



HAL
open science

Caractérisation clinique et moléculaire des Encéphalopathies Épileptiques Précoces avec EEG "burst-suppression": à propos d'une cohorte de 103 patients

Florence Riccardi

► **To cite this version:**

Florence Riccardi. Caractérisation clinique et moléculaire des Encéphalopathies Épileptiques Précoces avec EEG "burst-suppression": à propos d'une cohorte de 103 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02982265

HAL Id: dumas-02982265

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982265>

Submitted on 28 Oct 2020

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.

**Caractérisation clinique et moléculaire des Encéphalopathies
Epileptiques Précoces avec EEG "burst-suppression":
à propos d'une cohorte de 103 patients**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Florence RICCARDI

Née le 12 septembre 1988 à Martigues (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CLINIQUE, CHROMOSOMIQUE ET
MOLÉCULAIRE**

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEVY Nicolas	Président
Monsieur le Professeur MILH Mathieu	Directeur
Monsieur le Professeur KRAHN Martin	Assesseur
Madame le Docteur WECKHUYSEN Sarah	Assesseur
Monsieur le Professeur MARRET Stéphane	Assesseur

**Caractérisation clinique et moléculaire des Encéphalopathies
Epileptiques Précoces avec EEG "burst-suppression":
à propos d'une cohorte de 103 patients**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Florence RICCARDI

Née le 12 septembre 1988 à Martigues (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CLINIQUE, CHROMOSOMIQUE ET

MOLÉCULAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEVY Nicolas	Président
Monsieur le Professeur MILH Mathieu	Directeur
Monsieur le Professeur KRAHN Martin	Assesseur
Madame le Docteur WECKHUYSEN Sarah	Assesseur
Monsieur le Professeur MARRET Stéphane	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Mathieu MILH et à Monsieur le docteur Laurent VILLARD,
Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet d'étude et de m'avoir accueillie dans votre équipe pendant mon année de Master 2 Recherche. Je vous remercie sincèrement pour votre confiance, votre encadrement et votre disponibilité durant la rédaction de ma thèse. C'est un plaisir de travailler avec vous et d'avoir pu participer à vos projets.

À Madame le Professeur Nicole PHILIP, à Monsieur le Professeur Martin KRAHN et à Monsieur le Professeur Nicolas LEVY,
Je vous remercie pour votre implication dans ma formation et vos conseils tout au long de mon internat. Je tiens à vous assurer de mon dévouement et de ma motivation pour accomplir mes futures missions d'AHU.

À Monsieur le Professeur Stéphane MARRET et à Madame le Docteur Sarah WECKHUYSSEN,
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de faire le déplacement jusqu'à Marseille pour assister à la soutenance de thèse. Vos avis d'expert permettront d'enrichir ce travail.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et tout particulièrement Mme Cécile RAVIX, Mme Caroline LACOSTE, M. Pierre CACCIAGLI, M. Jérémie MORTREUX et M. Yann EHINGER.

A Vincent,

Rien n'aurait été pareil sans toi. Merci pour ton soutien et ton amour. Je t'aime.

A mes parents et à ma soeur,

Pour votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru. Merci pour tout.

A Aude,

Travailler avec toi a été une très belle expérience. Merci pour ton amitié, ta franchise et tes conseils toujours judicieux.

A Jérémie,

Merci pour ton soutien et ta sincérité. Tu peux compter sur moi pour les années à venir.

A Julie + Maude (la « green team »), Svetlana et Pierre-Yves,

Je suis contente de vous avoir eu comme co-internes. Merci pour votre soutien dans cette dernière étape de mon internat. Je n'oublierai pas.

A Sophie, ma concoillote adorée

Nos 6 semaines à Paris sont mémorables. Merci pour ta joie de vivre et tes blagues sans pareil.

A Anastasia, Théo, Emeline et Barnabé

Merci pour votre dynamisme et votre générosité. Je suis très heureuse d'avoir vécu l'expérience SAIHM à vos côtés.

Au SAIHM (+SOS-SAIHM), pour tout ce qu'il m'a appris.

A la SIGF, pour toute la force qu'elle m'a donnée.

A toutes les magnifiques rencontres de mon internat : patients, médecins, étudiants, conseillers en génétique, chercheurs...

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
I. CONTEXTE	3
A. Définitions	3
B. Démarche diagnostique	3
C. Causes	4
D. Prise en charge	4
E. Epilepsie, génétique et recherche	5
II. INTRODUCTION	6
A. Les syndromes épileptiques de l'enfant	6
B. Les encéphalopathies épileptiques précoces	8
C. Le tracé EEG de type « burst-suppression »	9
D. Etiologies de l'EEG « burst-suppression » en période néonatale	11
1. Anoxo-ischémie périnatale	11
2. Malformations corticales	11
3. Maladies héréditaires du métabolisme par intoxication	11
4. Anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs	12
5. Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale	13
6. Anomalies de la glycosylation	13
7. Anomalies génétiques isolées	13
E. Prise en charge thérapeutique	18
F. Pronostic	19
III. MATERIEL ET METHODES	21
A. Patients et données cliniques	21
B. Analyses génétiques	21
1. Dans le cadre du diagnostic	21
2. Dans le cadre de la recherche	22
C. Consentement et éthique	23
IV. RESULTATS	26
A. Caractérisation clinique des patients	26
1. Tableau clinique initial	26
2. Histoire prénatale et néonatale	29

3. Devenir des patients.....	30
B. Caractérisation génétique des patients.....	34
1. Vue d'ensemble des résultats	34
2. Résultat des analyses effectuées dans le cadre hospitalier	37
3. Résultat des analyses effectuées dans le cadre de l'équipe de recherche	37
4. Nouvelles anomalies génétiques associées au tracé EEG « burst-suppression » ..	40
C. Corrélations génotype-phénotype	42
1. Tableau clinique initial	42
2. Histoire anténatale et adaptation périnatale.....	45
3. Devenir des patients.....	47
V. DISCUSSION	50
VI. CONCLUSION	60
VII. ANNEXES.....	61
VIII. BIBLIOGRAPHIE	67

I. CONTEXTE

A. Définitions

L'épilepsie est un ensemble de pathologies du système nerveux central dont l'incidence est de 0,5 pour 1 000 habitants par an et qui constituent la troisième maladie neurologique la plus fréquente.

Leur point commun est la survenue d'une crise épileptique : ensemble de manifestations cliniques brutales, imprévisibles, transitoires qui résultent de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones corticaux ou cortico-sous-corticaux hyperexcitable et de son éventuelle propagation à d'autres régions cérébrales (1). Ce phénomène d'hyperactivité se traduit par : 1- des symptômes physiques, qui dépendent de la région cérébrale impliquée et de son rôle dans le fonctionnement du corps humain (motricité, cognition, émotions, comportements). 2- la perturbation de l'activité électrique de cerveau, qu'il est possible d'enregistrer sous la forme d'un tracé appelé « électroencéphalogramme » (EEG). Il s'agit le plus souvent d' « activités paroxystiques » à type de pointes, polypointes, pointes-ondes.

Une crise épileptique est dite « généralisée » lorsque l'hyperactivité concerne un réseau de neurones étendu et bilatéral ou « partielle » lorsque l'hyperactivité concerne un réseau de neurones corticaux localisé et unilatéral. Lorsque les crises se répètent à très court terme, elles entrent dans le cadre d'un état de mal épileptique avec persistance, en dehors des crises, d'une altération de la conscience et/ou de signes neurologiques traduisant un épuisement neuronal.

B. Démarche diagnostique

Le diagnostic repose sur la synthèse des informations issues des renseignements recueillis auprès du patient et de son entourage (anamnèse et antécédents), de l'examen clinique et des examens complémentaires (bilan biologique, EEG et imagerie cérébrale).

L'EEG est le seul examen complémentaire qui apporte des arguments pour le diagnostic positif de crise épileptique. La rentabilité est variable selon le type de crise, le syndrome épileptique, le moment et les conditions de réalisation de l'examen. Il peut être normal, notamment en dehors des crises. Il est alors souvent

nécessaire de répéter l'enregistrement ou de réaliser un enregistrement de plus longue durée (vidéo-EEG) pour enregistrer une crise.

D'autres examens paracliniques peuvent être utiles : 1- le bilan sanguin permet de rechercher une anomalie métabolique ; 2- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet de rechercher une lésion à l'origine de l'épilepsie.

L'objectif de la démarche médicale est de différencier une crise épileptique isolée d'un syndrome épileptique. La ligue internationale contre l'épilepsie (International League Against Epilepsy,(ILAE)) met à jour régulièrement la terminologie associée aux crises épileptiques et la classification des syndromes épileptiques (2). Cette classification en syndromes épileptiques permet d'identifier des pathologies de causes, pronostics et traitements différents.

C. Causes

On distingue classiquement : 1- les crises épileptiques liées à une cause acquise. Par exemple, les épilepsies généralisées secondaires à une étiologie acquise médicamenteuse, métabolique ou toxique (alcool, hypoglycémie,...) et les crises partielles secondaires à une (ou plusieurs) lésion(s) cérébrale(s) acquise(s) (traumatisme cérébral). 2- les crises épileptiques d'origine génétique. Par exemple, une anomalie génétique responsable d'une anomalie métabolique (déficit en vitamine B6 et gène *PNPO*) ou d'une malformation cérébrale congénitale (lissencéphalie et gène *ARX*). 3- les crises épileptiques idiopathiques, lorsqu'aucune cause est identifiée. Dans ce sous-groupe, on présume le plus souvent d'une origine génétique sans que celle-ci ait pu être mise en évidence.

D. Prise en charge

Il n'y a pas une mais des épilepsies. Le pronostic et les traitements varient selon la cause et donc selon syndrome épileptique identifié. La prise en charge thérapeutique des patients repose principalement sur la prescription de traitements antiépileptiques visant à contrôler l'excitabilité neuronale. Ce sont des traitements symptomatiques, parfois efficaces pour réduire le nombre de crises, mais qui ne permettent pas de traiter la cause.

E. Epilepsie, génétique et recherche

On estime qu'environ 40 % des épilepsies sont d'origine génétique. A l'heure actuelle, elles ne sont pas toutes accessibles à un diagnostic génétique.

Un des enjeux majeur de la recherche sur l'épilepsie est de décrypter les bases génétiques des syndromes épileptiques. L'identification d'une cause génétique permet : 1- d'arrêter de chercher une cause et d'expliquer la maladie, 2- d'apporter un conseil génétique aux parents d'un enfant souffrant d'une forme sévère d'épilepsie et dans les formes familiales. 3- de créer des cohortes homogènes de patients pour le développement de protocoles de recherche translationnelle dont l'objectif principal sera l'amélioration de la prise en charge des patients et le développement de traitements personnalisés.

Enfin, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'épilepsie permet d'accroître nos connaissances générales sur le fonctionnement du cerveau humain.

II. INTRODUCTION

A. Les syndromes épileptiques de l'enfant

La survenue de crises épileptiques est fréquente chez l'enfant. On estime qu'environ la moitié des épilepsies débute avant l'âge de 10 ans.

Du fait de l'hétérogénéité des tableaux cliniques, une classification spécifique des syndromes épileptiques de l'enfant a été élaborée (**Figure 1**). Elle repose sur plusieurs critères dont les principaux sont : 1- l'âge de début, 2- la présentation clinique des crises, 3- le tracé EEG pendant les crises (critique) et entre les crises (intercritique), et 4- l'identification d'une cause sous-jacente (caractère idiopathique ou non idiopathique).

L'identification d'un syndrome épileptique est indispensable pour la prise en charge des enfants. En effet, elle permet d'adapter le traitement et de formuler un pronostic quant à la sévérité de l'épilepsie et à l'impact sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Les crises épileptiques sont beaucoup plus fréquentes au cours de la période néonatale qu'à tout autre âge de la vie. Leur prévalence est d'environ 3,5 nouveau-nés pour 1000.

Les syndromes épileptiques néonataux sont, au contraire, peu fréquents et peu nombreux dans cette tranche d'âge. Deux groupes de pathologies de pronostic très différent peuvent être distingués : 1- les convulsions néonatales bénignes et 2- les « encéphalopathies épileptiques précoces ».

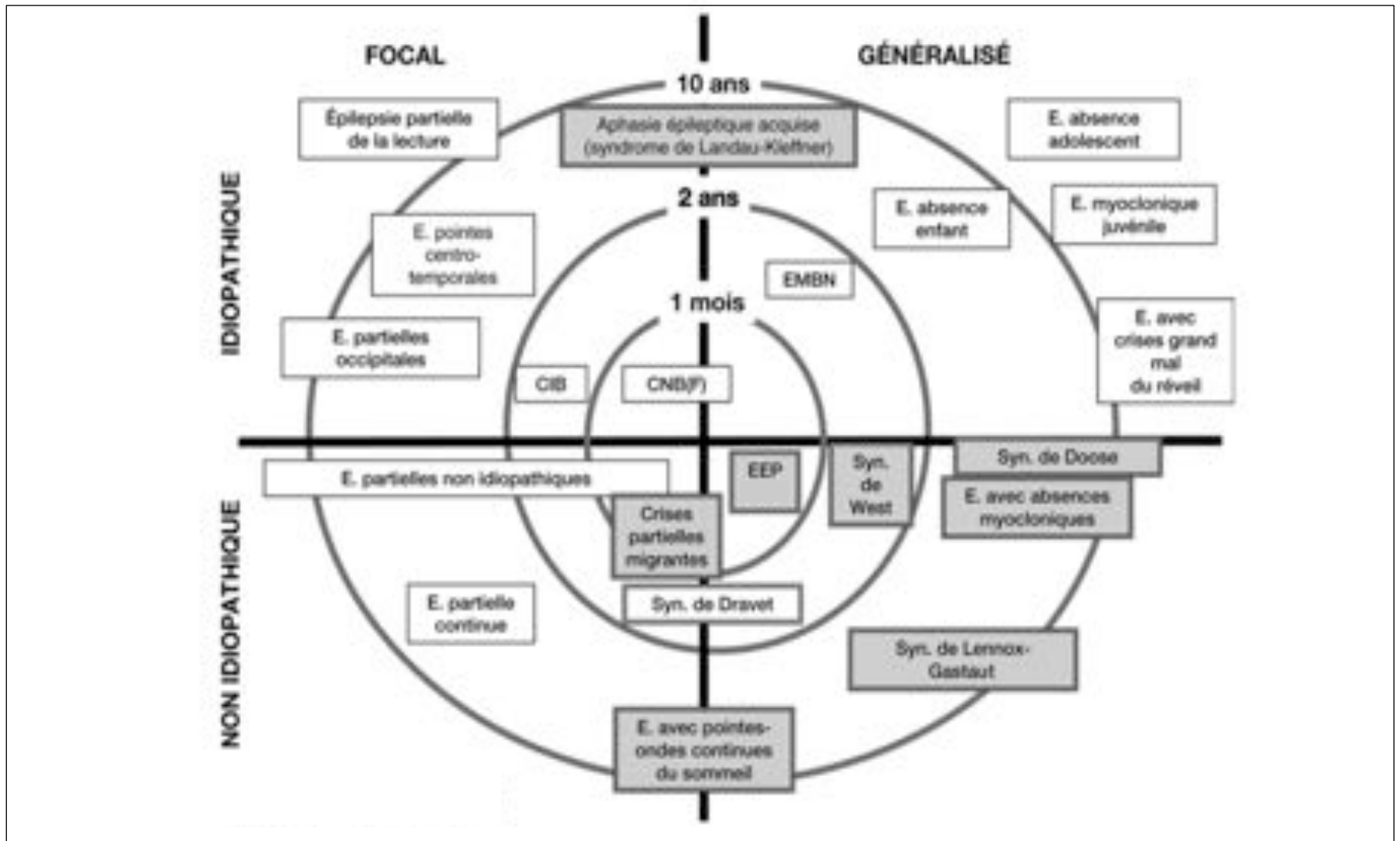


Figure 1 : Représentation graphique de la classification des syndromes épileptiques de l'enfant en fonction de l'âge de début et du caractère focal ou généralisé, idiopathique ou non idiopathique du syndrome. Adapté de Neurologie Pédiatrique, 3e édition, (3). Abréviations : EEP : encéphalopathie épileptique précoce ; EMP : épilepsie myoclonique précoce ; EMBN : épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson ; CNB(F) : convulsions néonatales bénignes (familiales ou non) ; CIB : convulsions infantiles bénignes.

B. Les encéphalopathies épileptiques précoces

Les encéphalopathies épileptiques précoces (EEP) sont des pathologies rares et sévères du nourrisson. Leur prévalence exacte n'est pas connue à ce jour. Elles sont définies par : 1- la survenue de nombreuses crises épileptiques dans les premiers mois de la vie d'un nourrisson et 2- des EGG critiques et intercritiques très anormaux.

Deux entités cliniques distinctes ont été définies dans les années 70 : 1- le syndrome d'Ohtahara (OS) (3) et 2- l'encéphalopathie myoclonique précoce (EMP) (4). L'enregistrement d'un tracé EEG de type « burst-suppression » est caractéristique de ce groupe de pathologies. Ces deux syndromes peuvent être distingués en fonction de la sémiologie des crises et des critères électrocliniques (**Tableau 1**).

	OS	EMP
Crises épileptiques	<p>Crises toniques = spasmes</p> <ul style="list-style-type: none"> -Généralisées ou latéralisées -Isolées ou en salves -Indépendantes du cycle de veille/sommeil <p>Autres types de crises: crises focales motrices, crises hémicorporelles ou crises généralisées tonicocloniques.</p>	<p>Crises myocloniques (focales)</p> <ul style="list-style-type: none"> -touchant de petite aires corporelles (doigts et paupières le plus souvent). -erratiques ou fragmentées et asynchrones. <p>Crises focales Crises toniques = spasmes</p>
Tracés EEG	<ul style="list-style-type: none"> - les épisodes de « burst» coïncident avec les crises toniques. - les tracés EEG sont anormaux et identiques pendant la veille et le sommeil. 	<ul style="list-style-type: none"> - le tracé « Burst-Suppression » n'est pas associé aux crises myocloniques. - le tracé EEG n'est pas continu, et souvent plus caractéristique pendant le sommeil.

Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques cliniques et électrocliniques des encéphalopathies épileptiques précoces (Ohtahara S. and Yamatogi Y. (2003)). Abréviations: OS: Syndrome Ohtahara; EMP: Encéphalopathie Myoclonique Précoce.

C. Le tracé EEG de type « burst-suppression »

La technique de l'électroencéphalographie a été mise au point par le psychiatre allemand H. Berger qui a enregistré le premier EEG humain et décrit les rythmes cérébraux de type alpha et bêta en 1929 (5).

Le tracé EEG de type « burst-suppression » (EEG-BS) a été décrit pour la première fois, en 1936, par AJ. Derbyshire alors qu'il étudiait l'effet des anesthésiques sur les potentiels d'action du cortex cérébral de chats. (6).

Il est classiquement défini par la succession d'épisodes (7): 1- de « burst » : tracé électrique de haut voltage (75-250 μ V) et de courte durée (1 à 10 secondes) comprenant des ondes dont la fréquence oscille entre 0-4 Hz (ondes σ) et 4-7 Hz (ondes θ) et 2- de « suppression » : tracé électrique de bas voltage (inférieur à 5 μ V) et d'une durée généralement supérieure à 10 secondes (**Figure 2**).

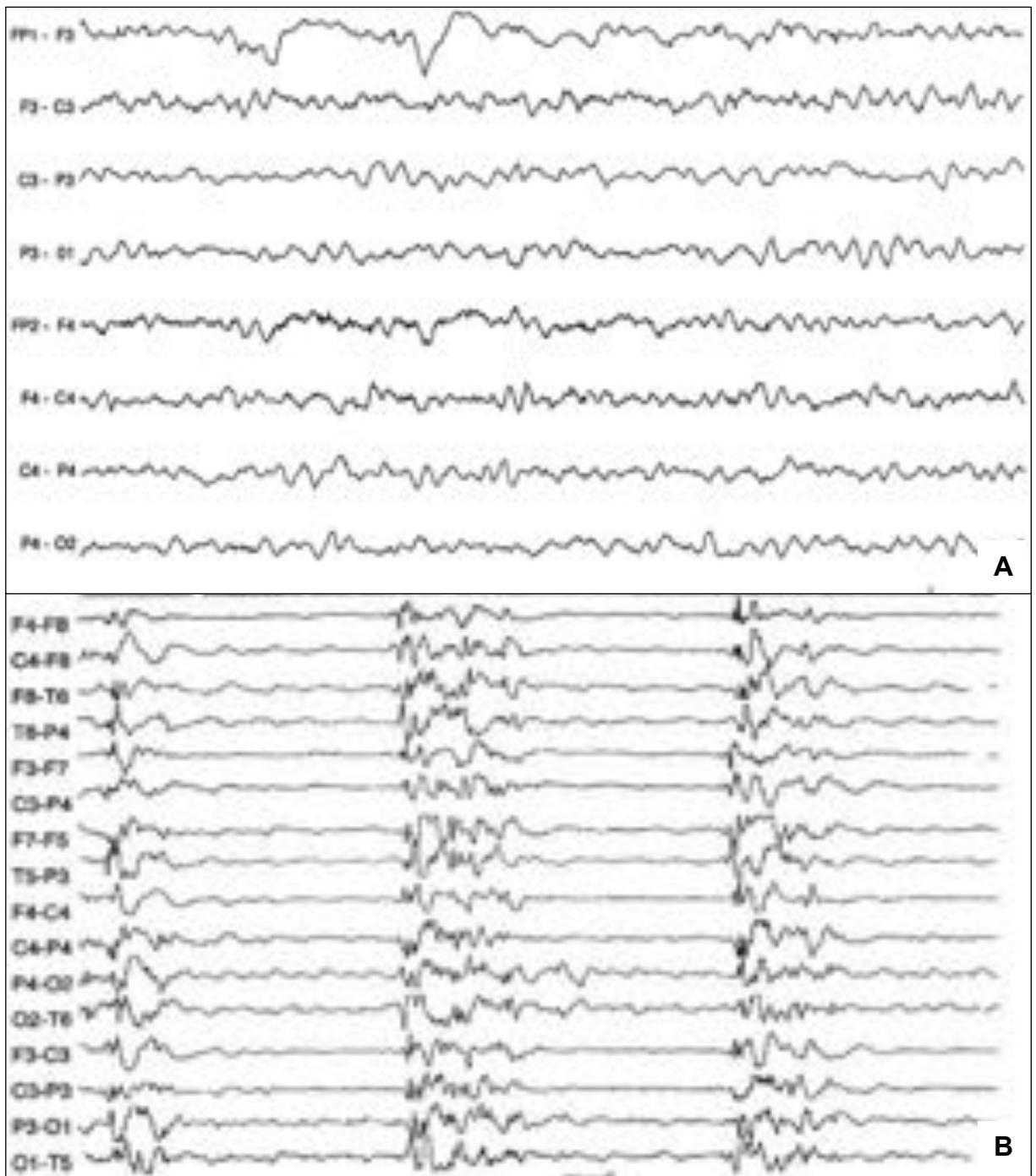


Figure 2 : A. tracé EEG normal du nourrisson. B. tracé EEG « burst-suppression ».

D. Etiologies de l'EEG « burst-suppression » en période néonatale

Il est important de noter qu'un EEG-BS :

- peut être observé de façon physiologique lors des phases de sommeil léger d'un nourrisson prématuré (entre 24 et 30 semaines d'aménorrhée) (8) ;
- peut être pharmacologiquement induit par de fortes doses de barbituriques (phénobarbital) ou de médicaments neuroactifs. Il est utilisé pour évaluer la profondeur d'une anesthésie générale. Il est réversible à l'arrêt des traitements (9).

L'EEG-BS enregistré pendant la période néonatale peut être lié à l'existence de plusieurs pathologies:

1. Anoxo-ischémie périnatale

L'asphyxie périnatale concerne 2 à 4 naissances à terme pour 1 000. Elle se manifeste par un ralentissement du cœur fœtal et une baisse du score d'Apgar (calculé de 0 à 10 sur la couleur, la réactivité, le tonus, la fréquence cardiaque, les mouvements respiratoires). Elle n'a pas en général de retentissement grâce aux mécanismes d'adaptation mais elle entraîne parfois une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) de gravité variable, associée ou non à des défaillances des autres organes (foie, rein, cœur). Le diagnostic d'encéphalopathie anoxo-ischémique est un diagnostic d'exclusion (10).

2. Malformations corticales

Les anomalies du développement du cortex cérébral sont une cause fréquente de crises épileptiques néonatales habituellement pharmacorésistantes. Elles sont dues à la survenue d'anomalies pendant les étapes de l'embryogenèse et notamment lors de la différenciation cellulaire, de la migration neuronale et/ou de l'organisation laminaire du cortex cérébral (11). Le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale. Dans certains cas, une anomalie génétique est identifiée (polymicrogyrie et variant du *GPR56/ADGRG1*; lissencéphalie et variant du gène *ARX*).

3. Maladies héréditaires du métabolisme par intoxication

Elles entraînent une intoxication progressive du nouveau-né par les composés toxiques accumulés en amont du bloc métabolique. Après un intervalle libre d'une

durée variable, elles se manifestent généralement par des troubles de la conscience avec des mouvements anormaux. Les crises épileptiques de survenue précoce peuvent être au premier plan. Le diagnostic, orienté par la clinique, repose sur un bilan biologique de débrouillage simple (ammoniémie, glycémie, lactate, ionogramme sanguin, pH, cétonurie, bilan hépatique, CPK, calcémie, test urinaire au DNPH) et sur la recherche du toxique circulant dans le plasma et/ou les urines (chromatographies des acides aminés et organiques)(12).

4. Anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs

- ***Métabolisme de la pyridoxine***

La vitamine B6 (pyridoxine) est impliquée dans de nombreuses réactions biochimiques dont la transformation du glutamate en GABA. La pyridoxine phosphate et la pyridoxamine phosphate sont métabolisés en un cofacteur actif, le pyridoxal phosphate (PLP). Les crises épileptiques néonatales sont liées : 1- à un défaut de synthèse du PLP (déficit en PNPO) ou 2- à une accumulation de métabolites qui inactivent le PLP (déficit en ALDH7A1). Le diagnostic repose sur l'efficacité du traitement par la vitamine B6 (convulsions pyridoxine-sensible) ou par le phosphate de pyridoxal (convulsions phosphate de pyridoxal-sensible), le dosage de l'acide pipécolique dans le plasma et le LCR (avant traitement par B6), le dosage de l'alpha-AASA dans les urines (même si le patient est traité par B6) et l'homocystéinémie. Il est également possible d'identifier un variant pathogène dans les gènes *PNPO* ou *ALDH7A1* (13).

- ***Transport du glutamate***

Le glutamate est contrôlé par de nombreux transporteurs membranaires différents dont la fonction est de le transporter du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire afin qu'il soit recyclé ou dégradé. La protéine SLC25A22 (GC1), localisée au niveau de la membrane interne de la mitochondrie, permet le transport d'ions H⁺ et de glutamate à l'intérieur de la mitochondrie. Des variants pathogènes homozygotes dans le gène *SLC25A22* ont été identifiés chez 2 patients (2 familles distinctes) atteints d'encéphalopathies épileptiques avec EEG-BS. Ces patients ne présentaient pas de déficit fonctionnel de la chaîne respiratoire (14,15). A l'heure actuelle, aucune variation pathogène dans les autres gènes des transporteurs du

glutamate n'a été identifiée en pathologie humaine. Une série d'expériences d'électrophysiologie in vitro sur des tranches d'hippocampe ou de néocortex issues de rats nouveau-nés a mis en évidence qu'une inhibition des transporteurs neuronaux et gliaux du glutamate conduit la synchronisation périodique des réseaux corticaux et à la génération de crises épileptiques avec EEG-BS (16).

5. Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

Deux publications scientifiques ont décrit la coexistence entre un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale (déficit du complexe I de la chaîne respiratoire) et un EEG-BS. Un des patients présente une anomalie du développement cortical (17).

6. Anomalies de la glycosylation (syndrome CDG)

Récemment, un EEG-BS a été enregistré chez un patient présentant une anomalie congénitale de la glycosylation confirmée par la présence de deux variations pathogènes (hétérozygotie composite) dans le gène autosomique récessif *ALG1* (18).

7. Anomalies génétiques isolées (sans anomalie IRM ou métabolique)

Le premier patient présentant une EPP avec EEG-BS et une variation pathogène dans le gène *KCNQ2* a été décrit en 2003 (19). Les variations du gène *KCNQ2* avaient été jusqu'à lors identifiées uniquement dans des familles présentant des convulsions néonatales bénignes d'hérédité autosomique dominante. En 2012, 8 patients présentant des crises épileptiques précoces et un trouble du neurodéveloppement ont été publiés par le Dr S. Weckhuysen. Cette publication a permis de mettre en évidence le rôle majeur du gène *KCNQ2* dans les EEP et de mettre en place le séquençage du gène en routine dans les laboratoires de diagnostic génétique (20).

En 2008, les premières variations pathogènes dans le gène *STXBP1* ont été identifiées chez 5 patients présentant le même tableau clinique (21).

En 2018, 18 gènes sont associés à un tableau de crises épileptiques précoces avec EEG-BS (**Figure 3**).

Certains gènes sont impliqués dans des voies métaboliques. Par exemple, les gènes *ALDH7D1* et *PNPO* sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine B6 et le gène *ALG1* est impliqué dans le processus de glycosylation des protéines. Les variants pathogènes d'*ARX* peuvent être à l'origine d'anomalie du développement cortical avec épilepsie ou d'EEP sans anomalie corticale. La fonction et le mécanisme physiopathologique de ces gènes ne sont pas toujours bien connus (**Tableau 2**).

Plusieurs microdélétions 9q34, emportant les gènes *STXBP1* et *SPTAN1*, ont été identifiées chez des patients présentant avec EEP et EEG-BS. Le gène *SPTAN1* n'a pas été retenu comme pouvant expliquer à lui seul le tableau clinique de ces patients (22).

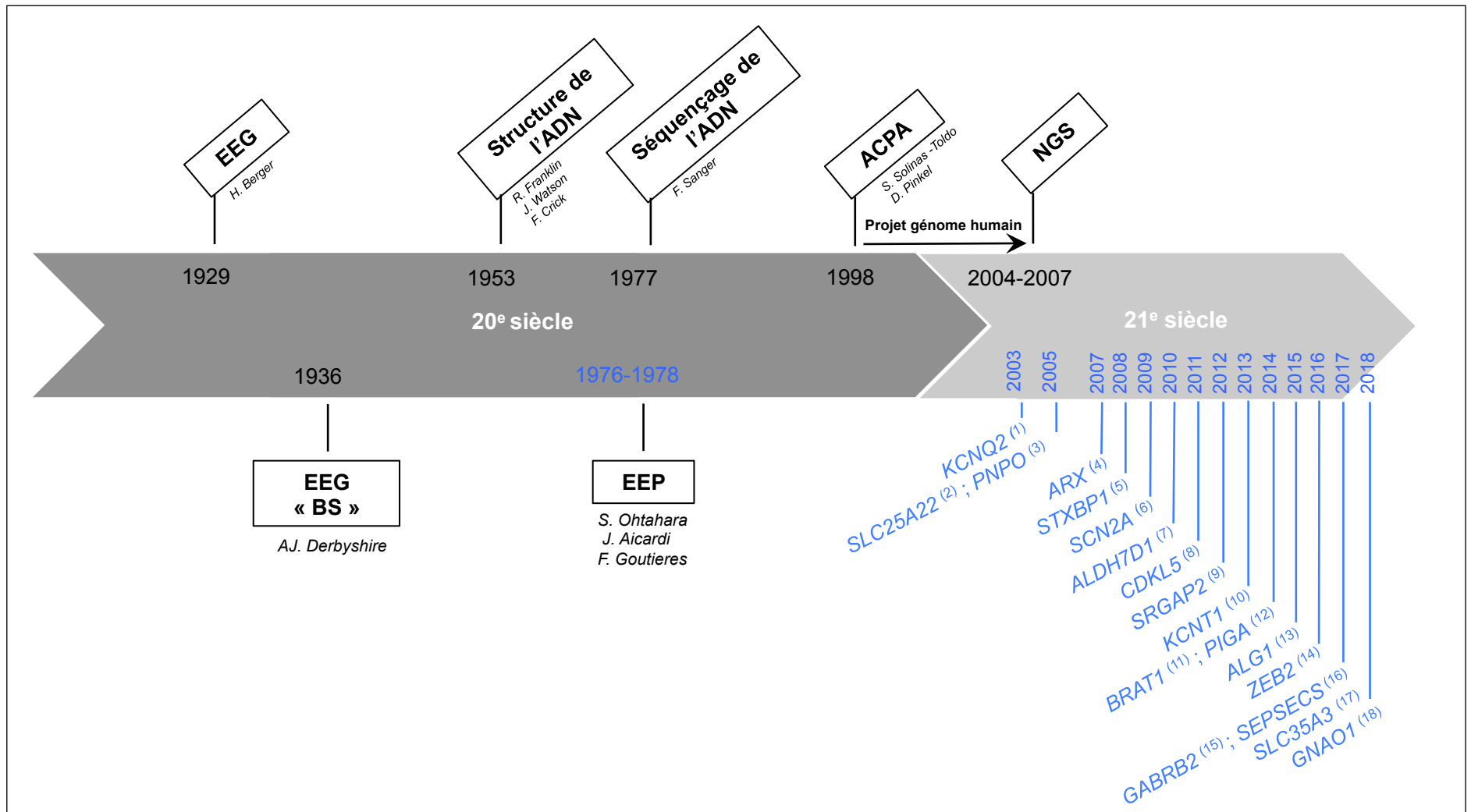


Figure 3 : Historique des découvertes et liste des gènes impliqués dans les EEP avec EEG-BS.

Abréviations: ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN ; NGS : next-generation sequencing. Sources : (1) *KCNQ2* (Dedek et al. 2003); (2) *SLC25A22* (Molinari et al. 2005); (3) *PNPO* (Mills et al. 2005); (4) *ARX* (Kato et al. 2007); (5) *STXBP1* (Saitou et al. 2008); (6) *SCN2A* (Ogiwara et al. 2009); (7) *ALDH7D1* (Mills et al. 2010); (8) *CDKL5* (Melani et al. 2011); (9) *SRGAP2* (Saitou et al. 2012); (10) *KCNT1* (McTague et al. 2013); (11) *BRAT1* (Saitou et al. 2014); (12) *PIGA* (Kato et al. 2014); (13) *ALG1* (Fiumara et al. 2015) ; (14) *ZEB2* (Babkina et al. 2016); (15) *GABRB2* (Ishii et al. 2017); (16) *SEPSECS* (Olson et al. 2017); (17) *SLC35A3* (Marinari et al. 2017); (18) *GNAO1* (Gerald et al. 2018).

Gène (OMIM reference)	Locus cytogénétique	Hérédité	Fonction et voie de signalisation	Référence de la première publication dans les EPP-BS	Nombre de patients avec EEP-BS dans la littérature médicale
<i>KCNQ2</i> (*602235)	20q13.33	AD	Canal M : activation lente et inactivation de la conduction potassique dans les neurones (courant M). Role critique dans l'excitabilité neuronale et les inputs synaptiques.	Dedek et al. (2003); Weckhuysen et al. (2012)	47
<i>PNPO</i> (*603287)	17q21.32	AR	Pyridoxamine-phosphate oxidase : synthèse de la vitamine B6 qui a un rôle critique dans le fonctionnement normal des cellules.	Mills et al. (2005)	24
<i>STXBP1</i> (*602926)	9q34.11	AD	Protéine de liaison à la syntaxine : régulation de l'accrochage et de la fusion des vésicules synaptiques.	Saitsu et al. (2008)	19
<i>SCN2A</i> (*182390)	2q24.3	AD	Canal sodique voltage-dépendant : génération et propagation des potentiel d'action neuronaux.	Ogiwara et al. (2009)	16
<i>BRAT1</i> (*614506)	7p22.3	AR	BRCA1-associated ATM activator : réponse aux altérations de l'ADN. Intéraction avec BRCA1 et ATM1 qui interviennent dans le contrôle du cycle cellulaire.	Saitsu et al. (2014)	9
<i>PIGA</i> (*311770)	Xp22.2	XLR	Protéine de biosynthèse de l'ancre GPI (phosphatidylinositol glycan) - classe A : première étape de la biosynthèse de l'ancre GPI permettant d'attacher les protéines à la surface cellulaire.	Kato et al. (2014)	5
<i>ALDH7A1</i> (*107323)	5q23.2	AR	Alpha-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase : rôle dans la synthèse de l'acide pipécolique et le catabolisme de la lysine.	Mills et al. (2010)	5
<i>ARX</i> (*300382)	Xp21.3	XLR	Protéine aristaless-related homeobox (facteur de transcription) : régulation de nombreux facteur de transcription et des gènes impliqués dans la migration cellulaire, la guidance axonale et la neurogénèse. Rôle crucial dans le développement cérébral.	Kato et al. (2007)	3
<i>KCNT1</i> (*608167)	9q34.3	AD	Canal potassique sodium-dépendant : hyperpolarisation lente survenant après une stimulation répétée des neurones.	McTague et a. (2013)	2

Tableau 2 (1/2) : Résumé descriptif des principaux gènes impliqués dans les crises convulsives avec EEG-BS.

Gène (OMIM reference)	Locus cytogénétique	Hérédité	Fonction et voie de signalisation	Référence de la première publication dans les EPP-BS	Nombre de patients avec EEP-BS dans la littérature médicale
<i>CDKL5</i> (*300203)	Xp22.13	XLD	Kinase Serine/Threonine cycline-dépendante : auto-phosphorylation and phosphorylation de nombreuses protéines (MeCP2 notamment) et régulation du mécanisme d'épissage. Rôle crucial dans le développement cérébral (maturation des neurones et synaptogénèse).	Melani et al. (2011)	2
<i>SLC25A22</i> (*609302)	11p15.5	AR	Symporteur mitochondrial glutamate/H+ : transport du glutamate and des ions H ⁺ au travers de la membrane mitochondriale interne.	Molinari et al. (2005), Molinari et al. (2009)	2
<i>GNAO1</i> (*139311)	16q12.2	AD	Protéine G alpha, sous-unité "autre" : hydrolysatation du GTP et interaction avec des récepteurs et effecteurs spécifiques (molécules de transduction du signal).	Gerald et al. (2018)	1
<i>ALG1</i> (*605907)	16p13.3	AR	Mannosyltransferase : première étape de la biosynthèse des chaînes d'oligosaccharides à la face externe du réticulum endoplasmique.	Fiumara et al. 2015	1
<i>ZEB2</i> (*605802)	2q22.3	AD	Zinc finger homeobox : liaison à l'ADN et inhibition de la transcription.	Babkina et al. (2016)	1
<i>GABRB2</i> (*600232)	5q34	AD	Récepteur GABA-A : canal chlore ligand-dépendant sur lequel agissent les molécules de GABA (gamma-aminobutyric acid).	Ishii et al. (2017)	1
<i>SEPSECS</i> (*613009)	4p15.2	AR	O-Phosphoserine tRNA-Selenocysteine tRNA synthase : catalyse de l'étape finale de synthèse de la sélénocystéine.	Olson et al. (2017)	1
<i>SLC35A3</i> (*605632)	1p21.2	AR	Transporteur de l'UDP-N-Acetyl-glucosamine (GlcNAc) : transport de l'UDP-GlcNAc à partir du cytosol (site de synthèse) vers l'appareil de Golgi (site d'utilisation).	Marini et al. (2017)	1
<i>SRGAP2</i> (*606524)	1q32.1	AD	Protéine SLIT-ROBO RHO GTPase-Activating : rôle dans le développement cortical en agissant en tant que régulateur de la migration et différenciation neuronale.	Saitsu et al. (2012)	1

Tableau 2 (2/2) : Résumé descriptif des principaux gènes impliqués dans les crises convulsives avec EEG-BS.

E. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge repose, en première intention, sur l'utilisation des médicaments antiépileptiques (MAE). Toutes les molécules disponibles sur le marché agissent à différents niveaux sur les neurones et ont un profil d'efficacité qui varie selon le type de syndrome épileptique. Leur objectif est de diminuer l'excitation glutamatergique et/ou de renforcer l'inhibition GABAergique. De façon générale, il est recommandé : 1- d'adapter le MAE au syndrome épileptique. 2- de mettre en place précocement le traitement afin de diminuer la pharmacorésistance et d'améliorer le pronostic cognitif et ce, d'autant plus que l'enfant est jeune (23). En cas d'état de mal épileptique, le traitement doit assurer le maintien des grandes fonctions vitales.

La prise en charge doit, si possible, être adaptée à l'étiologie suspectée. Par exemple, les MAE sont inutiles et surtout inefficaces pour la prise en charge des maladies du métabolisme curables telles que les convulsions pyridoxine-sensible et phosphate de pyridoxal-sensible et certaines maladies d'intoxication. Dans le cas de malformations corticales, une intervention chirurgicale ayant pour but de réséquer le foyer épileptogène peut être proposé après évaluation par une équipe experte. Récemment, plusieurs articles ont mentionné l'efficacité de certains MAE dans les épilepsies consécutives à des variants pathogènes dans les gènes *KCNQ2* et *SCN2A*. Les MAE qui agissent sur les canaux sodiques voltage-dépendants (carbamazépine et phénytoïne) semblent efficaces chez les patients avec variants pathogènes dans ces 2 gènes (24,25). La rétigabine (Trobal®), qui agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux (*KCNQ2* et *KCNQ3*), a démontré son efficacité chez l'animal (26). Des données de pharmacovigilance ont rapporté des cas de modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine, ainsi que de la peau, des lèvres et/ou des ongles et ont conduit à une restriction d'indication de la rétigabine.

Dans les EEP, les crises épileptiques surviennent dans les premières heures de vie et évoluent rapidement vers un état de mal épileptique. A ce stade, il est rare que le diagnostic étiologique soit connu. Il est alors recommandé d'entreprendre un traitement par diazépam intrarectal (0,5 mg/kg). En cas d'échec, il est habituel

d'utiliser le phénobarbital en perfusion par voie intraveineuse lente (15 à 20 mg/kg) sous scope, en surveillant la respiration. Cette dose de charge peut éventuellement être suivie de 2 doses de 10 mg/kg si persistance des crises puis d'un relais par une dose d'entretien de 5 à 10 mg/kg/j. L'alternative usuelle est la phénytoïne. Les benzodiazépines sont parfois utilisées. A l'heure actuelle, seul le phénobarbital, la phénytoïne et les benzodiazépines sont disponibles sous la forme de solution injectable et disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) à cet âge. En cas d'inefficacité de ces traitements, d'autres produits sont envisageables (pentotal, lidocaïne...) mais l'escalade thérapeutique doit toujours être discutée en fonction de l'étiologie (27).

F. Pronostic

Il dépend de l'étiologie et de l'existence d'un traitement étiologique curatif.

Dans le groupe des EEP non liées à une anomalie cérébrale ou à une anomalie traitable du métabolisme, le pronostic est en général sombre. Les crises sont fréquentes et résistent aux traitements antiépileptiques, y compris quand ils sont utilisés en combinaison sous forme de polythérapie. Ces enfants présentent un trouble majeur du neurodéveloppement.

Classiquement, les patients ayant une encéphalopathie myoclonique précoce (EMP) ont une évolution très sévère tant sur le plan de l'épilepsie que du développement psychomoteur. Les crises partielles persistent, résistant à tous les traitements, tandis que les myoclonies diminuent voire disparaissent. L'évolution est péjorative et marquée par la persistance de crises et un décès avant l'âge de 2 ans. Les patients avec syndrome d'Ohtahara évoluent vers un syndrome de West (tracé hypsarythmique plus ou moins typique) puis vers un syndrome de Lennox-Gastaut avec l'âge (28).

- Les EEP sont des pathologies rares du nourrisson survenant le plus souvent de façon sporadique (sans histoire familiale).
- Le tracé BS est exceptionnel et facilement reconnaissable par tous les cliniciens. Il est caractéristique des EEP mais ne présage pas de l'étiologie.
- En dehors de certaines étiologies, les EEP sont incurables et les MAE sont rarement efficaces. Le pronostic est sombre.
- Les premières variations génétiques dans les gènes *STXBP1* et *KCNQ2* ont été identifiées dans les années 2000. L'implication de ces deux gènes dans les EEP avec EEG-BS a été confirmée grâce aux travaux de H. Saitsu (2008) et S. Weckhuysen (2012). Ces découvertes ont permis une meilleure information des parents sur le pronostic et le risque de récurrence (conseil génétique).
- L'analyse génétique des patients avec suspicion d'EEP d'origine génétique (après exclusion d'une anomalie du développement cortical et d'une maladie héréditaire du métabolisme curable) a été mise en place au sein de l'équipe de Neurogénétique Humaine puis du laboratoire du Département de Génétique Médicale de l'hôpital Timone-Enfants à partir de 2011. Ces analyses génétiques sont désormais effectuées dans le cadre du réseau national de diagnostic des épilepsies génétiques labellisé par l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM). Une base de données locale de 772 patients, recrutés à l'échelle nationale, a ainsi été constituée.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Patients et données cliniques

Nous avons sélectionné 107 patients présentant un tableau clinique d'EEP et un EEG-BS à partir de notre base de données nationale multicentrique (**Figure 4**). L'existence d'un tracé EEG-BS avait été indiquée lors de la demande d'analyse à notre laboratoire.

Nous avons revu l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques des dossiers de demande d'analyse. Nous avons envoyé un questionnaire aux médecins prescripteurs afin d'obtenir l'ensemble des données jugées pertinentes pour tous les patients inclus dans cette étude (**Annexe 1**).

Les tracés EEG (ou les comptes-rendus des EEG lorsque les tracés n'étaient pas disponible) ont fait l'objet d'une relecture attentive par un médecin neuropédiatre et électrophysiologiste expert. Les comptes-rendus des IRM cérébrales et du bilan métabolique ont également été vérifiés.

Les paramètres de naissance (périmètre crânien, poids et taille) ont été convertis en percentile, après normalisation en fonction du terme de la grossesse et du sexe de chaque patient, à partir des courbes de morphométrie périnatale française (www.audipog.net).

B. Analyses génétiques

Nous avons revu l'ensemble des analyses effectuées à la fois dans le cadre du diagnostic et de la recherche.

L'ADN a été extrait à partir d'un prélèvement sanguin pour l'ensemble des patients et leurs parents. Les variations pathogènes sont décrites en utilisant les coordonnées du génome de référence hg19/GRCh37 et la nomenclature HGVS (Human Genome Variation Society).

1. Dans le cadre du diagnostic

Entre 2011 et 2014, les exons des gènes *STXBP1* (NM_003165) et *KCNQ2* (NM_172107) ont été amplifiés par PCR (Polymerase Chain Reaction) puis

séquencés sur une plateforme de séquençage Sanger automatisé (Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific, MA, USA) selon un protocole standard. Les variations pathogènes identifiées ont été confirmées une seconde fois par la même technique.

A partir de 2015, les analyses ont été effectuées par séquençage à haut-débit d'un panel de gènes impliqués en pathologie humaine (gènes OMIM). Deux kits et deux plateformes ont été utilisés : 1- le kit « SSID » (Agilent SureSelect Inherited Disease Panel, Agilent, CA, USA) sur la plateforme « Ion Proton » (ThermoFisher Scientific, MA, USA) ou 2- le kit « TSID » (TruSight Inherited Disease Panel, Illumina, CA, USA) sur la plateforme Illumina NextSeq 500. La liste des variations génétiques obtenues a été filtrée sur la liste des gènes du réseau national de diagnostic des épilepsies génétiques (**Annexe 2**).

2. Dans le cadre de la recherche

Lorsqu'aucune variation génétique pathogène n'a été identifiée au sein du laboratoire hospitalier de diagnostic, les analyses ont été poursuivies dans le cadre de l'équipe de Neurogénétique Humaine du Dr Laurent VILLARD au sein de l'unité de recherche Inserm U1251.

Les analyses chromosomiques sur Puce à ADN (ACPA) ont été réalisées en utilisant deux modèles de puce à haute résolution : 3x720K Whole Genome Array (Roche NimbleGen, Madison, WI) ou Human CGH microArray 1x1M (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

Le séquençage à haut-débit des exomes en trio a été réalisé en utilisant le kit « TruSeq » (TruSeq Exome enrichment kit, Illumina, CA, USA) sur la plateforme « NextSeq » (Illumina, CA, USA). Nous avons obtenu une couverture supérieure à 90% pour une profondeur de 20X pour chacun des prélèvements. L'analyse bioinformatique a inclu différents outils bioinformatiques permettant l'alignement des séquences, la recalibration (score qualité) et le « variant calling » selon un protocole standard. L'annotation et le filtre des variants ont été réalisés grâce au logiciel VarAFT (www.varaft.eu) et à notre propre algorithme décisionnel (**Annexe 3**). Les variants d'intérêt ont été discutés lors de réunions clinico-biologiques.

Dans le cadre du diagnostic et de la recherche, nous avons effectué : 1- pour tous les variants d'intérêt, une confirmation par séquençage Sanger ; 2- pour tous les variants *de novo*, une analyse microsatellite utilisant 16 marqueurs hautement polymorphes (PowerPlex 16 HS System, Promega, Madison, WI, USA) pour s'assurer de l'identité biologique des prélèvements parentaux ; 3- pour tous les patients sans diagnostic, une analyse bioinformatique visant à détecter des Variations du Nombre de Copie (CNV) à partir des données issues du séquençage à haut-débit du panel de gènes en utilisant l'outil bioinformatique ExomeDepth intégré au logiciel R (www.r-project.org) (29).

C. Consentement et éthique

Un consentement signé favorable à l'analyse des caractéristiques génétique dans le cadre de la recherche médicale a été obtenu, avant réalisation des analyses, pour l'ensemble des patients de cette étude. Cette étude a été approuvée par un comité de protection des personnes (CPP Sud Méditerranée) soumis et accepté en 2011 (Référence 1153). Une nouvelle soumission est en cours.

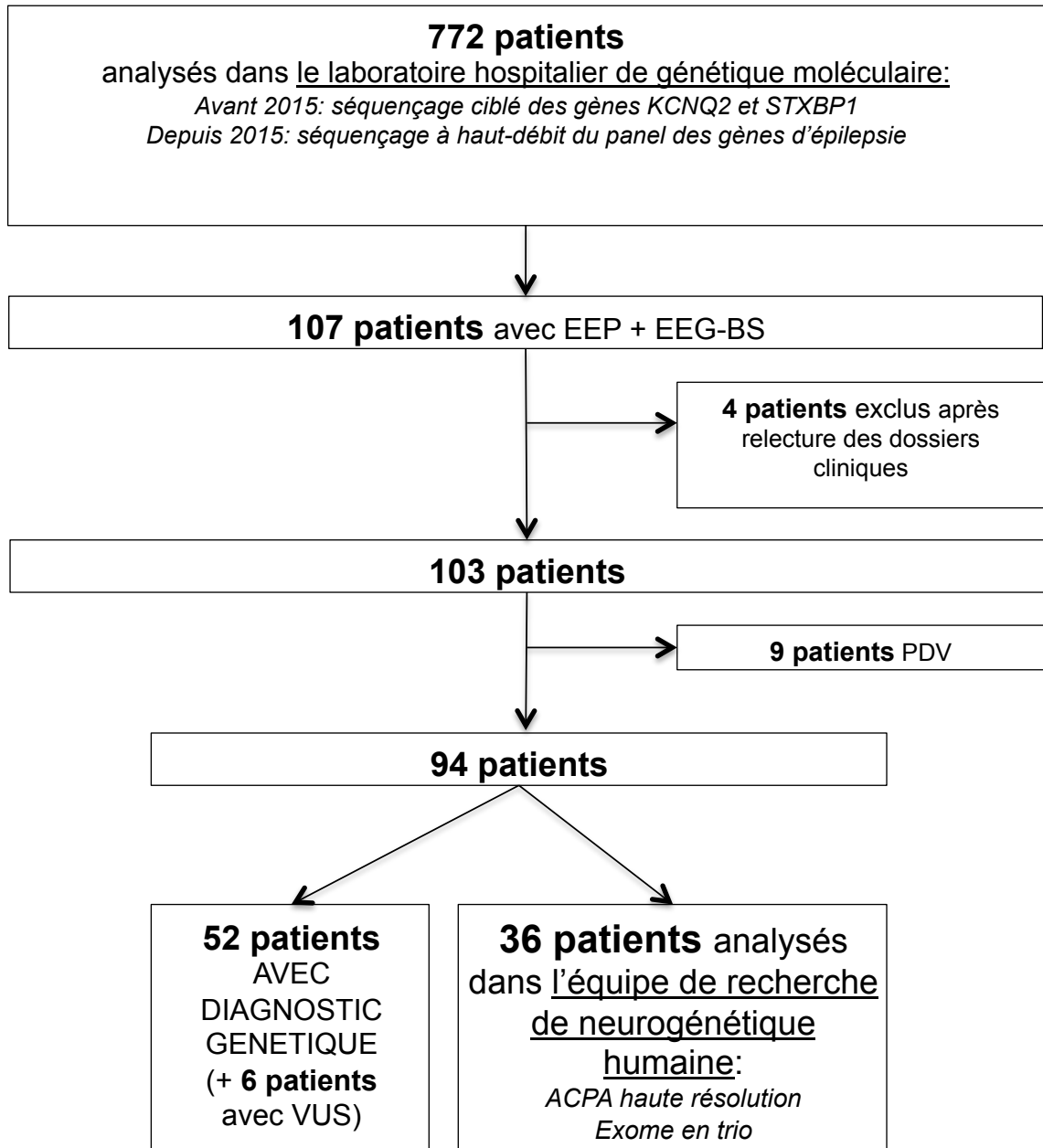


Figure 4 :. Diagramme de flux expliquant la sélection des patients et l'organisation des analyses génétiques entre le laboratoire hospitalier et l'équipe de Neurogénétique Humaine. Abréviations : EEP: encéphalopathie épileptique précoce; EEG-BS: EEG avec « burst-suppression »; PDV: perdus de vue; VUS : variant de signification inconnue.

▪ **Gestion des données cliniques :**

A partir de l'été 2016, j'ai collecté l'ensemble des données cliniques et génétiques disponibles dans les dossiers de demandes d'analyse du laboratoire hospitalier et de l'équipe de Neurogénétique Humaine. J'ai créé un questionnaire contenant les données utiles à notre étude et j'ai recontacté, avec l'aide du Dr Laurent VILLARD et du Pr Mathieu MILH, l'ensemble des médecins prescripteurs par courrier électronique. J'ai également participé à la relecture des tracés EEG et comptes-rendus EEG des patients avec le Pr Mathieu MILH.

▪ **Gestion des analyses génétiques :**

Pendant mon stage de Master 2 Recherche, j'ai réinterprété les données des ACPA haute résolution réalisées chez 20 patients, entre 2008 et 2016, dans l'unité de recherche. J'ai collecté et géré les stocks des prélèvements ADN nécessaires à la réalisation du séquençage à haut-débit des exome en trio. J'ai participé avec Mme Cécile RAVIX et M. Pierre CACCIAGLI, les ingénieurs de recherche, à l'interprétation des données de 25 patients ayant eu une analyse d'exome en trio, entre 2017 et 2018, dans l'équipe de Neurogénétique Humaine. J'ai mis en place, avec l'aide du Dr Jérémie Mortreux, médecin AHU de notre laboratoire hospitalier, la détection de CNV à partir des données de séquençage à haut-débit de nos patients avec le logiciel ExomeDepth.

IV. RESULTATS

Nous avons étudié les données cliniques et génétiques de 107 patients issus de notre base de données. Nous avons exclu 4 patients : 2 patients ont une malformation cérébrale permettant d'expliquer le tableau clinique et 2 patients ont retiré leur consentement pour les études génétiques.

Dans ce travail, nous présentons les caractéristiques cliniques et génétiques d'une cohorte de 103 patients atteints d'EEP avec EEG-BS (99 familles). Le sexe ratio est égal à 0,6 (M=40/F=63). L'existence d'une anomalie du développement cortical ou d'une maladie héréditaire du métabolisme par intoxication a été éliminée chez tous les patients.

A. Caractérisation clinique des patients

1. Tableau clinique initial

Age de début des crises (Figure 5).

Nous avons obtenu la date de début des crises pour 93 patients. Les crises débutent dans les trois premiers jours de vie dans 66% des cas et après le premier mois dans 24% des cas. Deux pics de fréquence de survenue des crises ont été distingués : 1- 3 premiers jours de vie (66%, n=61/93) et 2- après 1 mois de vie (24%, n=22/93).

Tracés EEG « burst-suppression » (Figure 6)

Les tracés EEG ont été obtenus et relus chez 60 patients (58%, n=60/103). Lorsque le tracé EEG n'était pas disponible, la présence d'au moins un compte-rendu écrit objectivant la présence d'un tracé BS a été vérifiée.

Dans la majorité des cas (88%, n=53/60), le tracé EEG correspond à la définition classique du « burst-suppression ». Il est alors dit « typique ». Nous avons observé des tracés « atypiques » chez 8 patients (14%). Ils sont caractérisés par : - soit des périodes d'aplatissement du tracé sans réelle « suppression » (Figure 6A). On peut également parler de tracé discontinu ; - soit de tracés asynchrones où le « burst-suppression » n'est pas enregistré simultanément par toutes les électrodes (Figure 6B et 6D).

Les crises débutent dans les 3 premiers jours de vie dans 66% des cas.

L'EEG-BS est « typique » dans 88% des cas.

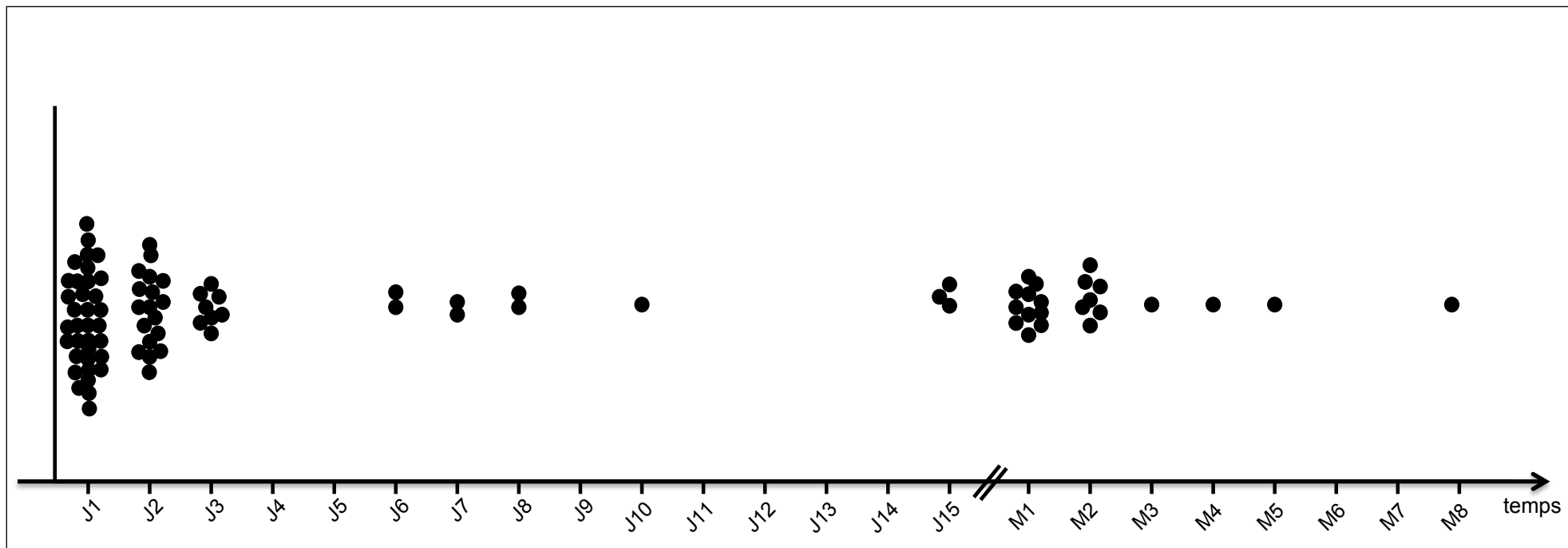


Figure 5 : Représentation graphique de l'âge de début des crises épileptiques. Abréviations : J : jour, M : mois. Chaque point représente un patient. (J1 : n=35 ; J2 : n=18 ; J3 : n=8 ; J6 : n=2 ; J7 : n=2 ; J8 : n=2 ; J10 : n=1 ; J15 : n=3 ; M1 : n=11 ; M2 : n= 7 ; M3 : n=1 ; M4 : n=1 ; M5 : n=1 ; M8 : n=1 ; total n=93).

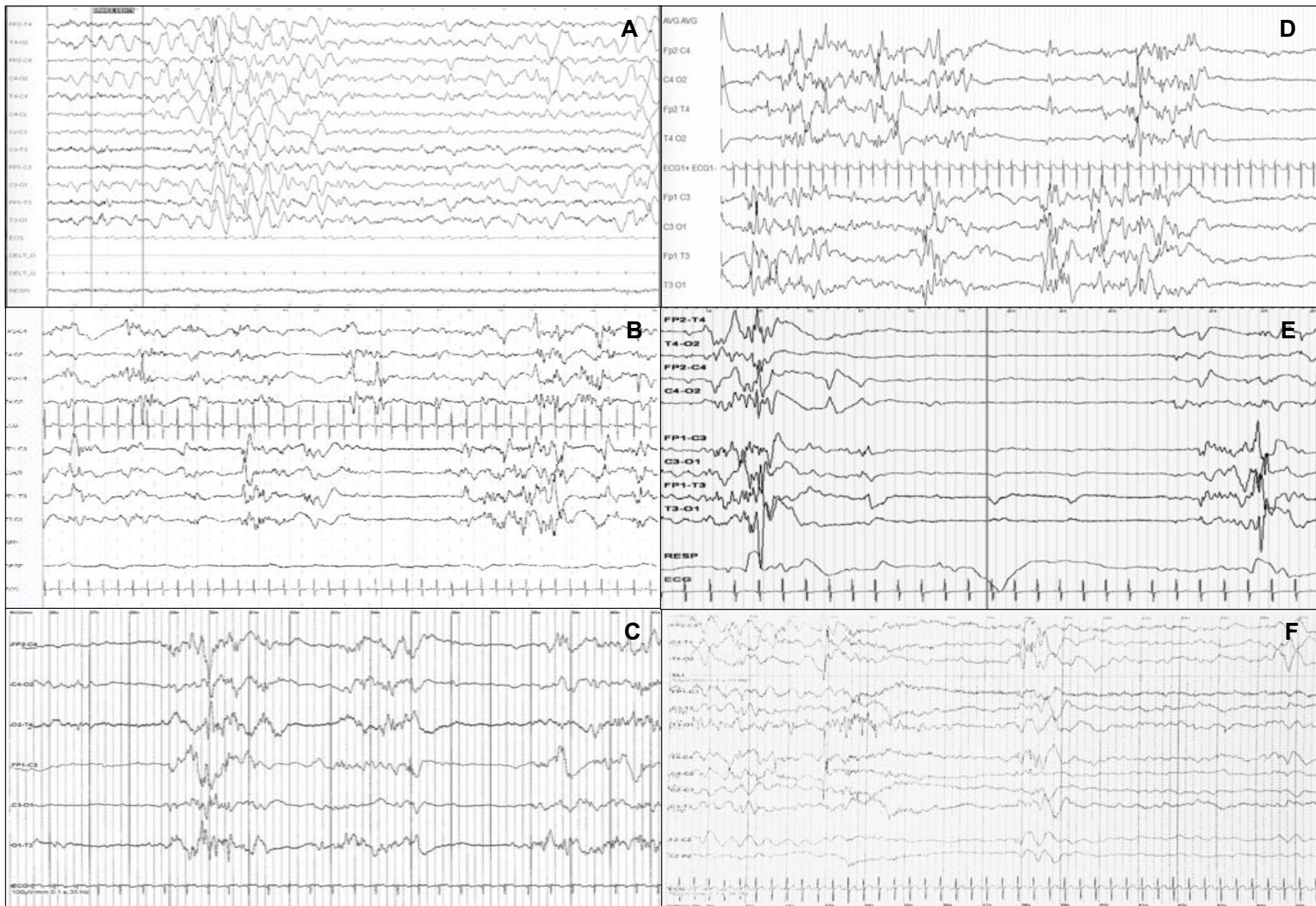


Figure 6 : Exemples d'EEG-BS. A: P6; B: P10; C: P18; D: P67; E: P54; F: P82

2. Histoire prénatale et néonatale

Grossesse

La grossesse s'est déroulée sans particularité dans 86% des cas (n=57/66). Un retard de croissance intra-utérin a été rapporté chez 5 patients (1%, n=5/66). Nous avons noté 2 cas de diabète gestationnel traité pendant la grossesse (P10 et P24) et une grossesse avec dépistage positif de trisomie 21 ayant conduit à la réalisation d'un caryotype fœtal normal (P11). L'échographique du 2^e trimestre de la grossesse a révélé une dilatation urétérale pour un patient (P22) et une dilatation ventriculaire à 11,5mm chez un patient (P33). Ces anomalies n'ont pas conduit à une prise en charge spécifique au cours de la grossesse ou à la naissance des patients.

Accouchement et adaptation néonatale

Le terme de la grossesse est normal (entre 38 et 41SA) dans 82% des cas (n=54/66). Dans 17% des cas (n=11/66), la naissance est faiblement prématurée (terme entre 35 et 37 SA) et dans un seul cas (P24), la naissance est modérément prématurée (terme à 34SA).

L'accouchement s'est déroulé normalement par voie basse dans la majorité des cas (92%, n=61/66).

L'enregistrement d'une arythmie fœtale en fin de grossesse, ayant conduit ou non à la réalisation d'une césarienne, a été rapporté chez 7 patients (11%, n=7/66). L'adaptation néonatale des patients était normale dans 91% des cas (n=60/66). Six patients ont nécessité la mise en place de mesures de réanimation à la naissance du fait de leur mauvaise adaptation néonatale (9%, n=6/66).

Examen clinique à la naissance

L'examen clinique pédiatrique réalisé dans les premiers jours de vie n'a pas mis en évidence de particularité morphologique dans 93% des cas (n=69/74). Chez 5 patients des anomalies congénitales de gravité variable ont été relevées. La patiente P6 a des pieds en métatarsus varus. Le patient P14 a une plagiocéphalie postérieure. La patiente P24 a une fente palatine et une luxation congénitale des hanches. La patiente P58 a également une fente palatine. Le patient P85 a une cardiopathie congénitale associant une coarctation de l'aorte, une valve mitrale en

parachute, et un anneau sténosant supra-avalvulaire mitral et un rétrécissement aortique sous-avalvulaire (syndrome de Shone).

Le périmètre crânien, le poids et la taille de naissance ont pu être recueillis pour respectivement 63%, 69% et 60% des patients. Après normalisation en percentile sur les courbes de morphométrie française, la moyenne des paramètres collectés se situe entre le 25^e et le 75^e percentile (**Figure 7A**).

On note la présence d'une macrocéphalie vraie chez trois patients (5%, n=3/65). La patiente P10 a une macrocéphalie relative avec un PCN au 83^e percentile et un poids de naissance au 1^e percentile. Un petit poids de naissance a également été noté chez 7 patients (10, n=7/71). Il s'agit des 5 patients pour lesquels un RCIU a été noté pendant la grossesse et deux patientes issues d'une grossesse gémellaire (P51 et P52).

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans particularité dans la majorité des cas (86% et 92% respectivement). Aucun cas de grande prématurité n'a été observé. L'adaptation néonatale est satisfaisante dans 91% des cas.

Les nourrissons ne présentent pas d'anomalie congénitale ou de particularité morphologique dans 93% des cas. Les paramètres de naissance se situent dans la moyenne.

3. Devenir des patients

Nous avons obtenu des données de suivi pour 67 patients (65%, n= 67/103) (**Figure 7B**).

Le tableau clinique évolue vers : 1- une encéphalopathie épileptique dans la moitié des cas (55%, n= 37/67) ; 2- un décès dans un tiers des cas (31%, n=21/67). Les décès surviennent majoritairement dans les 3 premiers mois de vie (48%, n=10/21) ; 3- une déficience intellectuelle dans 14% des cas (n= 9/67). Quatre patients ont une déficience intellectuelle cliniquement évaluée comme sévère. Cinq patients ont une déficience intellectuelle cliniquement évaluée comme modérée. Aucun des patients n'a bénéficié d'une évaluation neuropsychologique avec évaluation du QI.

Nous avons choisi d'approfondir l'analyse des données de suivi pour les patients âgés de plus de 10 ans. Dans notre cohorte, 13 patients étaient âgés d'au moins 10 ans lors de leur dernière évaluation neuropédiatrique (**Tableau 3**). Dans ce sous-groupe, les patients sont âgés en moyenne de 13 ans (entre 10 ans et 19 ans) et 3 patients sont adultes. Le sexe ratio est de 0,9 (6M/7F).

Sept patients (54%, n=7/13) ont un tableau d'encéphalopathie correspondant à une absence d'acquisition de la marche et du langage. Six patients (46%, n=6/13) ont une déficience intellectuelle sévère : ils ont acquis la marche et emploient des techniques rudimentaires de communication (quelques mots, langage des signes). Aucun patient n'est autonome dans les gestes de la vie quotidienne.

L'épilepsie est toujours active dans 69% des cas (n=9/13). La sémiologie des crises est variable. Il s'agit principalement de spasmes, de crises partielles complexes et/ou d'absences. Dans 67% des cas (n=6/9), les crises sont contrôlées à l'aide d'un seul traitement antiépileptique (50%, n=3/6), d'une bithérapie (30%, n=2/6) ou d'une trithérapie (20%, n=1/6). Seulement 3 patients présentent une épilepsie persistante avec des crises quotidiennes malgré les traitements antiépileptiques.

Quatre patients sont en rémission (31%, n=4/13): ils ne présentent plus de crises et les traitements ont pu être arrêtés.

Deux patients présentent des mouvements dystoniques ayant nécessité une prise en charge spécifique. Trois patients ont une scoliose sévère.

Le pronostic est sévère : décès (31%), tableau d'encéphalopathie épileptique (55%) et déficience intellectuelle (14%).

Les 13 patients âgés de plus de 10 ans n'ont pas d'autonomie dans les gestes du quotidien. L'épilepsie n'est plus active dans 31% des cas et seuls 3 patients ont des crises résistantes à une polythérapie médicamenteuse.

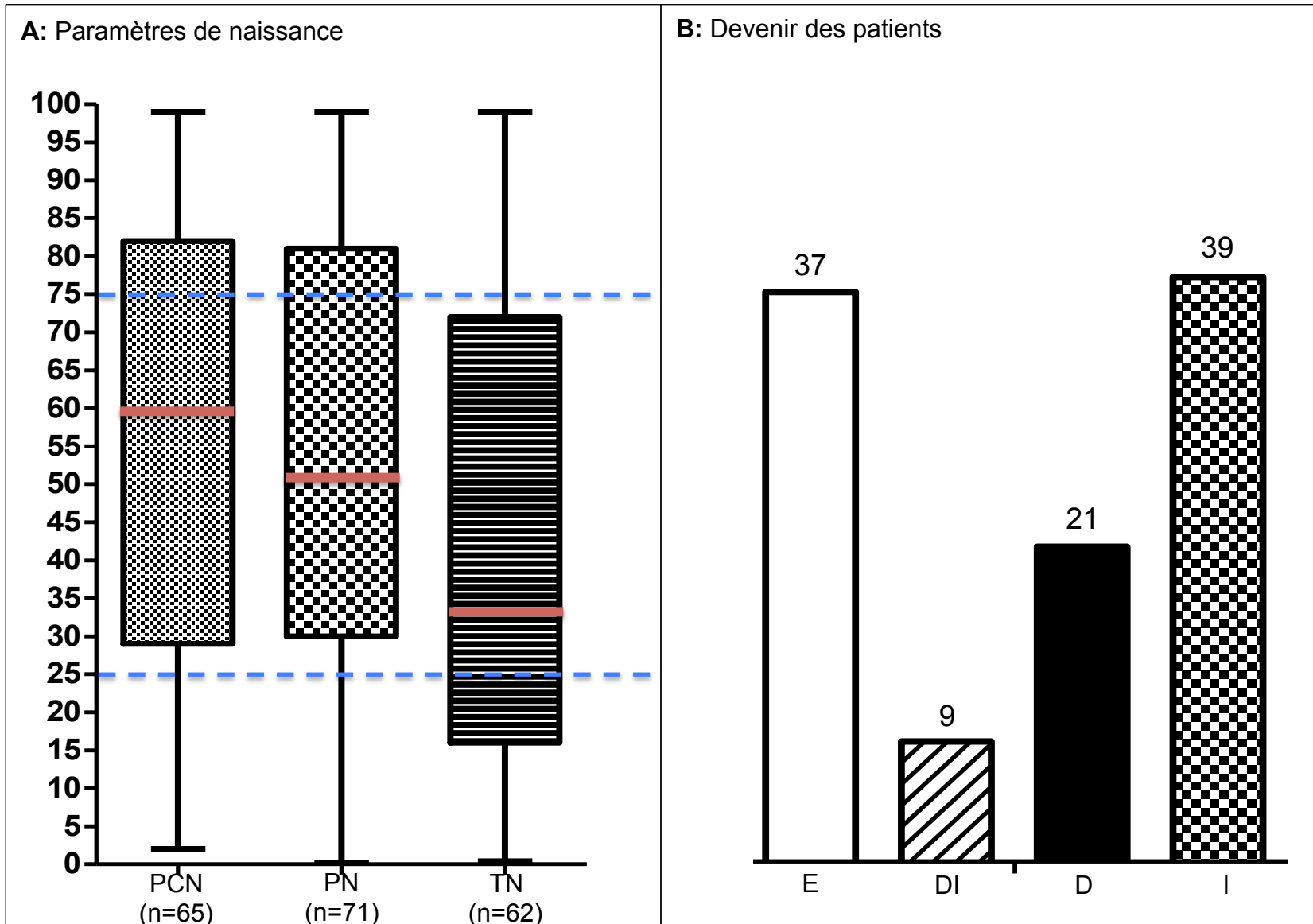


Figure 7 : **A.** Représentation graphique des paramètres de naissance (en percentile) des patients. Abréviations : PCN : périmètre crânien de naissance ; PN ; poids de naissance ; TN : taille de naissance. **B.** Représentation graphique de l'évolution des patients. Abréviations : E : encéphalopathie ; DI ; déficience intellectuelle ; D : décès précoce ; I : inconnu.

Patients Précédentes publications Genre	P1	P2	P8	P12 Milh et al. 2013 (P4)	P20 Milh et al. 2013 (P14)	P22	P26 Milh et al. 2013 (P7)	P44	P46	P49 Di Meglio et al. 2015 (P2)	P56	P58	P59
	-	-	-	F	F	-	M	M	F	F	F	F	F
Période néonatale													
début des crises	M1	M1	J1	J2	J1	J1	J1	J1	J3	J2	J1	J6	J2
description initiale des crises	myoclonies	I	I	spasmes et myoclonies, hypotonie	toniques avec cyanose	toniques avec cyanose puis myoclonies	épisodes de cyanose isolée, postures hypertoniques	I	spasmes	myoclonies	révulsion oculaire, hypotonie, difficulté alimentaires puis myoclonies à 7M	myoclonies	myoclonies
Grossesse	normal	normal	normal	normal	normal	dilatation urétérale	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Terme (SA)	39	40	41	38	39	39	39	38	38	38	40	40	39
Accouchement	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	Césarienne, ARCF	normal	normal
Adaptation périnatale (Score Apgar à 1min-5min)	normal (I-I)	normal (I-I)	normal (7-8)	normal (10-10)	normal (10-10)	normal (9-10)	normal (9-10)	normal (10-10)	normal (10-10)	normal (10-10)	normal (10-10)	normal (10-10)	normal (10-10)
PC de naissance (p)	33 cm (10e)	36 cm (75e)	38 cm (98e)	37 cm (99e)	34,5 cm (46e)	36 cm (82e)	36 cm (82e)	I	36 cm (89e)	32,5 cm (10e)	36 cm (89e)	33 cm (13e)	35 cm (75e)
Poids de naissance (p)	3240 g (40e)	4000 g (87e)	3940 g (78e)	3580 g (89e)	3720 g (88e)	3730 g (81e)	3180 g (34e)	3390 g (71e)	3650 g (86e)	3130 g (61e)	3800 g (85e)	3400 g (55e)	3780 g (90e)
Taille de naissance (p)	49 cm (31e)	53 cm (91e)	55 cm (98e)	49,5 cm (63e)	49,5 cm (47e)	52 cm (87e)	48 cm (15e)	I	51 cm (83e)	47 cm (24e)	I	I	50,5 cm (68e)
Malformation cérébrale (âge lors de l'IRM cérébrale)	- (4A)	- (2M,19A)	- (2A)	- (7J, 2A)	- (3M)	- (1M)	- (1M)	- (3A)	- (7J)	- (J17, 1,5A)	- (5M)	- (I)	- (I)
Autre anomalie congénitale	-	luxation congénitale hanche gauche	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	fente palatine
A la dernière consultation:													
Age	12A	19A	12A	14A 8M	16A	18A	10A	18A	10A	10A	11A	12A	11A
PC (DS)	53 cm (-0,8)	52 cm (-3,4)	I	54,5 (-0,2)	55 cm (0)	57 cm (+0,1)	I	I	54 cm (+1,1)	I	I	I	I
Poids (DS)	35 kg (-0,28)	31 kg (< -4)	32 kg (-0,78)	I	I	I	22 kg (-1,9)	63 kg (0)	I	30 kg (0)	27 kg (-1,2)	I	I
Taille (DS)	157 cm (+1,8)	146 cm (< -)	138 cm (-1,3)	I	I	I	I	163 cm (-1,9)	I	125,5 cm (-1,7)	140 cm (-0,1)	I	I
Marche	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-
Communication	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Contact oculaire	+	-	-	+	+	+	I	+	+	+	-	+	+
Statut épileptique	contrôlée	persistante	contrôlée	contrôlée	rémission	rémission	persistant	contrôlée	rémission	rémission	contrôlée	persistante	contrôlée
Fréquence des crises	très rare (3/A)	fréquent (quotidien)	rare	-	NA	NA	I	rare	NA	NA	rare	fréquent	rare
Sémiologie des crises	absence et crises partielles complexes	crises partielles complexes	I	NA	NA	NA	I	absence	NA	NA	spasmes	absence	absence
Traitement antiépileptique	CBZ	VPA + TPM+ NZP	VPA	VGB + LVT + VPA	-	-	LMT	LVT + ZNM	-	-	PHB + TPM	PHB+ VPA	VGB
Autre	traits autistiques	scoliose sévère	-	-	-	mouvements dystoniques, scoliose sévère	-	-	mouvements anormaux (dystonie) et stéréotypies	-	scoliose sévère	-	-
Evolution	DI sévère	E	E	E	DI sévère	DI sévère	E	DI sévère	DI sévère	E	E	DI sévère	E

Tableau 3 : Présentation clinique détaillée de 13 patients âgés de plus de 10 ans lors de leur dernière évaluation pédiatrique. Abréviations: I: Inconnu; NA: Non Applicable; +: signe présent; -:signe absent; J: Jour, M: Mois; A: Années; BS: "burst-suppression"; SA: semaine d'amenorrhée; DI: déficience intellectuelle; E: encéphalopathie; ARCF:anomalie du rythme cardiaque foetal ; CBZ: carbamazépine; TPM: topiramate; NZP: nitrazepam; PHB: phénobarbital; VPA: valproate; VGB : vigabatrine ; LVT: levetiracetam; LMT: lamotrigine; ZNM: zonisamidev

B. Caractérisation génétique des patients

1. Vue d'ensemble des résultats (Figure 8)

Nous avons étudié les caractéristiques génétiques de 103 patients au sein du laboratoire du Département de Génétique Médicale. Lorsqu'aucune cause n'a été identifiée dans le cadre diagnostique, les investigations ont été poursuivies par l'équipe Neurogénétique Humaine.

Au total, nous avons identifié une cause moléculaire permettant d'expliquer le tableau clinique chez 57 patients (55 familles). Le taux de diagnostic est de 55% (n=57/103). Les variants ont principalement été identifiés dans les gènes *KCNQ2* (21%, n=22/103) et *STXBP1* (15%, n=15/103). Nous avons également identifié des variants pathogènes dans 16 autres gènes (*DPM1*, *KCNT1*, *SCN2A*, *ARX*, *ATP1A3*, *BRAT1*, *GNAO1*, *GRIN2A*, *KMT2E*, *PIGO*, *POLG*, *SCN1A*, *SLC25A22*, *UBA5*, *WWOX* et *SYT1*). Nous avons identifié des variants de signification inconnue (VUS) chez 9 patients. La liste des variants identifiés est présentée en Annexe (**Annexe 4 et 5**).

Les variants pathogènes sont présents à l'état hétérozygote dans des gènes autosomiques dominants dans 86% des cas (n=49/57). Ils surviennent majoritairement *de novo* (cas sporadiques) (98%, n=48/49). Un variant pathogène dans le gène *KCNQ2* est hérité d'un parent en mosaïque (P15). Ces variants sont de type faux sens dans 80% des cas (n =39/49) et à l'origine d'une protéine tronquée (décalage du cadre de lecture (frameshift), non-sens ou d'épissages) dans 20% des cas (n=10/49).

Nous avons identifié des variants dans des gènes autosomiques récessifs dans 14% des cas (n=8/57). Quatre enfants, issus de parents apparentés, ont un variant pathogène à l'état homozygote. Quatre patients ont deux variants pathogènes différents dans le même gène (hétérozygotie composite).

Nous rapportons 16 variants pathogènes différents dans le gène *KCNQ2*. Il s'agit de faux-sens dans 94% des cas (n=15/16). Seul le patient P18 a un variant à

l'origine d'un décalage du cadre de lecture et d'une terminaison prématurée de la protéine (p.Cys774Leufs*91). Ce variant est situé dans le dernier exon du gène. Les variants de *KCNQ2* sont majoritairement localisés dans l'exon 6 du gène (63%, n=10/16). Trois variants (p.Thr274Met, p.Ala294Val et p.Arg353His) sont récurrents dans notre cohorte. Le variant p.Ala294Val a été identifié chez 5 patients issus de 5 familles différentes.

Nous rapportons 10 variants pathogènes différents dans le gène *STXBP1*. Il s'agit : 1- de variants faux-sens dans 40% des cas (n=4/10) ; 2- de variants à l'origine d'une protéine tronquée (frameshift, non-sens, d'épissage) dans 50% des cas (n=5/10) ; 3- d'une microduplication intragénique de 17kb (des exons 2 à 10) grâce à une analyse bioinformatique permettant la détection de CNV après séquençage à haut-débit chez la patiente P43. Il n'y a pas de « hotspot » mutationnel dans le gène *STXBP1*. Deux variants pathogènes p.Pro480Leu et c.1461+5G>A sont récurrents dans notre cohorte. Le variant p.Pro480Leu a été identifié chez 4 patients issus de 4 familles différentes.

Une microduplication de la région chromosomique 2q24 a été mise en évidence par Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) chez la patiente P38 par le laboratoire hospitalier de cytogénétique postnatale par le Dr Chantal MISSIRIAN. Cette région chromosomique contient le cluster des gènes SCN (*SCN3A*, *SCN2A*, *SCN1A*, *SCN91*, *SCN7A* et *SCN6A*) et a déjà été rapportée chez des patients.

Dans notre étude, le taux de diagnostic est de 55%. Les gènes les plus fréquemment mutés sont *KCNQ2* (21%) et *STXBP1* (15%) mais des anomalies moléculaires dans 16 autres gènes ont également été identifiées. Il s'agit principalement de variants hétérozygotes, de type faux-sens, survenus *de novo* dans des gènes autosomiques dominants (86%).

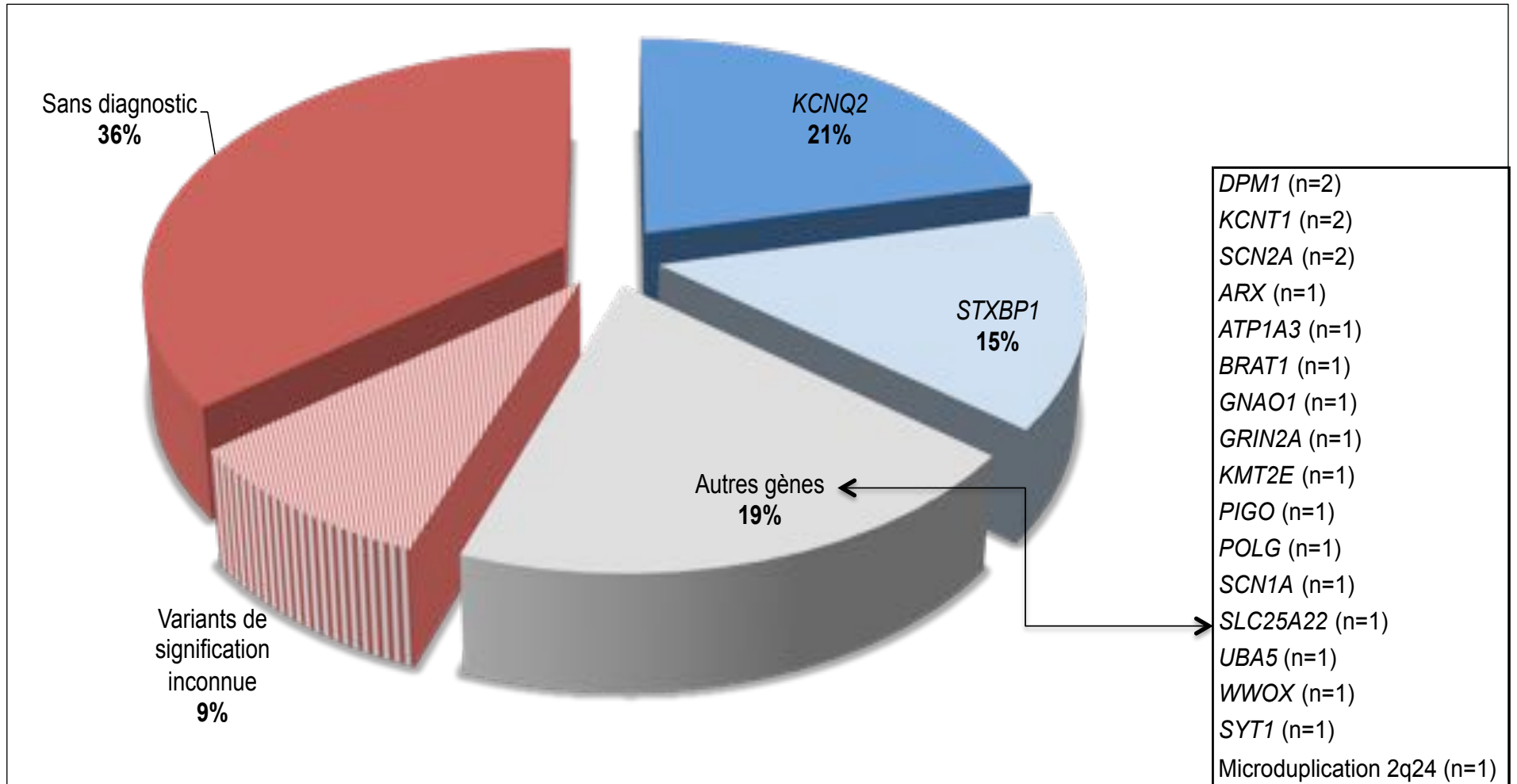


Figure 8 : Vue d'ensemble des résultats génétiques de 103 patients. *KCNQ2*: n=22; *STXBP1*: n=15; Autres gènes: n=20; Variants de signification inconnue: n=9; Patients sans diagnostic: n= 37.

2. Résultat des analyses effectuées dans le cadre hospitalier (Figure 9A)

Nous avons exclu 9 patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une analyse du panel des gènes des épilepsies génétiques. Il s'agissait d'anciennes demandes d'analyse qui malgré nos relances n'ont pas pu être actualisées. Nous présentons donc les résultats des analyses de ce panel de gènes chez 94 patients (90 familles).

L'analyse du panel des gènes d'épilepsie génétique a permis d'identifier une cause moléculaire dans 55% des cas (n=52/94).

Sept variants de signification inconnue dans des gènes connus d'épilepsie ont également été identifiés. Nous suspectons fortement leur implication dans le tableau clinique des patients. Par exemple, nous avons identifié un variant homozygote dans le gène *GABRB3* dans une famille avec consanguinité. Ce variant est hérité de chacun des parents asymptomatiques. Il est présent chez les 3 enfants ayant un tableau d'EEP-BS. Les variants hétérozygotes du gène *GABRB3* (transmission autosomique dominante) sont connus pour donner un tableau d'EEP mais aucun variant homozygote n'a été rapporté à ce jour. Ce variant a été classé comme VUS (classe 3)

Le rendement diagnostique du panel de gène des épilepsies génétiques est de 55% (en 2018).

Les VUS identifiés nécessitent un travail de recherche avant d'être sûr de leur implication en pathologie.

3. Résultat des analyses effectuées dans le cadre de l'équipe de recherche

Pour 36 patients (34 familles), pour lesquels aucun variant pathogène pouvant expliquer le tableau clinique n'a été identifié suite à l'analyse des gènes connus d'EEP, nous avons poursuivi les investigations dans le cadre de l'équipe de recherche de Neurogénétique Humaine.

Pour l'ensemble de ces patients, une ACPA haute résolution a été réalisée. Les données des ACPA ont été revues et mises à jour avec l'évolution des

connaissances scientifiques en 2017. Ces analyses n'ont pas permis d'établir de nouveaux diagnostics.

Pour 25 patients (22 familles), nous avons choisi de poursuivre les investigations par la réalisation d'analyses d'exomes en trio (**Figure 9B**). Les 11 cas manquants sont en cours d'analyse à l'heure où ces lignes sont rédigées.

Vingt-cinq patients (69%, $n=25/36$, négatifs en panel de gènes,) ont donc bénéficié d'une analyse d'exome en trio dans le cadre de notre équipe de recherche.

Cette stratégie nous a permis de diagnostiquer 4 patients (3 familles) supplémentaires (16%, $n=4/25$). A l'issue de ces analyses, 21 patients (19 familles) restent sans diagnostic (84%).

Nous avons également identifié 6 variants d'intérêt dans des gènes candidats (données non présentées).

Le rendement diagnostique de l'ACPA est très faible.

Le rendement diagnostique de l'exome en trio est de 16%.

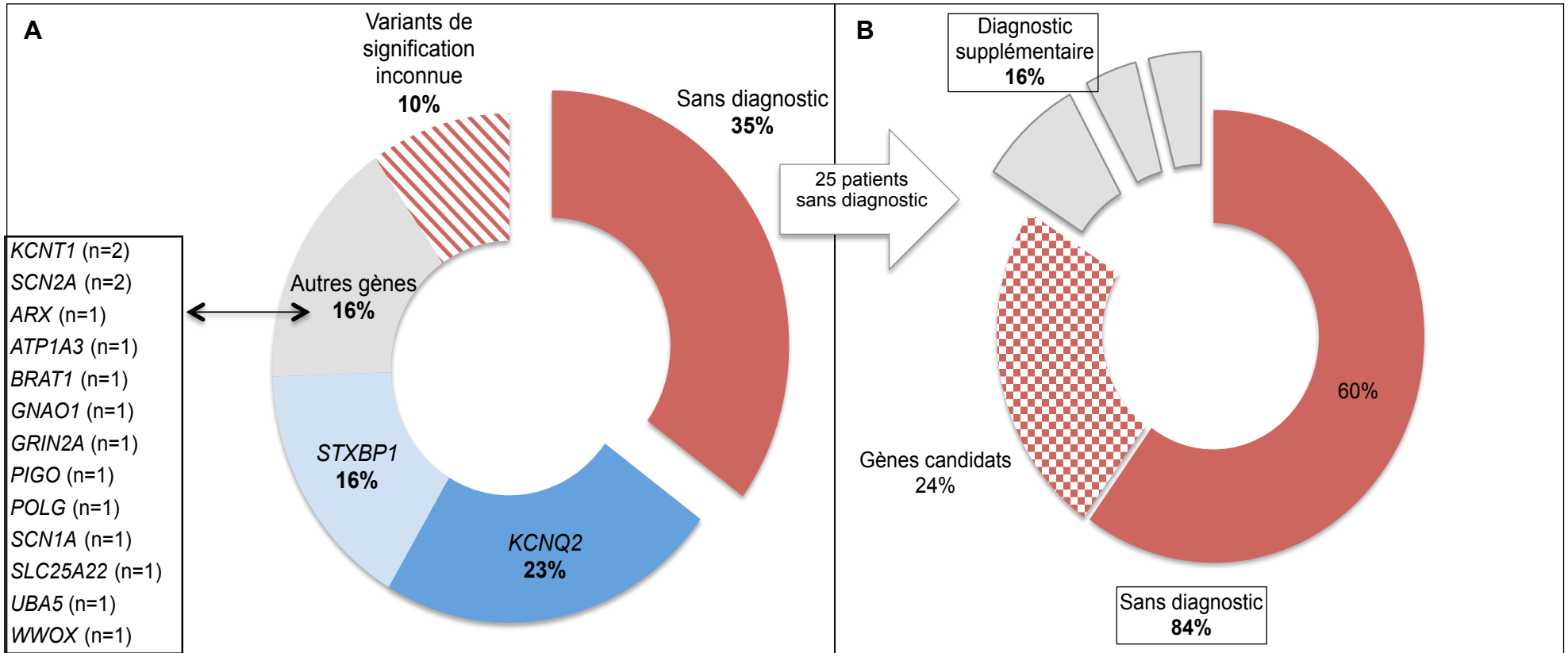


Figure 9 : **A.** Rendement diagnostique du panel des gènes d'épilepsie chez 94 patients. *KCNQ2*: n=22; *STXBP1*: n=15; Autres gènes: n=15; Variants de signification inconnue: n=6; Patients sans diagnostic: n=36. **B.** Rendement diagnostique de l'exome en trio chez 25 patients. *DPM1*: n=2; *SYT1* n=1; *KMT2E*: n=1; Gènes candidats: n=6; Patients sans diagnostic: n= 21.

4. Nouvelles anomalies génétiques associées au tracé EEG « burst-suppression » (Tableau 4)

Au total, nous avons identifié des variants pathogènes dans 18 gènes différents. Parmi eux, 6 gènes (*ATP1A3*, *GRIN2B*, *PIGO*, *SCN1A*, *UBA5* et *WWOX*) sont connus comme pouvant être à l'origine d'EEP sans que l'enregistrement d'un EEG-BS n'ait été rapporté jusqu'à présent dans la littérature médicale.

Les gènes *POLG* et *DPM1* sont associés à des maladies métaboliques et n'avaient jamais été associés à un EEG-BS auparavant.

Enfin, les variants génétiques dans les gènes *SYT1* et *KMT2E*, identifiés après analyse d'exomes en trio, ont été partagés avec d'autres équipes de recherche via le site internet GeneMatcher (<https://genematcher.org>). Ces collaborations ont permis de confirmer l'implication de ces gènes dans le phénotype clinique de nos patients.

Des variants pathogènes dans 6 gènes responsables d'EEP sont nouvellement associés à un EEG-BS.

Un EEG-BS a été enregistré chez une patiente avec un syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial et deux patients avec un syndrome CDG de type 1e.

Nous avons participé à l'identification de 2 nouveaux gènes impliqués en pathologie.

Gène (référence OMIM)	locus cytogénétique	Hérédité	Fonction et voie de signalisation	Phénotypes associés	Première publication médicale
<i>ATP1A3</i> (*182350)	19q13.2	AD	Sodium-Potassium ATPase : rôle dans la polarisation membranaire et la fréquence des potentiels d'action dans le cortex cérébral.	1-Hémiplégie alternante de l'enfance 2 (#614820) 2-Syndrome CAPOS (#601338) 3-Dystonie 12 (#128235)	De Carvalho Aguiar et al. (2004)
<i>DPM1</i> (*603503)	20q13.13	AR	Sous-unité de la dolichol-phosphate mannose synthase : rôle dans le processus de glycosylation des protéines (N-glycosylation et O-mannosylation des dystroglycanes).	1-CDG syndrome type Ie (#608799)	Kim et al. (2000)
<i>GRIN2A</i> (*138253)	16p13.2	AD	Récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) : canal ionique glutamate-dépendant perméable aux ions sodium, potassium et calcium. Ce récepteur est présent au niveau des synapses excitatrices du cerveau.	1-Epilepsie, focale, avec trouble du langage avec ou sans retard mental (#245570)	Reutlinger et al. (2010), Endele et al. (2010)
<i>KMT2E</i> (*608444)	7q22.3	AD	Lysine-specific méthyltransferase : méthylation des acides aminés lysine des histones et présents dans d'autres cibles.	1-Trouble du neurodéveloppement et épilepsie (données personnelles)	O'Donnel-Luria et al. (personal data)
<i>PIGO</i> (*614730)	9p13.3	AR	Protéine de biosynthèse de l'ancre GPI (phosphatidylinositol glycan) - classe O : étape intermédiaire de la biosynthèse de l'ancre GPI permettant d'attacher les protéines à la surface cellulaire.	1-Syndrome d'hyperphosphatasie avec retard mental 2 (#614749)	Krawitz et al. (2012)
<i>POLG</i> (*174763)	15q26.1	AR	ADN polymerase gamma : réplication de l'ADN mitochondrial humain.	1-Syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial 4A (type Alpers) (#203700) 2-Syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial 4B (type MNGIE) (#613662) 3-Syndrome d'ataxie mitochondrial récessive (SANDO et SCAE) (#607459) 4-Ophthalmoplégie externe progressive, autosomique récessive 1 (#258450)	Tang et al. (2011)
<i>SCN1A</i> (*182389)	2q24.3	AD	Canal sodique voltage-dépendant : génération et propagation des potentiels d'action des neurones.	1-Epilepsie généralisée, avec crises fébriles plus, type 2 (#604403) 2-EEP 6 (Syndrome Dravet) (#607208) 3-Crises fébriles familiales 3A (#604403) 4-Migraine hémiplégique familiale 3 (#609634)	Escayeg et al. (2000)
<i>SYT1</i> (*185605)	11q21.2	AD	Synaptotagmine : rôle essentiel dans la libération rapide, synchrone et calcium dépendante des neurotransmetteurs et la modulation de l'endocytose des vésicules synaptiques.	1- Trouble du neurodéveloppement	Baker et al. (2018)
<i>UBA5</i> (*610552)	3q22.1	AR	Ubiquitin-like modifier activating enzyme : modification post-traductionnelle des protéines.	1- Ataxie spinocérébelleuse, autosomique récessive 24 (#617133) 2-EEP 44 (#617132)	Muona et al. (2016)
<i>WWOX</i> (*605131)	16q23.1-q23.2	AR	WW domain-containing oxidoreductase : rôle probable en tant que suppresseur de tumeur.	1-EEP 28 (#616211) 2-Ataxie spinocérébelleuse, autosomique récessive 12 (#614322)	Mallaret et al. (2014), Abdel-Salam et al. (2014)

Tableau 4 : Résumé descriptif des gènes nouvellement associés aux crises convulsives avec EEG-BS.

C. Corrélations génotype-phénotype

Nous avons étudié le phénotype des patients en fonction des anomalies génétiques identifiées.

Quatre groupes de patients ont été distingués : 1- les patients avec EEP-BS et un variant pathogène dans le gène *KCNQ2* ; 2- les patients avec EEP-BS et un variant pathogène dans le gène *STXBP1* ; 3- les patients avec EEP-BS et un variant pathogène dans un autre gène que *KCNQ2* ou *STXBP1* ; 4- les patients « sans diagnostic ».

Les groupes 3 et 4 sont par définition des groupes de patients très hétérogènes. Dans le groupe 3, il n'est pas possible d'établir des corrélations génotype-phénotype car les patients présentent des anomalies génétiques différentes (hétérogénéité génétique). Afin d'avoir une vue d'ensemble de nos résultats, nous avons quand même choisi de présenter ces données. Les patients ayant des VUS font partie du groupe 4.

1. **Tableau clinique initial**

Age de début des crises (Figure 10)

Les 4 groupes apparaissent relativement homogènes en ce qui concerne l'âge de début des crises.

Dans le sous-groupe *KCNQ2* (n=20), les crises débutent dans les 3 premiers jours de vie pour la plupart des patients (90%, n=18/20). Un début légèrement plus tardif a été décrit pour les patients P9 et P24. Ces patients ont des variants faux-sens qui sont localisés en dehors de l'exon 6 du gène *KCNQ2* (dans l'exon 15 chez la patiente P9 et dans l'exon 4 chez la patiente P24). On note que les 4 autres patients avec un variant en dehors de l'exon 6 du gène *KCNQ2* (dans les exons 5, 6 et 8), ont un début des crises dans les 3 premiers jours de vie. Il n'y a pas de corrélation entre la localisation des variants et le début de crises.

Dans le sous-groupe *STXBP1* (n=15), les crises débutent majoritairement dans les 3 premiers jours de vie (60%, n = 9/15). Un 2^e pic de fréquence est observé chez les patients après le premier mois de vie (33%, n=5/15). Il n'y a pas de corrélation entre le type ou la localisation des variants et l'âge de début des crises.

Dans le sous-groupe « sans diagnostic » (n=41), on observe deux pic de fréquence de survenue des crises: 1- pendant les 3 premiers jours de vie (59%, n=24/41) et 2- après 1 mois de vie (32%, n=13/41).

Tracés EEG « burst-suppression »

L'enregistrement d'un tracé EEG « burst-suppression » est soumis à de nombreux paramètres tels que l'âge du patient et le traitement administré. Les tracés sont variables dans le temps .il n'est pas donc pas possible d'établir des corrélations génotype-phénotype et donc d'identifier des spécificités du tracé en fonction d'une anomalie moléculaire.

Dans les sous-groupes *KCNQ2* et *STXBP1*, les crises débutent dans les 3 premiers jours de vie. Il n'y a pas de relation entre début des crises et type de variant.

Tous les patients ont un EEG-BS. Il n'est pas possible d'identifier des spécificités du tracé en fonction de l'anomalie moléculaire.

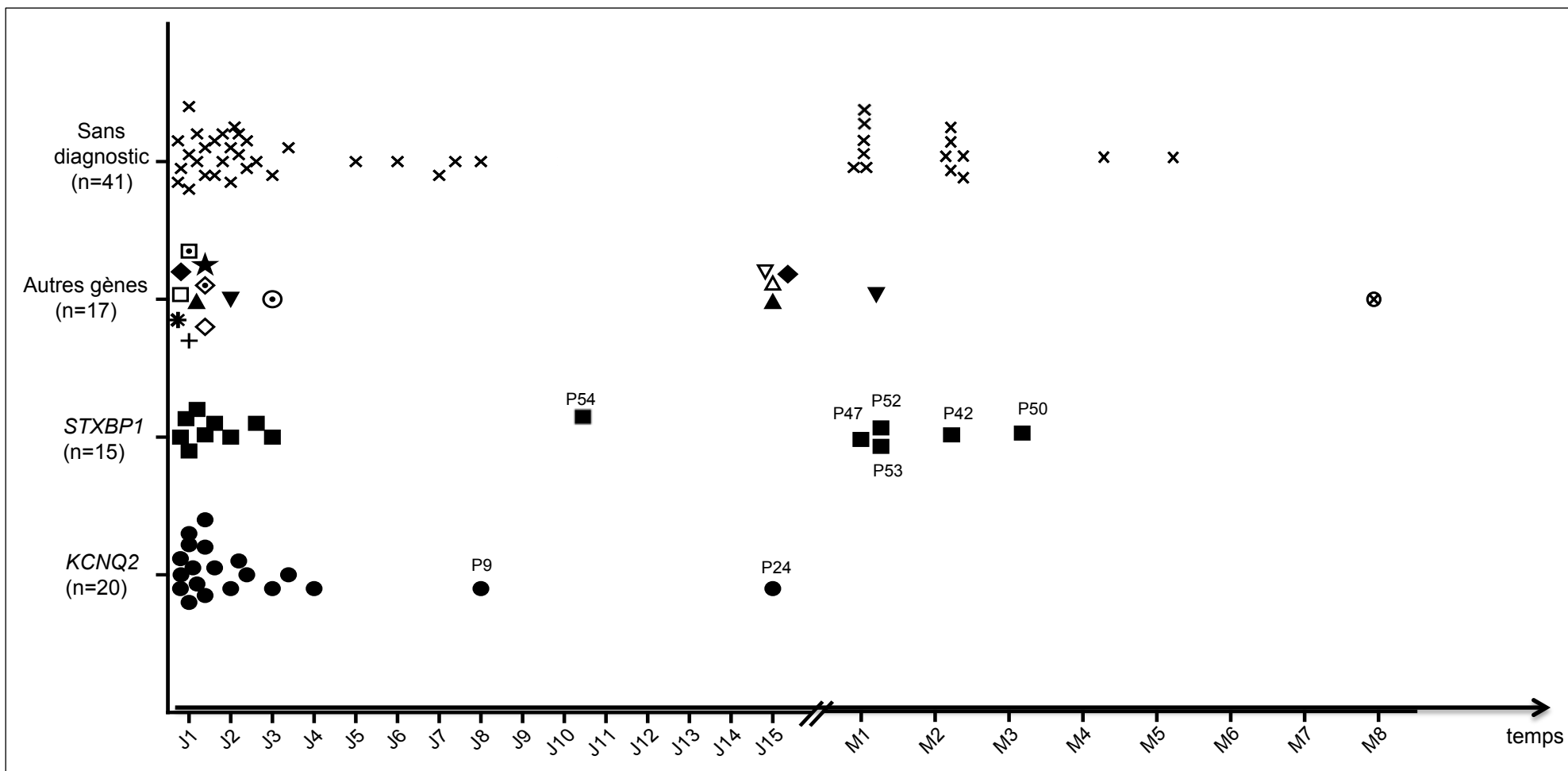


Figure 10 : Représentation graphique de l'âge de début des crises épileptiques en fonction des caractéristiques génétiques des patients. Chaque symbole représente un patient. Abréviations : J : jour, M : mois.

- | | | |
|---------|----------|-------------------------|
| ⊗ POLG | △ ARX | + SCN1A |
| ▲ KCNT1 | ▽ ATP1A3 | ◇ PIGO |
| ▼ SCN2A | ◇ BRAT1 | ▣ SLC25A22 |
| ◆ DPM1 | * UBA5 | ⊙ microduplication 2q24 |
| □ SYT1 | ★ GNAO1 | |

2. Histoire anténatale et adaptation périnatale

Grossesse, accouchement et adaptation périnatale

Les 4 groupes sont homogènes en ce qui concerne l'histoire anténatale et l'adaptation périnatale.

La survenue d'une arythmie fœtale en fin de grossesse est plus fréquente dans le sous-groupe *KCNQ2* (43%, n=3/7).

Dans le sous-groupe « sans diagnostic », on note que trois patients (P85, P88 et P93) ont présenté un RCIU (75%, n=3/4). Les difficultés d'adaptation néonatale avec mise en place de mesures de réanimation néonatale sont également plus fréquentes dans ce groupe de patients (50%, n=3/6).

Examen clinique à la naissance

A nouveau, les 4 groupes sont également homogènes en ce qui concerne les données de l'examen clinique à la naissance et les paramètres de naissance (**Figure 11**).

On note que les 4 patients avec une macrocéphalie (vraie ou relative) appartiennent au sous-groupe *KCNQ2*. Ces patients n'ont pas le même variant pathogène.

Dans le sous-groupe *KCNQ2*, la patiente P24 présente un tableau clinique atypique par rapport aux autres patients. Elle est née à 34 SA. Un RCIU a été diagnostiqué pendant la grossesse. Elle a présenté des difficultés d'adaptation néonatale pour lesquelles elle a été prise en charge en néonatalogie. Une fente palatine et une luxation congénitale de hanches ont été notées lors du premier examen clinique. Le tableau clinique était plus sévère et elle est décédée à l'âge de 2 ans et demi. Ce tableau clinique est très atypique et ne peut pas être expliqué par la seule présence d'un variant pathogène dans le gène *KCNQ2*. A l'heure actuelle, l'ACPA et le panel des gènes impliqués en pathologie humaine (OMIM) n'ont pas permis d'identifier une seconde anomalie génétique chez cette patiente.

Concernant la grossesse, l'accouchement et l'examen clinique à la naissance, les 4 sous-groupes sont très homogènes. Il n'est donc pas possible d'établir de corrélations génotype-phénotype.

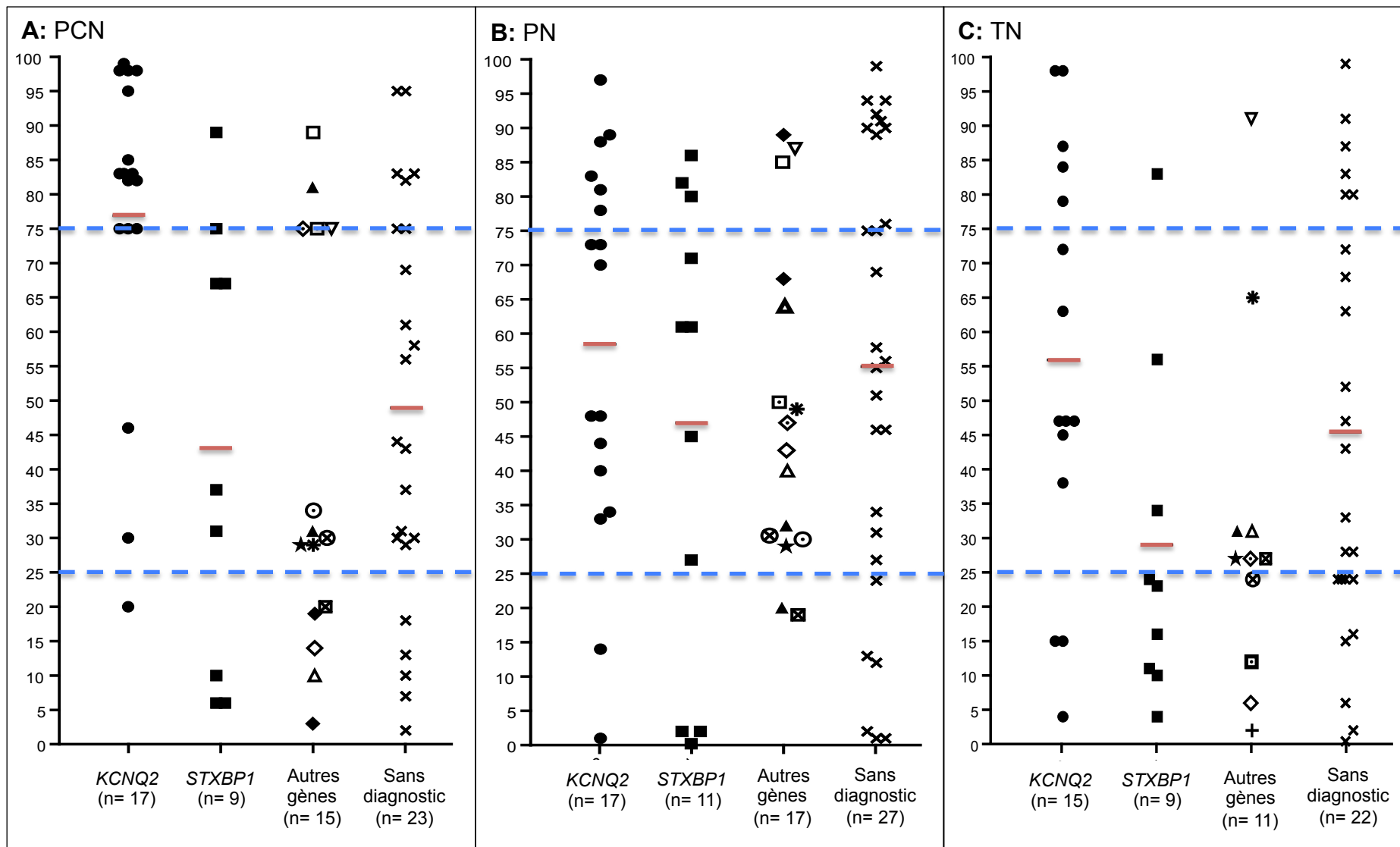


Figure 11 : Représentation graphique des paramètres de naissance en fonction des caractéristiques génétiques des patients. **A.** Périmètres crâniens de naissance (PCN) en percentile. **B.** Poids de naissance (PN) en percentile. **C.** Taille de naissance (TN). Chaque symbole représente une valeur pour un patient. La moyenne par sous groupe est représentée par un trait rouge. Les valeurs moyennes sont situées entre le 25^e et le 75^e percentiles, représentés par des traits bleu en pointillés.

- | | | |
|---------|----------|-------------------------|
| ⊗ POLG | △ ARX | + SCN1A |
| ▲ KCNT1 | ▽ ATP1A3 | ◇ PIGO |
| ▼ SCN2A | ◇ BRAT1 | □ SLC25A22 |
| ◆ DPM1 | * UBA5 | ○ microduplication 2q24 |
| □ SYT1 | ★ GNAO1 | ⊠ WWOX |

3. Devenir des patients (Figure 12)

Des différences en terme de devenir des patients sont observées dans les 4 groupes. Il n'est pourtant pas possible de conclure à des généralités en terme de pronostic pour les familles de patients.

Dans le sous-groupe *KCNQ2* (n=20), les patients évoluent vers un tableau d'encéphalopathie dans 50% des cas (n=11/20). Une très grande variabilité dans l'évolution des patients, allant d'un décès précoce à un tableau de déficience intellectuelle (DI) modérée, a également été observée.

Deux patients, âgés de 5 et 8 ans, ont une DI modérée. Le patient P18 possède le seul variant frameshift dans *KCNQ2* de cette étude. La patiente P25 a un variant pathogène dans l'exon 8 du gène. Ce variant a aussi été identifié chez le patient P17, âgé de 2 ans et demi lors de la dernière évaluation neuropédiatrique. Il n'était donc pas possible d'évaluer l'existence d'une DI.

Trois patients de ce sous-groupe sont décédés précocement. Ils ont des variants pathogènes différents, localisés dans les exons 4 et 6 du gène. La patiente P11 a le variant pathogène récurrent p.Ala294Val. Les 3 autres patients de notre cohorte ayant ce variant n'ont pas la même évolution clinique.

Dans ce sous-groupe, 5 patients avaient plus de 10 ans lors de leur dernière évaluation pédiatrique (P8, P12, P20, P22 et P26) : 2 patients n'ont plus de crises épileptiques (rémission), 2 patients ont une épilepsie contrôlée avec les MAE et un patient à une épilepsie persistante.

Dans le sous-groupe *STXBP1* (n=14), les patients évoluent vers un tableau d'encéphalopathie dans 50% des cas (n=7/14).

La patiente P46, âgée de 10 ans, a une DI sévère. Elle est capable de marcher et progresse sur le plan du langage et de la communication. Elle est prise en charge en IME. Elle présente un variant affectant l'épissage du gène *STXBP1* (c.1461+5G>A). Ce variant est identique à celui identifié chez le patient P44 qui présente également un tableau de DI sévère à l'âge de 18 ans. Aucun décès n'a été rapporté dans ce sous-groupe.

Trois patients avaient plus de 10 ans lors de leur dernière évaluation pédiatrique (P44, P46 et P49) : 2 patients n'ont plus de crises épileptiques (rémission) et un patient a une épilepsie contrôlée avec une bithérapie.

Dans le sous-groupe « sans diagnostic » (n=48), on observe un grand nombre de décès (27%, n=13/48). Il s'agit très probablement d'un biais lié d'une part à l'épuisement des ressources biologiques des patients et d'autre part à la difficulté de convoquer les parents dans ce contexte.

Les patients des sous-groupes *KCNQ2* et *STXBP1* évoluent pour moitié vers un tableau d'encéphalopathie épileptique. On observe une plus grande variabilité dans le pronostic des patients avec un variant dans le gène *KCNQ2*. Au cours de l'évolution de certains de ces patients, on observe une rémission de l'épilepsie et les MAE peuvent être arrêtés. Le pronostic des patients « sans diagnostic » est plus sombre.

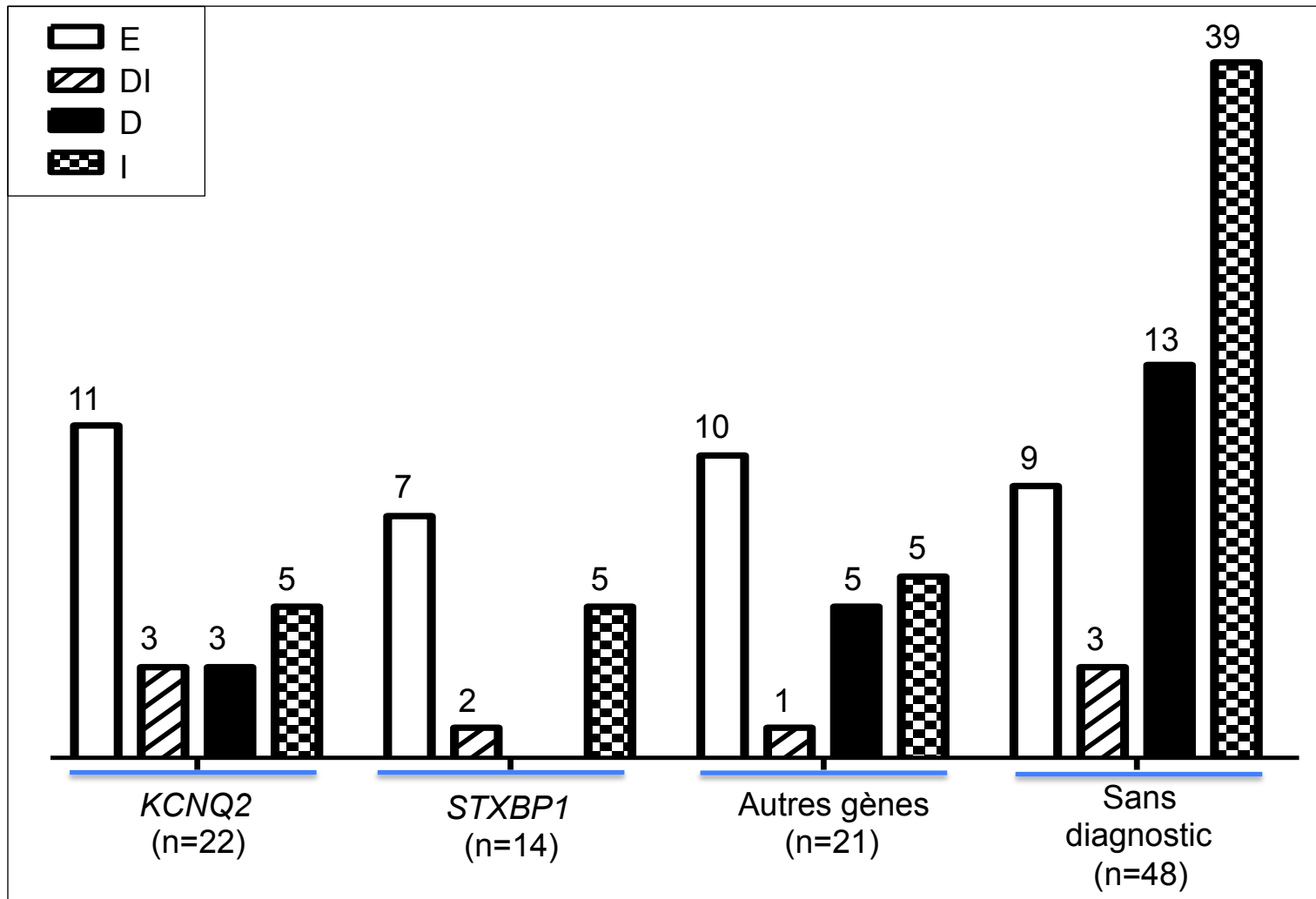


Figure 12 : Représentation graphique des paramètres de naissance (en percentile) en fonction des caractéristiques génétiques des patients. Abréviations : E : encéphalopathie ; DI ; déficience intellectuelle ; D : décès précoce ; I : inconnu.

V. DISCUSSION

Ce travail présente les caractéristiques cliniques et moléculaires de la plus grande cohorte de patients avec Encéphalopathie Epileptique Précoce (EEP) et EEG « burst-suppression » (EEG-BS).

- Caractéristiques cliniques

La présentation clinique des patients (date de début, sémiologie des crises, histoire de la grossesse, examen clinique à la naissance) ne permet pas d'orienter le diagnostic étiologique. L'enregistrement d'un tracé BS constitue un élément d'orientation diagnostique important. L'arrêt quasi-complet de l'activité cérébrale pendant les phases de suppression est caractéristique et facilement reconnaissable par les cliniciens, qu'ils soient experts ou non en électrophysiologie.

Dans ce travail, nous avons étudié les patients ayant eu au moins un tracé BS objectivé dans l'histoire de la maladie. Aucun patient n'était grand prématuré. Un seul épisode BS, qui ne persiste pas pendant toute la durée de l'enregistrement ou sur plusieurs enregistrements, a parfois été observé. Le caractère labile de l'activité électrique cérébrale, qui se modifie au cours du temps et en fonction des thérapeutiques administrées, a pu entraîner un biais dans la sélection des patients. L'absence d'enregistrement d'un tracé BS ne signifie pas qu'il n'a pas préexisté ou qu'il n'existera pas dans l'évolution du patient.

Les patients de notre cohorte étaient tous traités par un ou plusieurs MAE, dont le phenobarbital, au moment des enregistrements EEG. Le traitement et sa posologie n'étaient pas toujours renseignés. Il est donc difficile d'évaluer l'impact des MAE sur la survenue du BS. Il est possible que ces patients soient plus sensibles à l'effet des MAE du fait de leur pathologie.

En pratique médicale courante, les EEG sont prescrits en cas de suspicion de crises épileptiques ou devant un tableau néonatal sévère. L'épilepsie du nourrisson peut être de diagnostic difficile. Les crises motrices, de sémiologie diverse (spasmes ou myoclonies), peuvent être méconnues notamment lorsqu'elles surviennent après la sortie de la maternité et d'autant plus qu'il s'agit du premier enfant d'un couple. Dans notre étude, une patiente (P56) a présenté des difficultés alimentaires, et une hypotonie néonatale au premier plan du tableau clinique. Ces signes ont précédé

l'apparition de crises motrices. L'existence d'un tracé BS peut donc être sous-estimée chez les patients ayant une présentation clinique moins bruyante que celle classiquement décrite dans la littérature.

L'EEG-BS permet de poser le diagnostic syndromique d'EEP sans que la cause ne soit identifiée. Il est alors important de rechercher l'étiologie. En premier lieu, il convient de s'assurer de l'absence de malformation cérébrale et de maladie métabolique curable et d'effectuer les tests thérapeutiques à la vitamine B6 et au phosphate de pyridoxal.

L'encéphalopathie anoxo-ischémique est un diagnostic d'élimination qui ne doit pas faire renoncer à la réalisation des analyses génétiques. En effet, une cause moléculaire a été identifiée chez 4 patients ayant une mauvaise adaptation périnatale et pour lesquels des lésions anoxo-ischémiques ont été observées à l'IRM cérébrale. Il n'est pas possible de connaître l'implication de la pathologie sur la survenue de l'anoxo-ischémie et de savoir si le tracé BS était pré-existant aux lésions cérébrales.

- Caractéristiques génétiques

Dans notre cohorte, une cause génétique a été identifiée dans 55% des cas. Il s'agit d'une cohorte importante, la deuxième après celle de l'équipe américaine d'Olson et al. (2017) (30). Ces deux études ont des taux diagnostiques comparables (55% vs 61%). Elles mettent en lumière l'existence d'une forte composante génétique à ces pathologies et les gènes ayant un rôle prépondérant (**Figure 13**).

Au total, des variants pathogènes dans 28 gènes ont été identifiés chez des patients avec EEP et EEG-BS. Dans 39% des cas (11/28), ces gènes sont impliqués dans la neurotransmission. Ils expliquent la plus grande part des EEP-BS (81%, n=60/74). Les 17 autres gènes ont des fonctions qui à première vue n'ont pas de lien direct avec l'activité électrique cérébrale. Pour autant, ils permettent d'expliquer 19% des EEP-BS (n=14/74). Huit gènes sont impliqués dans le métabolisme protéique. Trois gènes sont des facteurs de transcription (*ARX*, *ZEB2* et *KMT2E*). Des anomalies moléculaires dans des gènes très différents, impliqués dans des voies de signalisation sans lien direct, entraînent une même conséquence sur l'activité cérébrale des nourrissons (**Figure 14**).

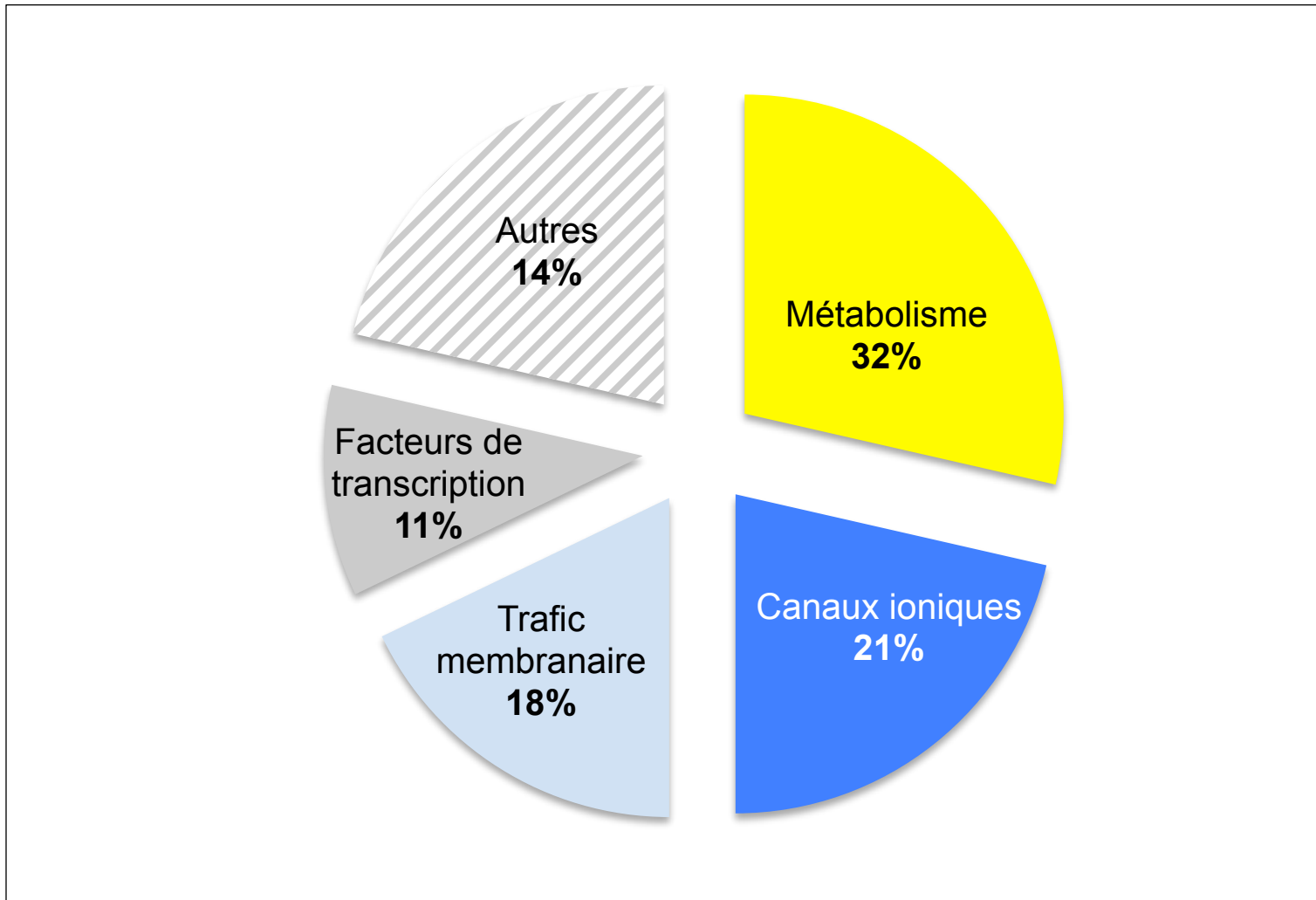


Figure 13 : Vue d'ensemble de la répartition des voies de signalisation des 28 gènes impliqués dans les EEP-BS. Canal ionique (n=6): *GABRB2*, *GRIN2A*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *SCN1A*, *SCN2A* ; Trafic membranaire (n=5) : *ATP1A3*, *GNAO1*, *SRGAP2*, *STXBP1*, *SYT1* ; Métabolisme (n= 8): *ALDH7A1*, *ALG1*, *CDKL5*, *DPM1*, *PIGA*, *PIGO*, *PNPO*, *SEPSECS* ; Facteurs de transcription (n=3): *ARX*, *KMT2E*, *ZEB2* ; Autres (n=6): *BRAT1*, *SLC25A22*, *SLC35A3*, *SRGAP2*, *UBA5*, *WVVOX*.

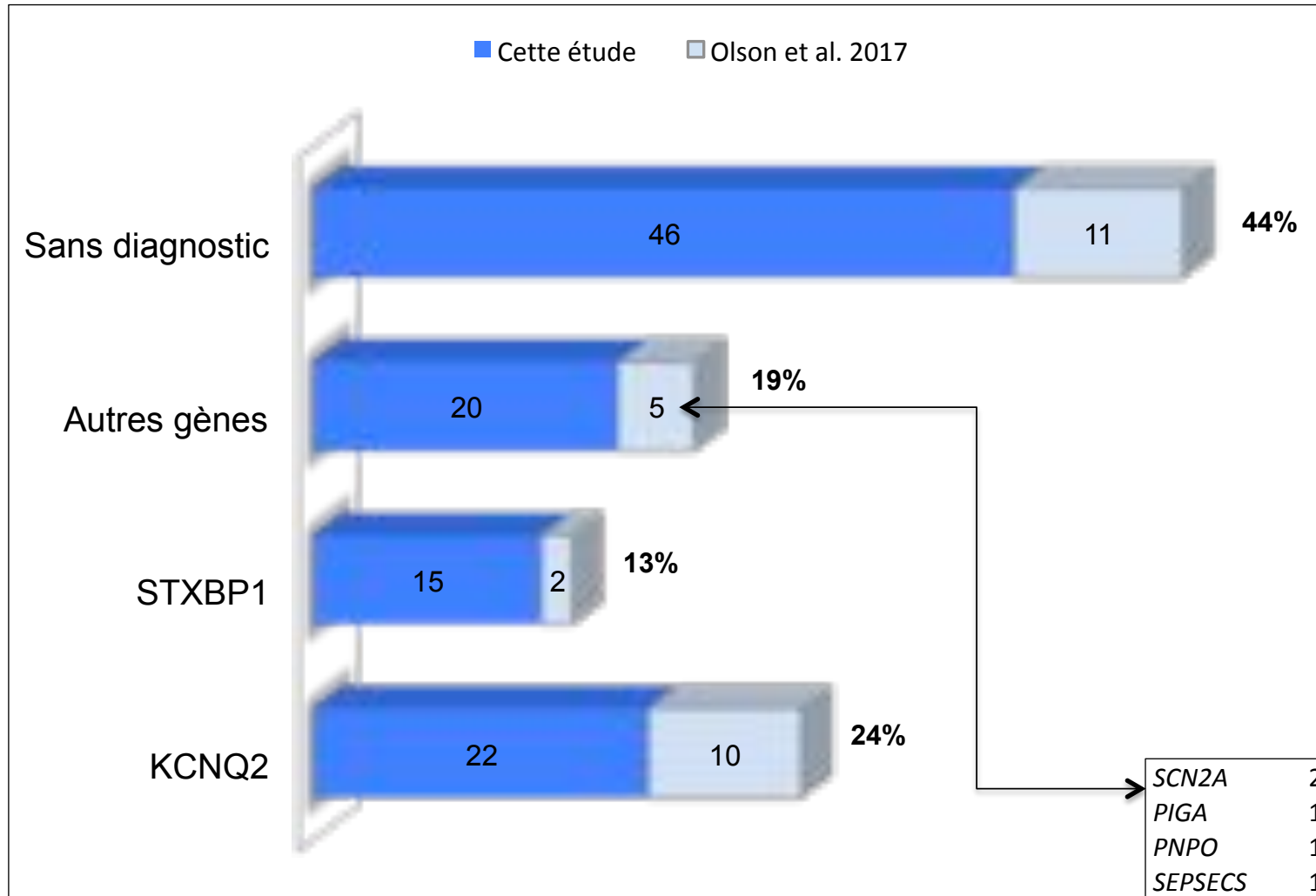


Figure 14 : Vue cumulée des résultats de notre étude (n=103) et de celle d'Olson et al. 2017 (n=28). *KCNQ2*: n=32; *STXBP1*: n=17; autres gènes : n=25; Sans diagnostic: n=57; total: n=131.

Le diagnostic génétique permet de connaître la cause moléculaire à l'origine de la pathologie et d'arrêter les investigations à visée étiologique chez les patients. Il permet aussi d'expliquer les circonstances de survenue de la maladie et de connaître le risque de récurrence pour une prochaine grossesse. Même si les variants surviennent le plus souvent *de novo*, tous les modes d'hérédité sont possibles (AD, AR et XL). Dans notre étude, un variant *KCNQ2* est hérité d'une mère ayant une mosaïque germinale (P15). Dans 14% des cas, nous avons identifié des variants dans des gènes récessifs et ce, même si les parents n'étaient pas apparentés (4 patients, 7%). Le risque d'avoir un enfant malade est donc compris entre 5% et 25% à chaque future grossesse. Pour chaque famille, il doit être précisé par l'obtention d'un diagnostic génétique qui permettra de proposer aux parents un diagnostic préimplantatoire (DPI) ou prénatal (DPN).

Dans ce travail, nous montrons que le séquençage à haut-débit du panel de 116 gènes des épilepsies génétiques, défini dans le cadre du réseau national de diagnostic français EPIGENE, a un très bon rendement diagnostique. En effet, nous avons observé rétrospectivement qu'il permet de diagnostiquer 55% des patients de notre cohorte. A titre de comparaison, le rendement diagnostique d'un panel de 482 gènes des pathologies neuromusculaires (myopathie et neuropathie) a un rendement de 12,9% (31).

Deux microdélétions peuvent entraîner un tableau d'EEP. Il s'agit de la microdélétion 9q34 contenant le gène *STXBP1* (22) et la microdélétion 2q24 qui contient le cluster des gènes *SCN* (P38). Du fait de son faible rendement diagnostique et de son niveau de résolution, l'ACPA n'est pas un examen de première intention dans ces pathologies. Il est désormais possible de détecter des CNV de plus petite taille à partir des données de séquençage à haut-débit d'un panel de gènes ou d'exome. Dans notre étude, l'utilisation de l'outil bioinformatique ExomeDepth (29) nous a permis de diagnostiquer un patient supplémentaire (P43).

Depuis 2011, les liens étroits entre le service de neuropédiatrie clinique, le laboratoire hospitalier de génétique moléculaire et l'équipe de recherche de Neurogénétique Humaine, ont contribué à générer une dynamique de travail autour de EEP. L'équipe de Neurogénétique Humaine poursuit les investigations sur le plan de la recherche pour les familles qui ont donné le consentement correspondant. Par exemple, le variant homozygote dans le gène *UBA5*, identifié à partir des données du panel de gènes, a nécessité des analyses fonctionnelles afin de confirmer son caractère pathogène (P55). Lorsqu'aucune anomalie n'est identifiée, le séquençage d'exomes en trio a été effectué dans le cadre de la recherche. Nous avons établi un diagnostic moléculaire dans 3 familles supplémentaires. Le partage de deux variants d'intérêt (*SYT1* et *KMT2E*) à l'aide de la plateforme d'échange en ligne GeneMatcher (<https://www.genematcher.org>), nous a permis de contribuer à la description de deux nouveaux gènes impliqués dans les EEP (P32 et P56).

Du fait du bon rendement diagnostique du panel de gène et du coût encore élevé d'une analyse d'exome en diagnostic, la réalisation d'un exome (solo ou trio) n'apparaît pas justifiée en première intention. Cependant, il est fondamental d'actualiser régulièrement la liste des gènes du panel des épilepsies génétiques. Comme il a été montré dans différents articles, la réinterprétation des données des cas négatifs ayant eu un exome en recherche est essentielle (32). Une mise à jour régulière du pipeline bioinformatique, avec l'ajout de nouveaux outils pour la détection des variants, est également essentielle.

Malgré la réalisation d'investigations génétiques poussées, 44% (n= 57/131) des patients restent sans diagnostic.

Dans cette étude, nous avons comparé ce groupe de patients (n= 46) à ceux pour lesquels un diagnostic a été identifié. Ce groupe de patients est globalement très comparable aux autres. Concernant l'âge de début des crises, deux sous-groupes de patients « sans diagnostic » peuvent être isolés : 1- les patients qui ont un âge de début très précoce ; 2- ceux qui ont un âge de début plus tardif (**Figure 10**). Dans le premier groupe, il est possible que les techniques actuelles d'analyse n'aient pas permis d'identifier des anomalies génétiques dans les gènes connus (variants introniques profonds) ou des anomalies dans des régions situées à distance ayant des conséquences directes pour l'expression de ces gènes (par

exemple des domaines de régulation tels que les TAD : Topologically Associated Domain). Il est également possible que les anomalies génétiques de ces patients soient présentes à l'état de mosaïque au sein du tissu cérébral. Elles ne seraient donc pas accessibles aux analyses génétiques effectuées sur le sang des patients.

Dans le second groupe, pour lequel l'âge de début des crises est plus tardif, la probabilité d'identifier de nouveaux gènes paraît plus importante. La poursuite des investigations génétiques, associée à une meilleure collecte des données des patients, permettra probablement d'obtenir un diagnostic génétique dans un futur proche.

- *Histoire naturelle des EEP avec EEG-BS*

La caractérisation clinique et génétique des patients permet de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies.

Jusqu'à présent peu d'études ont présenté en détail le devenir des patients atteints d'EEP-BS. En 2003, Ohtahara S. et Yamatogi Y. ont décrit que : 1- le taux de mortalité est important avec 25% de décès avant l'âge de 2 ans ; 2- les crises sont initialement réfractaires à tous traitements mais peuvent être contrôlées vers l'âge de 6 ans dans la moitié des cas ; 3- tous les survivants ont un trouble du neurodéveloppement sévère.

Dans notre étude, nous avons des résultats comparables : 1- le taux de mortalité est de 31%. Les décès surviennent principalement dans les 3 premiers mois de vie. Ils sont plus importants dans le sous-groupe de patients « sans diagnostic ». Il peut s'agir d'un biais lié à une quantité insuffisante de matériel génétique pour poursuivre les analyses ce qui a empêché des études ultérieures en exome ; 2- plus de la moitié des patients évolue vers un tableau d'encéphalopathie épileptique ; 3- certains patients (14%) ont un tableau de déficience intellectuelle modérée à sévère.

Deux articles mentionnent l'enregistrement d'un EEG-BS chez deux patients avec développement psychomoteur normal avant l'âge de 5 ans (33,34). Nous avons également pu observer ce phénomène chez le patient P14 qui, à l'âge de 7 ans, a une déficience modérée.

L'épilepsie n'est plus active chez 31% des patients âgés de plus de 10 ans de notre cohorte et les crises sont résistantes à une polythérapie médicamenteuse pour 23% d'entre eux. Il serait intéressant d'étudier dans le détail l'évolution du tracé électrique de ces patients en fonction des MAE. En pratique courante, les enregistrements EEG ne sont pas toujours poursuivis lorsque le diagnostic syndromique est posé et/ou que l'épilepsie n'est plus active.

Du fait du faible nombre de patients ayant une même anomalie génétique, il n'a pas été possible d'établir des corrélations génotype-phénotype concernant le devenir des patients. De nombreux autres facteurs (autres que l'anomalie génétique) sont susceptibles d'influencer le devenir des patients : l'âge au diagnostic syndromique, les MAE initiaux, la prise en charge sociale et familiale des patients. L'hétérogénéité en terme d'évolution des patients ayant une même anomalie génétique peut également être due à des variants génétiques rares à effet modéré et/ou à des variants fréquents qui moduleraient le phénotype des patients.

Dans les prochaines années, il sera très certainement possible de mieux connaître l'histoire naturelle de ces pathologies, notamment celles des patients avec un variant pathogène de *KCNQ2* ou *STXBP1*. Pour cela, le recueil de données standardisées est indispensable.

Avec l'évolution du numérique et des technologies de la communication, la collecte de données via des sites internet sécurisés est un des enjeux majeurs des futurs projets de recherche clinique. A l'heure actuelle, plusieurs initiatives européennes visant à collecter ces données ont vu le jour mais leur utilisation en pratique reste limitée. On peut, par exemple, citer les initiatives de deux sites internet européens genIDA (<https://genida.unistra.fr>) et Human Disease Genes (<http://humandiseasegenes.nl/>) qui peuvent à la fois être alimentées par des données médicales et des données issues de la participation directe des parents des patients. Dans le futur, le développement d'algorithmes permettant d'automatiser la fusion de données hétérogènes et la gestion des bigdata pourraient permettre d'optimiser le temps médical et scientifique à la seule interprétation de ces données.

- Influence sur la prise en charge thérapeutique

La constitution de cohortes homogènes permet de favoriser la recherche translationnelle et le développement d'essais thérapeutiques chez les patients.

Le phénobarbital, administré en première intention en cas de répétition de crises épileptiques du nourrisson, ne semble pas faire la preuve de son efficacité chez les patients avec EEP-BS. Au contraire, les MAE agissant sur les canaux sodiques apparaissent plus efficaces chez les patients ayant des variants pathogènes dans les gènes *KCNQ2*, *SCN2A* et *STXBP1* (24,25, données personnelles). D'après nos résultats et ceux d'Olson et al. (2017) (30), 72% des patients (n=53/74) ont un variant pathogène dans ces 3 gènes. L'utilisation d'un MAE agissant sur les canaux sodique (Phénytoïne ou Carbamazépine) pourrait être recommandée en première intention, par argument de fréquence, chez les nourrissons présentant une EEP avec EEG-BS.

Dans le futur, des thérapies personnalisées permettant de corriger l'anomalie moléculaire pourraient voir le jour. Actuellement, l'équipe de Neurogénétique Humaine dispose d'un modèle de souris KI pour le variant p.Thr274Met du gène *KCNQ2* et prochainement de cultures de neurones corticaux à partir de cellules de patients reprogrammées (cellules IPS). Ces travaux sont menés dans le but de mieux comprendre la pathologie et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

- Perspectives

Cette étude a permis d'identifier de nouvelles actions à mener et des perspectives de recherche pour les années à venir:

1/ La création d'une base de données nationale voire européenne sur les patients avec EEP et EEG-BS, après validation par un groupe d'expert des données indispensables à recueillir. Par exemple, il pourrait être discuté la réalisation systématique d'EEG en parallèle du suivi neuropédiatrique régulier chez tous ces patients quelque soit leur statut épileptique et même si l'épilepsie n'est plus active.

2/ La rédaction d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour harmoniser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

3/ La poursuite des explorations génétiques chez les patients négatifs. Tout d'abord, il peut s'agir d'optimiser les analyses déjà effectuées en mettant à jour les outils bioinformatiques et en ré-analysant régulièrement les données à la lumière des nouvelles découvertes. Enfin, l'analyse du génome des patients, couplé à l'analyse du transcriptome et/ou du protéome, pourra être envisagée.

4/ La mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les observations cliniques des patients et les travaux de modélisation de l'équipe de recherche (souris et IPS). En fonction de l'anomalie moléculaire identifiée, ces stratégies pourront être différentes. Il pourra s'agir : a/ de molécules pharmaceutiques corrigeant le dysfonctionnement cellulaire (apport d'un substrat ou d'une protéine manquante ; destruction d'une protéine anormale) ; b/ de thérapie génique visant à corriger le défaut génétique. Par exemple, l'inactivation d'un gène muté et l'introduction d'un gène sain grâce à la technologie CRISPR-Cas9. Mais aussi l'utilisation d'ARN non codant interférent (siRNA) pour inhiber l'expression d'un gène muté et induire la dégradation de son ARN messager (ARNm).

VI. CONCLUSION

Cette étude apporte un nouvel éclairage sur la diversité génétique des encéphalopathies épileptiques précoces avec EEG « burst-suppression ». Ce travail, qui a permis d'évaluer le rendement diagnostique de notre stratégie d'analyse et d'identifier de nouvelles causes moléculaires, constitue une étape préliminaire essentielle à la réalisation de futurs travaux scientifiques de recherche translationnelle. L'augmentation et la diffusion des connaissances médicales sur ces pathologies permettront de diagnostiquer plus précocement et de prendre en charge plus efficacement les patients. Dans le futur, le développement d'une médecine personnalisée permettra de modifier la qualité de vie des patients et de leur famille.

L'épilepsie correspond à un groupe de pathologies dont les caractéristiques cliniques peuvent être très différentes et dont les mécanismes en cause sont variés. Ces dernières années, l'identification des bases moléculaires des encéphalopathies épileptiques précoces a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements antiépileptiques. Le lien, entre les anomalies d'un gène et la survenue des crises épileptiques, est le plus souvent évident. Cependant, les conséquences physiopathologiques de certains variants génétiques et/ou la fonction des gènes ne sont pas toujours comprises. De nombreuses études, qu'il s'agisse de projet de recherche clinique et/ou de recherche fondamentale en neurosciences, restent à mener.

VII. ANNEXES

Cohorte EIEE – « Burst-Suppression » - Equipe de Neurogénétique Humaine, Marseille, 2017

Nom du patient:

Médecin :

-Parents apparentés :

NSP Non Oui, *préciser* :

- Antécédents familiaux d'épilepsie :

NSP Non Oui, *préciser* :

Grossesse

Echographies: Normales NSP
Anormales, *préciser* :

Accouchement

-Terme de naissance (SA):

-Score Apgar (3-5-10min) :

-Anomalie du rythme cardiaque fœtal :

NSP Non Oui, *préciser* :

Evaluation clinique à la naissance

-Périmètre crânien (cm):

-Taille (cm) : -Poids (g) :

-Particularités morphologiques :

Non Malformation, *préciser* :

NSP Dymorphie, *préciser* :

Epilepsie

Age de début ou période :

Description du type principal de crises (spasmes, myoclonies,...) :

Prise en charge initiale : Hospitalisation (néonatalogie ou neuropédiatrie)
Consultation

EEG « Burst-Suppression » : **Joindre les tracés**

Durée du « Burst-Suppression » :

Avez vous noté un traitement antiépileptique particulièrement

- Efficace : NSP Non Oui, *préciser* :

- Inefficace : NSP Non Oui, *préciser* :

- Aggravant : NSP Non Oui, *préciser* :

IRM cérébrale(s)

Date(s) :

Résultats : Normale Anormale : **Joindre le (ou les) compte-rendu(s)**

Suivi neuro-pédiatrique

Date de la dernière consultation :

Périmètre crânien : -à 6 mois :

-à 1 an :

-au dernier examen :

Développement psychomoteur :

- marche NSP Non Oui

- langage NSP Non Oui

- contact visuel NSP Non Oui

Scolarisation : NSP Non

Oui, *préciser* (niveau, aides) :

Epilepsie toujours active ?

NSP Non, *préciser l'âge de fin* :

Oui, *préciser* :

>la fréquence des crises : /jours /semaine /mois /an

>le tracé EEG actuel : Normal Anormal : **Joindre le tracé**

>le traitement antiépileptique :

Résultat génétique

Gène :

Nomenclature de la mutation/variant (position génomique): g.

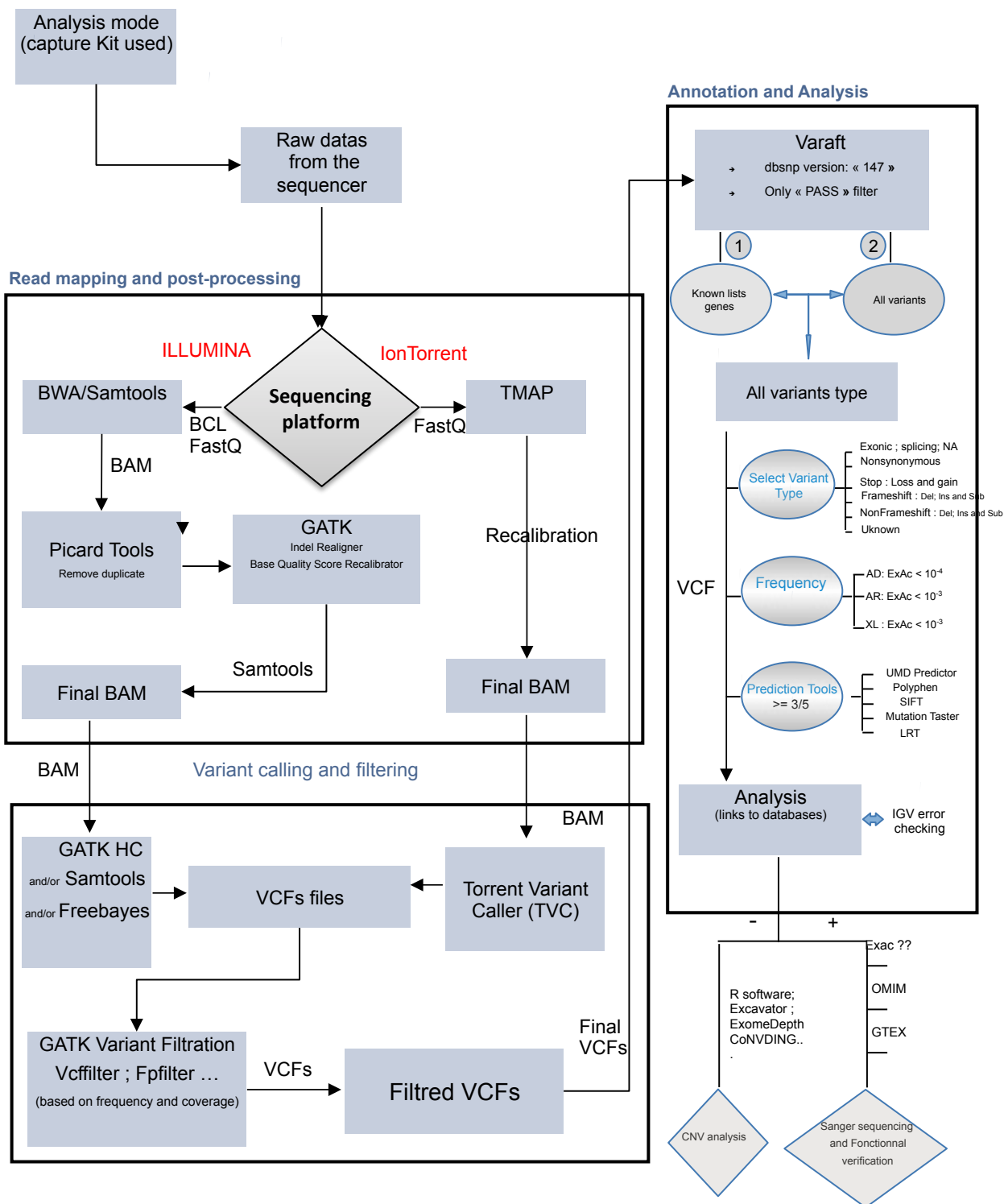
Technique d'analyse (Sanger, NGS, ACPA) :

Mode de transmission (de novo, hérité) :

Laboratoire responsable de l'analyse :

AARS	DENND5A	GRIN2B	MTOR	SCN1A	TBC1D24
ADSL	DEPDC5	GRIN2D	NECAP1	SCN1B	TCF4
ALDH4A1	DNM1	GUF1	NEDD4L	SCN2A	UBA5
ALDH7A1	DOCK7	HCN1	NHLRC1	SCN8A	UBE3A
ALG13	DYRK1A	HDAC4	NPRL2	SIK1	WDR45
AP3B2	EEF1A2	HNRNPU	NPRL3	SLC1A2	WWOX
ARHGEF9	EFHC1	IQSEC2	NR2F1	SLC2A1	
ARX	EPM2A	ITPA	PACS2	SLC6A1	
ARV1	FARS2	KCNA2	PCDH19	SLC9A6	
ATIC	FGF12	KCNB1	PIGA	SLC12A5	
ATP1A3	FOLR1	KCNC1	PIGG	SLC13A5	
BRAT1	FOXG1	KCNH1	PIGN	SLC19A3	
BTD	FRRS1L	KCNJ10	PIGO	SLC25A12	
CACNA1A	GABBR2	KCNMA1	PIGQ	SLC25A22	
CAD	GABRA1	KCNQ2	PLCB1	SLC35A2	
CASK	GABRB1	KCNQ3	PNKP	SPTAN1	
CDKL5	GABRB2	KCNT1	PNPO	ST3GAL3	
CYFIP2	GABRB3	KCTD7	POLG	ST3GAL5	
CHD2	GABRD	LGI1	PRDM8	STAMBP	
CHRNA2	GABRG2	MBD5	PRICKLE1	STX1B	
CHRNA4	GNAO1	MDH2	PRRT2	STXBP1	
CHRN2	GOSR2	MECP2	QARS	SYN1	
CPA6	GPHN	MEF2C	RORB	SYNGAP1	
CPLX1	GRIN1	MOCS1	RHOBTB2	SYNJ1	
CSTB	GRIN2A	MOCS2	SCARB2	SZT2	

Annexe 2 : Liste des 116 gènes du réseau de diagnostic des épilepsies génétiques.



Annexe 3 : Représentation schématique des outils bioinformatiques utilisés pour l’analyse des données de séquençage à haut-débit et de l’algorithme décisionnel utilisé pour la sélection des variants à interpréter.

Patients	Gene (N° transcrit)	Variation génomique (hg19)	Variation nucléotidique (ex/in)	Variation protéique	Mode d'hérédité	Classification ACMG
P1	ARX (NM_139058.2)	chrX:25022881A>G	c.1595T>C (ex2/5)	p.Ile532Thr	<i>de novo</i>	4
P2	ATP1A3 (NM_152296)	chr19:42486227_42486247del	c.1005_1025del (ex9/23)	p.Leu336_Ala342del	<i>de novo</i>	4
P3	BRAT1 (NM_152743)	1/ chr7:2578041_2578044delCAA 2/ chr7:2584678_2584679insT	1/ c.2125_2128delTTTG (14) 2/ c.294_295insA (4)	1/ p.Phe709Thrfs17* 2/ p.Leu99Thrfs92*	AR (het composite)	5
P4,P5 (F1)	DPM1 (NM_003859)	1/chr20:49557399T>C 2/chr20:49557399T>C	1/c.563+3A>G (in7/9) 2/c.563+3A>G (in7/9)	1/p.? 2/p.?	AR (hom)	4
P6	GNAO1 (NM_02988)	chr16:56226265G>A	c.118G>A (ex1/9)	p.Gly40Arg	<i>de novo</i>	4
P7	GRIN2A (NM_000833)	chr16:9923442G>T	c.1845C>A (ex9/14)	p.Asn615Lys	<i>de novo</i>	4
P24	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62076179C>A	c.523G>T (ex4/17)	p.Val175Leu	<i>de novo</i>	5
P14	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62073860C>G	c.715G>C (ex5/17)	p.Gly239Arg	<i>de novo</i>	4
P8	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62073835G>A	c.740C>T (ex5/17)	p.Ser247Leu	<i>de novo</i>	4
P10,P12	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071057G>A	c.821C>T (ex6/17)	p.Thr274Met	<i>de novo</i>	5
P13	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071049T>A	c.829A>T (ex6/17)	p.Thr277Ser	<i>de novo</i>	4
P19	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071046T>A	c.832A>T (ex6/17)	p.Ile278Phe	<i>de novo</i>	4
P21	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071018G>T	c.860C>A (ex6/17)	p.Thr287Asn	<i>de novo</i>	4
P27	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071009C>A	c.869G>T (ex6/17)	p.Gly290Val	<i>de novo</i>	4
P20	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62071010C>T	c.868G>A (ex6/17)	p.Gly290Ser	<i>de novo</i>	4
P11, P16, P26, P29	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62070997G>A	c.881C>T (ex6/17)	p.Ala294Val	<i>de novo</i>	5
P15	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62070997G>A	c.881C>T (ex6/17)	p.Ala294Val	mosaïque maternelle	5
P22	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62070977C>T	c.901G>A (ex6/17)	p.Gly301Ser	<i>de novo</i>	4
P23	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62070967A>G	c.911T>C (ex6/17)	p.Phe304Ser	<i>de novo</i>	4
P28	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62070952G>A	c.926C>T (ex6/17)	p.Ala309Val	<i>de novo</i>	4
P17, P25	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62065222C>T	c.1058G>A (ex8/17)	p.Arg353His	<i>de novo</i>	4
P9	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62044888G>A	c.1678C>T (ex15/17)	p.Arg560Trp	<i>de novo</i>	4
P18	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62038298_62038299insC	c.2317_2318insG (ex17/17)	p.Cys774Leufs*91	<i>de novo</i>	4

Annexe 4 (1/2): Variants génétiques pathogènes ou probablement pathogènes chez 57 patients (n=46). Les variants récurrents sont indiqués en bleu.

Patients	Gene (N° transcrit)	Variation génomique (hg19)	Variation nucléotidique (ex/in)	Variation protéique	Mode d'hérédité	Classification ACMG
P31	KCNT1 (NM_020822)	chr9:138660694G>A	c.1421G>A (ex15/31)	p.Arg429His	<i>de novo</i>	4
P30	KCNT1 (NM_020822)	chr9:138662185G>A	c.1526G>A (ex16/31)	p.Gly509Gln	<i>de novo</i>	4
P32	KMT2E (NM_182931)	chr7:104747092A>T	c.2720A>T (ex9/26)	p.Asp907Val	<i>de novo</i>	4
P33	PIGO (NM_032634)	1/chr9:35091471delG 2/chr9:35095208G>A	1/c.2413delC 2/c.355C>T	p.Arg119Trp p.Gln805Argfs*8	AR (het composite)	4
P34	POLG (NM_002693)	1/ chr15:89870432C>T 2/ chr15:89865011G>A	1/ c.1399G>A (ex7/22) 2/ c.2554C>T (ex16/22)	1/ p.Ala467Thr 2/ p.Arg852Cys	AR (het composite)	5
P35	SCN1A (NM_001165964)	ch2:166895934A>G	c.2504T>C (ex14/26)	p.Leu835Ser	<i>de novo</i>	4
P36	SCN2A (NM_021007)	chr2:166237654G>A	c.4498G>A (ex24/27)	p.Ala1500Thr	<i>de novo</i>	4
P37	SCN2A (NM_021007)	chr2:166245275G>C	c.4959G>T (ex 27/27)	p.Leu1653Phe	<i>de novo</i>	4
P39	SLC25A22 (NM_024698)	1/ chr11:792052dupG 2/ chr11:792052dupG	1/c.835dupG (ex10/10) 2/c.835dupG (ex10/10)	1/ p.Glu279Glyfs*138 2/ p.Glu279Glyfs*138	AR (hom)	5
P45	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130422343C>T	c.281C>T (ex5/20)	p.Cys366Profs*13	<i>de novo</i>	5
P42	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130422391A>G	c.325+4A>G (in5/19)	p.?	<i>de novo</i>	4
P50	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130425602T>G	c.548T>G (ex7/20)	p.Leu183Arg	<i>de novo</i>	4
P48	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130430467G>A	c.902+1G>A (in10/19)	p.?	<i>de novo</i>	4
P52, P53 (F2)	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130435490T>C	c.1060T>C (ex13/20)	p.Cys354Arg	<i>de novo</i>	4
P51	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130438134C>T	c.1162C>T (ex14/20)	p.Arg388*	<i>de novo</i>	5
P40, P41, P49, P54	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130440789 C>T	c.1439C>T (ex16/20)	p.Pro480Leu	<i>de novo</i>	5
P44, P46	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130440816G>A	c.1461+5G>A (in 16/20)	p.?	<i>de novo</i>	4
P47	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130446664A>C	c.1720A>C (ex19/20)	p.Thr574Pro	<i>de novo</i>	4
P43	STXBP1 (NM_003165)	chr9:130413831-130430517dup	exons 2 à 10	/	<i>de novo</i>	4
P55	UBA5 (NM_024818)	1/ chr3:132379539A>T 2/ chr3:132379539A>T	1/ c.158A>T (ex1/12) 2/ c.158A>T (ex1/12)	1/ p.Tyr53Phe 2/ p.Tyr53Phe	AR (hom)	5
P56	SYT1 (NM_005639)	chr12:79842726A>C	c.1091A>C (ex11/11)	p.Asp364Ala	<i>de novo</i>	5
P57	WWOX (NM_016373)	1/ chr16:79245541_79245543delinsG 2/ chr16:78142372C>T	1/ c.1093_1095delinsG (ex9/9) 2/ c.160C>T (ex1/9)	1/ p.Val365Alafs*163 2/ p.Arg54*	AR (het composite)	5
P38	Microduplication 2q24 (10,5Mb)	chr2:(157,511,681-167,930,113) x3	/	/	<i>de novo</i>	5

Annexe 4 (2/2): Variants génétiques pathogènes ou probablement pathogènes chez 57 patients (n=46). Les variants récurrents sont indiqués en bleu.

Patients	Gene (N° transcrit)	Variation génomique (hg19)	Variation nucléotidique (ex/in)	Variation protéique	Mode d'hérédité	Classification ACMG
P58, P59, P60 (F3)	GABRB3 (NM_000814)	1/chr15:26793012delTCTG 2/chr15:26793012delTCTG	1/c.1347_1350delCAGA (ex9/9) 2/c.1347_1350delCAGA (ex9/9)	1/p.Arg450Glyfs*15 2/p.Arg450Glyfs*15	AR (hom)	3
P61	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62076136C>A	c.566G>T (ex4/17)	p.Gly189Val	non paternel	3
P62	KCNQ2 (NM_172107)	chr20:62044908C>T	c.1658G>A (ex15/17)	p.Arg553Gln	U	3
P63	SCN1A (NM_001165964)	chr2:166901720T>G	c.1495A>C (ex10/26)	p.Asn499His	U	3
P64	SCN2A (NM_021007)	chr2:166243337A>G	c.4633A>G (ex26/27)	p.Met1545Val	U	3
P65	SCN2A (NM_021007)	chr2:166245276A>G	c.4960A>G (ex27/27)	p.Met1654Val	U	3
P66	WWOX (NM_016373)	1/ chr16:78458850A>C 2/ chr16:78458850A>C	1/ c.689A>C (ex16/20) 2/ c.689A>C (ex16/20)	1/ p.Gln230Pro 2/ p.Gln230Pro	AR (het composite)	3

Annexe 5: Variants génétiques de signification inconnue identifiées chez 9 patients (n=7).

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Collège des enseignants de neurologie. Neurologie [Internet]. 4^{ème} édition. ELSEVIER / MASSON; 2016. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/>
2. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Jun;17(6):48.
3. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Prognosis of the Lennox syndrome-long-term clinical and electroencephalographic follow-up study, especially with special reference to relationship with the West syndrome. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1976;30(3):275–87.
4. Aicardi J, Goutieres F. [Neonatal myoclonic encephalopathy (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1978 Mar;8(1):99–101.
5. Wiedemann HR. Hans Berger (1873-1941). *Eur J Pediatr.* 1994 Oct;153(10):705.
6. Niedermeyer E. The burst-suppression electroencephalogram. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2009 Dec;49(4):333–41.
7. Bhattacharyya S, Biswas A, Mukherjee J, Majumdar AK, Majumdar B, Mukherjee S, et al. Detection of artifacts from high energy bursts in neonatal EEG. *Comput Biol Med.* 2013 Nov;43(11):1804–14.
8. Vecchierini M-F, André M, d'Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2007 Nov;37(5):311–23.
9. Johnson EL, Martinez NC, Ritzl EK. EEG Characteristics of Successful Burst Suppression for Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2016;25(3):407–14.
10. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Contin Minneap Minn.* 2018;24(1, Child Neurology):57–71.
11. Guye M, Girard N, Trottier S, Chauvel P. Classification of malformations of cortical development: morphological and electrophysiological features. *Epilepsies.* 2008 Oct 1;20(4):242–9.
12. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol SN.* 2002 Feb;7(1):3–15.
13. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1811–7.
14. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, Fiermonte G, Encha-Razavi F, Palmieri L, et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76(2):334–9.
15. Molinari F. Mitochondria and neonatal epileptic encephalopathies with suppression burst. *J Bioenerg Biomembr.* 2010 Dec;42(6):467–71.
16. Milh M, Becq H, Villeneuve N, Ben-Ari Y, Aniksztejn L. Inhibition of glutamate transporters results in a “suppression-burst” pattern and partial seizures in the newborn rat. *Epilepsia.* 2007 Jan;48(1):169–74.
17. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kim SH, Kim HD. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Brain Dev.* 2010 Mar;32(3):253–7.
18. Fiumara A, Barone R, Del Campo G, Striano P, Jaeken J. Electroclinical Features of Early-Onset Epileptic Encephalopathies in Congenital Disorders of Glycosylation (CDGs). *JIMD Rep.* 2016;27:93–9.
19. Dedek K, Fusco L, Teloj N, Steinlein OK. Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth

- transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res.* 2003 Apr;54(1):21–7.
20. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012 Jan;71(1):15–25.
 21. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):782–8.
 22. Mastrangelo M, Peron A, Spaccini L, Novara F, Scelsa B, Introvini P, et al. Neonatal suppression-burst without epileptic seizures: expanding the electroclinical phenotype of STXBP1-related, early-onset encephalopathy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2013 Mar;15(1):55–61.
 23. Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G. *Neurologie pédiatrique. 3ème édition. Médecine-Science Flammarion, LAVOISIER MSP; 2009.*
 24. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain J Neurol.* 2017 May 1;140(5):1316–36.
 25. Hortigüela M, Fernández-Marmiesse A, Cantarín V, Gouveia S, García-Peñas JJ, Fons C, et al. Clinical and genetic features of 13 Spanish patients with KCNQ2 mutations. *J Hum Genet.* 2017 Feb;62(2):185–9.
 26. Blackburn-Munro G, Dalby-Brown W, Mirza NR, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro RE. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev.* 2005;11(1):1–20.
 27. Tich SNT. Les crises d'épilepsie chez le nouveau-né : diagnostic et prise en charge. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 2006 Sep 1;9(5):269–74.
 28. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2003 Dec;20(6):398–407.
 29. Plagnol V, Curtis J, Epstein M, Mok KY, Stebbings E, Grigoriadou S, et al. A robust model for read count data in exome sequencing experiments and implications for copy number variant calling. *Bioinformatics.* 2012 Nov 1;28(21):2747–54.
 30. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017 Mar;81(3):419–29.
 31. Haskell GT, Adams MC, Fan Z, Amin K, Guzman Badillo RJ, Zhou L, et al. Diagnostic utility of exome sequencing in the evaluation of neuromuscular disorders. *Neurol Genet.* 2018 Feb;4(1):e212.
 32. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, Bruel A-L, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med.* 2018 Jun;20(6):645–54.
 33. Maheshwari MC, Jeavons PM. The prognostic implications of suppression-burst activity in the EEG in infancy. *Epilepsia.* 1975 Mar;16(1):127–31.
 34. Yoshikawa H, Honma T, Yamazaki S, Abe T. Normally developed infant with a suppression burst pattern on electroencephalography in the neonatal period. *J Child Neurol.* 2002 May;17(5):387–9.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Les encéphalopathies épileptiques précoces (EEP) sont des pathologies rares du neuro-développement du nourrisson. Elles sont caractérisées par la survenue précoce de crises épileptiques et des électroencéphalogrammes (EEG) anormaux. Le tracé « burst – suppression » (BS) est défini par l’alternance de bouffées d’ondes rapides et de périodes de silence de l’activité électrique cérébrale. Il est caractéristique et facilement reconnaissable par l’ensemble des cliniciens. Les objectifs de ce travail sont de contribuer à l’élucidation des bases génétiques des EEP avec EEG-BS, d’étudier la présentation clinique initiale des patients et leur devenir en fonction de leurs caractéristiques génétiques.

A partir d’une base de données locale de 772 patients présentant une épilepsie sévère, nous avons étudié 103 patients présentant une EEP avec EEG-BS. Les données ont été collectées à partir des informations des dossiers du laboratoire du Département de Génétique Médicale de l’hôpital Timone Enfants à Marseille et d’un questionnaire envoyé à l’ensemble des médecins prescripteurs. Les explorations génétiques ont été réalisées dans le cadre du diagnostic puis dans le cadre de la recherche au sein de l’équipe de Neurogénétique Humaine (INSERM U1251).

Ce travail présente les caractéristiques cliniques et moléculaires de la plus grande cohorte de patients avec EEP et EEG-BS. Nous avons identifié des variations pathogènes chez 57 patients (55%). La majorité des variations sont de type faux-sens et *de novo*. Les gènes *KCNQ2* et *STXBP1* sont les plus fréquemment mutés (respectivement 21% et 15%). Six gènes, déjà connus dans les EEP, sont pour la première fois associés à un EEG-BS (*ATP1A3*, *GRIN2B*, *PIGO*, *SCN1A*, *UBA5* et *WWOX*). Nous avons contribué à la description de deux nouveaux gènes impliqués dans les EEP (*SYT1* et *KMT2E*).

L’identification d’un diagnostic moléculaire constitue une étape clef pour améliorer notre compréhension de ces pathologies et envisager le développement de thérapies ciblées. Cette étude a permis d’identifier de nouvelles actions à mener et des perspectives de recherche pour les années à venir.

Mots-clefs: Encéphalopathies Epileptiques Précoces; EEG Burst – Suppression; *KCNQ2* ; *STXBP1*.