
15	F	NON	OUI	/	Orthophonie (+ oralité), psychomotricité
15	M	F84.0	/	Pédopsychiatre, psychothérapie	Orthophonie (+ oralité), psychomotricité, kinésithérapie
20	M	F84.8	/	Psychiatre, CATTP	Psychothérapie, orthophonie, psychomotricité
21	M	NON	NON	Psychothérapie	Orthophonie, psychomotricité
22	F	F84.8	/	/	Suivis et rééducations en IME (probablement orthophonie, psychomotricité, suivi éducatif)
25	M	F84.8	/	SAMSAH (éducateur spécialisé)	Psychiatre, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, éducateur spécialisé

Mesures thérapeutiques, éducatives et rééducatives, actuelles et passées

Fréquence élevée des troubles pédopsychiatriques

Cette étude est la première à proposer une évaluation pédopsychiatrique systématique, comportant un dépistage des TED, à une cohorte de patients présentant une acidémie propionique. Dans un échantillon de dix-huit patients atteints d'acidémie propionique, nous avons retrouvé une fréquence élevée de troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques. Seuls deux patients de cet échantillon présentent un fonctionnement cognitif préservé et une absence de trouble psychopathologique manifeste.

Douze patients (66%) présentent une déficience intellectuelle, légère à modérée dans la plupart des cas (sévère chez une patiente). Six d'entre eux (33% de l'échantillon) présentent un trouble envahissant du développement caractérisé: un trouble autistique pour deux d'entre eux et un autre TED pour quatre d'entre eux. De plus, cinq patients de l'échantillon (27 %) présentent ou ont présenté des troubles de la communication et/ou des interactions, ainsi qu'une anxiété très importante face à la nouveauté, qui est évocatrice d'un continuum symptomatique allant de difficultés modérées d'ajustement relationnel et d'adaptation au changement, jusqu'à des tableaux d'autisme caractérisés quoique de sévérité modérée, en passant par un "phénotype d'autisme élargi". L'une des cinq patients pour lesquelles cette catégorie est employée est une enfant dont le développement s'est beaucoup amélioré depuis la transplantation hépatique dont elle a bénéficié, et qui aurait peut-être connu une évolution vers un trouble du spectre autistique caractérisé en l'absence de ce traitement.

L'emploi du concept de phénotype d'autisme élargi nous semble heuristique car cette catégorie a initialement été employée pour qualifier des sujets présentant des caractéristiques génétiques communes aux patients atteints de TED, et une symptomatologie moins sévère. Les patients atteints d'acidémie propionique partagent tous une anomalie génétique dont on sait les conséquences délétères sur le neurodéveloppement, il nous semble donc licite de faire l'hypothèse que si certains d'entre eux présentent d'authentiques TED, des symptômes qualitativement analogues chez d'autres patients atteints d'AP puissent relever partiellement des mêmes mécanismes. En termes psychopathologiques d'autres catégories pourraient toutefois être mobilisées pour décrire les troubles de ces patients, par exemple celle de dysharmonie évolutive.

Ajoutons quatre autres patients qui présentent ou ont présenté une anxiété importante liée à la maladie, avec des conduites d'agitation ou ritualisées à visée anxiolytique, et parfois de légères difficultés d'ajustement relationnel.

Enfin 61% des patients présentent des troubles du comportement alimentaire, pouvant aller jusqu'à des troubles de l'oralité alimentaire très sévères nécessitant une nutrition entérale exclusive ou quasi-exclusive.

Des troubles polyfactoriels

Les mécanismes de ces divers troubles sont probablement complexes. Certains d'entre eux doivent être analogues d'un patient à l'autre, mais des facteurs individuels rentrent évidemment en ligne de compte. On peut envisager la possibilité de mécanismes en partie communs entre des manifestations symptomatiques différentes mais généralement associées entre elles, ainsi qu'entre des symptômes différant essentiellement d'un point de vue quantitatif mais semblant appartenir à une même dimension.

Disons d'emblée qu'il ne sera pas question ici des déterminants psychopathologiques individuels et familiaux singuliers qui ont pu apparaître au cours de nos rencontres avec les patients et leurs familles; à un niveau individuel ceux-ci ont évidemment toute leur place dans la compréhension des processus psychopathologiques en jeu.

Facteurs neuropathologiques

Il semble que l'accumulation de métabolites toxiques, ainsi que le déficit énergétique, jouent un rôle dans la genèse de certains des troubles observés ici, et notamment pour ce qui concerne les TED et les déficiences intellectuelles. De nombreux travaux récents indiquent un effet direct de l'acide propionique sur le développement cérébral et le comportement. Il est suspecté de jouer un rôle neurotoxique, pro-oxydant et proinflammatoire au niveau du système nerveux central, et donc susceptible de favoriser l'apparition de déficiences intellectuelles et de TED, probablement par des mécanismes complexes. Une déficience secondaire de la chaîne respiratoire, liée à l'accumulation mitochondriale de métabolites toxiques, a aussi été évoquée comme un facteur de complications neurologiques chroniques chez les patients atteints d'acidémie propionique. Plusieurs métabolites dérivant du propionyl-CoA inhibent en effet la chaîne respiratoire in vitro, notamment le methylcitrate, le propionyl-CoA et le methylmalonyl-CoA [9,56]. Des structures très actives métaboliquement comme le striatum semblent particulièrement sensibles à ces perturbation [62]. Enfin, l'état nutritionnel suboptimal de certains de ces patients dans leur petite et jeune enfance est également susceptible de retentir sur le développement cérébral.

Les patients de l'échantillon présentant un TED présentent également une déficience intellectuelle. Les déficiences intellectuelles sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients nés en 2000 et auparavant, ce qui semble lié aux modifications de la prise en charge en 2000 [51], permettant une moindre accumulation de métabolites toxiques. Trois des patients présentant un TED ont d'ailleurs été diagnostiqués assez tardivement, et celui qui présente le trouble

autistique le plus sévère est un enfant qui souffrait probablement d'un déséquilibre métabolique assez précoce non diagnostiqué (c'est le seul patient pour qui les troubles relationnels aient été présents dès les premières semaines de vie).

Chez nombre de patients de notre échantillon, des troubles cognitifs spécifiques apparaissent, qu'ils présentent ou non un TED. Les troubles exécutifs, attentionnels, praxiques et visuo-spatiaux sont décrits comme fréquents chez les patients souffrant de TED, néanmoins ils peuvent aussi être présents en dehors de ces symptomatologies, et c'est le cas dans notre échantillon pour 10 patients. Il est délicat d'apprécier les mécanismes contribuant à ces troubles chez les patients atteints d'acidémie propionique. La maladie métabolique est probablement largement responsable sans que l'on puisse absolument délimiter ses effets au niveau individuel. Ces troubles sont retrouvés chez des patients ayant ou non une déficience intellectuelle et/ou un trouble envahissant du développement.

Une hypothèse envisageable est que ces troubles soient en partie imputables à des lésions a minima des noyaux gris centraux. Plusieurs auteurs proposent en effet que les troubles dyspraxiques soient liés à un dysfonctionnement des ganglions de la base et des thalami, avec une perturbation de l'intégration sensori-motrice et spatio-temporelle, résultant en troubles de la planification et de la programmation du geste [17,70]. Or dans l'acidémie propionique, comme dans d'autres aciduries organiques, les noyaux gris centraux apparaissent particulièrement vulnérables à des phénomènes cytotoxiques et notamment à l'œdème cérébral, lors des décompensations métaboliques mais aussi en leur absence, pour une raison encore non élucidée. Il est possible que des lésions peu sévères ne provoquent pas de symptomatologie extra-pyramidale caractéristique mais contribuent au développement de troubles praxiques.

L'analyse sémiologique des troubles présentés par les patients de cet échantillon suggère qu'il puisse exister des liens entre leurs troubles moteurs, praxiques et/ou visuo-spatiaux, leurs particularités de traitement des informations sensorielles, et des difficultés d'ajustement relationnel plus ou moins sévères, allant pour certains jusqu'à des troubles autistiques.

Une hyper ou une hypo-réactivité à certains modes sensoriels est souvent retrouvée chez les patients ayant un TED, et appartient d'ailleurs aux critères diagnostiques proposés par le DSM-5 pour les troubles du spectre autistique [3]. Mottron et coll. parlent ainsi d'un fonctionnement perceptif augmenté, ou "Enhanced Perceptual Functioning" [49]. La fréquence des particularités de traitement des informations sensori-perceptives et de l'attention au détail au détriment de la globalité fait dire à certains auteurs que l'incapacité à envisager autrui et soi-même comme sujet résulte d'une intégration insuffisante des informations perceptives. Il a été proposé que ce défaut de comodalisation perceptive, ou "démantèlement des sensations" [45] fonctionne comme une défense visant à compenser les effets d'une hypersensibilité à certaines modalités sensorielles; c'est l' "Intense World Theory" de Markram et Markram [42]. D'autres auteurs conceptualisent ce fonctionnement comme un "défaut de cohérence centrale", c'est-à-dire une moindre tendance

à extraire une signification globale [28]. Ces anomalies perceptives pourraient entraver l'accès à une polysensorialité synchronique et harmonieuse, laquelle est nécessaire pour appréhender un objet dans sa totalité et comme extérieur à soi [58].

Parmi les travaux récents sur les mécanismes sous-jacents aux troubles de l'acquisition de la coordination et en particulier aux dyspraxies de développement, un défaut d'intégration sensori-motrice, notamment au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux, est également envisagé [70]. Les troubles visuo-spatiaux et de programmation motrice pourraient perturber l'identification à autrui, le changement de point de vue (auto- et hétéro-centration), et les capacités d'imitation qui les soutiennent et contribuent au développement des compétences de communication et d'interactions sociales réciproques [76]. Xavier et Bottineau ont montré, dans un échantillon d'enfants présentant un TED "non spécifié", une corrélation entre performances oculomotrices et reconnaissance émotionnelle. Ils postulent que l'existence et l'intensité d'une dyspraxie visuo-constructive a un effet délétère sur le développement de l'empathie chez ces enfants [75].

Le fait que les lésions liées à la maladie métabolique soient absentes à la naissance et se constituent progressivement dans les premières années de vie peut rendre compte du caractère relativement peu sévère des troubles de la lignée autistique chez la plupart des patients concernés, puisqu'on peut supposer que leurs toutes premières expériences relationnelles se sont faites avec un "équipement" neuropsychologique préservé. Pour autant, les atteintes précoces de la motricité globale observées lors de la première année de vie chez beaucoup de ces enfants, avec une hypotonie souvent importante, rendent compte du fait que des anomalies surviennent assez précocement au niveau du système nerveux central, et notamment lorsque la maladie n'est pas diagnostiquée pendant plusieurs années. Chez un seul patient un retrait relationnel est décrit dès la naissance alors que chez tous les autres un bon contact est rapporté pendant la première année de vie, les difficultés relationnelles survenant le cas échéant ultérieurement.

Nous souhaitons pouvoir confronter les données obtenues dans ce travail aux paramètres biologiques recueillis au fil de leur suivi afin d'affiner la compréhension des mécanismes neuropathologiques à l'œuvre.

Facteurs psychosociaux liés à l'expérience de la maladie

Le point commun des patients étudiés ici est d'avoir la même maladie héréditaire du métabolisme. Cela implique qu'ils peuvent avoir des atteintes cognitives comparables mais aussi certaines expériences de vie analogues, en lien avec la maladie et sa prise en charge.

On peut relever des paramètres liés à la maladie et son traitement qui peuvent influer sur la construction de la personnalité. Tout d'abord il s'agit d'une maladie grave, qui limite significativement l'autonomie et l'espérance de vie de la plupart des patients, avec les

remaniements psychiques que cela suppose : deuils nécessaires, fragilisation narcissique et défense contre des angoisses de mort intenses.

De plus, l'alimentation joue un rôle essentiel dans l'équilibre métabolique de ces patients: de très nombreux aliments interdits la font apparaître menaçante alors même qu'une consommation calorique suffisante est indispensable et impose de stimuler des enfants souvent anorexiques et nauséeux à manger, et dans la plupart des cas à recevoir un complément pour nutrition entérale.

Au-delà des troubles de l'oralité alimentaire, très fréquents et parfois sévères et durables dans cette population, la nourriture est un enjeu relationnel important, et parfois conflictuel, dans les familles, surtout chez les patients les plus jeunes. De plus elle doit obéir à un ensemble de règles complexes, dont le respect impose l'acquisition d'une réelle expertise diététique, qui se double généralement de compétences concernant la pose de sonde naso-gastrique et l'administration de la nutrition entérale. S'ajoutent à ces contraintes la nécessité d'une grande régularité des apports, d'une adaptation à la consommation énergétique et à l'état métabolique qui doit pouvoir être évalué en première intention par les patients ou leurs parents, au besoin au moyen de bandelettes urinaires.

Le plaisir de manger, de bouger, de se déplacer, de changer d'habitudes, de vivre spontanément enfin, dans ses composantes les plus primaires, est donc durement assujetti à un maillage plus ou moins serré d'évaluations, de computations et de réajustements. Outre le régime, ces patients doivent être suivis très régulièrement et se conformer non seulement aux prescriptions diététiques et médicamenteuses, mais aussi à des examens paracliniques, des prélèvements sanguins, la passation de bilans et divers soins et rééducations, et leur quotidien est donc rythmé marqué par tous ces rappels de leurs limites (les rythmes biologiques nycthéméraux sont peut-être eux-mêmes perturbés par la nutrition entérale nocturne, ou les réveils pour des collations). La fatigabilité tant physique que cognitive rapportée par nombre d'entre eux peut également favoriser l'évitement de certaines activités et situations, notamment lorsqu'elles comportent une part d'imprévu qui peut faire craindre de ne pouvoir s'y adapter.

Chez plusieurs patients semble exister un investissement important de cet hypercontrôle de l'alimentation et du métabolisme, avec pour l'un d'entre eux des rituels à valence anxiolytique autour des repas, pour d'autres une focalisation très rigide sur les conseils diététiques (aggravée peut-être par une rigidité cognitive plus générale) ou sur le poids. Les deux patients qui présentent des rituels d'allure obsessionnelle, en l'absence de trouble relationnel, ont d'ailleurs également fait pendant des années des collections de petits objets jugés insignifiants par leur entourage, mais qui avaient une fonction anxiolytique importante pour eux et contribuaient peut-être à leur donner un sentiment de contrôle et à lutter contre la peur de la perte.

Le régime contribue aussi à un certain isolement vis-à-vis des pairs, surtout chez les plus jeunes, qui n'ont souvent le droit de consommer aucun aliment proposé lors des repas à la cantine ou des

goûters à l'école; plusieurs patients nous ont raconté que le fait de manger différemment des autres avait contribué à une certaine stigmatisation par leurs pairs, et les excluait nécessairement des partages enfantins de gâteaux et bonbons.

Facteurs liés au sexe et/ou au genre

Sur six patients ayant un TED dans notre échantillon, deux sont des jeunes filles. L'intensité de la symptomatologie autistique est moindre chez elles que chez les quatre jeunes gens (dont deux ont un autisme et deux un autre TED, avec des symptômes psychotiques); les autres filles ayant des troubles relationnels s'inscriraient plutôt dans un "phénotype élargi d'autisme". Il apparaît donc dans cet échantillon une moindre sévérité des troubles relationnels chez les sujets féminins, en tous cas telle qu'elle est quantifiable par les outils standardisés dont nous disposons. Cela rejoint une observation commune de l'épidémiologie; il semble donc que chez les patients ayant une acidémie propionique également, parmi les multiples facteurs de développement de TED, certains soient associés au sexe ou au genre masculin, et/ou que des facteurs protecteurs soient associés au sexe ou au genre féminin.

Facteurs protecteurs

Tous les sujets atteints de TED dans cet échantillon présentent une déficience intellectuelle, plus ou moins sévère. Les mécanismes menant à ces troubles cognitifs sont probablement partiellement les mêmes que ceux qui engendrent les TED, mais il est également envisageable que des fonctions cognitives normales, et en particulier des fonctions exécutives performantes, puissent jouer un rôle protecteur vis-à-vis des TED, comme le discutent Lai et coll. [32].

Phénomènes psychotiques aigus et chroniques

Des phénomènes psychotiques et/ou hallucinatoires plus ou moins bruyants sont relevés chez quatre patients, et pour un cinquième patient des idées à tonalité délirante, quoique peu envahissantes et accessibles à une forme de critique. Ajoutons-y deux jeunes filles chez qui la question de phénomènes hallucinatoires s'est posée, sans éléments suffisants pour conclure. Ces deux patientes ont été décrites comme présentant un phénotype élargi de l'autisme.

Ces observations questionnent les frontières nosographiques et témoignent du fait que pour un certain nombre de patients ayant une acidémie propionique, des moments de rupture de contact avec la réalité sont possibles. Chez les patients ayant un TED, les manifestations d'allure psychotique et notamment hallucinatoires sont assez fréquentes à partir de l'adolescence [32, 69], bien qu'il soit difficile de déterminer s'il s'agit de symptômes directement liés au TED ou de "comorbidité" schizophrénique, ces deux pathologies ayant toutes deux un caractère neurodéveloppemental et des facteurs prédisposants communs, notamment au niveau génétique [58], mais aussi psychologique et cognitif [57,69].

Shuaib et coll. ont rapporté des hallucinations récurrentes chez deux jeunes patients atteints d'acidémie propionique: le premier, âgé de 10 ans lors du premier épisode, présentait des difficultés d'apprentissage et une atrophie corticale cérébrale et cérébelleuse ainsi qu'une atrophie des ganglions de la base, sans modification aiguë lors des hallucinations, avec un EEG normal. Le second, âgé de 7 ans, présentait un handicap cognitif léger et l'IRM réalisée lors du premier épisode montrait un hypersignal des ganglions de la base ainsi qu'un discret œdème temporo-occipital bilatéral; l'EEG retrouvait des pointes dans la région fronto-temporale gauche. Ces deux patients auraient été améliorés par un traitement par carbamazépine [64]. Nous avions discuté dans [14] des hypothèses envisageables pour expliquer ces présentations cliniques différentes de celles que nous rapportions, en proposant que les troubles cognitifs et psychoaffectifs préexistant chez nos patients, mais aussi le contexte psychopathologique dans lequel survenaient ces épisodes, pouvaient expliquer la plus grande gravité des épisodes décrits et notamment la désorganisation sévère du comportement (voir Annexe 1).

Dans un article résumant les recherches sur la dysrégulation dopaminergique comme facteur déterminant dans les épisodes psychotiques chez les patients schizophrènes, Howes et Kapur proposent que les idées délirantes et les hallucinations émergent comme "explication" individuelle ou manière de donner du sens à des phénomènes de "saillance" anormale, liés à une hyperdopaminergie striatale présynaptique, et "filtrés" par les schémas cognitifs et socioculturels propres au sujet [29]. Les travaux de Mac Fabe et coll. [40], ainsi que ceux de Nankova et coll. [50], permettent d'évoquer une dysrégulation dopaminergique liée à l'excès d'acide propionique et de ses métabolites. Les variations sémiologiques observées dépendraient quant à elles d'autres paramètres individuels, neurodéveloppementaux et psychopathologiques.

Nous illustrerons cette proposition en prenant le cas de Robert, qui a une AP de diagnostic néonatal et une déficience intellectuelle modérée. Enfant, il a présenté des troubles de la communication et des interactions, avec une évolution plutôt favorable mais la persistance de symptômes permettant un diagnostic de TED (voir Annexe 2); sa mère souligne qu'elle-même, absorbée dans une histoire transgénérationnelle traumatique, sollicitait peu de partage émotionnel de la part de son fils. A l'âge de 16 ans le père de ce jeune homme décède brutalement, dans des circonstances qui viennent réactiver pour la mère la perte précoce de sa propre mère. Robert présente une première décompensation psychotique où la dépersonnalisation et l'effacement des frontières corporelles tiennent une place importante et suscitent des moments d'angoisse massive. Il dit voir des croix noires comme sur des tombes. Nous apprendrons plus tard que sa mère n'a jamais pu se rendre sur la tombe de sa propre mère, dont son père disait avoir oublié l'emplacement. Un deuxième épisode psychotique se déclenche dans un moment dépressif qui fait suite à la fin de sa scolarité (et donc à un isolement important), au moment où se révèle une cardiomyopathie. Un troisième épisode débute en lien avec des préoccupations liées à la sexualité, qui déclenchent des idéations persécutives envahissantes. Robert lui-même dit combien ces décompensations surviennent dans des contextes signifiants pour lui. Ces

contextes de deuil, perte, insuffisance et/ou culpabilité interrogent sur une possible dimension dépressive sous-jacente.

Ces trois épisodes se distinguent sur le plan symptomatique et psychopathologique des hallucinations visuelles menaçantes à thème principalement animalier des patients plus jeunes de Shuaib et coll., ainsi que de celles de Fatma (dont les résonances psychopathologiques sont moins clairement appréhendables en raison de son faible niveau de langage).

Troubles du Comportement Alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire dans l'acidémie propionique sont très fréquents et souvent sévères. Les remarques précédentes sur la nature polyfactorielle des troubles psychopathologiques valent particulièrement pour ces manifestations. La fréquence des particularités sensorielles chez ces patients favorise peut-être ces troubles, notamment par le biais d'hypersensibilités tactiles (aux textures alimentaires) et olfactives, mais ces dernières peuvent aussi être envisagées comme résultant partiellement des troubles alimentaires et des nausées, fréquentes dans l'AP et qui semblent partiellement attribuable à un effet direct de l'acide propionique [1]. Les observations que fait C. Senez sur des enfants en bonne santé ayant un réflexe nauséeux excessif sont très proches des récits de repas des patients atteints d'AP: anorexie, évitement des repas, lenteur pour s'alimenter, sélectivité, hypersensibilité à la texture des aliments, nausées voire vomissements, et manque de plaisir alimentaire [63]. La proximité de la description est en faveur d'un rôle important de la fréquence des nausées dans l'AP dans la genèse de ces troubles, même si nous avons vu plus haut le grand nombre de paramètres avec lequel il est en interaction pour façonner le comportement alimentaire.

Comme nous l'avions évoqué dans [14], la majoration des troubles alimentaires, y compris pour des raisons psychopathologiques, chez les patients atteints d'AP, peut favoriser un déséquilibre métabolique, lequel peut en retour influer sur l'état psychiatrique des patients. Il s'agit donc de systèmes particulièrement complexes, qui peuvent nécessiter une expertise pluridisciplinaire.

Implications cliniques

Bien que la caractérisation des troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques associés à l'acidémie propionique reste à préciser auprès d'un plus grand nombre de patients, et que les mécanismes sous-jacents demeurent hypothétiques, il est manifeste que ces patients méritent de bénéficier d'une surveillance psychologique et/ou pédopsychiatrique systématique, incluant un dépistage des TED, qui est probablement à répéter au cours des premières années de la vie, en raison de la fréquence des troubles importants du développement de la personnalité et des capacités relationnelles chez ces patients. Ceci est d'autant plus important que la présence de TED implique la mise en place de soins et de techniques éducatives et rééducatives spécifiques afin de préserver au mieux les possibilités de développement de ces patients. Ces troubles ne

doivent donc pas être imputés à une déficience intellectuelle quand ils existent *per se*. Autant la majorité des patients que nous avons rencontré a bénéficié de soins et de rééducations, variés et nécessaires, autant peu d'entre eux ont été suivis par un psychiatre: aucun des patients chez qui nous avons posé un diagnostic de TED n'avait reçu ce diagnostic auparavant, et des prises en charge spécifiques n'avaient pas été mises en place.

Sur le plan de la prévention primaire, il semble assez clair qu'un contrôle métabolique, le meilleur possible et le plus tôt possible, soit souhaitable à tous points de vue et notamment en termes neurodéveloppementaux. Il n'est malheureusement pas simple à obtenir, mais au vu de nos observations cliniques deux pistes, quoique ne concernant pas tous les patients, semblent toutefois à noter. La première est que plusieurs des patients de notre échantillon ont présenté des troubles du développement, et en particulier une hypotonie importante qui obérait les acquisitions psychomotrices, des mois voire des années avant le diagnostic, souvent associés à d'autres symptômes somatiques. Faire l'hypothèse diagnostique d'une maladie métabolique plus précocément devant de tels troubles du développement, sans attendre de décompensation métabolique très aiguë, permettrait probablement de limiter les complications neuropsychiatriques de l'acidémie propionique. De fait tous les parents rapportent un changement de comportement et d'éveil net chez leurs enfants après la mise sous régime, avec parfois des rattrapages assez nets en termes d'acquisition psychomotrices. De manière analogue, les indications de transplantation hépatique méritent également d'être réfléchies à la lumière de ces résultats. Nous présentons le cas d'une patiente qui semblait présenter un trouble sévère des interactions et de la communication avant la transplantation et a très favorablement évolué après ce traitement. L'effet de la transplantation hépatique sur le développement cognitif et psychoaffectif doit donc être examiné. En dépit des complications souvent lourdes de ces interventions, si elles sont à même de freiner voire éviter certaines complications neurodéveloppementales, elles pourraient être envisagées de manière beaucoup plus précoce chez des patients dont le développement et l'équilibre métabolique chronique resteraient préoccupants après la mise en place de la prise en charge.

Rappelons, en ce qui concerne les manifestations psychotiques aiguës chez ces patients, qu'elles méritent d'être traitées sans attendre et répondent bien à divers antipsychotiques. Un éventuel allongement de l'intervalle QT, voire une cardiomyopathie, nécessitent des précautions supplémentaires quant à l'usage de ces molécules mais ne les contre-indiquent pas. Un avis cardiologique spécialisé semble toutefois de bonne pratique. Parmi les stratégies envisageables, l'usage de l'aripiprazole, pour lequel un allongement du QT ne semble pas à craindre, et qui a été employé pour le second épisode du patient B, et/ou l'adjonction de traitements cardiotropes, par exemple bêta-bloquants (voir Annexe 1). La surveillance électrocardiographique et le monitorage de la kaliémie semblent également justifiés dans ces situations.

Enfin notre expérience auprès de ces patients et de leurs parents indique que, comme souvent en cas de troubles du développement et particulièrement lorsque la sphère relationnelle est affectée, les parents s'en sentent fréquemment coupables, à des degrés divers. Les informer de la fréquence de ces troubles chez les patients atteints d'acidémie propionique leur permet de mieux comprendre les difficultés de leurs enfants et contribue à une moindre culpabilité, ce qui est important pour le bien-être des membres de la famille et favorise probablement la qualité des relations.

Limites et perspectives

Les principales limites de cette étude sont d'une part le nombre assez faible de patients inclus, la grande disparité de leur âge, l'évaluation tardive dans leur parcours médical, et son caractère monocentrique; d'autre part l'hétérogénéité des données disponibles en termes d'évaluation neuropsychologique et d'imagerie, en fonction des patients.

Il serait intéressant de pouvoir proposer une telle évaluation à un plus grand nombre de patients, suivis dans différents hôpitaux, avec une évaluation neuropsychologique approfondie et systématique. Une évaluation du fonctionnement psychique des patients, au moyen par exemple de tests projectifs, serait également intéressante Un tel travail pourrait également inclure la réalisation d'IRM cérébrales dans des conditions standardisées, et il serait intéressant d'avoir des données les plus précises possibles concernant les noyaux gris centraux.

En ce qui concerne les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique, de telles évaluations seraient à effectuer en pré puis en post-opératoire afin d'évaluer au mieux les effets de l'intervention sur le fonctionnement cognitif et psychoaffectif, et donc les bénéfices que les patients seraient susceptibles d'en retirer de ce point de vue.

Il serait souhaitable de comparer ces évaluations à celles de patients atteints d'autres aciduries organiques, et notamment l'acidémie méthylmalonique, dont les manifestations sont assez proches de l'acidémie propionique mais globalement moins sévères, notamment sur le plan neurologique et cognitif [51]. Si les phénotypes autistiques, au sens large, que nous avons décrits dans l'acidémie propionique, étaient absents ou très rares chez les patients atteints d'acidémie méthylmalonique, cela serait en faveur d'un rôle spécifique de certains phénomènes métaboliques exclusivement présents dans l'acidémie propionique dans la genèse de ce phénotype.

Enfin, un suivi longitudinal prospectif du développement cognitif et psychoaffectif des patients atteints d'acidémie propionique est nécessaire afin d'identifier les interventions éducatives et thérapeutiques susceptibles de limiter les conséquences de la maladie et d'optimiser leur développement.

Conclusion

Les troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques sont fréquents dans cet échantillon de dix-huit patients atteints d'acidémie propionique, tant sur le plan cognitif (déficience intellectuelle chez 66%, troubles moteurs, praxiques et visuo-spatiaux chez 77%) que sur le plan psychopathologique: autisme et autres TED chez 33%, phénotype élargi d'autisme chez 27%, troubles du comportement alimentaire chez 61%, épisodes psychotiques caractérisés chez deux patients et phénomènes hallucinatoires et psychotiques suspectés chez cinq autres. Des particularités sensorielles plus ou moins gênantes sont décrites chez 66% de nos patients.

Ces troubles sont vraisemblablement d'origine polyfactorielle et leurs mécanismes précis restent à élucider. L'accumulation de métabolites toxiques et le déficit énergétique liés à l'AP ainsi que les conditions de vie très particulières de ces enfants jouent probablement un rôle, en interaction avec des facteurs individuels biologiques, psychopathologiques et sociaux.

L'ensemble de ces troubles nécessite des prises en charge précoces et spécialisées, ce qui requiert un diagnostic également précoce et spécialisé, et justifient que des mesures éducatives et thérapeutiques à caractère préventif soient prises à chaque fois que cela est possible, et bien sûr que le diagnostic d'acidémie propionique soit également posé le plus tôt possible. La réalisation d'évaluations standardisées semble importante pour mieux caractériser les troubles tant au niveau individuel que collectif. L'évolution du profil neurocognitif et psychopathologique au décours d'une transplantation hépatique semble d'un intérêt tout particulier et mérite que des bilans précis puissent être effectués en pré- et post-opératoire de manière systématique afin de préciser l'impact qu'une telle thérapeutique peut avoir sur la trajectoire développementale.

Bibliographie

1. Al-Lahham S, Peppelenbosch M., Roelofsen H, Vonk R., Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolisme, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2010;(1801):1175–83.

2. Al-Owain M, Kaya N, Al-Shamrani H, Al-Bakheet A, Qari A, Al-Muaigl S, et al. Autism Spectrum Disorder in a Child with Propionic Acidemia. *In:* Brown G, Morava E, Peters V, Gibson KM, Zschocke J, editors. *JIMD Reports - Case and Research Reports*, 2012/4 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cited 2015 May 4]. p. 63–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/8904_2012_143

3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.

4. Baker P, Piven J, Sato Y. Autism and Tuberous Sclerosis Complex: Prevalence and Clinical Features. *J Autism Dev Disord*. 1998;28(4).

5. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant*. 2006 Nov;10(7):773–81.

6. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):130.

7. Bonnot O, Cohen D. Troubles psychiatriques et cognitifs associées aux maladies neurométaboliques. *Rev Neurol* (Paris). 2011 Dec;167(12):881–5.

8. Bonnot O, Klünemann H, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):65.

9. Brusque AM, Borba Rosa R, Schuck PF, Dalcin KB, Ribeiro C a. J, Silva CG, et al. Inhibition of the mitochondrial respiratory chain complex activities in rat cerebral cortex by methylmalonic acid. *Neurochem Int.* 2002 Jun;40(7):593–601.

10. Charbit-Henrion F, Lacaille F, McKiernan P, Girard M, de Lonlay P, Valayannopoulos V, et al. Early and Late Complications After Liver Transplantation for Propionic Acidemia in Children: A Two Centers Study: Liver Transplantation in Propionic Acidemia. *Am J Transplant*. 2015 Mar;15(3):786–91.

11. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the Childhood Autism Rating Scale to Diagnose Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010 Jul;40(7):787–99.

12. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701–12.

13. Daugé V, Jaglin M, Naudon L, Rabot S. Les maladies mentales viennent-elles du ventre ? *Pour Sci.* 2015 Jan;(447):42–8.

14. Dejean de la Bâtie C, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A, et al. Acute Psychosis in Propionic Acidemia: 2 Case Reports. *J Child Neurol*. 2014 Feb 1;29(2):274–9.

15. De Jonge M, Parr J, Rutter M, Wallace S, Kemner C, Bailey A, et al. New Interview and Observation Measures of the Broader Autism Phenotype: Group Differentiation. *J Autism Dev Disord*. 2015;(45):893–901.

16. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry.* 2014;13(1):27.

17. Deng S, Wei-Guang L, Wu J, Zhang Y, Li F, Shen X. Understanding the mechanisms of cognitive impairments in developmental coordination disorder. *Pediatr Res.* 2014;75(1):210–6.

18. El-Ansary AK, Bacha A, Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J Neuroinflammation.* 2012;9(1):74.

19. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res*. 2009 Jun;65(6):591–8.

20. Ghaziuddin M, Al-Owain M. Autism Spectrum Disorders and Inborn Errors of Metabolism: An Update. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):232–6.

21. Golse B. *Mon combat pour les enfants autistes.* Odile Jacob. 2013.

22. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 Jul;38(5):581–6.

23. Gowen E, Hamilton A. Motor Abilities in Autism: A Review Using a Computational Context. *J Autism Dev Disord.* 2013 Feb;43(2):323–44.

24. Grove R, Baillie A, Allison C, Baron-Cohen S, Hoekstra RA. The latent structure of cognitive and emotional empathy in individuals with autism, first-degree relatives and typical individuals. *Mol Autism.* 2014;(5):42.

25. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):6.

26. Haas R., Marsden D., Capistrano-Estrada S, Hamilton R, Grafe M., Wong W, et al. Acute Basal Ganglia Infarction in Propionic Acidemia. *J Child Neurol.* 1995;10(1):18–22.

27. Hamilton R., Haas R., Nyhan W, Powell H., Grafe M. Neuropathology of Propionic Acidemia: A Report of Two Patients with Basal Ganglia Lesions. *J Child Neurol.* 1995;10(1):25–30.

28. Happé F, Frith U. The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006 Jan;36(1):5–25.

29. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III - The Final Common Pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549–62.

30. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res*. 2010 Jan;49(1):61–75.

31. King BH, Lord C. Is schizophrenia on the autism spectrum? *Brain Res.* 2011 Mar;1380:34–41.

32. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9920):896–910.

33. Lelord G, Barthélémy C. ECA: Echelle d'évaluation des comportements autistiques. Paris : EAP. 1989.

34. Li B-M, Liu X-R, Yi Y-H, Deng Y-H, Su T, Zou X, et al. Autism in Dravet syndrome: Prevalence,

features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav*. 2011 Jul;21(3):291–5.

35. Lord C, Jones RM. Annual Research Review: Re-thinking the classification of autism spectrum disorders: Re-thinking autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012 May;53(5):490–509.

36. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord.* 1989 Jun;19(2):185–212.

37. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord. 1994 Oct;24(5):659–85.

39. MacFabe DF. Autism: Metabolism, Mitochondria, and the Microbiome. Glob Adv Health Med. 2013 Nov;2(6):52–66.

40. MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res.* 2007 Jan 10;176(1):149–69. 48.

41. MacFabe DF, Cain NE, Boon F, Ossenkopp K-P, Cain DP. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2011 Feb 2;217(1):47–54.

42. Markram K, Markram H. The Intense World Theory – A Unifying Theory of the Neurobiology of Autism. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 16];4. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2010.00224/abstract

43. McDougle CJ, Landino SM, Vahabzadeh A, O'Rourke J, Zurcher NR, Finger BC, et al. Toward an immune-mediated subtype of autism spectrum disorder. *Brain Res.* 2015 Aug;1617:72–92.

44. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol Lett.* 2015 Jan;163(1):49–55.10.

45. Meltzer D, Bremner J, Hoxter S, Weddell D, Wittenberg I. *Explorations in Autism*. Revised Edition. Karnac Books; 2008.

46. Mezzelani A, Landini M, Facchiano F, Raggi ME, Villa L, Molteni M, et al. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: A translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. Nutr Neurosci. 2015 May;18(4):145–61.

47. Misès R, Botbol M, Bursztejn C, Durand B, Coinçon Y, Garret-Gloanec N, et al. *Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent - R 2012*. 5ème ed. 2012.

48. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JPG, Yoshizawa A, Sakamoto S, et al. Living Donor Liver Transplantation for Pediatric Patients with Inheritable Metabolic Disorders. *Am J Transplant.* 2005 Nov;5(11):2754–63.

49. Mottron L, Dawson M, Soulières I, Hubert B, Burack J. Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *J Autism Dev Disord.* 2006 Jan;36(1):27–43.

50. Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, La Gamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic

neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders. *PloS One*. 2014;9(8):e103740.

51. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux J-B, Barbier V, Habarou F, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):148.

52. Noriega DB, Savelkoul HFJ. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur J Pediatr*. 2014 Jan;173(1):33–43.

53. Nuria Carrillo-Carrasco, Venditti C. Propionic Acidemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al, editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2015 May 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/

54. Nyhan W, Bay C, Beyer E, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol*. 1999;(56):1143–7.

55. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1):5–9.

56. Pettenuzzo LF, Ferreira G da C, Schmidt AL, Dutra-Filho CS, Wyse ATS, Wajner M. Differential inhibitory effects of methylmalonic acid on respiratory chain complex activities in rat tissues. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2006 Feb;24(1):45–52.

57. Rinaldi R, Jacquet E, Lefebvre L. Neurocognitive characteristics of psychotic symptoms in young adults with high functioning autism. *Res Autism Spectr Disord*. 2015;(17):135–41.

58. Robel L, Golse B. Pour une approche intégrative de l'autisme infantile. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2010;(58):366–70.

59. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais J-P, Rabier D, de Keyzer Y, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr*. 2010 Jan;156(1):128–34.

60. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980 Mar;10(1):91–103.

61. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1):10–5.

62. Schwab MA, Sauer SW, Okun JG, Nijtmans LGJ, Rodenburg RJT, van den Heuvel LP, et al. Secondary mitochondrial dysfunction in propionic aciduria: a pathogenic role for endogenous mitochondrial toxins. *Biochem J*. 2006 Aug 15;398(1):107–12.

63. Senez C. Hypernauséeux et troubles de l'oralité chez l'enfant. *Rééduc Orthophonique*. 2004;(220):93–106.

64. Sethi KD, Ray R, Roesel RA, Carter AL, Gallagher BB, Loring DW, et al. Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology*. 1989 Oct;39(10):1343–5.

65. Shuaib T, Al-Hashmi N, Ghaziuddin M, Megdad E, Abebe D, Al-Saif A, et al. Propionic Acidemia Associated With Visual Hallucinations. *J Child Neurol*. 2012 Jun 1;27(6):799–803.

66. Spilioti M, Evangeliou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, et al. Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 31];7. Available from: http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnhum.2013.00858/full

67. Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic Traits Below the Clinical Threshold: Re-examining the Broader Autism Phenotype in the 21st Century. *Neuropsychol Rev*. 2011 Dec;21(4):360–89. 25.

68. Tachimori H, Osada H, Kurita H. Childhood autism rating scale--Tokyo version for screening pervasive developmental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Feb;57(1):113–8.

69. Unenge Hallerbäck M, Lugnegård T, Gillberg C. Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2012 Jun;198(1):12–7.

70. Vaivre-Douret L. Developmental coordination disorders: State of art. *Clin Neurophysiol.* 2014;(44):13–23.

71. Ververi A, Vargiami E, Papadopoulou V, Tryfonas D, Zafeiriou DI. Clinical and Laboratory Data in a Sample of Greek Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul;42(7):1470–6.

72. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jul;36(4):687–702.

73. Weltgesundheitsorganisation, editor. *Classification internationale des maladies, dixième révision, chapitre V (F): Troubles mentaux et troubles du comportement: Critères diagnostiques pour la recherche.* Paris: Masson; 1994. 226 p.

74. Wheelwright S, Auyeung B, Allison C, Baron-Cohen S. Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient. *Mol Autism*. 2010;(1):10.

75. Xavier J, Bottineau AS. A visuospatial dyspraxia in children with pervasive developmental disorders not otherwise specified: A factor fostering empathy impairments. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2012 Jul;60(5):S202. 45.

76. Xavier J, Tilmont E, Bonnot O. Children's synchrony and rhythmicity in imitation of peers: Toward a developmental model of empathy. *J Physiol Paris.* 2013;107:291–7.

77. Zerbo O, Leong A, Barcellos L, Bernal P, Fireman B, Croen LA. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2015 May;46:232–6.

Sigles et acronymes

AP :	Acidémie Propionique
ADI-R :	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS :	Autism Diagnostic Observation Schedule
AVS :	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP:	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CARS-T :	Childhood Autism Rating Scale Traduite
CATTP :	Centre d'Activités Thérapeutiques à Temps Partiel
CBCL :	Child Behavior Checklist
CHARGE :	Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness
CLIS :	Classe pour l'Inclusion Scolaire
CIM :	Classification Internationale des Maladies
CFTMEA :	Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent
CMP :	Centre Médico-Psychologique
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECAR-T :	Echelle d'Evaluation des Comportements Autistiques
EEG :	Electroencéphalogramme
FLAIR :	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IME :	Institut Médico-Educatif
IMPRO :	Institut Médico-Professionnel
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
K-ABC:	Kaufman Assessment Battery for Children
MELAS :	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes
NEMI:	Nouvelle Echelle Métrique de l'Intelligence
OMIM :	Online Mendelian Inheritance in Man
SAMSAH :	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SEGPA :	Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD :	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
TAT :	Thematic Aperception Test
TED :	Trouble Envahissant du Développement
TDM :	Tomodensitométrie
TSA :	Trouble du Spectre Autistique
ULIS :	Unité Localisée d'Inclusion Scolaire
WAIS :	Wechsler Adult Intelligence Scale
WPPSI :	Wechsler Preschool and Primary Intelligence Scale
WISC :	Wechsler Intelligence Scale for Children

Journal of Child Neurology
2014, Vol. 29(2) 274-279
© The Author(s) 2013
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073813508812
jcn.sagepub.com
SAGE

Acute Psychosis in Propionic Acidemia: 2 Case Reports

C. Dejean de la Bâtie, MD[1], V. Barbier, MS[2], V. Valayannopoulos, MD, PhD[2], G. Touati, MD[2], A. Maltret, MD[3], A. Brassier, MD[2], J. B. Arnoux, MD[2], D. Grévent, MD[4], B. Chadefaux, MD, PhD[5,6], C. Ottolenghi, MD, PhD[5,6], P. Canouï, MD, PhD[1], and P. de Lonlay, MD, PhD[2]

Abstract

Propionic acidemia is an inborn deficiency of propionyl–coenzyme A (CoA) carboxylase activity, which leads to mitochondrial accumulation of propionyl-CoA and its by-products. Neurologic complications are frequent, but only a few cases presenting with psychiatric symptoms have been reported so far. We report 2 cases of children with chronic psychiatric symptoms who presented with an acute psychotic episode as teenagers. Both patients had hallucinations, panic and grossly disorganized behavior, for several weeks to several months. They had signs of moderate metabolic decompensation at the beginning of the episode, although the psychiatric symptoms lasted longer than the metabolic imbalance. We propose that these episodes were at least partially imputable to propionic acidemia. Such episodes require psychiatric examination and antipsychotic treatment, which may have to be adapted in case of cardiomyopathy or long QT syndrome.

Keywords

organic acidemia, organic psychotic episode, hallucinations, antipsychotics, long-QT syndrome

Received July 23, 2013. Received revised September 06, 2013. Accepted for publication September 17, 2013.

Propionic acidemia is an inborn error of the catabolism of branched-chain amino acids where the activity of propionyl–coenzyme A (CoA) carboxylase (EC 6.4.1.3) is deficient in the liver and other tissues.[1] Propionyl-CoA carboxylase is responsible for the conversion of propionyl-CoA into D-methylmalonyl-CoA, which is then transformed into succinyl-CoA and enters the tricarboxylic acid cycle and fuels the synthesis of reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH), a major substrate of the mitochondrial respiratory chain.

Propionyl-CoA carboxylase deficiency leads to the accumulation in the mitochondria of propionyl-CoA and of its metabolic by-products, including methylcitrate, 3-hydroxypropionate, tiglylglycine, and propionyl glycine.[2] The treatment is based on a strict low-protein diet associated with sufficient caloric intake, L-carnitine, and antibiotics.

Despite remarkable improvement in the therapeutic management of patients with propionic acidemia,[3-5] which aims to limit the accumulation of toxic compounds, the overall outcome remains unsatisfying with numerous long-term complications. These include chronic neurologic disease,[6,7] acute neurologic symptoms,[8-10] cardiomyopathy and prolonged QT syndrome,[11-14] myopathy,[15] chronic digestive symptoms such as chronic vomiting and anorexia, and pancreatitis.[16]

Dementia has been described in a young adult,[17] as well as psychiatric symptoms in children: recurrent visual hallucinations in 2 children[18] and autism spectrum disorder in a young girl.[19] In a retrospective study of 55 cases, Grünert et al[20] found that the parents of half the children report that the latter have psychological problems or anomalies, notably difficulty in the interaction with their peers (4 times more than their healthy relatives). Psychiatric symptoms are also well known in other inherited metabolic diseases such as ornithine transcarbamylase deficiency.[21,22]

[1] Service de Pédopsychiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Université Paris Descartes, Paris, France
[2] Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Université Paris Descartes, Institut Imagine, Paris, France
[3] Service de Cardiologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Université Paris Descartes, Paris, France
[4] Service de Radiologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Université Paris Descartes, Paris, France
[5] Service de Biochimie spécialisée, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, INSERM U781, Université Paris Descartes, Paris, France
[6] INSERM U747, Université Paris Descartes, Paris, France

Corresponding Author:
C. Dejean de la Bâtie, MD, 46A rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France.
Email: alcinore@hotmail.com

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

Table 1. Main Patient Characteristics.

	Child A	Child B
Age at diagnosis of PA	Neonate (first month of life)	Neonate (3 days old)
Symptoms at diagnosis	Dehydration, hypotonia, coma	Coma with ketoacidosis and hyperammonemia
Mutated gene	*PCCB*	*PCCB*
Mutation	Homozygous c.990dupT (p.E331X)	Homozygous c.990dupT (p.E331X)
Propionyl-CoA carboxylase activity	0.001 nmol/min/mg (controls 0.1-0.9)	0.02 nmol/min/mg (controls 0.1-0.9)
Number of metabolic decompensations before psychotic episode	21	14, as briefly summarized in the paper of Romano et al (patient 14)[14]
Intellectual disability	Severe	Moderate
Other long-term complications of PA	Dilated cardiomyopathy	Left eye amblyopia and strabismus
Age at onset of psychotic episode	16	16

Abbreviation: PA, propionic acidemia.

Here we describe 2 patients with neonatal onset propionic acidemia and chronic psychiatric symptoms, presenting with an acute psychotic episode as teenagers.

Patients and Methods

Setting

The Metabolic Unit of the pediatric department in the university hospital Necker-Enfants Malades (Paris, France) diagnosed and ensures the follow-up of currently 24 patients with propionic acidemia. The liaison team of the pediatric psychiatry department of the hospital was consulted for the patients we describe below. Pediatric cardiology's advice was taken before treating one of the patients with antipsychotics.

Biochemical Investigations

Standard biochemical analysis included ammonemia, plasma lactate, glycine, alanine, glutamine, and propionyl carnitine during basal state and acute decompensation, as well as pH and bicarbonatemia during acute decompensation. The accumulation of specific propionate metabolites in urine (3-hydroxypropionate, propionyl glycine, tiglylglycine, and methylcitrate) was measured by gas chromatography–mass spectrometry.

Enzyme Activities

Propionyl-CoA carboxylase activity was assayed in skin fibroblasts.

Molecular Analysis

Sequencing of *PCCB* gene (Propionyl CoA Carboxylase, beta subunit, GenBank: NG_008939) established the diagnosis for both patients described hereafter.

Therapeutic Management

Patients were treated according to a standardized protocol associating a strict low-protein diet with a sufficient caloric intake, L-carnitine and antibiotics to limit propionate production by gut flora.

Case Summaries and Results

These two patients developed a transient psychotic episode at age 16, which we describe below. Main patient characteristics are summed up in Table 1. These children are not related and have no known family history of mental illness.

Child A

Development and medical history. Child is severely intellectually disabled as a chronic complication of her disease. She can eat without help, is toilet trained, and goes to a special school for handicapped children. As a child, she was fidgety, unable to focus.

At age 8, she developed dilated cardiomyopathy, which led to an episode of acute heart failure that we previously reported in Romano et al (patient 1).[14] This engendered great anxiety for both the patient and her mother. A medical treatment associating angiotensin-converting enzyme inhibitor, diuretics, digitalis, and a β-blocker improved and stabilized the ventricular function, but she subsequently remained an anxious child with separation anxiety and sleep problems, requiring an anxiolytic treatment for several months. At age 13, she had a depressive episode.

Metabolic decompensation and psychotic episode. At age 16, as she had been left under the care of a medical center while her family was traveling (their first separation), she was hospitalized in a state of panic and agitation. She cried and shouted in an incoherent way, and was terrorized by hallucinations, both visual (reporting spiders in particular) and auditive (which she seemed to answer). Her behavior was disorganized and odd, she was very withdrawn, laughed inappropriately, could not eat by herself, and lost sphincter control; sleep was deeply disturbed. There was no real clouding of consciousness, though, and she could sometimes respond to simple orders.

Apart from hand and feet edema, her physical examination was normal, as was her gynecologic examination. Metabolic workup showed signs of acute metabolic decompensation without ketoacidosis (pH 7.42, alkaline reserve 20 mmol/L) but with hyperammonemia (125 μmol/L, N < 50), increased lactate

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

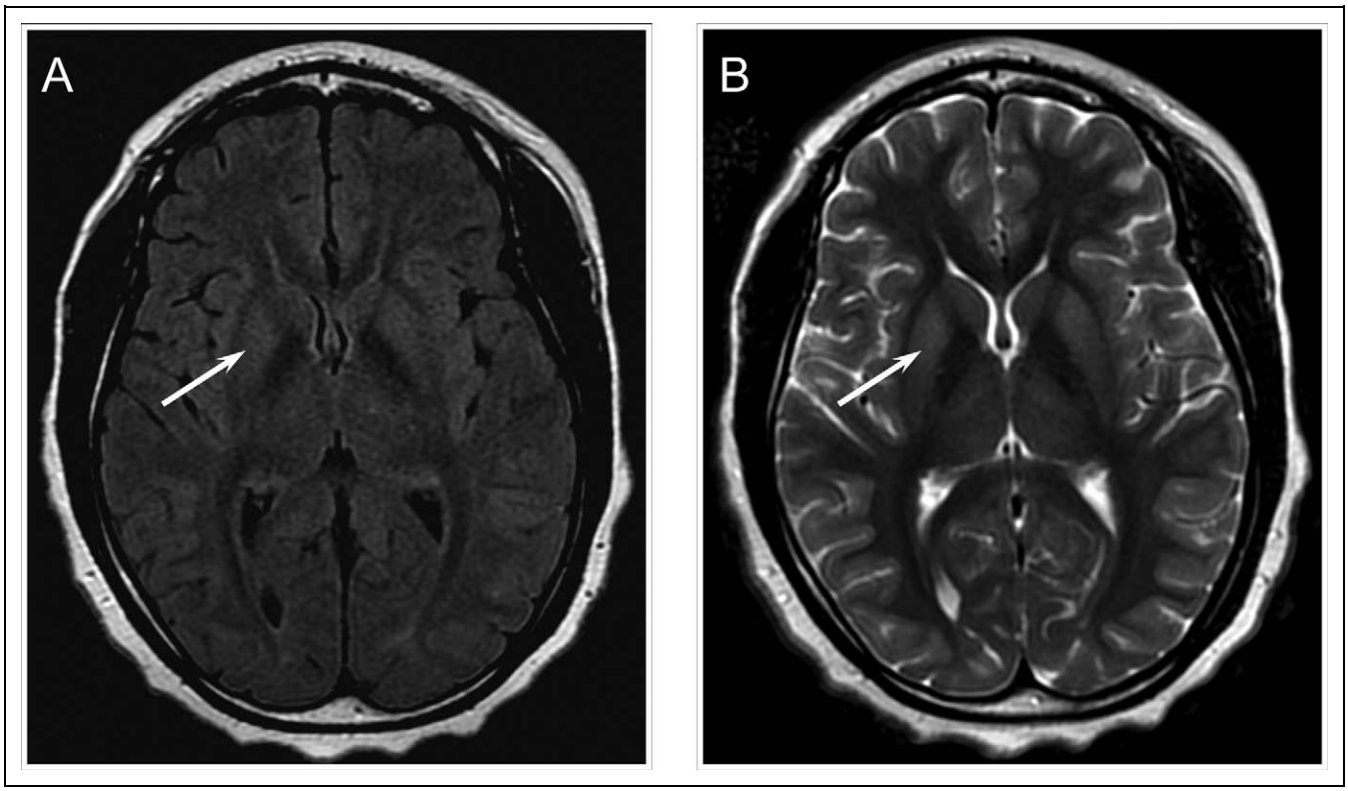


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI) of child A shows hypersignal on fluid-attenuated inversion recovery (A) and T2 weighted imaging (B) the globus pallidus bilaterally (arrows).

in plasma (3.3 mmol/L, N < 2 mmol/L) and in cerebrospinal fluid (4.3 mmol/L), and increased excretion of 3-hydroxypropionate in urine (205 µmol/mmol creatinine, vs a mean former result of 35 ± 19 µmol/mmol creatinine). The cerebrospinal fluid did not show any sign of inflammation or infection. The brain magnetic resonance imaging (MRI) showed signs of cortical edema and hypersignal on fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted imaging of both globi pallidi (Figure 1), which is in favor of a metabolic disease. The electroencephalography (EEG) did not show major anomalies. Heart function was stable with no cardiac failure.

An emergency diet with continuous enteral nutrition was started (high calories with glucose and lipids, no protein), and a few days later, as symptoms persisted, an antipsychotic treatment was started. Haloperidol turned out to be poorly tolerated and was switched to olanzapine (15 mg/d). Three weeks after the beginning of this episode, and as the metabolic decompensation was resolved, symptoms began to disappear very slowly. Some strange behaviors and delusions persisted during a few months, though, before the patient returned to her prior level of functioning. Olanzapine was then progressively discontinued, and these symptoms have not recurred in 4 years.

Child B

Development and medical history. Child B suffers from moderate intellectual disability and executive disorders (coordination problems and global slowness), as well as left eye strabismus and amblyopia. As an infant, he suffered from anorexia, which required enteral feeding until the age of 8.

From his early childhood on, communication and social interaction were impaired and he required regular psychiatric care and speech reeducation (retrospectively, one can suspect an autism spectrum disorder). He eventually learned to speak but his social abilities remained limited, and learning disorders required specialized schooling after primary school.

At age 13, he had to be fed with a tube during a metabolic decompensation, after which he suffered a severe panic attack. He described the introduction of the tube as an intolerable intrusion of his body.

Metabolic decompensation. When he was 16, his father died, causing him to travel to Africa for the first time in his life for a couple of weeks, in order to attend the funeral. Shortly after his return to France, he started having dysgeusia and growing epigastric pain. After 2 weeks, he had to be hospitalized for a mild metabolic decompensation with presence of ketone bodies in urines, low plasma bicarbonates (15 mmol/L, N > 20 mmol/L), moderately elevated ammonia 60 µmol/L (N < 50), normal lactate (2 mmol/L, N ≤ 2 mmol/L), and moderate excretion of propionate metabolites in urine (3-hydroxypropionate 95 µmol/mmol creatinine, vs mean former result 49 ± 22). Endoscopy showed a gastritis that was treated with antibiotics and omeprazole. A month later, he was hospitalized a few days again for vomiting,

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

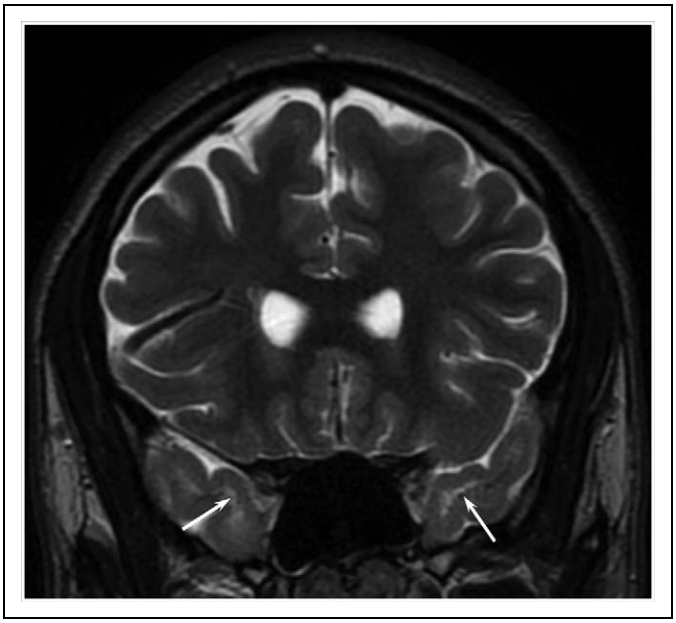


Figure 2. Brain magnetic resonance imaging (MRI) of child B demonstrating a bilateral subcortical hypersignal of the anterior part of the temporal lobe on coronal T2-weighted imaging.

abdominal pain, weight loss, and asthenia. No signs of metabolic decompensation were found. He was slower than usual and tended to forget things but did not express grief, nor anxiety.

Three months after that, he was hospitalized again for fatigability, shortness of breath and retrosternal pain, without signs of metabolic decompensation except a mild hyperammonemia (40-80 μmol/L, N < 50). Excretion of propionate metabolites in urine was moderate and not significantly different from mean former results. Gastric acid reflux was found, which led to increasing the posology of the proton pump inhibitor. An electrocardiogram showed a prolonged QT interval (over 500 ms after correction with Bazett formula). Exercise electrocardiogram was thus not recorded. Twenty-four-hour electrocardiography showed a variable QT interval, which was intermittently prolonged. The cardiac echography was normal.

Psychotic episode. Child B, who was about to turn 17, started to complain of fatigue and depersonalization, having an incoherent speech and perceptual disturbances such as visual and cenesthetic illusions and hallucinations: he saw and felt objects and substances abnormally getting in or out of his body (food, feces, his glasses, etc.). He also complained of déjà vu. He was very anxious with frequent panic attacks, which interfered with his sleep, eating, and playing.

The brain MRI showed hyperintensities of the white matter in both centrum semiovale (T2, fluid-attenuated inversion recovery) and diffuse subcortical temporal and insular hyperintensities, including a bilateral subcortical hyperintensity of the anterior part of the temporal lobe on coronal T2-weighted imaging (Figure 2). This last sign has been described in autistic children.[23] The electroencephalogram was normal.

As his QT interval was intermittently prolonged, he was not treated with antipsychotics at first. He received benzodiazepines (bromazepam, then alprazolam), which reduced his anxiety after several days of treatment. He was discharged but proved unable to resume his prior activities and remained very tired.

His condition worsened the next month, as the hallucinations increased and panic attacks became frequent; his behavior was very disorganized, almost catatonic. His distress was very intense and he started expressing suicidal ideas. As antipsychotic treatment was necessary, cardiologic advice was taken and it was decided to start loxapine a few days after implementing a β-blocker treatment (nadolol), and under ECG and potassium monitoring (including a 24-hour ECG recording), to ensure control of QT-interval variations.

Loxapine was thus introduced at an anxiolytic dose (12.5 mg twice a day); it rapidly diminished his anxiety, as well as the hallucinations and other perceptual disturbances, which disappeared in less than a week. He was transferred to a pediatric psychiatric ward, where a couple of panic attacks occurred the first week, after which he was free of symptoms; he was discharged 3 weeks after his admission. Loxapine was replaced by cyamemazine (25 mg per day) on behalf of poor tolerance. This treatment was maintained for 2 months then slowly discontinued. More than a year has now gone by without a recurrence, and child B has resumed his schooling, with his premorbid level of functioning.

Discussion

Clinical Discussion

We describe 2 cases of acute psychotic episodes in young patients with propionic acidemia: both patients had hallucinations, prominently visual ones, massive anxiety and disorganization of behavior. Both patients had previous psychiatric history and experienced the episode after significant and possibly traumatic experiences (eg, being separated from her family for child A and the death of his father and a first trip to his native country for child B). They both responded to antipsychotics, very rapidly in child B's case, and did not seem to have particular sequelae in the aftermath.

Visual hallucinations have already been described in 2 children with propionic acidemia, in a different clinical context, by Shuaib et al.[18] Contrary to our case reports, their patients had isolated and recurrent visual hallucinations, which can occur in various medical conditions: both of their patients experienced 2 episodes of frightening visual hallucinations (threatening people or animals), but they did not have delusional ideas or massive behavioral disturbances. Therefore, these episodes may fit the International Classification of Diseases–10 diagnosis of organic hallucinosis, but not of psychosis.[24] In addition, they did not require antipsychotic medication. For both these patients, only 1 of 2 episodes was associated with mild metabolic decompensation. These patients had mild cognitive disorders but no particular

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

psychological fragility, contrary to our patients. One of these patients had no other neurologic or psychiatric symptom, whereas the other had generalized seizures just before his or her second episode.

Our 2 patients had more severe intellectual disability and psychological fragilities, which may account for the intensity and length of their symptoms, as compared to the patients described in Shuaib et al,[18] whose hallucinations lasted at most 2 weeks, were not associated with massive behavioral disturbances, and did not require antipsychotic treatment. They were also somewhat older (16 and 17 years old), which is a common age for a first psychotic episode in the general population.

Pathophysiological Hypotheses

The metabolic decompensation (abnormal metabolic parameters such as ketoacidosis, hyperammonemia, increase of 3-hydroxypropionate in urine) seemed to be partly synchronic with the psychiatric symptoms: child A's psychotic episode started as she displayed metabolic decompensation and started improving when the latter improved, whereas mild metabolic decompensation occurred shortly before the psychotic symptoms in the case of child B, and may have triggered the beginning of the episode. We therefore propose that these episodes were at least partly imputable to propionic acidemia: they fit the International Classification of Diseases–10 criteria for an organic psychotic episode.[24]

Both toxic and depleted metabolites are probably responsible for neurologic and psychiatric symptoms in propionic acidemia. Propionate metabolite accumulation leads to cerebral complications such as a coma at birth, and possibly participates in psychiatric symptoms. A secondary respiratory chain deficiency was also suggested to be the cause of late complications observed in the follow-up of propionic acidemia, because of accumulation of toxic metabolites. Indeed, several metabolites deriving from propionyl-CoA are known to inhibit the energy metabolic pathways in vitro, including methylcitrate, a potent inhibitor of several Krebs cycle enzymes; propionyl-CoA, which inhibits pyruvate dehydrogenase, respiratory chain activity, and succinyl-CoA synthetase; and methylmalonyl-CoA, which impairs succinate-supported respiration.[15,25-27]

However, it is noteworthy that in our series, the metabolic decompensations were not very severe: there were no coma nor neurologic signs in either child, hyperammonemia was moderate, and there was no ketoacidosis for child A. Furthermore, urinary propionate metabolites were not elevated during the acute psychiatric symptoms in child B. This was also the case for 2 of the hallucinatory episodes described by Shuaib et al.[18] It is possible that the levels of toxic metabolites excreted in the urine do not reflect accurately the cerebral intra-tissular levels, as demonstrated for cardiomyopathies in propionic acidemia,[14] although they are usually considered as a good indicator of the levels to which cells and tissues are exposed.

Chronic metabolic and toxic insult in propionic acidemia can lead to mental retardation and might contribute to developmental and psychiatric disorders, as suggested by our patients' early development and other reports.[19,20] These may render patients more vulnerable to the consequences of mild metabolic decompensation, which could then trigger the onset of acute psychotic symptoms. In addition, our patients experienced negative life events, which might also have been precipitating psychological factors for the transient psychotic episode. These stresses might also have led to a decreased food intake and might thus have contributed to the onset of a moderate metabolic decompensation. Because of the possible interaction of these factors, the mechanism of such episodes seems complex.

Conclusion and Therapeutic Suggestions

In conclusion, this is the first report of cases warranting a diagnosis of acute psychotic episodes and requiring antipsychotic treatment in patients with propionic acidemia. In our experience, diagnosing acute psychotic disorders in such a context is complex because they can be associated with delirium. In addition, these young patients often have neuropsychological disorders and mental retardation.

Once diagnosis is made, antipsychotic treatment is required. There is a psychiatric and ethic necessity to treat these young people as quickly as possible, in order to shorten these acute psychotic experiences, which are highly disruptive for their life organization and perception and may be terrorizing, even if the intellectual disability is severe.

Last-generation antipsychotics have demonstrated rapid efficiency and acceptable tolerance. In case of associated cardiomyopathy or prolonged QT interval, both being common complications in propionic acidemia patients, it is necessary to closely monitor ECG and potassium when prescribing these molecules, and a β-blocker treatment may be necessary. The treatment must be sufficiently long (3 to 6 months in our experience), a monotherapy when possible, and at the smallest efficient posology.

Additional observations will be necessary to better understand the pathophysiology of such phenomena.

Acknowledgments

This work was done at Necker-Enfants Malades university hospital in Paris. We thank the Pediatric Cardiology and Pediatric Radiology departments for their help in managing these 2 patients. Marie-Thérèse Abi Warde contributed to the clinical management of child B.

Author Contributions

VV, GT, AB, JBA, and PdL managed the patients in the department of metabolism PdL supervised the work. AM gave cardiologic advice on child B. VB performed the psychological examination and provided support in the department of metabolism. The psychiatric care was provided by PC and CDdlB. DG analyzed brain MRIs and provided the enclosed illustration. Metabolic analyses were performed by CO and BC.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Approval

As the patients described in this work cannot be identified, specific ethical approval was not necessary.

References

1. Hsia YE, Scully KJ, Rosenberg LE. Human propionyl CoA carboxylase: some properties of the partially purified enzyme in fibroblasts from controls and patients with propionic acidemia. *Pediatr Res*. 1979;13:746-751.
2. Duran M, Gompertz D, Bruivins L, et al. The variability of metabolite excretion in propionic acidaemia. *Clin Chim Acta*. 1978;82:93-99.
3. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:415-423.
4. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, et al. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:383-389.
5. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:288-298.
6. Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, et al. Acute basal ganglia infarction in PA. *J Child Neurol*. 1995;10:18-22.
7. Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of PA. *Arch Neurol*. 1999;56:1143-1147.
8. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105:10-15.
9. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A:1641-1646.
10. Pena L, Franks J, Chapman KA, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105:5-9.
11. Massoud AF, Leonard JV. Cardiomyopathy in propionic acidaemia. *Eur J Pediatr*. 1993;152:441-445.
12. Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with PA and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab*. 2005;85:286-290.
13. Baumgartner D, Scholl-Burgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with PA. *J Pediatr*. 2007;150:192-197.
14. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr*. 2010;156:128-134.
15. Schwab MA, Sauer SW, Okun JG, et al. Secondary mitochondrial dysfunction in propionic aciduria: a pathogenic role for endogenous mitochondrial toxins. *Biochem J*. 2006;398: 107-112.
16. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr*. 1994;124:239-243.
17. Sethi KD, Ray R, Roesel RA, et al. Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology*. 1989;39:1343-1345.
18. Shuaib T, Al-Hashmi N, Ghaziuddin M, et al. Propionic acidemia associated with visual hallucinations. *J Child Neurol*. 2012;27: 799-803.
19. Al-Owain M, Kaya N, Al-Shachildani H, et al. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD Rep*. 2013;7: 63-66.
20. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:6.
21. Largillière C. Psychiatric manifestations in girl with ornithine transcarbamylase deficiency. *Lancet*. 1995;345:1113.
22. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:631-641.
23. Boddaert N, Zilbovicius M, Philipe A, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One*. 2009; 4:e4415.
24. World Health Organization. *The ICD-10, Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: Diagnostic Criteria for Research; 1993.
25. McLaughlin BA, Nelson D, Silver IA, et al. Methylmalonate toxicity in primary neuronal cultures. *Neuroscience*. 1998;86: 279-290.
26. Cheema-Dhadli S, Leznoff CC, Halperin ML. Effect of 2-methylcitrate on citrate metabolism: implications for the management of patients with propionic acidemia and methylmalonic aciduria. *Pediatr Res*. 1975;9:905-908.
27. Brusque AM, Borba Rosa R, Schuck PF, et al. Inhibition of the mitochondrial respiratory chain complex activities in rat cerebral cortex by methylmalonic acid. *Neurochem Int*. 2002; 40:593-601.

Downloaded from jcn.sagepub.com by guest on March 28, 2015

Luc

Luc est âgé de 2 ans. L'acidémie propionique a été diagnosiquée au cours du deuxième mois de vie, sans coma ni prise en charge en réanimation ; l'EEG et l'IRM cérébrale étaient normaux. Il n'y a pas eu de décompensation métabolique ultérieure.

La première année de vie, Luc est décrit comme un bébé calme, souriant et de bon contact, avec toutefois un regard qui pouvait être difficile à capter les premiers mois. Il dormait bien, mais était très sensible au bruit. Devant une anorexie majeure et des vomissements fréquents une alimentation entérale par sonde naso-gastrique a été débutée quand Luc avait 9 mois. A ce moment-là, il a semblé plus triste et arrachait sa sonde, parfois plusieurs fois par jour. Depuis la pose de gastrostomie à 11 mois il est plus gai, et dort bien. Le développement psychomoteur précoce est rassurant. La marche autonome a été acquise à 14 mois. Les premiers mots ont été prononcés avant 1 an et les premières phrases avant 2 ans. Luc est suivi en psychomotricité et en orthophonie, avec un travail sur l'oralité.

Sur le plan de la communication, Luc s'exprime par de petites phrases bien construites, utilise le " non ", le " je " et les formules de politesse, adresse des demandes, compte jusqu'à 10. Il est globalement intelligible malgré la persistance de déformations phonologiques. Il présente une écholalie qui est probablement une écholalie d'apprentissage. Ses parents trouvent sa compréhension bonne, Luc obéit à des consignes simples. Le pointage proto-déclaratif et certains gestes conventionnels sont acquis (bravo, coucou), ainsi que le jeu symbolique.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Luc recherche activement le contact visuel, verbal et tactile, et répond aux sollicitations. Le sourire social et l'attention conjointe sont présents. Luc est plutôt familier avec les adultes qu'il ne connaît pas, mais se montre capable de relations sociales différenciées. Il peut être coquin, provoquant voire désobéissant, et ne tient pas toujours compte des punitions. Il tolère difficilement l'attente et la frustration mais ne présente pas de comportements agressifs. Il fait partager son intérêt et son plaisir, se montre sensible aux émotions d'autrui, caresse ses parents lorsqu'ils souffrent. Il essaie de voir si les autres ont une gastrostomie. Il a hâte d'aller chez son assistante maternelle et d'y retrouver les autres enfants, notamment une petite fille avec qui il s'entend bien et à qui il fait des câlins. Il s'intéresse aussi aux enfants plus jeunes et plus âgés que lui. Il imite spontanément les gestes de la vie quotidienne et des comptines, fait semblant avec des peluches et de la dînette.

Sur le plan des intérêts et du comportement, il est curieux et excitable, volontiers agité, passe rapidement d'une activité à l'autre. Il peut toutefois montrer persévérant quand il veut réussir quelque chose, et même résistant au changement d'activité. Il présente un jeu imaginatif simple, mais ne se pose pas pour écouter une histoire. Ses manipulations sont adaptées, il gribouille, copie un rond, colle des gommettes, réalise de petits encastrements, lance un ballon et shoote dedans mais ne le rattrape pas encore. Il aime chanter et danser. Il monte et descend seul les escaliers, sans alterner les pieds. Il commence à aller sur le pot, participe activement à l'habillage et au déshabillage, demande à aller au bain, essaie de connecter lui-même la sonde à son bouton de gastrostomie.

Sur le plan sensoriel, il est très sensible aux textures, n'aime pas le contact avec les matières gluantes et humides, mais apprécie le contact de l'eau et de la terre.

Sur le plan de l'oralité, Luc utilise la cuillère, explore les aliments, les mâche et les recrache, ne mange pas encore ; il ne supporte pas qu'on le nourrisse. Il se montre attiré par ce que mangent les autres, peut demander à goûter des aliments qui lui sont interdits. Il porte encore beaucoup d'objets à sa bouche.

Bilans déjà réalisés :

- Brunet-Lézine Révisé à 2 ans: agitation et difficultés de concentration, avec des répercussions (pour l'instant faibles) sur les performances psychomotrices. Scores posturo-locomoteur et de coordination oculo-manuelle légèrement inférieurs à l'âge chronologique, scores de langage et de socialisation congruents avec l'âge chronologique.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 19, ce qui le situe dans la zone " non autistique »
- **ECAR-T :** score global de 13, score " déficience relationnelle " de 2, score " insuffisance modulatrice " de 2
- **Echelle de problèmes de la CBCL :** scores limites pour les échelles " problèmes attentionnels " et " plaintes somatiques ", scores normaux pour les autres dimensions

Conclusion :

Luc est un enfant gai et dynamique, qui présente une certaine agitation et un trouble majeur de l'oralité alimentaire. Son développement psychomoteur est assez harmonieux et il ne présente pas de trouble envahissant du développement.

Claire

Claire est âgée de 4 ans. L'acidémie propionique a été découverte à l'âge d'un an devant une décompensation liée à une infection virale qui a nécessité des soins en réanimation. Il n'y a pas eu de décompensation métabolique ultérieure, mais des fluctuations pondérales inexpliquées. La famille bénéficie d'un suivi éducatif.

Durant sa première année de vie, elle est décrite comme un bébé souriant et éveillé, qui s'intéressait aux personnes et aux jouets, babillait et tendait les bras pour être portée. Elle a fait ses nuits assez rapidement, l'allaitement au biberon et la diversification se sont bien déroulés. Une fatigue et une anorexie se sont installées progressivement jusqu'à l'établissement du diagnostic et la mise en place du traitement.

La tenue assise était acquise à 7 mois, le quatre-pattes à 8 mois, la station debout à 12 mois, la marche autonome à 13 mois. Le développement de la motricité fine était également harmonieux, à 13 mois Claire aidait à l'habillage, et prenait la cuillère. A 12 mois un premier geste symbolique était acquis (coucou), la mère pense que les autres gestes et le pointage sont apparus aux alentours de 2 ans. A 13 mois il est noté qu'elle avait un très bon contact social, imitait bien et que son langage s'enrichissait. Elle est entrée en maternelle à 2 ans ½, la propreté sphinctérienne diurne étant acquise. Elle s'y est très bien intégrée, avait déjà un " langage bien structuré et compréhensible ", commençait à distinguer les aliments interdits, à s'habiller et se déshabiller.

Sur le plan de la communication, Claire s'exprime spontanément par de petites phrases bien construites et informatives, intelligibles malgré un léger trouble de l'articulation. Elle peut formuler des demandes, poser des questions et parler d'elle. Elle accompagne son jeu symbolique varié de paroles. Elle adapte le volume de sa voix au contexte social, utilise les formules de politesse. Elle pose des questions sur les normes sociales et ne fait que rarement des commentaires déplacés. La communication non-verbale est également de bonne qualité, le regard direct, l'attention conjointe et le sourire social sont présents et réguliers, les mimiques expressives et adaptées, le pointage et les gestes symboliques utilisés spontanément.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, elle initie l'interaction de manière adaptée quand elle est en confiance, ses réponses sociales sont également appropriées et différenciées en fonction de l'interlocuteur. Elle fait volontiers partager son intérêt et son plaisir, est attentive aux émotions d'autrui. Elle tolère assez bien la frustration, boude quand elle est contrariée mais ne fait pas de colères. Elle joue avec sa grande sœur et l'imite volontiers, sait se défendre quand celle-ci se montre agressive envers elle. Ses relations avec les autres enfants sont harmonieuses. Elle joue de manière coopérative et peut partager un jeu imaginatif de manière souple et réciproque, propose d'aider ses camarades pour le travail scolaire.

Sur le plan des intérêts et du comportement, c'est une enfant curieuse et adaptable, aux intérêts variés : livres, dessins animés, poupées, dînette, Playmobils, jeux de société, confection de bijoux, yoyo… Elle apprécie également les activités d'extérieur : promenades, vélo avec stabilisateur, trottinette, jeux de ballon … Elle reste néanmoins fatigable lors des trajets longs, pour lesquels elle va encore un peu dans sa poussette. Elle investit les apprentissages scolaires, copie des lettres et compte jusqu'à 27. Son dessin de bonhomme est de bonne qualité pour son âge. Elle manifeste l'envie de travailler avec sa grande sœur lorsque celle-ci fait ses devoirs. Elle refait une Petite Section en raison de son âge et dit s'ennuyer parfois en classe. Sa mère la décrit comme une enfant ordonnée, active et tonique ; elle peut rester concentrée longuement sur une activité qui lui plaît quand elle est seule, mais se disperse plus rapidement lorsqu'elle est avec sa sœur. Elle présente deux rituels au coucher, qui ne sont pas envahissant.

Sur le plan sensoriel, elle ne présente pas de gêne, mais n'aime pas le contact des substances collantes.

Sur le plan de l'autonomie, elle mange seule avec des couverts, sans sélectivité, en respectant son régime. Il arrive qu'elle ne veuille pas manger mais elle obtempère si l'on insiste. En famille, elle mange des morceaux sans problème, à la cantine elle a tendance à les éviter. Elle dort bien la nuit, présente une somniloquie. Depuis l'arrêt de la nutrition entérale nocturne il y a quelques mois, la propreté sphinctérienne nocturne est acquise.

Echelles proposées:

- **CARS-T :** score de 15,5 (zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 0, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 1, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 0, pour un seuil à 3

- **ECAR-T :** score global de 7, score " déficience relationnelle " de 2, score " insuffisance modulatrice " de 1
- **CBCL :** toutes les échelles et les scores sont dans la zone " normale "

Conclusion :

Claire manifeste un développement harmonieux, une vive appétence relationnelle et une anxiété de séparation.

Manon

Manon est âgée de 6 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à l'âge de 6 semaines devant des vomissements, une somnolence et une hyperammoniémie. La première année de vie, Manon est décrite comme un bébé souriant qui regardait bien, souriait, demandait à être prise dans les bras. Le sommeil était de bonne qualité, l'alimentation a toujours été marquée par l'anorexie et le refus alimentaire.

Les acquisitions psychomotrices ont été retardées, en lien avec une hypotonie globale et des troubles de l'équilibre statique et dynamique : tenue de tête acquise à 3 mois, position assise vers 12 mois, 4 pattes à 18 mois, marche autonome après 24 mois. La propreté sphinctérienne diurne a été acquise à 5 ans. Sur le plan de la motricité fine, à 15 mois Manon s'intéressait aux objets, pouvait transvaser mais n'encastrait pas et n'empilait pas. La pince pouce-index fine a été acquise entre 18 et 21 mois.

Les premiers mots sont apparus vers 15 mois, avec une progression ultérieure très lente puisqu'à 31 mois Manon ne disait qu'une dizaine de mots isolés. Le " non " est apparu vers l'âge de 3 ans, et les premières phrases vers 5 ans. A 15 mois, l'examen neuropédiatrique rapportait un contact social médiocre, à 18 mois, Manon imitait des gestes. A 24 et 31 mois, l'examen rapporte un contact social de bonne qualité. Les gestes conventionnels ont été acquis vers l'âge de 3 ans, le pointage a été acquis tôt selon la maman. Le jeu social imitatif était présent et réciproque.

L'IRM cérébrale réalisée à 2 ans était normale. Des soins ont été mis en place en CAMSP dès la deuxième année de vie : kinésithérapie motrice et psychomotricité, puis orthophonie et groupe. Manon a beaucoup progressé ces deux dernières années, mais présente un décalage développemental persistant. Elle est maintenue en maternelle avec AVS en attendant d'intégrer un IME. L'orthophonie axée sur le langage et l'oralité se poursuit, un SESSAD propose des interventions psychomotrices et éducatives.

Sur le plan de la communication, Manon présente une bonne compréhension du langage et s'exprime depuis un an par de brèves phrases (3 mots) dont l'intelligibilité augmente petit à petit. Elle peut formuler des demandes, ne connait pas encore bien les couleurs. Elle commence à dire " je ", alors qu'elle n'utilisait que les pronoms " tu " et " il ". La fonction sociale du langage est clairement présente, ce qui n'était pas le cas il y a deux ans, et les échanges verbaux présentent une réciprocité adaptée au niveau de langage de Manon. Elle dit spontanément bonjour et merci, à bon escient. La communication non-verbale a toujours été efficiente, du moins en famille : Manon se faisait comprendre par le regard, la mimique et le pointage. Elle n'a jamais utilisé le corps de l'autre pour communiquer. Elle présente un jeu imaginatif de plus en plus varié avec ses jouets, et une émergence du jeu symbolique.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, c'est une enfant souriante, avec un contact visuel qui est maintenant de très bonne qualité. Il y a quelques années il était parfois difficile de

capter son attention et son regard. Elle se montre timide quand elle rencontre un adulte qu'elle ne connait pas, mais répond de manière adaptée aux avances sociales. Les initiatives sociales et l'attention conjointe sont également de bonne qualité, Manon fait partager son intérêt et son plaisir avec enthousiasme, ce qui était moins fréquent il y a deux ans. Elle se montre serviable et polie, sensible aux émotions des autres, console maintenant ses parents de manière adaptée, coopère pendant les soins.

Avec ses pairs, Manon restait en retrait il y a quelques années, ce que Madame attribue à l'impossibilité qu'avait sa fille de communiquer verbalement ; elle s'intéressait surtout à des jeux sensori-moteurs destinés à des enfants plus jeunes. Actuellement, elle recherche la relation avec les enfants de sa classe ; elle joue de manière coopérative, en respectant les tours de jeu, bien qu'elle ait encore du mal à partager. Le jeu imaginatif avec son frère de 8 ans et ses camarades de classe, plus jeunes qu'elle, est maintenant réciproque et varié. Elle est contente d'aller à l'école et ne manifeste pas de difficulté de séparation.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Manon regarde très volontiers des dessins animés et peut se mettre en colère quand on éteint la télévision. C'est une enfant gaie, excitable et impulsive, qui supporte mal l'attente et la frustration. Elle est fatigable et distractible, ne se concentre pas très longtemps, mais peut toutefois se focaliser sur les activités qui l'intéressent en classe. Elle connaît le début de la comptine numérique, reconnaît les lettres de son prénom mais ne les recopie pas encore. Elle utilise les objets de manière adaptée, mais présente un décalage dans ses acquisitions motrices globales et fines et des difficultés de coordination. Elle gribouille, colorie, copie un rond, réalise des encastrements simples. Elle commence à s'habiller, se brosse les dents seule. Elle aime jouer dehors : elle court, saute, commence à pédaler sur un tricycle. Quoique très active sur le plan moteur, elle est prudente et ne se met pas en danger. Manon présentait une activité un peu répétitive de pliage de papiers, elle appelait cela " faire un modèle " ; elle le fait de moins en moins. Elle n'a jamais présenté de stéréotypie. Elle a un unique rituel : pour se coucher il faut qu'elle retire d'abord ses chaussons et ensuite ses lunettes.

Sur le plan de l'oralité, elle met encore beaucoup les jouets à la bouche. Elle est sensible aux textures alimentaires. Manon ne mange qu'avec sa mère ; depuis l'an dernier, son appétit s'est amélioré, mais elle a une alimentation restreinte et manifeste une lassitude vis-à-vis des aliments autorisés pour le régime. Elle bénéficie d'une alimentation entérale nocturne par gastrostomie.

Bilans déjà réalisés :

- Bilan psychomoteur à 6 ans: retard psychomoteur global associé à des troubles attentionnels, âge développemental estimé entre 3 ans ½ et 4 ans
- Bilan psychologique à 6 ans, qui retrouve un niveau développemental d'environ 3 ans à la plupart des épreuves proposées, avec une certaine hétérogénéité des compétences.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** : score de 21 (zone “ non autistique ”)
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 15, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 8, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 2, pour un seuil à 3

- **ECAR-T :** score global à 12, score “ déficience relationnelle ” à 3, score “ insuffisance modulatrice ” à 3
- **CBCL :** score limite pour l’échelle “ problèmes attentionnels ”

Conclusion :

Manon présente un retard de développement modéré, une labilité attentionnelle et une impulsivité, ainsi qu’un trouble de l’oralité. Elle a présenté des troubles de la communication et des interactions, probablement en lien avec le retard de développement du langage. L’évolution récente est favorable et elle ne semble pas présenter de recherche d’immuabilité. Au vu de l’anamnèse et de l’ADI-R, l’ADOS a été proposée, mais n’a pas encore pu être réalisée.

Sami

Sami est âgé de 7 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à 4 mois devant une dégradation neurologique et une acidose sévère. La TDM cérébrale réalisée lors de cette décompensation inaugurale montrait un épanchement liquidien péricérébral et un aspect hypodense des régions occipitales. Une IRM a ensuite mis en évidence une atteinte importante des noyaux gris centraux (putamen, pallidum et thalami) associée à une atteinte corticale prédominant dans les zones postérieures.

Il présente des séquelles de ce coma néonatal (syndrome de Leigh) : hypotonie axiale, déséquilibres à la marche, dysarthrie avec bégaiement intermittent et dysmétrie avec adiadococinésie, mouvements dystoniques de type choréique et ballique qui ont été traités par différents médicaments : tétrabénazine, halopéridol, trihexiphénidyle chlorhydrate.

Sami est décrit par ses parents comme un bébé puis un jeune enfant de bon contact. Il a été pris en charge en CAMSP à partir de 18 mois en raison d'un décalage des acquisitions psychomotrices : la marche autonome a été acquise vers 3 ans, âge auquel la pince pouce-index était également fonctionnelle. Actuellement il peut manger seul des aliments qu'il apprécie.

Sur le plan de la communication et des interactions, le langage s'est également développé avec retard, notamment en raison des troubles moteurs (dysarthrie). A 3 ans ½ Sami ne disait encore que quelques syllabes. La rééducation orthophonique a permis d'importants progrès. Actuellement Sami comprend bien les phrases simples et s'exprime par de petites phrases dont l'intelligibilité s'améliore. Il écoute l'autre, utilise le langage pour communiquer et même plaisanter. Il sait compter. La communication non-verbale est également de bonne qualité avec un très bon contact visuel, un sourire social régulier. Sami montre une réelle appétence relationnelle et un intérêt pour autrui. Sa réponse aux ouvertures sociales est de bonne qualité. Il a toujours été content d'aller à l'école où il s'est bien intégré parmi les autres enfants.

Sur le plan scolaire, Sami a été scolarisé en maternelle à l'âge de 4 ans, avec l'accompagnement d'une AVS. Le SSESD a dès lors mis en place des rééducations en orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, et une prise en charge éducative spécialisée. Cette année Sami est passé en CLIS.

Conclusion :

Nous n'avons rencontré Sami que brièvement. Il présente un décalage développemental et des troubles moteurs importants, mais ne semble pas présenter de trouble majeur de la relation. L'évaluation devra être complétée ultérieurement.

Emmanuelle

Emmanuelle est âgée de 10 ans. L'acidémie propionique, de diagnostic néonatal, a nécessité une prise en charge en réanimation avec hémofiltration puis une nutrition entérale (par sonde naso-gastrique puis gastrostomie). Elle a bénéficié d'une transplantation hépatique à 8 ans en raison d'un déséquilibre métabolique chronique avec vomissements récurrents et d'une cardiomyopathie débutante. En dépit de multiples complications postopératoires dont une encéphalomyélite aiguë disséminée, l'évolution a été favorable, avec une normalisation de l'imagerie cérébrale. Emmanuelle est suivie en psychothérapie, en ergothérapie et en groupe de psychomotricité.

Emmanuelle est née par césarienne à 36 SA et a été prise en charge quelques jours en néonatologie en raison de son petit poids de naissance. La première année de vie, elle est décrite comme un bébé très calme, qui dormait bien. Une anorexie sévère s'est installée rapidement et a persisté plusieurs années. Emmanuelle était présente dans la relation mais la sollicitait peu. Le contact visuel était de bonne qualité et les sourires-réponse présents, Emmanuelle s'intéressait à la voix humaine et se retournait à l'appel de son prénom. Elle réclamait peu d'être prise dans les bras, ne faisait pas tomber les objets pour qu'on les lui ramasse.

Le développement précoce a été marqué par une hypotonie et un décalage des acquisitions, avec des prises en charge dès 4 mois. La tenue assise n'a été bien acquise qu'à 12 mois. Elle n'a pas fait de 4 pattes et a marché à 18 mois. La propreté sphinctérienne diurne était acquise à 3 ans. En termes de motricité fine, Emmanuelle pouvait saisir un objet avec une participation du pouce à 9 mois mais est décrite comme un bébé qui manipulait peu les jouets. Le babillage est apparu au cours de la deuxième année de vie. A 2 ans Emmanuelle obéissait à une consigne simple mais ne nommait pas encore une image. A l'âge de 3 ans Emmanuelle s'exprimait par des phrases simples bien construites. Le pointage serait apparu après 3 ans.

Sur le plan de la communication, Emmanuelle a présenté un retard de langage d'évolution favorable, auquel s'associait un trouble articulatoire en lien avec des difficultés praxiques. Actuellement elle communique volontiers, par des phrases bien construites et informatives, avec une prosodie harmonieuse. Elle fait spontanément le récit d'évènements qui la concernent. La réciprocité conversationnelle est légèrement limitée, les échanges étant marqués par une certaine auto-centration. Sa mère note qu'elle n'est pas toujours attentive à ce que son interlocuteur la comprenne, et coupe souvent la parole. Elle peut faire des commentaires très inappropriés et ne comprend pas bien les conventions sociales. Elle est toutefois capable de s'intéresser aux états mentaux et aux émotions d'autrui dans certaines circonstances. Le discours d'Emmanuelle peut avoir une tonalité un peu répétitive concernant ses angoisses.
La communication non-verbale est d'assez bonne qualité actuellement en dépit de mimiques peu expressives. Le sourire social a toujours été présent. Vers 4-5 ans en revanche, Emmanuelle avait

un contact visuel irrégulier et " furtif ". Le pointage et certains gestes symboliques sont apparus tardivement mais sont maintenant régulièrement employés. Le jeu symbolique est présent, varié et créatif avec des Lego, elle se raconte des histoires, aime aussi jouer à la dînette.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Emmanuelle était très en retrait et passive avant la transplantation, initiant très peu d'interactions qui ne soient pas directement liées à la satisfaction de ses besoins fondamentaux. Elle jouait très peu, et pas avec les autres enfants, il n'y avait pas de partage, d'imitation, de réciprocité socio-émotionnelle. Actuellement elle manifeste une franche appétence relationnelle, malgré une anxiété souvent présente dans la rencontre avec des personnes qu'elle ne connaît pas. Elle fait partager son intérêt et son plaisir et peut spontanément partager de la nourriture et certaines de ses affaires. Elle joue et se chamaille maintenant avec son frère, recherche le contact avec les autres enfants et commence à essayer d'établir des relations plus sélectives avec certains camarades. Elle peut maintenant partager de petits jeux coopératifs (billes, petits chevaux) et imaginatifs (Pet Shop) avec ses pairs. Elle se montre toutefois maladroite et manque d'inhibition ; elle va préférentiellement vers des enfants plus jeunes ou en difficulté. Elle est sensible au regard des autres et se plaint parfois de sa solitude.

Sur le plan des intérêts et du comportement, elle supporte les changements et ne présente pas de comportement répétitif ou ritualisé. Plus jeune, ses centres d'intérêt étaient un peu restreints : télévision, jeux sur console. Elle accumulait des dizaines de peluches qui devaient toutes être présentes pour qu'elle dorme, arrive maintenant à se satisfaire de quatre. Elle s'intéresse aux animaux, aux dessins animés, aux livres, à certains jeux vidéo (Mario Bros). Elle joue volontiers avec des Lego (sa mère l'aide pour les constructions). Les *scenarii* de ses jeux concernent souvent la maladie. Emmanuelle fait en effet part de préoccupations assez intense pour ce qui a trait à la maladie, au handicap et à la médecine, associée à des angoisses corporelles vives en lien avec l'histoire de sa maladie et de ses traitements. Elle a tendance à gratter les croûtes de ses plaies. Bien que physiquement fatigable, elle apprécie les activités physiques et fait du poney depuis l'an dernier avec plaisir et persévérance.

Sur le plan sensoriel et alimentaire, elle présente une grande sensibilité aux textures alimentaires qui s'intègre dans un trouble de l'oralité (persistant malgré une longue prise en charge). Emmanuelle mange seule depuis la greffe est n'est plus astreinte à un régime mais son alimentation reste très restreinte et assez sélective.

Sur le plan scolaire, Emmanuelle est accompagnée par une AVS depuis la Grande Section de Maternelle et a redoublé le CP (année où elle avait été très absente du fait de sa maladie). Elle présente une attention labile, une maladresse motrice, des difficultés visuo-spatiales et grapho-motrices. Elle a bénéficié d'une prise en charge en graphothérapie l'an dernier, qui a permis de nets progrès. Son écriture est maintenant d'assez bonne qualité, mais encore coûteuse pour elle.

Elle a acquis les bases attendues en français et en mathématiques, est en difficulté dans les autres matières, mais semble contente d'aller à l'école.

Emmanuelle est décrite comme une enfant vivante et joyeuse la plupart du temps, mais qui manque d'initiative et a une conscience douloureuse de sa différence. Elle a une estime d'elle-même fragile, et a parfois formulé des idées de mort en étant confrontée à des échecs.

Bilans déjà réalisés :

-*Bilan orthophonique à 3 ans ½* : bon niveau de langage, hypotonie des organes bucco-phonatoires, trouble de l'oralité.

- *Bilan neuropsychologique à 4 ans* : bonnes capacités de raisonnement logique, capacités non-verbales normales, capacités verbales situées dans la zone limite, éléments évocateurs de difficultés visuo-spatiales, difficultés attentionnelles, persévérations, défaut d'inhibition

- *Bilan orthophonique à 5 ans*: difficultés de compréhension morphosyntaxique fine, progrès sur le plan praxique et de l'oralité, labilité attentionnelle

- *WPPSI-III à 6 ans :* score global dans la moyenne, homogénéité interscalaire, notes moins bonnes pour le raisonnement verbal et l'épreuve de cubes

- *Bilan psychologique à 7 ans*: compréhension, raisonnement logicomathématique, capacités visuelles et mnésiques préservés ; épreuve d'assemblage d'objets chutée. Le Rorschach montre des projections massives, Emmanuelle ne peut donner le contenu des planches. Au CAT elle évoque brièvement le contenu manifeste, ses propos sont rapidement confus, de fausses perceptions et des convictions inébranlables sont relevées.

- *NEMI 2 à 7 ans*: note moyenne pour l'épreuve de vocabulaire, dans la moyenne faible pour les épreuves de connaissances, comparaisons et matrices analogiques.

- *Bilans orthophonique à 8 et 9 ans*: bonne évolution du langage oral, difficultés en lecture et en transcription, trouble de l'oralité persistant

- *Bilan d'ergothérapie à 10 ans*: difficultés en préhension, en motricité fine et en coordination bimanuelle, écriture lente et " chaotique ", moyenne basse des enfants de son âge à la VMI en raison de difficultés motrices et attentionnelles, défaut d'inhibition au test de Stroop.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 22,5 (zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 22, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 14, pour un seuil à 8

Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 1, pour un seuil à 3

- **Module 3 de l'ADOS :**

Score dans le domaine de la communication : 1, pour un seuil à 2

Score dans le domaine des interactions sociales réciproques : 1, pour un seuil à 4

Somme des scores communication et interactions : 2, pour un seuil à 7

Score dans le Domaine Imagination/Créativité : 0 (pas de seuil)

Score dans le domaine des comportements stéréotypés et intérêts restreints: 0 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global de 22, score " déficience relationnelle " de 8, score " insuffisance modulatrice " de 2.

- **CBCL :** score pathologique pour l'échelle des problèmes attentionnels, score dans la zone limite pour l'échelle des problèmes de pensée, somme des échelles de problèmes internalisés (T-score de 61) et de toutes les échelles (T-score de 63) dans la zone limite**.**

Conclusion :

Emmanuelle a présenté des troubles de la socialisation et de la communication, sans comportement répétitif. Elle a beaucoup progressé depuis sa transplantation mais a encore des difficultés d'ajustement relationnel. La passation de l'ADOS permet d'écarter le diagnostic de trouble envahissant du développement. La présence de troubles de la cognition sociale sera précisée par un bilan spécifique. Elle est par ailleurs en difficulté dans les apprentissages, avec un trouble attentionnel qui s'intègre peut-être dans un tableau dysexécutif, pour lequel un bilan a été demandé, et des difficultés visuo-spatiales et graphomotrices. Elle est consciente et blessée de l'ensemble de ces troubles.

Timothée

Timothée est âgé de 10 ans. Il a été diagnostiqué à 18 mois suite à la découverte d'une acidémie propionique chez son frère aîné, et n'a jamais décompensé. Son développement psychomoteur est normal, son parcours scolaire satisfaisant.

Sur le plan de la communication et des interactions, il est de très bon contact, parle facilement de lui et a le sens de l'humour. Il peut imiter les gens de façon comique. Il se montre discret et travailleur en classe, est très bien intégré parmi ses pairs.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Il a des centres d'intérêts variés, fait du basket, de la natation et du handball, aime lire, écouter de la musique, jouer à des jeux de société et des jeux vidéo. Il aimerait être pompier plus tard. Il respecte facilement le régime, a une alimentation variée et une croissance staturo-pondérale régulière. Il est assez autonome, fait ses devoirs seul, peut se préparer un goûter, se sépare de ses parents sans difficulté pendant les vacances. Il n'est pas particulièrement anxieux, en dehors d'une certaine peur du vide.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score à 15 (zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 1, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 0, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 0, pour un seuil à 3

- **ECAR-T :** tous les scores sont à 0
- **CBCL :** tous les scores sont dans la normale

Conclusion :

Timothée présente un développement satisfaisant et montre des ressources psychiques de bonne qualité pour faire face aux difficultés auxquelles le confronte la maladie.

Nelson

Nelson est âgé de 12 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à quelques jours de vie devant un coma ayant nécessité des soins en réanimation, avec hémofiltration. Il a présenté de multiples décompensations métaboliques aiguës par la suite, deux épisodes ayant nécessité une hémofiltration : à quelques mois de vie (avec un épanchement péricérébral bifrontal), et à 4 ans (avec atteinte des noyaux gris centraux, syndrome frontal et cécité corticale transitoire au décours). Il a également présenté à deux reprises une pneumopathie hypoxémiante. Depuis l'âge de 11 ans il est traité pour une épilepsie généralisée (crises tonico-cloniques), avec un foyer d'ondes lentes bifrontal prédominant à droite et quelques pointes fronto-temporales droites majorées par le sommeil. L'IRM réalisée à 11 ans montre des séquelles de bas débit bi-occipitales et bi-orbito-frontales. Il présente un retard de développement psychomoteur léger, auquel s'associent à des troubles praxiques et visuo-spatiaux. Il a été orienté en CLIS à l'âge de 10 ans puis est passé en 6ème ULIS. Il est suivi en psychothérapie, orthophonie, psychomotricité et ergothérapie.

Il a été placé en famille d'accueil en raison de l'impossibilité pour sa mère de respecter le régime nécessaire, et de la gravité des décompensations qui s'en ont suivies, avec de multiples ruptures au fil des années.

Nelson est né au terme d'une grossesse qui s'était bien déroulée. Sa mère le décrit comme un bébé très agréable, avec un bon contact visuel ; il tendait les bras pour se faire porter. Il dormait bien, s'intéressait aux jouets. Il avait bon appétit initialement, mais l'introduction d'aliments solides a été compliquée. La marche autonome a été acquise vers 16 mois. Les premiers mots (papa, maman) auraient été prononcés vers 1 an, les premières phrases entre 2 et 3 ans. Le pointage était acquis avant l'âge de 4 ans.

Sur le plan de la communication, Nelson a un discours informatif, avec des phrases bien construites. Il verbalise spontanément sa tristesse d'être séparé de sa famille ainsi que ses angoisses importantes liées à sa maladie. Il peut aborder ces thèmes de manière très authentique et adaptée. La conversation est fluide et réciproque, mais Nelson peut en changer le thème en fonction ses intérêts et a parfois du mal à écouter les autres, bien qu'il s'intéresse à leur avis. Nelson est en effet un enfant assez prolixe, ce qui est peut-être en lien avec un défaut d'inhibition ; son accueillante dit qu'il est incapable de garder un secret ou de mentir. Il comprend les conventions sociales et les règles des jeux de société, ne fait pas de commentaires gênants. En revanche il peut parler fort ou chanter en public par manque d'inhibition.
Sa prosodie est un peu monotone, il parle souvent fort et parfois d'une voix aiguë. Ponctuellement émergent des réactions de prestance, qui peuvent prendre une tonalité hypomaniaque, avec des rires, une agitation motrice et des coq-à-l'âne.
Il est souriant et expressif, le contact visuel peut être de bonne qualité, mais il existe des moments d'évitement du regard quand Nelson est gêné : il dit que le regard lui fait alors " mal

aux yeux " et craint que cela ne puisse le rendre aveugle. Il dit qu'il a peu d'imagination et qu'il se trouve bête, mais il peut faire semblant et jouer un rôle.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, c'est un enfant qui a toujours recherché la relation, sa mère le décrit comme un jeune enfant attachant, qui se faisait facilement des amis, était invité à des anniversaires. Nelson dit qu'il était timide mais que cela s'est amélioré. Il pouvait jouer de manière coopérative et partager des jeux imaginatifs avec ses frères et sœurs, ainsi que ses camarades de classe. Son accueillante le décrit comme un enfant gentil et obéissant, qui est sensible à la souffrance d'autrui bien qu'il ait parfois du mal à interpréter les émotions. Il peut se montrer taquin voire provoquant, par exemple en imitant les gens. Cela lui vaut des bagarres assez fréquentes et il dit avoir du mal à se défendre.

Sur le plan des intérêts et du comportement, il est plutôt curieux et adaptable, impulsif et hyperactif : en entretien, il se balance, se touche la tête, les pieds, les mains. Il a tendance à se ronger les ongles, à danser, chanter et sautiller quand il est excité, enlever et remettre ses chaussettes à répétition. Il est capable de concentration et peut obéir à une double consigne, mais se trouve lent pour le travail scolaire. Il ne présente pas de rigidité cognitive notable, n'a pas de rituel. Il court vite et apprécie les jeux moteurs, en famille et avec ses amis : chat, cache-cache… Ses autres loisirs sont les jeux vidéo, les Playmobil, la télévision. Ses jeux avec des Playmobils reprennent des scenarii de dessins animés. Il participe peu à des jeux de société car il supporte mal de perdre. Il aime beaucoup la musique, les " concours " de chant entre frères et sœurs. Il est assez maladroit et lent pour les manipulations fines, manque d'organisation et a du mal à retrouver ses affaires.

Sur le plan sensoriel, Nelson est gêné par les bruits forts. Il apprécie les sensations que procurent les manèges. Il n'aime pas les saveurs prononcées.

Sur le plan de l'autonomie, il mange bien, connaît et respecte très scrupuleusement son régime ; il dort assez bien mais fait souvent des cauchemars. Une énurésie et une encoprésie secondaires étaient apparues à l'âge de 7 ans mais ont évolué favorablement.

Bilans réalisés :

- WPPSI-III à 6 ans: résultats significativement inférieurs à la moyenne, hétérogénéité inter et intra-scalaire au profit de l'indice verbal (17 points d'écart)
- WISC-IV à 10 ans : enfant appliqué mais fatigable et anxieux. Résultats significativement inférieurs à la moyenne, la dissociation au profit des épreuves verbales est retrouvée ; les meilleurs résultats étaient obtenus pour l'Indice de Mémoire de Travail (moyenne basse)

- TAT à 10 ans : affects dépressif assez prégnants et évocables, mais associés à des représentations d'espoir pour l'avenir. Représentations conflictuelles et sexuelles relativement mises à distance.
- Bilan d'ergothérapie à 11 ans : troubles visuo-spatiaux et visuo-constructifs, troubles de la perception visuelle, difficultés de coordination visuo-motrice, difficultés d'écriture

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 23,5 (zone " non autistique ")

- **ECAR-T :** score global de 14, score " déficience relationnelle " de 8, score " insuffisance modulatrice " de 1.

- **CBCL :** score limite pour l'échelle " problèmes sociaux "

Conclusion :

Nelson présente une déficience intellectuelle légère, des troubles praxiques et visuo-spatiaux, et un défaut d'inhibition. Ses troubles cognitifs seront précisés par un prochain bilan neuropsychologique. Il exprime des angoisses quant à son état de santé et une tristesse liée à la séparation d'avec sa famille. Il ne présente pas de trouble envahissant du développement.

Jacques

Jacques est âgé de 13 ans. L'acidémie propionique a été découverte devant un coma survenu à l'âge de 4 ans ½, à l'occasion d'une pneumopathie infectieuse. Durant sa première année de vie, Jacques est décrit comme un bébé expressif qui regardait bien et avait acquis le sourire social. Dès 8 mois ses parents se sont inquiétés devant un retard des acquisitions psychomotrices. Il a marché à 24 mois. Un retrait relationnel s'est installé progressivement, moins marqué en famille qu'à l'extérieur. Lorsque Jacques a été socialisé en halte-jeu, à partie de 2 ans, il s'isolait et ne jouait pas avec les autres enfants.

Sur le plan de la communication, Jacques n'avait aucun langage à 3 ans ; une rééducation orthophonique a été entreprise. Les premiers mots sont apparus après 4 ans et les premières phrases vers l'âge de 5 ans. Actuellement, Jacques peut s'exprimer par des phrases simples, sans néologisme ni phrases stéréotypées. Il commence à dire " je " mais se désigne encore parfois par son prénom. Les écholalies immédiates sont fréquentes. Il est capable d'avoir une conversation réciproque brève, mais pas de bavardage à visée purement sociale. Ses commentaires peuvent être inappropriés (par exemple " tais-toi bébé " à un bébé qui pleure dans la rue). Avant l'acquisition du langage, il prenait ses parents par le bras pour solliciter leur attention, essayait parfois de pointer, et pouvait utiliser quelques gestes symboliques. Le regard et les vocalisations étaient mal coordonnés. Il ne présentait ni imitation spontanée ni jeu imaginatif, mais appréciait les jeux sociaux alternés. Actuellement le contact visuel n'est pas toujours présent, en revanche il a des gestes et des mimiques expressifs.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Jacques s'est intéressé aux autres enfants à partir de 4 ans. Il tentait de les approcher, mais ne savait pas répondre à leurs avances ni jouer en groupe. Actuellement il est décrit comme un garçon très gentil mais peu sociable, assez silencieux, notamment avec les personnes qui ne lui sont pas familières. Avec ses proches, il fait partager son intérêt et ses émotions, et peut leur offrir du réconfort. Il leur demande de venir jouer avec lui, à la Wii par exemple. En revanche il ne partage pas spontanément ses affaires. Il est anxieux, se sépare difficilement de sa mère et ne peut rester seul plus de 10 minutes. Il peut passer ponctuellement une soirée ou un week-end sans ses parents, gardé par des membres de la famille

Sur le plan des intérêts et du comportement, Jacques est rigide, présente une grande résistance au changement, est angoissé par les imprévus. Il a quelques rituels immuables mais peu gênants : il doit toujours boire à la fin du repas, a besoin d'une histoire pour se coucher… Ses intérêts sont restreints, il adore prendre le bus, et joue beaucoup à la DS (Sonic, Mario Kart, jeux de courses) et à la Wii (jeux de sport). Il regarde certaines émissions de télévision et lit le programme TV. Il ne comprend pas les règles des jeux de société. Son attention est labile. Son utilisation des objets est plutôt adaptée. Bien que maladroit, il a appris à faire du vélo, et apprend facilement les jeux

sur ordinateur, même sans qu'on les lui explique. Il sautille quand il est excité, tourne en rond et déambule quand il est seul, mais peut être interrompu assez facilement dans ces mouvements.

Sur le plan sensoriel, il souffre d'une hypersensibilité au bruit qui rend ses sorties souvent difficiles (se bouche les oreilles et crie), présente des comportements de flairage, et ne supporte que les aliments moulinés. Ses parents rapportent qu'il semble parfois entendre des bruits qui n'existent pas.

Sur le plan scolaire, Jacques a été maintenu en CP, a été orienté en CLIS après le CE1, avec des inclusions en CM1 et CM2. Il a appris très vite les lettres et les chiffres, sait lire et écrire, et à peu près lire l'heure. Il a de grosses difficultés en calcul. Une ULIS avait été évoquée mais faute de place il doit intégrer un IME. Le WISC-IV réalisé à 7 ans 7 montrait un retard cognitif modéré.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 30,5 (zone " légèrement à moyennement autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 14, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 13, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 6, pour un seuil à 3

- **Module 2 de l'ADOS :**

Dans un premier temps Jacques est très en retrait et gêné par des bruits de travaux, les interactions sont très limitées. Il est toutefois capable de jeu symbolique partagé. Par la suite, autour d'activités moins verbales, Jacques se montre plus à l'aise, capable de mimes éloquents, et montre un réel plaisir dans certains jeux.

Score dans le domaine de la Communication : 5, seuil de l'autisme à 5
Score dans le domaine de l'Interactions Sociales Réciproque : 13, seuil de l'autisme à 8
Somme de ces scores = 18, seuil de l'autisme à 12
Score dans le domaine Imagination/Créativité : 1 (pas de seuil)
Score dans le domaine Comportements Stéréotypés et Intérêts restreints : 1 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global à 28, score " déficience relationnelle " à 15, score " insuffisance modulatrice " à 1
- **CBCL :** valeur située dans la zone limite pour l'échelle " anxiété/dépression et pour le score " problèmes internalisés "

Conclusion :

Jacques présente une déficience intellectuelle modérée et un trouble autistique prédominant sur les difficultés de communication sociale. Les difficultés de communication verbale et non-verbale font obstacle aux interactions et Jacques en a probablement conscience, ce qui semble majorer son retrait relationnel.

Stanislas

Stanislas est âgé de 14 ans. Il est né à terme, présentait un retard de croissance intra-utérin inhomogène. L'acidémie propionique a été découverte devant un coma hyperammoniémique avec acidocétose à 3 jours de vie. Il a bénéficié d'une nutrition entérale nocturne jusqu'à l'âge de 13 ans, et d'un traitement par hormone de croissance depuis cet âge. Il présente des douleurs abdominales chroniques, un reflux gastro-oesophagien, des diarrhées motrices majorées par le stress, une énurésie diurne secondaire et des malaises vagaux. Une cardiomyopathie débutante, qui avait été précédée par l'apparition d'un allongement de l'intervalle QT, fait envisager une transplantation hépatique. Il bénéficie d'une psychothérapie et de suivis en ergothérapie, psychomotricité, orthophonie (travail bihebdomadaire axé sur l'oralité) et orthoptie.

La première année de vie, Stanislas est décrit comme un bébé très agréable, joyeux et éveillé, qui dormait bien. Il recherchait beaucoup le contact, aimait les chansons, les comptines, le jeu de coucou-le voilà. Des troubles alimentaires sont apparus lors de la diversification : Stanislas pleurait, ne voulait pas de la cuiller. Par la suite les repas sont restés longs et compliqués, il ne mâchait pas, l'alimentation devait être moulinée. Il n'a commencé à manger seul qu'à l'âge de 6 ans. Il aurait prononcé son premier mot avant 1 an, disait son prénom à 1 an, les premières phrases sont apparues avant 2 ans. La marche autonome a été acquise entre 12 et 18 mois.

Sur le plan de la communication, Stanislas a parlé tôt, avec des phrases bien structurées, mais a présenté des difficultés d'élocution importantes, en lien avec une dysharmonie dento-maxillaire supérieure et inférieure importante et une béance dentaire antérieure par interposition linguale. La fonction sociale du langage est présente, la conversation est fluide et réciproque, mais marquée par une auto-centration : Stanislas ne tient pas toujours compte des intérêts de ses interlocuteurs. Ses commentaires sont parfois hors de propos, et il ne comprend pas toujours l'agacement que cela peut susciter ; cela semble lié à sa difficulté à se concentrer. Stanislas peut parler de lui et de ses émotions de manière fine, mais n'aime pas montrer à ses parents quand il est triste, de peur de les inquiéter. Il est sensible à l'humour, comprend l'implicite et le second degré. La communication non verbale est également de bonne qualité, enfant il pointait, faisait oui et non de la tête, utilisait des gestes conventionnels. Il est souriant et expressif, mais ne regarde pas toujours son interlocuteur dans les yeux ; il ne s'agit pas d'un évitement du regard mais plutôt d'un manque de focalisation sur l'échange en cours. Enfant, il imitait spontanément une vaste gamme d'actions et a toujours eu un jeu imaginatif riche, seul et avec ses pairs.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Stanislas fait partager son intérêt, son plaisir, son enthousiasme, depuis qu'il est enfant. Il est très partageur, même avec les gens qu'il ne connait pas ; il avait d'ailleurs une certaine familiarité avec les inconnus enfant, qui s'est

estompée en grandissant. Il aimerait exercer plus tard un métier où il pourrait prendre soin d'autrui. Il a toujours recherché les interactions avec les autres enfants ; il comprend les règles des jeux, les détourne parfois à son profit, peut même tricher car il supporte mal de perdre. A l'école primaire, il lui est arrivé de se faire taper sans comprendre pourquoi, et maintenant encore ses interventions à contre-temps peuvent le faire rejeter par ses pairs, ce qui l'attriste. Il dit aussi que les autres ont du mal à comprendre sa maladie et qu'il est rejeté à cause de cette différence, depuis son entrée à l'école. En classe, il se montre plutôt réservé et trouve ses camarades un peu turbulents ; il est plus à l'aise avec des adolescents plus jeunes ou plus âgés que lui. Il a toutefois des camarades avec qui il aime jouer au foot et au basket à l'école. Il avait un bon ami qui a déménagé, et une amoureuse, dont il s'est séparé.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Stanislas est curieux face à la nouveauté, mais perd facilement ses repères lors des changements, qu'il vit parfois avec une anxiété que majorent des difficultés de repérage visuo-spatial (il se perd beaucoup). Il a des intérêts divers, mais oar périodes où il ne joue qu'à un seul jeu de façon intensive. Il aime les jeux sur ordinateur, les romans, les dessins animés, les reportages. Le jeu imaginatif est encore présent et varié. Il apprécie également des jeux collectifs : UNO, billard, babyfoot… Quoique maladroit, il aime le bricolage et les activités physiques. Il fait du vélo avec plaisir et apprécie les cours de sport, bien qu'il souffre de dyspnée pour des efforts modérés : il peut courir, mais pas de manière prolongée. Il commence à savoir faire ses lacets, peut fermer un bouton depuis l'âge de 9 ans.
Il a quelques rituels à fonction anxiolytique, notamment avant les repas et la prise de son traitement, qui suscitent des angoisses de mort importantes. Il accumule et dissimule de petits objets durs. Il en garde constamment un dans sa main ou sa poche et leur présence le rassure. Il peut aussi les utiliser dans des jeux ou des bricolages assez créatifs. Depuis l'âge de 10-11 ans, il produit des bruits de bouche répétitifs, tapote avec ses doigts, se ronge les ongles, gratte ses croûtes et ses boutons et s'arrache les peaux mortes.

Sur le plan sensoriel, il aime manipuler certaines textures, a longtemps déchiqueté des gommes. Jusqu'en CE2, il lui arrivait de manger des bouts de gomme, et de la colle UHU. Il aimait beaucoup le contact de la pâte à modeler enfant, et décroche maintenant de la " patafix " pour la triturer. Plus jeune il était également très sensible à la texture et à l'odeur des aliments.

Sur le plan scolaire, Stanislas est en difficulté malgré ses efforts. Il a redoublé le CE2 dans une classe d'adaptation. Il est actuellement est en classe de 5ème, avec une AVS 15h/semaine et utilise un ordinateur. Il va intégrer une ULIS " troubles des apprentissages ". Il a de grosses difficultés d'organisation, d'anticipation et de planification, pour s'habiller, faire son cartable ou réviser. Il a du mal à résumer, ne hiérarchise pas, est parfois hors-sujet. Il manque de flexibilité et a du mal à changer de point de vue. Les situations de double tâche le mettent en difficulté. Il est très fatigable, avec une attention labile et des difficultés de mémorisation. Il a besoin qu'on fractionne les leçons. Il a besoin de bouger pour se concentrer (par exemple en tapant dans ses

mains). En classe il parvient à se contenir sur le plan moteur, mais peut chantonner sans s'en rendre compte.

Sur le plan thymique, l'agitation s'est majorée récemment et semble avoir une fonction antidépressive car Stanislas se sent triste, diminué et coupable (vis-à-vis de ses parents) d'être malade. La fatigabilité est probablement majorée par un manque de sommeil. Il est anxieux au coucher, chante et fait du bruit, et a besoin de son ours en peluche. Il est réveillé à 23h pour une collation et met une heure à se rendormir. Il fait des cauchemars fréquents depuis plusieurs années, qui le réveillent parfois. Il doit se lever tôt car il est lent à prendre son petit-déjeuner, et se sent fatigué au réveil.

Bilans déjà réalisés :

- *WPPSI-III à 4 ans :* performances dans la moyenne des enfants de son âge

- *Bilan neuropsychologique à 11 ans* : le WISC-IV retrouve un Indice de Compréhension Verbale et un Indice de Raisonnement Perceptif situés dans la moyenne. Indices de Mémoire de Travail et de Vitesse de Travail normaux mais un peu plus faibles, pénalisés par la précipitation, l'attention auditive fluctuante et les difficultés graphomotrices. La NEPSY montre une précision visuo-motrice et une attention visuelle dans la norme, ainsi que des capacités de planification et de contrôle. La copie de figure et la Figure de Rey sont échouées. Le dénombrement et les techniques opératoires sont insuffisamment assimilés, ce que confirme la passation de l'UDN-II (Utilisation Du Nombre-II).

- *Bilan psychomoteur à 13 ans* : bonne construction du schéma corporel, structuration temporelle sûre, bonne orientation dans l'espace mais difficulté dans le passage d'un plan graphique à un plan réel. Le VMI met en évidence des troubles visuo-constructifs. Absence de difficulté motrice majeure, discrets troubles de l'équilibre.

- *Bilan scolaire à 13 ans* : temps de concentration n'excédant pas 15 min, fatigabilité et difficultés de mémorisation. Parmi les techniques opératoires, seule l'addition est acquise. Difficultés à tracer des segments de mesure donnée, graphie lente et incertaine, difficultés de repérage spatio-temporel en histoire-géographie.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 21,5 (zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 2, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 3, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 4, pour un seuil à 3
L'entretien par l'ADI-R n'est pas en faveur d'un trouble envahissant du développement.

- **ECAR-T :** score global de 12, score “ déficience relationnelle ” de 4, score “ insuffisance modulatrice ” de 1

- **CBCL :** valeurs pathologiques pour les échelles “ plaintes somatiques ”, “ problèmes d’attention ” et “ problèmes de pensée ” ainsi que pour le **s**core “ problèmes internalisés ” et le score global. Valeurs “ limite ” pour les échelles “ anxiété/dépression ” et “ problèmes sociaux ”.

Conclusion :

Stanislas présente une fatigabilité importante, un possible syndrome dysexécutif, des difficultés visuo-constructives, des troubles des apprentissages (dyscalculie, dysgraphie), un trouble de l’oralité et un syndrome anxio-dépressif réactionnel à sa maladie, avec des conduites de réassurance ritualisées.

Mélodie

Mélodie est âgée de 14 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à l'âge de 4 ans: la mère décrit une symptomatologie délirante et de possibles hallucinations visuelles et auditives, mais le compte-rendu d'hospitalisation n'en fait pas mention.

Elle est décrite comme un bébé de bon contact. Ses premières années de vie ont été marquées par un décalage des acquisitions sur le plan de la motricité fine et globale, en lien avec une légère hypotonie. Mélodie a tenu assise à 9 mois et marché à l'âge de 19 mois, sans avoir fait de quatre pattes. Par contraste, le langage s'est développé rapidement, la mère rapporte que Mélodie parlait très bien à l'âge de 2 ans, d'une manière un peu " adulte ". Une anxiété était décrite avant l'épisode inaugural de la maladie. A 5 ans il est noté dans un compte-rendu qu'elle est logorrhéique voire écholalique quand elle est anxieuse. Elle a bénéficié de suivis psychologiques brefs à plusieurs reprises, en raison de cette anxiété.

Sur le plan de la communication, Mélodie s'exprime par des phrases bien structurées, avec un discours marqué par un contrôle émotionnel important et une volonté de se conformer à ce qui est attendu d'elle. Elle peut intervenir de manière adaptée dans une conversation à plusieurs, mais répond souvent de manière brève ou évasive. Elle parle de façon maniérée, avec une voix haut perchée, et un débit rapide et saccadé lorsqu'elle est anxieuse, au point de perdre en intelligibilité. Elle adapte son discours et le volume de sa voix au contexte, mais ne comprend pas toujours l'humour et l'implicite, ainsi que certaines expressions imagées. Le regard direct et le sourire social ont toujours été utilisés normalement, ainsi que les gestes conventionnels et instrumentaux. Mélodie a des mimiques expressives mais parfois discordantes.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, elle va facilement vers les gens qu'elle connaît, et ce depuis l'enfance. Elle a toujours recherché et apprécié le contact des autres enfants, et jouait de manière coopérative, y compris à des jeux imaginatifs, partageait ses affaires, était invitée à des anniversaires. Elle a de bonnes camarades et une meilleure amie, qu'elle connaît depuis l'école maternelle. Elle cherche à plaire et a une présentation très soignée. Elle est décrite comme une jeune fille polie, qui aime faire rire les autres. Elle partage les intérêts de ses pairs et aspire à s'autonomiser. Elle cherche à plaire et a une présentation très soignée. Elle est décrite comme une jeune fille polie, qui aime faire rire. Elle a toujours été attentive aux autres, cherche à prendre soin d'eux si elle les sent en difficulté. Cette empathie s'accompagne d'une grande sensibilité et d'une hyperréactivité émotionnelle.

Sur le plan des intérêts et du comportement, elle présente une anxiété anticipatoire importante vis-à-vis des changements, mais se montre assez adaptable. Son comportement n'a jamais eu de caractère répétitif. Elle aime copier des dessins, chanter, regarder la télévision et lire des bandes

dessinées. Elle pratique la danse depuis des années. Elle apprécie les sensations fortes mais se montre prudente, et ne présente par ailleurs pas d'intérêt sensoriel particulier.

Sur le plan scolaire, Mélodie est gênée par des difficultés visuo-spatiales et graphomotrices. Depuis le primaire la scolarité est source d'anxiété de performance, et de crainte du jugement d'autrui pour Mélodie. Elle a été suivie deux ans en orthophonie et en rééducation logico-mathématique. Actuellement, Mélodie ne semble pas présenter d'inattention ni d'impulsivité notables, en revanche elle ne prend pas toujours les bons indices dans les énoncés, peut ainsi faire des " hors-sujet ", et procède par essais-erreurs. Le raisonnement abstrait et la synthèse d'information lui posent problème. Au quotidien, elle montre des capacités de planification et de hiérarchisation, mais avec une logique qui lui est propre. Elle passe en 3ème et n'a jamais bénéficié d'aménagements scolaires (hormis le RASED), elle travaille tous les jours 1 à 2 h après l'école et ses résultats restent très insuffisants.

Sur le plan alimentaire, elle connaît bien son régime et dit que " ce n'est plus un problème ". Elle fait parfois quelques " écarts ", et dit manger globalement avec plaisir quand elle n'est pas angoissée. Des épisodes de refus alimentaires sont rapportés par le passé ; actuellement Mélodie rapporte des périodes d'anorexie de quelques jours, à laquelle s'associent des troubles du sommeil, dans des contextes d'anticipation anxieuse, notamment lorsqu'elle doit rencontrer de nouvelles personnes.

Bilans déjà réalisés :

- *WPPSI-III réalisée à 5 ans:* indice verbal homogène et dans la moyenne des enfants de son âge, indice de performance plus faible et hétérogène ; indice global dans la moyenne.

- *WPPSI-III réalisée à 6 ans ½ :* indice verbal homogène et normal, dissociation franche (25 points) avec l'indice de performance, qui se situe toutefois dans la zone limite pour l'âge ; l'épreuve de Code montre des difficultés graphiques et visuo-perceptives.

- *Bilan d'ergothérapie réalisé à 9 ans:* nets progrès en qualité d'écriture mais persistance d'une lenteur, légères difficultés perceptives dans les orientations et les longueurs, précision visuo-motrice insuffisante (liée à la coordination proximo-distale et oculo-manuelle)

- *WISC-IV réalisé à 10 ans:* indice verbal dans la moyenne, indice de raisonnement perceptif limite (dissociation de 22 points) et hétérogène, ainsi que la mémoire de travail et la vitesse de traitement, probablement impactée par les difficultés de discrimination visuelle.

- *Bilan d'ergothérapie à 12 ans:* difficultés visuo-spatiales et graphomotrices stables mais nets progrès en vitesse d'écriture, légères difficultés de perception visuelle bien compensées, attention visuelle normale

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 20,5 (zone “ non autistique ”)

- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 0, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 0, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 0, pour un seuil à 3

- **ECAR-T :** score global de 9, score “ déficience relationnelle ” de 0, score “ insuffisance modulatrice ” de 3

- **CBCL :** le score de “ problèmes internalisés ” est situé dans la zone “ limite ” (T-score à 60), notamment en raison des symptômes anxieux.

Conclusion :

Mélodie présente des troubles visuo-spatiaux et graphomoteurs. Elle ne présente pas de trouble envahissant du développement, mais une anxiété sociale et une angoisse importante lors des situations nouvelles, ainsi que des difficultés d’ajustement relationnel.

Victor

Victor est âgé de 15 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à quelques jours de vie. Il présente une efficience intellectuelle limite et un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Un léger retard de langage et de motricité fine est rapporté, Victor a été suivi en orthophonie et psychomotricité en CAMSP. Un trouble de l'oralité a nécessité une prise en charge orthophonique spécialisée, et une nutrition entérale par gastrostomie ; Victor est actuellement traité par hormone de croissance. C'est un jeune homme courageux qui a toujours progressé. Sa maladie constituant pour lui une source d'angoisse importante, il est suivi en psychothérapie.

Sur le plan de la communication, Victor n'a pas eu de difficulté majeure dans l'acquisition du langage, mais des troubles de la prononciation. Actuellement il s'exprime avec fluidité, mais se plaint de ne manquer de répartie lorsque des camarades l'importunent. Son père dit qu'il écoute les autres mais a parfois du mal à s'arrêter de parler en famille. Il maîtrise encore imparfaitement les notions et le vocabulaire temporels. Victor était un enfant qui appréciait les jeux imaginatifs. La communication non-verbale est de bonne qualité avec un bon contact visuel, des mimiques expressives et l'usage du sourire social.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, c'était un bébé souriant et coquin. Il s'entend bien avec ses parents et ses sœurs, a d'assez bonnes relations avec ses pairs, et quelques bons amis depuis plusieurs années. Il est décrit comme " sociable ", " débrouillard " et attentif aux autres. Il va facilement vers les gens et sa réponse aux initiatives sociales semble de bonne qualité.

Sur le plan des intérêts et du comportement, il avait des jeux variés enfant : voitures, poupées, jeux de construction, puzzles, sports... Il est adaptable et accepte bien la nouveauté, sauf en ce qui concerne l'alimentation et la gestion de sa maladie. Il ne présente pas de trouble du comportement

Sur le plan scolaire, Victor a rencontré des difficultés d'apprentissage en primaire, qui semblent liées à une labilité attentionnelle, une fatigabilité et une impulsivité, ainsi qu'à des difficultés d'ordre graphomoteur et de repérage spatio-temporel. Il a été orienté en CLIS 4 puis en SEGPA, ce qui correspond mieux à ses capacités.

Bilans déjà réalisés :

- WPPSI-III à 5 ans: indice verbal limite et hétérogène, en raison d'une dernière épreuve très chutée (Victor était très fatigué) ; indice de performance limite et plus homogène.

- WPPSI-III à 6 ans: efficience globale normale avec une dissociation de 22 points au profit de l'indice verbal
- (Bilan d'ergothérapie à 7 ans (NEPSY) : résultats à la limite inférieure des enfants de son âge, la passation est marquée par une fatigabilité, une impulsivité, des difficultés de compréhension des consignes. Le bilan retrouve des difficultés d'attention et de perception visuelles, de précision visuo-motrice et de graphisme.
- Bilan logico-mathématique à 10 ans: raisonnement logico-mathématique préservé, difficultés de repérage spatial et temporel et impulsivité face aux épreuves
- WISC-IV à 14 ans: indice verbal limite et homogène; indice de performance limite et hétérogène (dernière épreuve chutée en raison de sa fatigabilité). Indice de Vitesse de Traitement limite et Indice de Mémoire de Travail déficitaire. Score global dans la zone déficitaire

Echelles proposées:

- **CARS-T :** 22,5 (zone " non autistique ")
- **ECAR-T :** score global de 8 (échelle " déficience relationnelle " à 2, échelle " insuffisance modulatrice " à 1)
- **CBCL :** tous les scores sont dans la zone " normale "

Conclusion :

Victor présente une déficience intellectuelle légère, des difficultés attentionnelles qui s'inscrivent peut-être dans un syndrome dysexécutif, un trouble visuo-spatial et graphomoteur et un trouble de l'oralité alimentaire.

Myriam

Myriam est âgée de 15 ans. L'acidémie propionique de découverte néonatale a nécessité initialement une hémofiltration. La nutrition entérale nocturne a été interrompue à l'âge de 5 ans. Elle présente une déficience intellectuelle légère et un syndrome cérébelleux dynamique. Une IRM récente montre des anomalies FLAIR et T2 de l'hémisphère cérébelleux gauche, des hypersignaux des noyaux dentelés, des striatum et périaqueducal.

Elle a bénéficié de rééducations enfant (orthophonie et psychomotricité) et est suivie en consultation par un pédopsychiatre. Elle a été orientée en CLIS à l'issue du CP est est actuellement en ULIS. C'est une jeune fille qui a toujours progressé. La principale inquiétude de sa mère concerne sa grande fatigabilité**,** qu'elle attribue partiellement à un manque de confiance en elle.

Sur le plan de la communication, Myriam a présenté un retard de langage important : les premiers mots sont apparus à l'âge de 4 ans, les premières phrases à 6 ans, avec une inversion pronominale jusqu'à l'âge de 7 ans. Le regard direct était présent dans la petite enfance, mais peu coordonné avec les vocalisations ; le sourire social était inconstant. Vers 4-5 ans le pointage était acquis, les gestes instrumentaux aussi, mais Myriam utilisait régulièrement la main de l'adulte comme un outil. Des comportements d'imitation spontanée et des jeux de faire-semblant en rapport avec son niveau de développement sont rapportés (apparition vers 4-5 ans, avec le langage).
Actuellement, le contact visuel est médiocre et Myriam est hypomimique lors de notre entretien, avec une prosodie un peu monotone. Elle comprend les questions posées et y répond de manière intelligible et adaptée, malgré une syntaxe parfois approximative. Elle a par moments une parole personnelle, mais son discours peut aussi paraître parfois un peu plaqué. Sur le plan pragmatique, elle a d'assez bonnes compétences conversationnelles, et aime parler avec les autres, mais n'a pas toujours accès à l'humour, au second degré, et peut avoir du mal à s'ajuster au contexte, avec des commentaires parfois inappropriés.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, les interactions étaient pauvres dans la petite enfance, sans réel retrait, mais avec peu de partage d'intérêt et d'émotions. Myriam s'intéressait aux enfants de son âge mais ne prenait pas l'initiative du contact, appréciait les activités parallèles mais ne pouvait jouer de manière coopérative. En maternelle elle était plutôt bien intégrée, mais en primaire elle était souvent seule car rejetée par ses pairs. Actuellement, elle reste intéressée par les enfants plus jeunes qu'elle. Elle dit avoir des amis au collège, notamment une amie dans sa classe, mais ne partage pas d'activités avec elle en dehors de l'école. Elle fait partager ses intérêts et ses émotions à ses proches, et offre spontanément du réconfort. Elle se montre très obéissante et cherche à faire plaisir, même avec des gens qu'elle connaît peu, avec une mauvaise évaluation de la distance sociale.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Myriam présente des intérêts un peu restreints : elle regarde beaucoup la télévision et en parle également beaucoup, elle utilise aussi beaucoup son téléphone. Elle semble plus aboulique que dans la restriction des intérêts. Elle peut toutefois investir des activités manuelles avec une certaine dextérité : bijoux en perles ou en élastiques, point de croix, elle a même cousu des vêtements pour une poupée. Elle fait aussi du yoga avec plaisir et peut utiliser certaines postures chez elle pour se détendre. Elle se montre rigide, têtue, avec un discours souvent répétitif, mais pas stéréotypé ; elle ne présente ni compulsion ni rituel ni stéréotypie.

Sur le plan sensoriel, elle réagissait peu au bruit étant petite, et entend actuellement des " bourdonnements " qui ont été explorés en ORL (ce ne sont pas des acouphènes).

Sur le plan émotionnel, Myriam était une petite fille plutôt calme et gaie, mais qui pouvait présenter des colères inexpliquées. Elle est aujourd'hui assez anxieuse, a peu confiance en elle. Elle livre facilement des angoisses liées à sa maladie et à la pose de la sonde naso-gastrique, une anxiété de performance à l'école, et une phobie des chiens et des chats. Elle évite les sorties et anticipe la fatigue : la fatigabilité liée à la maladie est réelle mais sans doute majorée par l'angoisse car elle diminue fortement quand une activité mobilise Myriam. Elle a parfois des insomnies d'endormissement et peut faire des cauchemars, elle se rassure alors avec ses doudous. Elle se ronge les ongles et se mordille les lèvres. Elle a parfois du mal à fixer son attention et sa mère la trouve souvent passive et triste.

Sur le plan de l'autonomie, Myriam a beaucoup progressé, elle commence à participer un peu à des tâches ménagères (dépoussiérer sa chambre, aider à faire des gâteaux). Elle ne peut pas encore prendre les transports seule, et n'est pas autonome dans la gestion du régime et de la sonde.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score à 25,5 ce qui la situe dans la zone " non autistique "
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 21, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication : 6, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 1, pour un seuil à 3

- **Module 3 de l'ADOS :**

La passation est marquée par la fatigue et d'Myriam et un certain négativisme ce jour-là, qui minorent sans doute ses compétences relationnelles. Elle initie et relance peu l'interaction, montre une grande difficulté à parler d'elle et à raconter des histoires sans support, en dépit de bonnes compétences verbales et d'un accès de bonne qualité au jeu symbolique avec des objets. Mimer des actions lui est particulièrement difficile.

On retrouve un score de 4 dans le domaine de la communication et un score de 12 dans le domaine des interactions sociales, résultats qui sont au-dessus du seuil diagnostique des désordres du spectre autistique. En revanche le score dans le domaine des comportements stéréotypés et intérêts restreints est de 0. Ces résultats permettent de poser le diagnostic de trouble envahissant du développement.

- **ECAR-T :** score global à 9, score " déficience relationnelle " à 3, score " insuffisance modulatrice " à 0
- **CBCL:** T-score global à 65 (zone pathologique), échelles dans la zone non pathologique, mais contribuant au score global pathologique = plaintes somatiques (cauchemars, fatigue, douleurs), socialisation, pensée, attention

Conclusion :

Myriam présente une déficience intellectuelle légère et un trouble envahissant du développement où prédominent les difficultés de communication sociale, sans intérêts restreints ni stéréotypies.
Il existe une dimension dépressive et une anxiété importante.

Julie

Julie est âgée de 15 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à l'âge de 10 mois. En raison d'une cardiomyopathie, une première transplantation hépatique a été réalisée à l'âge de 7 ans. Des complications multiples et sévères s'en sont suivies. Une retransplantation a été nécessaire 4 ans après la première, avec à nouveau des suites opératoires compliquées.

La première année de vie, Julie est décrite comme un bébé calme et souriant, qui regardait bien. Initialement l'alimentation et la diversification se sont bien déroulées. Secondairement sont apparus des régurgitations et une anorexie. Au fil des mois les parents rapportent l'installation d'un décalage de développement psychomoteur. Une hypotonie importante a motivé la mise en place d'une rééducation kinésithérapique. A 10 mois, lors du diagnostic, Julie ne tenait pas encore bien sa tête. Une fois le traitement mis en place, Julie a rapidement progressé, avec le soutien d'une prise en charge en psychomotricité. Elle s'est mise à babiller, s'est intéressée davantage aux jouets. Elle a acquis la station assise vers 13-14 mois, a fait du quatre pattes. La marche autonome était acquise à l'âge de 30 mois. La propreté sphinctérienne diurne a été acquise vers 3 ans.
Sur le plan langagier, les premiers mots (papa, maman) seraient apparus vers 15-16 mois. Julie aurait été en mesure de s'exprimer de manière adaptée à son entrée en maternelle (3 ans 2 mois). L'apparition du pointage et des gestes symboliques n'a pu être datée avec précision. Le bilan psychométrique proposé à l'âge de 6 ans retrouvait une efficience intellectuelle limite. Les nombreuses complications des transplantations ont probablement eu un retentissement défavorable sur ses compétences cognitives.

Sur le plan de la communication, Julie a présenté des troubles de l'articulation d'évolution favorable avec l'aide d'une rééducation orthophonique. Elle s'exprime actuellement avec des phrases bien construites, son discours est cohérent et informatif, elle est capable de conversations réciproques et s'intéresse aux opinions d'autrui. Elle peut parler de ses émotions et de ses interrogations mais a un peu de mal à parler de ce qu'elle aime faire. Elle comprend certaines expressions imagées et demande la signification de celles qu'elle ne comprend pas. La communication non-verbale est d'assez bonne qualité, avec un contact visuel correct, des mimiques expressives, l'utilisation de gestes symboliques. Elle a toujours présenté un jeu imaginatif décrit comme riche et varié. Ses parents rapportent qu'ils l'entendent se raconter des histoires, parfois même quand elle n'est pas seule. Elle différencie bien ces *scenarii* de la réalité et peut les interrompre si elle est sollicitée.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Julie manifeste une réelle appétence relationnelle et sait se faire apprécier, malgré une certaine timidité et un manque de confiance en elle. Elle raconte qu'elle était souvent "dans [son] coin " en primaire, et ses parents la décrivent comme une petite fille timide qui avait du mal à dire bonjour, s'intéressait aux autres enfants mais attendait leur approche. Elle savait toutefois se défendre si nécessaire. Quand elle était en

confiance elle partageait spontanément ses affaires et faisait assez souvent partager son intérêt et son plaisir, mais n'offrait pas beaucoup de réconfort à ses proches.
Actuellement elle est bien intégrée dans sa classe d'ULIS. Elle a des amies qu'elle fréquente avec plaisir en dehors de l'école. Elle voudrait pouvoir se promener seule avec elles. Elle reste toutefois anxieuse face aux personnes qu'elle ne connaît pas, redoute le regard des autres et a du mal à prendre la parole en public. Elle recherche plutôt la compagnie d'adolescents un peu plus jeunes qu'elle, repère un certain décalage de ses intérêts et préoccupations par rapport aux adolescents de son âge. Elle passe de longs moments dans sa chambre à lire et utiliser son ordinateur. Elle rejoint cependant sa famille lorsqu'elle y est invitée, et s'intéresse à leurs émotions. Elle a une certaine complicité avec son frère. Elle aspire désormais à une certaine autonomie vis-à-vis de ses parents.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Julie anticipe le changement avec angoisse. Elle est ordonnée mais sans excès, ne présente ni rituel ni compulsion. Elle aime beaucoup lire, essentiellement des bandes dessinées ou de petits romans. Elle peut relire plusieurs fois de suite un passage qui la fait rire. Elle présente des jeux imaginatifs variés. Elle apprécie les jeux informatiques et particulièrement " Animal Crossing ". Elle semble avoir une bonne mémoire visuelle. Elle est fatigable mais joue néanmoins au badminton avec plaisir. Elle tapote souvent ses doigts entre eux, ne présente pas d'autre mouvement répétitif.

Sur le plan sensoriel, elle présentait une hypersensibilité olfactive qui a diminué, ainsi qu'une hypersensibilité aux textures alimentaires (alimentation moulinée jusqu'à ses 12 ans). Avant la transplantation les parents décrivent des " cycles " durant lesquels elle n'acceptait qu'un type d'aliment, qui était par la suite refusé. L'alimentation demeure sélective, avec une néophobie.

Sur le plan scolaire, Julie a intégré une ULIS en 6ème. Elle est actuellement en 3ème ULIS, une AVS l'accompagne lors des inclusions pour prendre des notes. Une orientation en CAP est envisagée.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 16,5 (ce qui la situe dans la zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 4, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 0, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 1, pour un seuil à 3

- **ECAR-T :** score global de 8, score " déficience relationnelle " de 4, score " insuffisance modulatrice " de 1
- **CBCL :** scores normaux pour toutes les échelles

Conclusion :

Julie présente probablement une déficience intellectuelle légère, une anxiété sociale et une résistance au changement, avec une sélectivité alimentaire. Un bilan cognitif serait indiqué afin de préciser ses difficultés.

Richard

Richard est âgé de 15 ans. Il est né par césarienne au terme d'une grossesse normale, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Aucun antécédent familial de trouble neurodéveloppemental n'est rapporté. Les premiers jours de vie ont été marqués par une hypotonie, un manque de réactivité, des vomissements et une reprise pondérale. Il a subi une intervention chirurgicale pour une sténose du pylore le premier mois de vie, puis une seconde intervention pour une hernie inguinale droite de découverte néonatale, qui s'est compliquée d'un abcès nécessitant une reprise chirurgicale.

A 2 mois ½ était peu éveillé, dormait beaucoup et ne souriait guère. Le diagnostic d'acidémie propionique a été fait à 3 mois. Il s'est éveillé et avait un meilleur contact après la mise en place du régime, les regards directs et sourires sont apparus. C'était néanmoins un bébé calme et silencieux, qui ne pleurait presque jamais.

Un trouble de l'oralité majeur s'est installé, avec une aphagie quasi-totale depuis l'âge de 13 mois ; sa croissance staturo-pondérale est préservée grâce à une nutrition entérale discontinue. Plusieurs décompensations métaboliques aiguës ont nécessité des hospitalisations dans à l'occasion d'épisodes infectieux. Il souffre d'une diarrhée motrice depuis plusieurs années, d'une énurésie nocturne primaire et de difficultés d'endormissement sévères.

Il présente une hypotonie globale et des difficultés de coordination motrice ainsi qu'une cyphose dorsale et une scoliose débutante. Le développement a été d'emblée marqué par un retard des acquisitions. A 9 mois il réagissait à son prénom et saisissait un objet avec participation du pouce. La station assise a été acquise à 10 mois, le quatre pattes et la station debout à 13 mois, la marche autonome à 18 mois. A 3 ans ½ il pouvait enlever un vêtement, lancer une balle, sauter en avant et copier un cercle. La propreté sphinctérienne diurne était acquise. Sur le plan du langage, il aurait dit ses premiers mots (" papa " et " maman ") à 10 mois. A 2 ans il pouvait obéir à un ordre simple disait quelques mots. Selon sa mère, le pointage et certains gestes symboliques étaient présents lors de l'entrée à l'école.

Une prise en charge précoce en kinésithérapie et psychomotricité a été mise en place au domicile, puis un suivi en CAMSP à partir de 2 ans ½ : prise en charge en psychomotricité hebdomadaire, travail orthophonique sur les praxies bucco-faciales, puis psychothérapie et orthophonie hebdomadaire à partir de 4 ans.

Sur le plan de la communication, Richard présente un trouble du développement et de l'utilisation du langage. A 4 ans il ne disait encore que quelques mots, pas toujours intelligibles en raison de difficultés phonologiques. Il a acquis la possibilité de communiquer par de courtes phrases mais utilise peu le langage, surtout quand il ne peut pas faire autrement pour exprimer ses demandes. La fonction sociale du langage est presque absente, il ne tient pas compte du contexte et fait souvent des commentaires très inappropriés à haute voix. Depuis l'apparition du langage, une écholalie immédiate et différée est décrite. Il n'y a jamais eu d'inversion

pronominale mais Richard se désigne généralement par son prénom. En revanche il n'emploie pas de néologisme ni de langage idiosyncratique.
Richard ne compense que partiellement son trouble du langage par l'utilisation de gestes et le regard. L'attention conjointe est possible, notamment à son initiative, mais le contact visuel est souvent activement évité, Richard détournant la tête, notamment lorsqu'il sourit. Ce phénomène s'est majoré au fil des années, et son attention est parfois difficile à capter. Il a des mimiques expressives, mais peu variées. Enfant, il était capable de jeu de faire-semblant. Actuellement, les supports de communication visuelle sont bien investis, mais il n'a pas accès au langage écrit.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Richard est décrit depuis sa jeune enfance comme étant souvent en retrait, mais a toujours été câlin avec ses parents, avec une anxiété de séparation importante. Il y avait peu de partage d'intérêt, Richard apportait des jouets à sa mère pour les utiliser en sa compagnie mais sans vraiment lui montrer, en revanche il pointait parfois pour montrer des dessins animés. Le partage émotionnel était également possible avec eux et l'est toujours, mais plutôt sur ses intérêts et rituels. Il lui arrive d'avoir des expressions faciales inappropriées, notamment des rires inadaptés (par exemple en voyant pleurer sa sœur).
Richard sollicite encore l'attention de ses parents en les touchant, et il lui arrive toujours d'utiliser leur main comme un outil. Il peut toutefois initier l'attention conjointe en coordonnant regard et pointage, mais ne parle que s'il n'a pas été compris. Enfant, sa mère dit qu'il utilisait plus volontiers le langage avec ses proches ; en présence d'inconnus il se montrait très silencieux.
Il a appris par imitation à jouer à la dînette ou au bricolage, ainsi qu'à reproduire les gestes de comptines ou les enchaînements proposés lors de spectacles à l'école. Il s'est toujours intéressé à ses pairs, les regardait, les montrait parfois, mais ne faisait pas d'effort pour les approcher ni pour maintenir l'interaction engagée lorsqu'il était enfant. Il a progressé sur ce plan, et peut maintenant jouer avec ses pairs de manière coopérative à l'EMP (football, jeux de société comme UNO et Doodle). Il s'entend bien avec ses nombreux cousins de son âge et avec les enfants d'amis de ses parents, mais n'a jamais eu de véritable ami.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Richard présente une franche recherche d'immuabilité. De manière générale, les changements génèrent de l'anxiété chez Richard, et il a du mal à contextualiser et généraliser. Ainsi il a appris certains jeux de société à l'IME mais a toujours refusé d'y jouer chez lui. Il a des intérêts restreints centrés sur les dessins animés, en particulier de Walt Disney, regarde ses scènes favorites de manière répétitive et les reprend en écholalie différée. Il trouve lui-même des dessins animés sur Internet en tapant les lettres notées par sa mère. Pendant plusieurs années, il a eu un intérêt envahissant pour Disneyland, mais récemment il est allé dire " au revoir " au parc et à ses personnages et depuis n'en parle plus.
L'utilisation des objets est répétitive, enfant Richard passait du temps à aligner ses figurines, les habiller et les déshabiller, à ouvrir et fermer des éléments de jeu, sans tellement mettre en scène les figurines dans des scenarii. Actuellement il présente des activités répétitives qui ont une

tonalité compulsive. Ainsi, il a découpé des journaux 2 à 3 heures par jour pendant des mois, et dessine maintenant des formes géométriques sur des magazines très longuement, il vient les montrer en disant " je l'ai fait du très bon boulot ". La résistance au changement d'activité est nette, avec des " bouderies " importantes si elles sont interrompues. Sa mère décrit aussi des rituels verbaux, ainsi elle doit lui lire la date dans son intégralité tous les soirs sur un calendrier. Quelques mouvements répétitifs sont rapportés, des battements de mains dans l'enfance dans les moments d'anxiété (compte-rendu du CAMSP), et actuellement des mouvements d'yeux et un arrachage des cuticules. En dehors de ses intérêts restreints et de ses activités répétitives, Richard éprouve des difficultés à se concentrer.

Sur le plan sensoriel, Richard a toujours été attiré par les jouets lumineux, regarde parfois les objets de très près, et refuse de se regarder dans un miroir. Il reste sensible au bruit mais fait des efforts pour braver sa peur, et présente une hypersensibilité au contact : il refuse de toucher un savon, de se laver seul, de s'essuyer aux toilettes, est gêné par les pansements. Une " phobie de l'eau " était également rapportée dans l'enfance. Il est en revanche décrit comme un enfant " dur à la douleur ".

Sur le plan de l'oralité, le trouble reste majeur avec une aphagie totale et une alimentation exclusivement entérale. Richard a porté des objets à sa bouche assez tard, vers l'âge de 6 ans. Il n'a jamais fait de " bisou " alors même qu'il apprécie les câlins avec ses parents. Depuis quelques années, il lui arrive de manipuler certains aliments mais sans réellement les consommer.

Sur le plan scolaire, Richard a été accompagné par une AVS lors de sa scolarité en maternelle. Il a été maintenu en Grande Section avant d'intégrer une CLIS, avec le soutien d'un SESSAD, puis a été orienté en EMP à l'âge de 10 ans. Il va intégrer un IMPRO l'an prochain.

Bilans déjà réalisés :

- WPPSI-III à 6 ans : retard cognitif modéré avec une hétérogénéité intra-scalaire (meilleurs résultats aux épreuves Matrices et Vocabulaire)

- Bilan neuropsychologique à 6 ans : niveau de 3 ans ½ pour les épreuves de géométrie, carrés, labyrinthe, complètement d'images, et un niveau compris entre 3 et 4 ans pour les épreuves verbales, difficultés attentionnelles, résultats normaux à l'épreuve d'assemblage d'objets.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 36,5 (zone " légèrement à moyennement autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 18, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 11, pour un seuil à 8

Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 9, pour un seuil à 3

- **Module 2 de l'ADOS :** (passation marquée par une forte opposition)

Score dans le domaine de la communication : 7 pour un seuil à 5
Score dans le domaine des interactions sociales réciproques : 10, pour un seuil à 6
Somme des scores communication et interactions : 17, pour un seuil à 12
Score dans le Domaine Imagination/Créativité : 2 (pas de seuil)
Score dans le domaine des comportements stéréotypés et intérêts restreints: 2 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global de 49, score " déficience relationnelle " de 23, score " insuffisance modulatrice " de 3

- **CBCL :** valeurs pathologiques pour les échelles retrait/dépression, problèmes de pensée, et le score"problèmes internalisés "et le score total. Valeurs limites pour les échelles anxieux/déprimé, problèmes sociaux et problèmes d'attention

Conclusion :

Richard présente une déficience intellectuelle modérée, un trouble autistique de sévérité moyenne, des troubles moteurs, et un trouble majeur de l'oralité alimentaire.

Robert

Robert est âgé de 20 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à quelques jours de vie devant un coma (sans nécessité d'hémofiltration). Il nécessite encore une nutrition entérale nocturne. Il présente une cardiomyopathie dilatée modérée et un allongement du QTc. Devant un retard de développement modéré, une prise en charge psychothérapeutique et rééducative assez intensive a été mise en place dans l'enfance. Il est titulaire d'un CAP et souhaite travailler en milieu protégé.

Robert a présenté deux épisodes psychotiques aigus à 17 et 20 ans (dont le premier est décrit dans l'annexe 1), atypiques par leur symptomatologie fluctuante, la présence d'hallucinations visuelles et une régression importante. L'angoisse massive et l'excitation succédaient à des moments de prostration. L'IRM réalisée lors du 1er épisode montrait des hypersignaux sous-corticaux insulaires et temporaux, ainsi qu'un discret hypersignal FLAIR des centres semi-ovales également présent lors de 2nd épisode, ainsi qu'un hypersignal sous-cortical bilatéral de la partie antérieure du lobe temporal. Les EEG étaient normaux. Ces deux épisodes ont rapidement répondu à un traitement antipsychotique à faible dose.

Il est décrit comme un bébé très calme, qui pleurait peu et qu'il fallait stimuler. Il n'était pas très souriant mais avait un assez bon contact visuel. Sa mère pense qu'il a acquis la marche avant l'âge de 2 ans. Auparavant Robert ne faisait pas de quatre pattes mais rampait avec aisance.

Le langage s'est développé avec retard et a été précédé d'un jargon adressé. A cette époque il arrivait à Robert de prendre les adultes par la main pour communiquer. Entre 4 et 5 ans, le pointage et certains gestes conventionnels étaient acquis. En revanche Robert imitait très peu et ne présentait pas de jeu de faire-semblant.

Sur le plan de la communication, Robert s'exprime habituellement de manière informative, avec des phrases structurées. Quand il est gêné ou anxieux, il baisse la voix et articule peu, mais quand il est désireux de communiquer il est tout à fait intelligible, s'anime et accompagne son discours de mouvements de mains. La conversation est globalement réciproque et fluide mais marquée par une auto-centration : Robert peut s'intéresser à l'avis des autres mais a du mal à relancer la conversation hors de ses centres d'intérêt. Le contact visuel est usuellement d'assez bonne qualité, quoique fluctuant. Le sourire social est présent mais d'allure un peu mécanique, les mimiques peuvent être expressives mais parfois inadaptées.

Il ne comprend pas certaines expressions subtiles, imagées ou abstraites, mais n'hésite pas à s'enquérir de leur sens : quand il va bien il tient à se faire comprendre et à comprendre son interlocuteur. Robert peut parler de lui et de ses émotions, plus facilement qu'il y a quelques années. Il existe encore une inversion pronominale occasionnelle : il peut dire " tu " en parlant de lui au milieu d'un récit un peu long. Il ne fait pas de commentaires inappropriés.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Robert est un jeune homme réservé, avec des périodes de retrait quand il est triste ou angoissé. Les initiatives et les réponses sociales ont toujours été adaptées d'après sa mère, qui dit que Robert enfant recherchait le contact avec ses pairs, mais ne parvenait pas à maintenir l'interaction avec eux, en raison du décalage de son développement et de son incapacité à partager les jeux des enfants de son âge. La réciprocité socio-émotionnelle était et reste limitée. Il n'a jamais eu beaucoup d'amis. Actuellement Robert fréquente un ou deux amis, qu'il connait depuis le primaire ; il va au cinéma et au restaurant avec eux. Il comprend plus ou moins les règles de certains jeux de société. Il est peu démonstratif, mais peut échanger sur les choses qui lui procurent du plaisir.

Sur le plan des intérêts et du comportement, les changements et les imprévus l'angoissent. Il présente des intérêts assez restreints. Enfant, il avait très peu de jeu imaginatif, s'intéressait surtout aux jeux vidéo et de construction. Actuellement il s'intéresse aux films d'action et d'horreur, aux " comics " de super-héros " pour adultes ", précise-t-il, et aux mangas. Il surfe sur Internet et va volontiers au cinéma, à condition qu'il s'agisse de son domaine de prédilection. Il apprécie la musique et a des goûts variés en la matière. Robert est assez maladroit mais apprécie le ping-pong, la pétanque et les randonnées, que propose le CATTP.
Il n'a pas de difficulté à se concentrer sur ce qui l'intéresse quand il va bien, mais sa mère note qu'il abandonne vite les activités où il est en échec. Elle trouve qu'il manque de confiance en lui et manque de stratégie de résolution de problèmes. Il ne présente pas de rituels ni de mouvements stéréotypés, a présenté des balancements répétitifs dans l'enfance. Son discours est parfois répétitif, notamment lorsqu'il est angoissé, sans écholalie immédiate. En revanche, sa mère l'entend se répéter des scènes de films qu'il a appréciés et rire lorsqu'il est seul.

Sur le plan sensoriel, il était très sensible aux bruits, se bouchait les oreilles quand les autres criaient. Depuis plusieurs mois, il entend parfois des sifflements et des bruits rythmiques d'allure musicale, surtout quand il va moins bien. Il a du mal à préciser s'il entend ces bruits dans sa tête ou s'ils proviennent de l'extérieur. Ces perceptions le gênent mais ne limitent pas ses activités.

Sur le plan de l'autonomie, Robert peut habituellement se déplacer seul pour des trajets qu'il connait. Il mange assez bien, respecte extrêmement scrupuleusement son régime, prépare lui-même son petit-déjeuner en pesant les aliments, et mange les déjeuners et dîners que sa mère lui prépare. Il pose lui-même sa sonde naso-gastrique tous les soirs pour la nutrition entérale et dort bien.

Lors de notre second entretien Robert présente une troisième décompensation psychotique, qui a débuté quelques semaines auparavant. Il fait part d'idées délirantes à thématique persécutive, de mécanisme intuitif et interprétatif, avec une participation affective intense (attaques de panique) et une adhésion incomplète. Ces idées envahissent sa vie psychique et il lui est difficile de parler d'autre chose. Il décrit un état de perplexité et de dépersonnalisation, avec des idées de référence

et des éléments d'automatisme mental. Il dit ne pas avoir d'hallucinations mais de possibles attitudes d'écoute et des soliloquies sont relevées. Un traitement par rispéridone a été mis en place quelques semaines auparavant, avec une efficacité insuffisante à cette date sur la symptomatologie délirante, bien qu'il ait permis un certain apaisement de l'angoisse, qui lui permet de retourner un peu au CATTP.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 27, ce qui le situe dans la zone " non autistique "
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : score 9, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : score de 11, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : score de 1, pour un seuil à 3

- **ADOS module 3 :**

Score dans le domaine Communication : 3 (seuil à 3 pour l'autisme)
Score dans le domaine Interaction Sociale Réciproque : 9 (seuil à 6 pour l'autisme)
Somme de ces deux scores : 12 (seuil à 10 pour l'autisme)
Score dans le domaine Imagination/Créativité : 1 (pas de seuil)
Score dans le domaine Comportements stéréotypés et intérêts restreints: 1 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global de 13, score " déficience relationnelle " de 7, score " insuffisance modulatrice " de 2.
- **CBCL :** scores limites pour l'échelle anxiété/dépression, score pathologique pour la somme des " problèmes internalisés ", scores normaux pour les autres dimensions, si on les rapporte aux valeurs des garçons âgés de 12 à 18 ans

Conclusion :

Robert présente une déficience intellectuelle modérée et un trouble envahissant du développement. Il a présenté à trois reprises des épisodes psychotiques et semble évoluer vers un tableau clinique d'allure schizophrénique.

Malik

Malik est âgé de 21 ans. Il est né à terme par césarienne. L'acidémie propionique a été diagnostiquée le premier mois de vie et a nécessité initialement des soins en réanimation avec hémofiltration. Il a encore une nutrition entérale nocturne. Bébé, Malik est décrit comme un enfant souriant, qui regardait bien et babillait (avant la trachéotomie). Il a présenté une anxiété de séparation d'avec sa mère, notamment lors des multiples hospitalisations qui ont émaillé sa petite enfance. Parmi les complications de l'acidémie propionique, on relève en effet :

- de multiples pneumopathies durant les 4 premières années de vie
- un œdème sous-glottique post-intubation ayant nécessité une trachéotomie puis une laryngoplastie pour une sténose cricoïdienne.
- une cardiomyopathie dilatée avec une fonction ventriculaire gauche préservée
- un retard des acquisitions psychomotrices et des apprentissages, avec une entrée à l'école à 4 ans, un maintien en grande section, un passage en CLIS après une année de CP, une scolarisation en ULIS jusqu'au niveau 3ème. Il a bénéficié de soins et de rééducations en CMPP durant son enfance et son adolescence.

Sur le plan de la communication, le langage s'est développé tardivement en raison des troubles laryngés. Quand il avait la trachéotomie, Malik tirait les adultes par le bras pour attirer leur attention, ne pointait pas, mais utilisait les gestes symboliques. Le regard direct et le sourire social ont toujours été présents, de bonne qualité. C'était un enfant qui imitait très peu, mais a présenté un jeu symbolique assez riche. Au décours de la laryngoplastie Malik a rapidement progressé, les mots puis les phrases sont apparus dans l'année. Actuellement, il a un discours informatif et adapté, au contenu parfois un peu répétitif, mais sans phrases stéréotypées ni écholalie.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, il est de très bon contact et bien intégré parmi ses pairs. Enfant il était assez autocentré, peu partageur, mais offrait spontanément du réconfort. Entre 7 et 10 ans, il recherchait plutôt la solitude et n'appréciait pas le contact physique. Il allait spontanément vers les enfants de son âge, mais se retirait assez vite du groupe, préférant chercher seul des animaux, des cailloux. A cette période il était décrit comme triste et peut-être déprimé. Il a maintenant de vrais amis dans sa résidence et à l'IME, avec qui il organise des sorties. Il est soucieux de son apparence et travaille son"look ». Il fait partager ce qui l'intéresse et lui fait plaisir, nous montre spontanément ses magnifiques dessins qu'il a photographiés avec son téléphone. Il commence actuellement à pouvoir prêter ses affaires. Il a une représentation du monde mental d'autrui, est sensible aux émotions de son entourage, apporte du réconfort avec pudeur.

Sur le plan des intérêts et du comportement, il est curieux, prend plaisir à des activités variées, et a deux " passions " : le dessin et la cuisine. Il s'exprime depuis des années par le dessin pour

lequel il a un vrai talent. Il a gagné un prix à un concours de BD à Angoulême en 2013. Il apprend la cuisine en IMPRO. “ Il y en a qui pensent que c’est difficile pour un enfant malade qui peut pas manger de tout de faire la cuisine ” dit-il, mais au contraire lui aime faire “ partager aux autres ce [qu’il n’a] pas le droit de goûter ”.Il éprouve des difficultés à maintenir son attention dans le cadre de cette formation, qu’il serait intéressant d’évaluer plus précisément. Il aime regarder des films d’action et des dessins animés (“ pour les grands ” précise-t-il).
Plus jeune, Malik ramassait et accumulait des cailloux, des insectes, des escargots etc., qu’il mettait dans des boîtes ou dans son lit. Actuellement il a encore tendance à conserver les emballages de ses vêtement, peut-être parce qu’il est très satisfait de ses emplettes. Il a une routine de vie très organisée, liée à la nécessaire rigueur pour gérer son alimentation. Cela le rassure, ainsi que sa famille. Il ne présente pas de symptômes proprement obsessionnels ou compulsifs. Il n’a jamais eu de stéréotypies ni d’intérêt sensoriel inhabituel. Il peut se montrer irritable, et pleure facilement en cas de frustration, sans manifester d’agressivité. Il bénéficie actuellement d’entretiens hebdomadaires avec un psychologue et trouve qu’ils lui sont très profitables.

Sur le plan de l’autonomie, Malik a énormément progressé ces dernières années. Il gère son alimentation seul, connaît bien son régime, peut se faire à manger, et pose sa sonde naso-gastrique tous les soirs. Sa mère l’aide pour les préparations de nutrition entérale nocturne, et en cas de régime d’urgence. Il souffre de sa différence dont il a conscience et a “ trouvé une méthode ” : il compose ses repas au self de façon à ne pas apporter d’aliments différents pour lui. Il a aussi trouvé une stratégie pour les moments de fatigue, a repéré que de boire du Coca lui permettait de retrouver de l’énergie. Malik a eu des difficultés d’endormissement, majorées par la nutrition entérale nocturne. Celles-ci sont bien jugulées par un traitement par Atarax (20 mg au coucher).

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de17,5, ce qui le situe dans la zone “ non autistique ”
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 6, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 7, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 2, pour un seuil à 3
L’entretien par l’ADI-R n’est donc pas en faveur d’un trouble envahissant du développement.

- **ECAR-T :** score global à 6, score “ déficience relationnelle ” à 2, score “ insuffisance modulatrice ” à 1
- **Echelle de problèmes de la CBCL :** scores bas et non pathologiques dans tous les domaines si on les rapporte aux valeurs des garçons âgés de 12 à 18 ans

Conclusion :

Malik présente une déficience intellectuelle légère et un possible trouble attentionnel à caractériser par un bilan. Il a présenté une symptomatologie dépressive plus jeune, mais nous ne constatons pas de trouble psychopathologique actuellement. C'est un jeune homme très agréable, qui fait preuve de stratégies adaptées pour gérer les conséquences de sa maladie, avec une autonomie croissante.

Fatma

Fatma est âgée de 22 ans. L'acidémie propionique a été découverte au 15ème jour de vie devant un coma hyperammoniémique. De nombreuses décompensations métaboliques aiguës ont nécessité des hospitalisations. Elle a une cardiomyopathie dilatée depuis l'âge de 8 ans, avec un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë à cet âge-là qui a généré beaucoup d'angoisse pour elle et sa mère. Cette cardiopathie est actuellement stabilisée. Fatma présente également une insuffisance rénale chronique modérée et une obésité.

Durant ses premières années de vie, Fatma était dans l'interaction, malgré un handicap cognitif sévère ; lors d'une passation de la NEMI à 6 ans 8 mois Fatma ne réussissait que certains des items attendus pour la 3ème année. Elle a été prise en charge en IME jusqu'à l'âge de 20 ans et est actuellement gardée au domicile par sa famille, sans autre prise en charge que le suivi somatique.

Sur le plan de la communication, Fatma ne disait encore que des mots isolés à 4 ans, a commencé à faire des phrases vers l'âge de 6 ans. Elle s'exprime actuellement par de courtes phrases plutôt informatives, parfois peu intelligibles. Son langage n'a jamais présenté de caractère répétitif mais son utilisation est essentiellement restreinte à des demandes simples. Sa compréhension semble meilleure que son niveau expressif mais reste limitée. La communication non-verbale est d'assez bonne qualité, le contact visuel et l'attention conjointe sont présents, ainsi que le pointage et les gestes symboliques, dont il est difficile de dater l'apparition. Sa mère dit que son regard était difficile à capter lorsqu'elle était en maternelle. Elle trouve ses mimiques expressives mais relève parfois des pleurs et des rires immotivés. Fatma semble interpréter correctement la mimique et l'intention d'autrui. Elle n'a jamais présenté de jeu de faire-semblant.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Fatma a toujours été capable d'interagir, y compris avec des personnes qu'elle ne connaît pas, et de partager de l'intérêt et du plaisir. Les initiatives sociales sont d'assez bonne qualité, les réponses peuvent être efficientes mais sont marquées par une nette auto-centration. Le sourire social est clairement présent. Fatma manifestait de l'intérêt envers les autres enfants mais avait du mal à entrer en relation avec eux en maternelle, en raison de son décalage développemental et de son incapacité à partager leurs jeux. A l'IME, elle a développé des relations de camaraderie sélective avec certains de ses pairs. Elle recherche l'isolement par périodes, quand elle se sent moins bien. Elle refusait parfois d'aller à l'IME les années précédentes, alors qu'elle s'y rendait avec plaisir à d'autres moments. Actuellement Fatma ne fréquente pas d'institution et ses relations se restreignent au cercle familial. Elle apprécie la compagnie de ses frère et sœurs mais peut se disputer avec eux, crier et parfois frapper ; elle manifeste en effet une intolérance au changement et à la frustration.

Sur le plan des intérêts et du comportement, son répertoire est restreint, phénomène aggravé par son absence d'occupation institutionnelle. Ses intérêts concernent principalement les films indiens, devant lesquels elle aime chanter et danser, et les magazines féminins, qu'elle feuillette de manière un peu répétitive. Elle est coquette, s'habille seule et aime les bijoux ; elle a des posters de stars dans sa chambre. C'était une enfant à l'attention labile, qui n'a jamais investi les jeux d'imitation et de faire-semblant, préférait de petits jeux de construction, de gommettes à coller. Elle peut dessiner quelques formes géométriques, n'a pas accès au langage écrit. Elle ne présente pas de comportement ritualisé ni stéréotypé, en revanche elle manifeste une réelle intolérance au changement et à l'attente, peut demander la même chose de manière très répétitive tant qu'elle ne l'a pas obtenue. Une hyperphagie a mené à la constitution d'une obésité en quelques années.

Sur le plan sensoriel, elle est effrayée par les bruits forts et présente une hypersensibilité aux textures alimentaires. Elle accepte depuis quelques années de manger des morceaux, sauf pour les légumes qui doivent encore être moulinés.

Sur le plan émotionnel, Fatma est anxieuse depuis l'enfance, tendance qui s'est majorée lors de la découverte de sa cardiopathie. Ces dernières années, certaines phobies se sont majorées, notamment celle qui concerne chiens et chats et lui fait maintenant refuser de quitter le domicile, de peur d'en rencontrer dit-elle. Il est difficile de distinguer l'évitement phobique d'une restriction des initiatives et des intérêts et d'une composante d'opposition dans ce refus. De plus elle présente une dyspnée d'effort et une fatigabilité physique qui favorisent également ce repli au domicile. Son humeur de Fatma semble plutôt stable, avec des moments de tristesse, d'irritabilité et d'apragmatisme mais pas de réelle anhédonie. Elle dort bien, moyennant un traitement par 10 mg de cyamémazine au coucher ; elle mange vite et a tendance à grignoter.

A 16 ans elle a présenté un épisode psychotique atypique au cours d'une décompensation métabolique : hallucinations visuelles et auditives, angoisse massive, régression comportementale. Après traitement de la décompensation, ces symptômes se sont progressivement amendés sous antipsychotique de seconde génération. Depuis lors il n'a pas été observé de récidive des phénomènes psychotiques malgré l'arrêt du traitement. Il semblerait que Fatma converse parfois avec un compagnon imaginaire, depuis cette période ; elle dit entendre sa voix, mais l'interrogatoire n'est pas en faveur d'une qualité proprement hallucinatoire de ces expériences.

Echelles proposées :

- **CARS-T :** score de 27 (zone " non autistique ")
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales réciproques : 11, pour un seuil à 10

Score dans le domaine de la communication : 8, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 2, pour un seuil à 3

- **Module 2 de l'ADOS :**

La passation est marquée par une opposition importante, systématique en ce qui concerne le jeu imaginatif, et une grande labilité attentionnelle. Elle permet toutefois d'observer des compétences en termes de communication (notamment non-verbale) et d'interaction, bien que marquées par une auto-centration nette.

Score dans le domaine Communication : 3 (valeur seuil pour les " désordres du spectre autistique ")
Score dans le domaine Interaction Sociale Réciproque : 3 (seuil à 4 pour les " désordres du spectre autistique ")
Somme des scores Communication et Interaction Sociale : 6 (seuil à 8 pour les " désordres du spectre autistique ")
Score dans le domaine Imagination/Créativité : 2 (pas de seuil)
Score dans le domaine Comportement Stéréotypé et Intérêts Restreints : 0 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global de 27 score " déficience relationnelle " de 14, score " insuffisance modulatrice " de 4

- **CBCL :** l'échelle " problèmes internalisés " et le score total sont dans la zone pathologique (T-scores de 69 et 67 respectivement) si on les rapporte aux valeurs pour les filles âgées de 12 à 18 ans

Conclusion :

Fatma présente une déficience intellectuelle sévère avec des traits autistiques : auto-centration et restriction des intérêts marquées, intolérance au changement et à la frustration, qui permettent d'évoquer un trouble envahissant du développement. Elle a présenté un épisode psychotique atypique à l'adolescence lors d'une décompensation métabolique.

Cyril

Cyril est âgé de 25 ans. L'acidémie propionique a été diagnostiquée à l'âge de 3 ans, devant un coma vigile. Il a connu peu de décompensations aiguës par la suite. Une hypotonie précoce a été décrite, ainsi qu'une hyperlaxité et des difficultés d'exécution des gestes fins et de coordination oculo-manuelle.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. Durant ses trois premières années de vie, c'était un enfant très calme et souriant, qui regardait bien les gens et s'intéressait aux jouets. La diversification alimentaire n'avait pas posé problème. Il a marché vers 15 mois. Les premiers mots seraient apparus après 2 ans. Cyril se faisait néanmoins bien comprendre par ses gestes et ses mimiques, il pointait et utilisait des gestes symboliques. Au décours du coma qui a révélé sa maladie, une période de régression est décrite : Cyril ne parlait plus, ne riait plus, ne marchait plus et semblait indifférent à son environnement. La récupération s'est faite en quelques mois et depuis lors il est décrit comme un enfant puis un jeune homme qui a toujours progressé. Il a bénéficié de prises en charge en orthophonie et psychomotricité, puis en ergothérapie et éducation spécialisée, pendant plusieurs années.

Sur le plan de la communication, Cyril a présenté un retard de développement du langage, avec un trouble de l'articulation. Il a désormais un discours informatif et cohérent, avec une syntaxe globalement correcte et quelques erreurs. Son langage n'a jamais présenté de caractère répétitif, en revanche des néologismes et expressions idiosyncrasiques sont rapportés. Il a un humour fin et peut utiliser des expressions figurées. Il présente une réelle habileté conversationnelle quand il s'agit de ses centres d'intérêt, il peut tout à fait exprimer une position personnelle et parler de ses goûts et de ses envies. Il est moins à l'aise pour décrire précisément ses émotions. L'usage purement social du langage existe mais est restreint et peut être maladroit.
Le jeu symbolique était présent dans l'enfance. La communication non verbale semblait également opérante (pointage, gestes conventionnels, hochement de tête) ; le contact visuel a toujours été possible mais difficile pour Cyril. Le sourire social serait présent actuellement, il était moins régulier dans l'enfance. Ses mimiques sont expressives, elles sont parfois marquées par un certain maniérisme, ainsi que ses postures. Sa mère souligne qu'il " ne sait pas masquer ses émotions ". Cyril décrit, actuellement comme par le passé, des épisodes de rire inapproprié, par exemple lorsqu'il se faisait gronder.

Sur le plan des interactions sociales réciproques, Cyril a toujours été en difficulté pour établir des relations. Enfant il initiait très peu l'interaction, en revanche il y répondait de manière assez adaptée avec les personnes qu'il connaissait bien. Les relations manquaient toutefois de réciprocité socio-émotionnelle : il ne partageait pas spontanément ses affaires, pouvait montrer son plaisir et son intérêt mais sans toujours chercher à le faire partager, alors qu'il en est désormais capable. Il n'offrait pas non plus de réconfort, ce qu'il fait spontanément à présent

envers ses parents. Il pouvait se montrer opposant face aux contraintes, et ne demandait pas d'aide à ses enseignants.
Il témoignait de l'intérêt pour les autres enfants mais ne les approchait pas spontanément. Il répondait à leurs avances et pouvait jouer avec plaisir et de manière coopérative à condition d'être en confiance. Il avait du mal à se défendre ; dès le primaire, il a été confronté à des moqueries de la part de certains camarades de classe, phénomène qui s'est accentué par la suite et qu'il a toujours ressenti de manière douloureuse. Il a cependant pu nouer des relations amicales, qui se sont distendues par la suite. Le passage au collège, avec ses changements réguliers de classe et d'enseignant, puis un déménagement familial ont été anxiogènes, et l'avancée dans la scolarité a été marquée par une conscience douloureuse de sa différence et de ses difficultés. Actuellement, Cyril vit de manière assez solitaire, tout en entretenant de bonnes relations avec ses parents, qu'il aide volontiers au quotidien. Il n'a plus qu'un ami qu'il voit " épisodiquement ". Il dit : " c'est encore difficile avec les inconnus ", même si " ça va beaucoup mieux qu'avant ". Il reste méfiant vis-à-vis des personnes qu'il ne connaît pas et vit le regard d'autrui comme une source d'angoisse.

Sur le plan des intérêts et du comportement, Cyril a des intérêts restreints et mais manifeste de l'inquiétude face à la nouveauté et à l'imprévu : " il ne faut pas que ça sorte du connu ". Enfant il était fatigable, avec une attention labile. A l'âge de 5 ans son orthophoniste écrivait qu'il était " très attaché aux activités répétitives ". Il appréciait les puzzles et jeux de construction. Actuellement, ses loisirs se centrent sur des jeux vidéo et la lecture, principalement de bandes dessinées et mangas car il dit avoir besoin d'images (il n'arrive pas à " visualiser " ce qu'il lit). Il peut jouer plusieurs heures de suite à des jeux de stratégie mais redoute de jouer en réseau de peur de se faire pirater son ordinateur et voler de l'argent. Il apprécie les jeux de société, qu'il regrette de ne pouvoir pratiquer plus souvent.

Sur le plan sensoriel, Cyril a longtemps porté des objets non comestibles à sa bouche; il présente une hypersensibilité aux sons aigus et aux odeurs.

Sur le plan de l'autonomie, il sait prendre soin de lui et gérer son régime, il mange avec plaisir et dort bien. Il prend peu d'initiatives, mais peut utiliser seul les transports en commun s'il doit se rendre quelque part ; en revanche il appréhende la conduite automobile qu'il ne veut pas apprendre. Il peut effectuer des démarches simples, par exemple à la Poste, mais est angoissé s'il s'agit de tâches nécessitant de gérer des imprévus et de prendre des décisions complexes. Il présente en effet des difficultés d'organisation, de planification, et peu de flexibilité cognitive. La généralisation est possible mais il a besoin de temps.

*Sur le plan thymique, d*es éléments à tonalité dépressive sont présents depuis plusieurs années. Cyril s'auto-dévalorise fortement et a une vision pessimiste de l'état du monde et de son propre futur, qui contribue à aggraver sa méfiance envers autrui. Il présente une certaine anhédonie, se

plaint d'ennui " en tous lieux ", et la seule émotion qu'il vit avec intensité est la peur. Il décrit une tension physique permanente et des angoisses de mort quotidiennes.

Sur le plan scolaire, il a redoublé deux fois et a été orienté en lycée professionnel, qu'il a quitté après trois ans. Il a effectué plusieurs stages en milieu ordinaire et protégé par la suite mais n'exprime pas de motivation pour des démarches de professionnalisation.

Bilans réalisés :

- *Bilan orthophonique à 6 ans:* bonne compréhension, nombreuses confusions sur le plan expressif, difficultés attentionnelles, balayage visuel peu efficace, importantes difficultés graphiques

- *Bilan d'ergothérapie à 9 ans* : difficultés gestuelles, léger tremblement, gnosies visuelles satisfaisantes, difficultés d'abstraction

- *WISC-R à 10 ans :* hétérogénéité inter- et intra-scalaire. Indice verbal limite et indice de performance dans : difficultés verbales, praxiques et logiques, ainsi qu'une instabilité psychomotrice.

- *Bilan orthophonique à 10 ans:* progrès sur les plans phonologique, lexical, pragmatique et interactif, difficultés de généralisation, dysgraphie

- *Bilan de la prise en charge en ergothérapie à 19 ans :* persistance de troubles de la motricité fine et de stratégies visuelles peu efficaces, beaucoup d'appréhension face à la nouveauté, difficultés de communication, d'organisation et de généralisation

- *WAIS-III à 21 ans :* efficience faible sans dissociation des échelles verbale et de performance, difficultés d'orientation visuo-spatiale, d'organisation et de gestion des doubles tâches, lenteur d'exécution grapho-visuelle.

Echelles proposées:

- **CARS-T :** score de 26 ce qui le situe dans la zone " non autistique "
- **ADI-R :**

Score dans le domaine des interactions sociales : 12, pour un seuil à 10
Score dans le domaine de la communication verbale : 4, pour un seuil à 8
Score dans le domaine des intérêts et activités restreints et stéréotypés : 2, pour un seuil à 3.

- **ADOS module 4 :**

Score dans le domaine Communication : 2 (seuil à 2 pour les Désordres du Spectre Autistique)
Score dans le domaine Interaction Sociale Réciproque : 4 (seuil à 4 pour les Désordres du Spectre Autistique)
Somme de ces deux scores : 6 (seuil à 7 pour les Désordres du Spectre Autistique)

Score dans le domaine Imagination/Créativité : 1 (pas de seuil)
Score dans le domaine Comportements stéréotypés et intérêts restreints: 0 (pas de seuil)

- **ECAR-T :** score global de 17, score " déficience relationnelle " de 12, score " insuffisance modulatrice " de 1

- **CBCL :** scores dans la zone pathologique pour les échelles anxiété/dépression, retrait/dépression et problèmes sociaux, ainsi que pour " problèmes internalisés " si on les rapporte aux valeurs pour les garçons âgés de 12 à 18 ans

Conclusion :

Cyril présente une déficience intellectuelle légère avec des difficultés exécutives et praxiques, et un trouble envahissant du développement d'intensité légère. Son repli sur lui et sa résistance au changement sont majorées par une auto-dévalorisation importante ainsi que par des interprétations des intentions et du comportement d'autrui à tonalité persécutives.

Titre : Acidémie Propionique, Troubles Neurodéveloppementaux et Psychopathologiques

Résumé: L'acidémie propionique, maladie autosomique récessive rare, résulte d'un déficit en activité propionyl-CoA carboxylase. Les complications chroniques neurologiques et cognitives sont fréquentes. Nous avons proposé une évaluation pédopsychiatrique à 18 enfants, adolescents et jeunes adultes, âgés de 2 à 25 ans et atteints d'acidémie propionique, avec passation de l'ADI-R, de la CARS-T, de l'ECAR-T, de la CBC-L, et une passation de l'ADOS en cas de suspicion de trouble envahissant du développement. 12 patients (66%) présentent une déficience intellectuelle. 6 d'entre eux (33%) présentent un trouble envahissant du développement (TED) : 2 d'entre eux présentent un trouble autistique et 4 un autre TED. 5 patients ne présentent pas de trouble envahissant du développement, mais des troubles qui pourraient relever d'un phénotype élargi de l'autisme. 4 autres patients présentent ou ont présenté des angoisses de mort importantes nécessitant une prise en charge. 11 patients (61%) présentent ou ont présenté des troubles du comportement alimentaire. 12 patients (66%) présentent des particularités de réaction aux stimuli sensoriels. 2 patients ont présenté des épisodes psychotiques aigus. Les mécanismes sous-jacents à ces troubles sont probablement complexes et doivent être investigués Il est nécessaire de proposer aux patients atteints d'acidémie propionique des évaluations spécialisées de leur développement cognitif et psychoaffectif, incluant un dépistage des troubles envahissants du développement.

Mots clés: acidémie propionique, aciduries organiques, autisme, troubles envahissant du développement, troubles du spectre autistique, phénotype élargi de l'autisme, troubles neurodéveloppementaux, troubles psychotiques, troubles du comportement alimentaire, psychopathologie

Title: Propionic Acidemia, Neurodevelopmental and Psychopathological Disorders

Abstract: Propionic acidemia, a rare recessive autosomic disorder, is the result of a propionyl-CoA carboxylase activity deficiency. Chronic neurologic and cognitive complications are frequent. We conducted a pedopsychiatric evaluation with 18 children, adolescents and young adults, aged 2 to 25 years old, using ADI-R, CARS-T, ECAR-T and CBC-L, as well as ADOS when autism or pervasive developmental disorder was suspected. 12 patients (66%) had an intellectual disability. 6 of those patients (33%) presented with a pervasive developmental disorder (PDD) : 2 with autism and 4 with another PDD. 5 patients didn't fulfill diagnostic criteria for pervasive development disorder but showed difficulties compatible with a broader autism phenotype. 4 other patients had severe anxious manifestations related to their disease. 11 patients (61%) had present or past eating disorders. 12 patients (66%) had abnormal reactions to sensory input. 2 patients have presented with acute psychotic episodes. The mechanisms underlying these disorders are probably complex and warrant further investigation. Patients with propionic acidemia should undergo psychiatric evaluation and be screened for pervasive developmental disorder.

Keywords: propionic acidemia, organic acidurias, autism, pervasive developmental disorders, autism spectrum disorders, broader autism phenotype, neurodevelopmental disorders, psychotic disorder, eating disorder, psychopathology

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06