



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2023 à Poitiers

par Madame Marie ADAMO-CROUX

Parcours de soins dans les troubles du neurodéveloppement de l'enfant :
vers une meilleure sensibilisation des pédiatres face au syndrome KBG.

Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur Aurélien BINET

Membres : Monsieur le Docteur Gwenaël LE GUYADER

Monsieur le Docteur Xavier LE GUILLOU

Madame le Docteur Juliette AUBIN COURJAULT

Monsieur le Docteur Matthieu EGLOFF

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gwenaël LE GUYADER



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2023 à Poitiers

par Madame Marie ADAMO-CROUX

Parcours de soins dans les troubles du neurodéveloppement de l'enfant :
vers une meilleure sensibilisation des pédiatres face au syndrome KBG.

Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur Aurélien BINET

Membres : Monsieur le Docteur Gwenaël LE GUYADER

Monsieur le Docteur Xavier LE GUILLOU

Madame le Docteur Juliette AUBIN COURJAULT

Monsieur le Docteur Matthieu EGLOFF

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gwenaël LE GUYADER

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOTY-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- Fritel Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Aurélien BINET,

Je te remercie infiniment de m'avoir guidée et soutenue tout au long de mon travail. Merci également d'avoir accepté de présider mon jury.

A Monsieur le Docteur Gwenaël LE GUYADER,

Je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse. Et merci pour toutes tes connaissances précieuses que tu as pu m'apporter lors de mon internat.

A Monsieur le Docteur Xavier LE GUILLOU,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide dans ce travail. Et je te remercie également pour ta patience et ton enseignement.

A Madame le Docteur Juliette AUBIN-COURJAULT,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci infiniment pour ton temps, ta patience, ta disponibilité et les connaissances que tu m'as apportées depuis le début de mon internat. Merci de m'avoir accompagnée dans mes débuts de neuropédiatrie. Travailler avec toi a toujours été un réel plaisir.

A Monsieur le Docteur Matthieu EGLOFF,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être présent ce jour pour juger mon travail. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A ma famille ; à ma mère qui a su comme toujours trouver les mots justes. Merci de m'accompagner et de m'épauler chaque jour depuis tant d'années. Merci à mon père et mon frère d'être toujours aussi fidèles. Merci à Manou de penser à moi chaque jour, et merci à Papou et Claire qui me regardent depuis les étoiles.

A Mathilde, Célia, Laure et Sylvie, à notre amitié vieille de plus de 7 ans et qui durera je l'espère pour toujours. Merci tellement pour votre soutien, votre patience, tous ces moments qu'on a pu partager, merci pour tout. A Paul, Etienne, Jérémy et Greg, mes presque beaux-frères, merci de les rendre si heureuses.

A Vincent, mon meilleur ami, mon frère, mon binôme.

Aux Toulousains ; à Léo pour ta sincérité, à Mehdi pour ton grand cœur, à Théo pour ta fidélité, à Thibaut pour ta folie et ta gentillesse, à Léa pour ta spontanéité, à Lucile pour ta singularité, à Alex pour ces nombreuses années depuis le collège. Et puis à Jean, Guillaume, Fabi, Victor. Malgré la distance je ne vous oublie pas.

A Marinette, ma plus belle découverte poitevine. Juste merci, merci d'avoir fait partie de ma vie pendant ces 4 dernières années.

A la team Niortaise ; à André mon coloc préféré, à Justine ma Bressuiraise, à Tassadit pour tous ces moments partagés, à Lothaire et Romain pour votre amitié, à Margaux et Alexia pour tous ces voyages qui n'en finissent pas, à Mathieu, Pauline, et Anaïs, ce premier semestre avec vous restera pour moi le meilleur.

Aux internes de pédiatrie ; à Edouard et Elvina pour ce trio de choc, merci pour cette belle amitié. A Mathilde, Jade et Inès pour votre soutien. Et à tous les autres pour ces 4 dernières années passées à vos côtés.

A tous les autres internes qui ont croisé mon chemin, notamment aux internes de médecine générale qui m'ont accompagnée durant mon premier semestre niortais. A Léo et Lucile, qui ont égayé ma vie poitevine.

A tous les chefs de Poitiers que j'ai pu croiser pendant mon internat, merci de m'avoir toujours soutenue et d'avoir gardé confiance en moi. A Loriane pour m'avoir épaulée et guidée dans mon projet de neuropédiatrie. A Adriane, merci pour l'aide que tu m'as apportée dans ce travail, et merci tellement pour ton soutien quotidien qui m'a été précieux.

A toutes les équipes paramédicales, merci pour votre gentillesse, votre temps, et merci de m'avoir tant appris.

A toute l'équipe de neuropédiatrie Bordelaise, avec qui j'ai pris un énorme plaisir à travailler. Merci de m'avoir fait progresser et apprécier encore plus cette spécialité.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION	11
1. Définitions générales	11
2. Le syndrome KBG	12
a. Généralités	12
b. Physiopathologie	12
c. Transmission et aspect génétique	13
d. Caractéristiques cliniques.....	13
e. Diagnostic.....	14
f. Bilan d'extension	14
g. Suivi	15
h. Diagnostics différentiels	15
i. Prise en charge	15
j. Objectifs de l'étude	16
II. METHODES	17
III. RESULTATS	19
1. Diagnostic	19
2. Période périnatale	20
3. Atteintes neurologiques.....	20
4. Autres atteintes d'organes	21
5. Anomalies génétiques.....	22
IV. DISCUSSION	24
1. Discussion en rapport avec l'objectif principal.....	24
2. Discussion en rapport avec l'objectif secondaire	26
3. Forces et limites de l'étude	31
4. Perspectives	31
V. CONCLUSION	32
RESUME	33
ABSTRACT	34
REFERENCES	35
ANNEXE	38
Tableau n°1 : Caractéristiques des patients.....	38
Tableau n°2 : Résultats génétiques.....	39
Graphique n°1 : Principales caractéristiques.....	40
Graphique n°2 : Orientation diagnostique	41
SERMENT	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA	Analyse chromosomique par puce à ADN
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
APA	American Psychiatric Association
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIA	Communication inter-auriculaire
CIV	Communication inter-ventriculaire
CLIS	Classes pour l'inclusion scolaire
DI	Déficience intellectuelle
DS	Déviation standard
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Electroencéphalogramme
FOP	Foramen ovale perméable
IME	Institut médico-éducatif
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
SEGPA	Section d'enseignement général et professionnel adapté
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SNV	Stimulateur du nerf vague
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité
TSA	Trouble du spectre autistique
ULIS	Unités localisées pour l'inclusion scolaire

I. INTRODUCTION

1. Définitions générales

Les troubles du neurodéveloppement sont un ensemble d'affections qui débutent durant la période du développement ¹. Ils entraînent des difficultés significatives dans l'acquisition et l'exécution de fonctions spécifiques intellectuelles, motrices ou sociales. Selon le DSM-5 ¹, ils regroupent : les handicaps intellectuels (trouble du développement intellectuel), les troubles de la communication (déficits du langage, de la parole et de la communication) ou trouble développemental de la parole et du langage, le trouble du spectre de l'autisme, le trouble spécifique des apprentissages (lecture, expression écrite et déficit du calcul), les troubles moteurs (trouble développemental de la coordination, mouvements stéréotypés, tics), le déficit de l'attention/hyperactivité, et les autres troubles neurodéveloppementaux.

La déficience intellectuelle est définie par l'American Psychiatric Association (APA), dans le DSM-5 ², comme un trouble du neurodéveloppement se manifestant par des déficits intellectuels et adaptatifs dans les domaines conceptuels, sociaux et pratiques. Selon cette classification, le diagnostic peut être posé lorsqu'une personne présente à la fois :

- un déficit des fonctions intellectuelles (tels que le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, l'apprentissage scolaire et l'apprentissage par expérience), confirmé par l'évaluation clinique et les tests d'intelligence individuels standardisés (critère A), et
- un déficit des fonctions adaptatives limitant le fonctionnement dans un ou plusieurs champs d'activités de la vie quotidienne (communication, participation sociale, indépendance) dans des environnements variés tels que la maison, l'école, le travail ou la collectivité (critère B)
- le début du déficit intellectuel et adaptatif apparaît pendant la période du développement (critère C).

L'APA distingue quatre niveaux de sévérité : léger, moyen, grave et profond, en fonction du comportement adaptatif, social et pratique et de l'intensité du besoin de soutien de la personne. On considère qu'elle touche entre 1 et 3% de la population.

On retrouve dans 50% des cas une cause génétique et dans environ 20% des cas des causes environnementales qui peuvent être anténatales (infection, consommation de toxiques, pathologie maternelle), périnatales (anoxo-ischémie, prématurité, infection materno-fœtale), ou postnatales (méningite, AVC, tumeur, accident...) ³.

2. Le syndrome KBG

a. Généralités

Le syndrome KBG est un syndrome polymalformatif d'origine génétique, impliquant une perte de fonction du gène *ANKRD11*, situé sur le chromosome 16 ⁴. Il a été décrit pour la première fois par Herman et al. en 1975 ⁵, et provient des initiales des noms (K-B-G) des premières familles découvertes. L'identification de la mutation *ANKRD11* a été mise en évidence en 2011. Il existe aujourd'hui environ 340 patients connus dans la littérature.

Il existe un syndrome proche qui lui est rattaché : la délétion 16q24.3. En effet, lors de la délétion d'un bout du bras long d'un des deux chromosomes 16, on observe parmi les gènes délétés, le gène *ANKRD11* ⁶.

b. Physiopathologie

En l'état actuel des connaissances, le gène *ANKRD11* est connu pour être un régulateur chromatinien crucial qui contrôle l'acétylation des histones et l'expression des gènes au cours du développement neuronal ^{7 8}. Ce gène code pour une protéine s'appelant « ankyrin repeat domain 11 » qui a pour fonction de rassembler des histones désacétylases avec des coactivateurs p160 pouvant par la suite activer d'autres gènes. Elle peut également renforcer l'activité de la protéine p53 qui contrôle la prolifération et l'apoptose des cellules ⁷. Elle aurait, de plus, une influence sur la maturation osseuse ainsi que sur l'ossification de la base du crâne antérieure et des os crâniens antérieurs, ce qui peut expliquer la dysmorphie caractéristique de ce syndrome ⁸.

c. Transmission et aspect génétique

La transmission de la maladie est mendélienne, monogénique et autosomique dominante ⁶. C'est une maladie ne présentant pas d'hétérogénéité génétique puisqu'un seul gène – *ANKRD11* – est mis en cause. Elle est liée à des mutations entraînant une haploinsuffisance de la protéine Ankyrin Repeat Domain 11 dans la cellule ⁶. On retrouve majoritairement des mutations entraînant donc une perte de fonction (en anglais LoF pour Loss of Function) de type tronquant, épissage, décalage du cadre de lecture et délétion. Il est aussi retrouvé des mutations faux-sens dans le gène *ANKRD11* touchant le plus souvent des acides aminés fortement conservés dans l'évolution, ce qui sous-tend qu'ils possèdent une fonction déterminante dans la fonction de *ANKRD11* ⁶.

d. Caractéristiques cliniques

Sur le plan clinique, ce syndrome se caractérise par des troubles du neurodéveloppement chez 90% des patients, comprenant une déficience intellectuelle souvent légère mais avec une scolarité adaptée dans environ la moitié des cas, des troubles du comportement dans 50% des cas, avec un TDAH ou un TSA, et de l'épilepsie avec des crises convulsives très hétérogènes (absences, myoclonies, convulsions nocturnes, états de mal). On retrouve également une dysmorphie bien caractéristique (en particulier un visage triangulaire, une arête nasale proéminente et haute avec les narines antéversées, des oreilles grandes et dysplasiques, un philtrum long, une columelle triangulaire et une lèvre supérieure fine), des malformations de la sphère ORL, squelettiques, cardiaques, génito-urinaires, des manifestations endocrinologiques, ainsi que des troubles visuels ⁹.

Des anomalies anténatales ont été retrouvées, en particulier une augmentation de la clarté nucale, un hydramnios, un RCIU, et une diminution des mouvements actifs fœtaux ¹⁰.

e. Diagnostic

Sur le plan du diagnostic, il est bien évidemment mis en évidence, d'une part, par la génétique avec l'identification d'une mutation *ANKRD11*. Il est d'autre part clinique, avec plusieurs classifications proposées, la plus utilisée étant celle réalisée par Low et al. ⁴ en 2016. Elle évoque le diagnostic de syndrome KBG devant :

- un retard de développement ou des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportements, associé à :
- 2 critères majeurs ou
- 1 critère majeur et 2 critères mineurs

Les critères majeurs correspondent à une macrodontie ou un faciès caractéristique chez le jeune enfant, une taille inférieure au 10^{ème} percentile, des otites récurrentes ou une surdité, ainsi qu'un apparenté au premier degré atteint de syndrome KBG.

Les critères mineurs regroupent une brachydactylie ou des anomalies caractéristiques des mains, une épilepsie, une cryptorchidie, des troubles alimentaires, des anomalies palatines, un diagnostic formel de trouble du spectre de l'autisme ainsi qu'un retard de fermeture de la fontanelle.

Il n'existe cependant aucun signe spécifique du syndrome KBG, si ce n'est la possible association dysmorphie et macrodontie.

f. Bilan d'extension

Lors du diagnostic, il convient de réaliser un bilan d'extension :

- Tout d'abord concernant le retard de développement, un bilan psychomoteur selon l'âge, un bilan kinésithérapie et une évaluation neuropsychologique sont préconisés. Suivant l'âge, la recherche de comorbidités psychiatriques sera réalisée, ainsi qu'un EEG si présence ou suspicion de crises convulsives.
- Sur le plan ORL, on réalisera une audiométrie à la recherche d'une surdité, ainsi qu'un examen à la recherche d'une fente palatine ou d'une insuffisance vélaire.
- Un bilan malformatif avec réalisation d'une échographie cardiaque, rénale, et un examen clinique du rachis et des organes génitaux externes.

- La croissance ainsi que la puberté seront à surveiller avec orientation vers un endocrinopédiatre en cas d'anomalie clinique.
- Enfin, il faudra réaliser une consultation dentaire et ophtalmologique.

Il conviendra également de réaliser un conseil génétique. Tout d'abord auprès des patients atteints en expliquant le risque de transmission de 50%, mais également chez les parents sains ayant un enfant atteint avec une mutation *de novo*. En effet le risque de récidence est inférieur à 1% en raison d'un risque de mosaïque germinale. De plus, au vu de la grande hétérogénéité de ce syndrome, le degré de sévérité de la maladie ne pourra être prédit, ni en termes de malformation ni en termes de handicap.

g. Suivi

Concernant le suivi, il est impératif qu'il soit pluridisciplinaire en raison de l'atteinte multisystémique, et peut être séparé en 3 catégories selon l'âge du patient ; de 0 à 5 ans, de 6 à 12 ans et de 13 à 18 ans. Lors de chaque consultation une évaluation du développement et de la croissance sera nécessaire, ainsi qu'un bilan phosphocalcique, des surveillances ORL, ophtalmologiques, dentaires et plus spécialisées en fonction des atteintes (cardiopédiatriques, orthopédiatriques...) se feront selon l'évolution et la symptomatologie ¹¹.

h. Diagnostics différentiels

De nombreux diagnostics différentiels sont cependant à évoquer devant des retards de développement et/ou de croissance, associés à des éléments dysmorphiques ou des pathologies ORL. On peut citer par exemple le syndrome de Noonan et autres RASopathies, la microdélétion 22q11.2, et le syndrome de Cornélia de Lange ¹¹.

i. Prise en charge

S'agissant d'une maladie orpheline, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour ce syndrome. Les traitements existants sont des traitements uniquement

symptomatiques, comme les traitements antiépileptiques contre les crises convulsives, la Mélatonine favorisant l'endormissement, le Méthylphénidate pour le TDAH, les prothèses auditives pour la surdité, et les chirurgies cardiaque, plastique, orthopédique, et cure chirurgicale pour la cryptorchidie. Il sera également mis en place une prise en charge en kinésithérapie, psychomotricité, orthophonique, ou pédopsychiatrique, quand cela est nécessaire.

j. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de caractériser le parcours médical diagnostique des patients présentant un syndrome KBG, en précisant les principaux professionnels de santé qui adressent ces patients en consultation de génétique, et quel a été le motif principal de consultation.

L'objectif secondaire est de décrire le profil cognitif de ces patients et de comparer notre cohorte aux données de la littérature.

II. METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients présentant un syndrome KBG suivis au CHU de Poitiers et au CHU de Bordeaux. Cette étude a reçu un avis favorable du centre de comité d'éthique local.

Les critères d'inclusion comportaient les patients présentant les mutations *ANKRD11* classe 3, 4 et 5, documentées génétiquement. Les patients présentant un dossier incomplet ont été exclus.

L'ensemble du recueil d'informations cliniques et paracliniques a été effectué sur dossier médical informatisé, numérisé ou sur dossier papier.

Sur le plan de la génétique, nous avons recueilli les caractéristiques des différentes mutations, ainsi que leur modalité de transmission.

Sur le plan du diagnostic, nous avons relevé le professionnel médical ayant adressé le patient en consultation de génétique, et le motif principal d'orientation.

Sur le plan clinique, nous avons recueilli le contexte neurologique, en reprenant tout d'abord les grandes étapes du développement psychomoteur, en précisant l'âge de la tenue assise, de la marche, du premier mot, des associations de mots et de la formulation de phrases. Nous avons également été attentif aux troubles du comportement, aux troubles du spectre autistique, aux troubles sommeil, ainsi qu'aux patients présentant une épilepsie. La nécessité d'une aide à l'école ou d'une adaptation à l'emploi a également été relevée.

De plus, sur le plan des comorbidités, nous avons recueilli les troubles de l'alimentation, définis comme une difficulté (incapacité ou refus) à consommer une quantité ou une variété adéquate de nourriture pour maintenir un état nutritionnel adéquat ¹², ainsi que les malformations génitales, les anomalies squelettiques et les caractéristiques dysmorphiques, les anomalies ORL comme les fentes palatines, les otites à répétitions et la surdité, les anomalies ophtalmologiques, et les anomalies endocrinologiques.

Enfin, sur le plan paraclinique nous avons relevé les anomalies à l'IRM cérébrale et à l'EEG, lorsque ceux-ci ont été réalisés.

Le type d'analyse est descriptif. Des calculs de pourcentage, moyenne et médiane ont été réalisés via le logiciel Excel (Microsoft).

III. RESULTATS

30 patients ont été inclus au total. Il n'y a pas eu d'exclusion. L'ensemble des critères épidémiologiques sont reportés dans le tableau n°1, et les principales caractéristiques dans le graphique n°1. Nous avons 14 patients de sexe masculin et 16 patients de sexe féminin.

1. Diagnostic

La répartition des différents personnels de santé orientant les patients en consultation de génétique est reportée dans le graphique n°2. Pour 1 des 30 patients de cette cohorte, nous n'avons pas retrouvé le médecin ayant adressé le patient. La majorité des patients a été adressée en consultation de génétique par des pédiatres (58,6% (n=17/29)) dont 2 étaient des neuropédiatres, et le motif principal de consultation était un bilan de trouble du neurodéveloppement. En effet sur les 17 patients orientés par les pédiatres, 16 ont été adressés pour un bilan de retard de développement ou de déficit des fonctions cognitives, plus ou moins associé à d'autres anomalies (dysmorphie, anomalies cardiaques ou retard statural). Le 17^{ème} patient était adressé pour un retard de fermeture de la fontanelle antérieure. Par ailleurs, 13,8% (n=4/29) étaient adressés par des psychiatres pour un retard de développement ou des troubles du comportement, 3,4% (n=1/29) par des endocrinopédiatres pour retard statural, 3,4% (n=1/29) par des neurologues adultes pour retard de développement avec anomalies morphologiques, 3,4% (n=1/29) par des chirurgiens pédiatriques pour fente palatine et 6,9% (n=2/29) par des ORL pour bilan de surdité. Enfin, 10,3% (n=3/29) des patients ont été diagnostiqués dans le cadre d'une étude de ségrégation familiale, et ont été auto-adressés par l'équipe de génétique réalisant ces études.

L'âge moyen du diagnostic de nos patients est de 13,5 ans, avec un écart type de 14,7 (âge minimum de 1 an et âge maximum de 56 ans). Le calcul de la médiane retrouve un âge à 8 ans.

2. Période périnatale

Concernant la période périnatale, 29,2% (n=7/24) des patients présentaient des anomalies anténatales, qui se caractérisaient par une clarté nucale augmentée ou un retard de croissance intra-utérin.

A la naissance, 15,8% (n=3/19) de notre cohorte présentaient un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile, 38,9% (n=7/18) une taille de naissance inférieure au 3^{ème} percentile et 10,5% (n=2/19) un périmètre crânien inférieur au 3^{ème} percentile.

3. Atteintes neurologiques

96,2% (n=24/25) de notre cohorte présentaient un retard de développement ou un trouble des apprentissages. Sur le plan moteur, 66,7% des patients (n=16/26) avaient acquis la marche après 18 mois. Sur le plan du langage, 81% (n=17/21) avaient dit leur premier mot après 1 an, 85% (n=17/20) avaient acquis l'association de mots après 2 ans, et 91,7% (n=11/12) avaient fait des phrases après 3 ans. La moyenne de notre cohorte pour la tenue assise était de 11,8 mois (n=16/30), l'âge de la marche était de 18,7 mois (n=26/30) et l'âge du premier mot était de 2,7 ans (n=21/30). 30% présentaient des troubles du développement de la coordination (n=9/30, dont 4 avaient bénéficié d'un bilan neuropsychologique complet).

La totalité (n=29/29) des patients nécessitaient ou ont nécessité de l'aide pour la scolarité. Cette aide pouvait varier d'une AESH à l'école pour des difficultés de concentration ou d'écriture, d'une scolarité en SEGPA, CLIS/ULIS ou en IME, ce qui a été le cas pour 11 d'entre eux soit 36,7%. 63,3% (n=19/30) des patients ont nécessité des séances d'orthophonie, pour des retards de langage ou des troubles de l'oralité.

33,3% (n=10/30) des patients présentaient une épilepsie et nous n'avions pas mis en évidence de profil d'épilepsie typique. En effet un patient présentait des crises généralisées tonico-cloniques contrôlées sous Acide valproïque, une patiente présentait une épilepsie absence sous Ethosuximide et Acide valproïque, et une patiente présentait une épilepsie focale d'abord traitée par Lamotrigine, puis Oxcarbazépine, puis Lacosamide permettant un

équilibre de l'épilepsie. Une patiente présentait également une encéphalopathie épileptique sévère avec régression psychomotrice.

11 patients au total avaient bénéficié d'un EEG, dont un seul de ces patients n'était pas diagnostiqué épileptique et ne présentait pas d'anomalie. Au total, 54,5% (n=6/11) possédaient des anomalies à l'EEG qui ne semblaient pas spécifiques. On retrouvait des anomalies focales avec par exemple un foyer en temporal droit chez une patiente, ou des anomalies généralisées avec des bouffées de pointes et pointes ondes généralisées.

Les anomalies à l'IRM cérébrale ont été retrouvées chez 33,3% (n=6/11) des patients et étaient, elles aussi aspécifiques. Il était retrouvé une hypoplasie vermiennne, des stries vermiennes bien visibles, une hypoplasie du corps calleux et une hypophyse de petite taille, et un élargissement des espaces extraventriculaires.

Les troubles du comportement étaient présents chez plus de la moitié des patients soit 57,1% (n=16/28). Ils présentaient principalement des troubles oppositionnels, avec une intolérance à la frustration, de l'agressivité, ainsi qu'une timidité et des troubles anxieux. 32,1% (n=9/28) présentaient un tableau de trouble du spectre de l'autisme et 21,4% (n=6/28) des troubles attentionnels ou un diagnostic de TDAH avéré, dont 3 nécessitaient un traitement en monothérapie par Méthylphénidate ou Ritaline, ou en association.

Concernant les troubles du sommeil, ils ont été retrouvés chez 43% (n=9/21) des patients de notre population. Ils se manifestaient par des difficultés à l'endormissement, des réveils nocturnes ou encore des terreurs nocturnes, avec dans la majorité des cas un traitement par Mélatonine.

4. Autres atteintes d'organes

Concernant la croissance, la moyenne pondérale était au 30^{ème} percentile (n=27/30), la moyenne staturale à -1,3 DS (n=27/30) et le périmètre crânien à -0,5 DS (n=27/30). 26% (n=7/27) des patients présentaient une taille inférieure au 3^{ème} percentile et 48,1% (n=13/27) inférieure au 10^{ème} percentile. Une seule de nos patients a été traitée par hormone de

croissance, elle présentait un profil de ralentissement de sa vitesse de croissance avec une taille à -2 DS à l'âge de 4 ans et à -2,8 DS à l'âge de 7 ans.

Sur le plan alimentaire, 21,4% (n=6/28) des patients présentent des troubles de l'oralité, avec nécessité pour 2 de nos patients d'une alimentation par gastrostomie pendant plusieurs années.

28,6% (n=4/14) des patients masculins ont présenté une cryptorchidie opérée.

Sur le plan squelettique, 63% (n=17/27) présentaient une brachydactylie et 81,5% (n=22/27) une dysmorphie typique, que nous avons définie comme ayant au moins un critère parmi : une macrodontie et autres anomalies dentaires, un visage triangulaire, un long philtrum, une columelle triangulaire, un nez caractéristique (narines antéversées, nez bulbeux et/ou proéminent), des oreilles larges ou proéminentes, et des sourcils épais ou synophris.

Sur le plan ORL, 38% (n=11/29) ont présenté des otites à répétition pendant l'enfance, 33,3% (n=9/27) présentaient une surdité dont 4 de perception et 5 de transmission, avec 4 patients appareillés, et 10,3% (n=3/29) présentaient une fente palatine opérée.

80% (n=15/19) présentaient des troubles ophtalmologiques répartis comme suit : 47,4% (n=9/19) avaient une astigmatie, 42,1% (n=8/19) une hypermétropie, 31,6% (n=6/19) un strabisme, et 10,5% (n=2/19) une myopie.

Sur le plan cardiaque, 41,7% (n=5/12) présentaient des anomalies à l'échographie cardiaque, dont été retrouvés principalement des CIA, des CIV et des FOP, sans aucun retentissement.

5. Anomalies génétiques

Les différentes mutations sont reportées dans le tableau n°2. La majorité des patients présentait des mutations survenues *de novo* (69,5%, n=16/23), et environ un tiers étaient

héritées (34,8%, n=8/23). Les principales mutations retrouvées sont des mutations LOF (86,7%, n=26/30).

IV. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons étudié le parcours de soins ainsi que le profil clinique et moléculaire de 30 patients atteints du syndrome KBG, suivis au CHU de Poitiers et au CHU de Bordeaux.

1. Discussion en rapport avec l'objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de caractériser le parcours médical diagnostique des patients présentant un syndrome KBG, en précisant les principaux professionnels de santé qui adressaient ces patients en consultation de génétique, et quel était le motif principal de consultation.

Le pédiatre est le principal professionnel de santé qui adresse ces patients pour un bilan génétique, il joue donc un rôle crucial dans le parcours diagnostique du syndrome KBG. De plus, si nous calculons le pourcentage de patients adressés par les pédiatres en enlevant les patients adressés par les généticiens, ce pourcentage passe de 58,2% à 65,4%. Cependant, ce syndrome touchant de multiples organes, le diagnostic concerne également d'autres professionnels de santé. En effet, les psychiatres sont les deuxièmes spécialistes à adresser ces patients, suivis par les ORL. Les endocrinopédiatres, les chirurgiens pédiatriques ainsi que les neurologues adultes ont également joué un rôle diagnostique.

Le premier motif d'adressage est le retard des apprentissages ou les troubles cognitifs. Dans plusieurs études de la littérature ^{9 13}, la dysmorphie apparaît comme un élément caractéristique et un élément diagnostique du syndrome KBG. En revanche dans notre cohorte, même si la dysmorphie correspond au 2^{ème} symptôme le plus fréquent, elle n'a pas eu de rôle d'orientation diagnostique pour ces 30 patients. Cela peut notamment être expliqué par le fait que cette dysmorphie typique semble évidente pour les généticiens ayant une formation en dysmorphologie, mais est plus difficile à caractériser pour les professionnels de santé non-initiés. D'autres motifs d'adressage ont également été relevés, comme les troubles du comportement, le retard statural, une surdité, ainsi qu'une fente palatine.

Concernant l'âge de diagnostic des patients présentant un syndrome KBG, l'âge moyen de découverte de notre cohorte était de 13,5 ans, et est similaire à celui retrouvé dans la littérature (14,7 ans plus ou moins 8,1 ans) ¹⁴. Cependant la médiane de notre cohorte était de 8 ans, et semble plus représentative que la moyenne due aux âges extrêmes de découverte, qui correspondent aux parents dépistés après l'étude de ségrégation familiale.

Au vu de cet âge tardif de diagnostic, il semble y avoir un retard diagnostique concernant les patients atteints d'un syndrome KBG. Ce retard diagnostique interpelle car comme nous l'avons vu le principal élément d'orientation est le retard de développement dès la petite enfance ou les troubles cognitifs. Cependant, il peut être expliqué par plusieurs éléments : d'une part le caractère assez peu spécifique des signes cliniques ainsi que de l'existence de nombreuses formes frustres, et d'autre part le fait que les analyses génétiques soient relativement récentes. En effet l'identification de la mutation date de 2011, et il a fallu attendre la démocratisation du séquençage haut débit pour accéder facilement au diagnostic de confirmation. De plus, dans les premières années de vie il est difficile de faire le diagnostic car la dysmorphie est légère et difficile à caractériser à cet âge-là ¹⁵. Un des signes principaux de cette dysmorphie étant la macrodontie des incisives supérieures, elle ne peut se voir qu'à partir de 6 ans lors de l'obtention des dents définitives. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, un patient a été adressé par un pédiatre pour un retard de fermeture de la fontanelle antérieure. Ce signe correspondant à un des critères mineurs de la classification de Low et al. ⁴, il semble important d'y rester attentif pour potentiellement permettre un diagnostic à un âge précoce.

De plus, la totalité de nos patients présentait une aide ou une adaptation de leur scolarité, et plus de la moitié nécessitait des séances d'orthophonie. Il semble donc important de pouvoir dépister ces patients le plus tôt possible pour leur permettre de bénéficier d'un accompagnement précoce et adapté à leurs difficultés.

2. Discussion en rapport avec l'objectif secondaire

L'objectif secondaire était de décrire le profil cognitif de ces patients et de comparer notre cohorte aux données de la littérature.

Devant le trop peu d'informations précises sur le profil cognitif des patients compte tenu du faible nombre de tests neuropsychologiques disponibles ou réalisés, il n'a pas été possible de définir un profil cognitif fiable des patients atteints du syndrome KBG. Cependant les patients de notre cohorte présentaient principalement des troubles du développement de la coordination, ainsi qu'un retard semblant plus important sur le plan du langage que sur le plan moteur, comme décrit également dans la littérature ¹⁴. Dans de précédentes études, le profil cognitif des patients atteints du syndrome KBG avait mis en avant des problèmes d'attention et de fonctionnement exécutif qui peuvent être à l'origine du profil comportemental qui comprend principalement un comportement impulsif ¹⁶. Des faiblesses concernant la visuo-construction ont également été rapportées, ainsi que des points forts en matière de consolidation et de récupération d'informations verbales ¹⁶. Enfin, les capacités cognitives des patients atteints du syndrome KBG varient d'une DI modérée à une intelligence normale, la majorité d'entre eux présentant une DI légère ¹⁷.

Le profil des patients de cette étude semblait toutefois très hétérogène. En effet, un peu plus du tiers des patients semblait présenter un profil assez sévère avec une nécessité de scolarité en institution, et les deux tiers présentaient un retard de développement ou des troubles cognitifs nécessitant simplement une aide à l'école. De plus, une seule patiente sur les 30 a présenté un tableau de régression psychomotrice.

Les patients de notre cohorte présentaient pour plus de la moitié des troubles importants du comportement, qui sont donc un signe d'appel pour les professionnels de santé. Comme décrit dans la littérature ¹⁶, nous avons pu mettre en évidence dans notre cohorte des troubles du comportement plus marqués par de l'agressivité, de l'impulsivité, et de l'intolérance à la frustration, avec certains patients présentant des troubles des conduites sociales associés.

Les troubles attentionnels sont également très présents, ils sont de l'ordre de 20% dans notre cohorte contre 45,9% dans la littérature ¹⁴. Dans l'étude menée par Kutkowska-Kaźmierczak A et al. ¹⁵, 86% des patients présentaient une hyperactivité psychomotrice. Dans ce contexte, il a été proposé par la suite d'inclure ce symptôme dans les critères diagnostics du syndrome KBG. Ce pourcentage élevé est tout de même en faveur d'un signe pouvant orienter vers un syndrome KBG, car la prévalence des patients présentant un TDAH en France est estimée à 3,5% dans la population pédiatrique ¹⁸ et à 2,9% chez les adultes ¹⁹.

Nous retrouvons aussi des enfants ayant des troubles du spectre de l'autisme avérés ou des traits autistiques dans un tiers des cas, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans la littérature ¹⁴. Un syndrome KBG implique donc un risque de trouble du spectre de l'autisme plus important que dans la population générale, où la prévalence des TSA varie entre 6,9/1000 à 10/1000 ^{20,21}.

Par ailleurs, il faut souligner qu'un patient de notre cohorte présentait des troubles du comportement sévères avec auto et hétéro-agressivité et ce, dès l'âge de 2 ans, ce qui est inhabituel chez les patients présentant un syndrome KBG. Les explorations génétiques ont donc été poursuivies chez ce patient.

Le nombre de patients présentant des troubles du sommeil est non négligeable dans notre cohorte et plus important que ceux retrouvés dans la littérature : 43% vs 36% ¹⁴. Cette différence pourrait s'expliquer par une définition des troubles du sommeil plus large dans notre étude, qui consistait à recueillir les difficultés à l'endormissement, les réveils nocturnes, ainsi que les parasomnies.

Dans notre cohorte, un tiers des patients présentait une épilepsie, dont 9 patients sur 10 présentaient des crises convulsives généralisées, avec des crises tonico-cloniques ou une épilepsie absence. La 10^{ème} patiente présentait une épilepsie focale, avec un contexte de leucodystrophie liée à la présence d'anticorps anti-MOG. Il n'a cependant pas été retrouvé dans la littérature de lien entre le syndrome KBG et les anticorps anti-MOG. Tous les patients ont une épilepsie équilibrée et sont pharmacosensibles, hormis une patiente.

En effet concernant cette patiente, le premier symptôme ayant alerté les parents et les professionnels de santé a été la régression du développement psychomoteur, avec une perte de la propreté ainsi qu'une majoration des troubles du comportement avec agitation,

irritabilité, intolérance à la frustration et des troubles de la concentration. Sur le plan de l'épilepsie, la première crise convulsive a débuté à l'âge de 3 ans par une crise généralisée tonico-clonique. Elle a présenté par la suite une encéphalopathie épileptique avec 3 types de crises : des absences typiques avec à l'électroencéphalogramme des bouffées de pointes ondes lentes généralisées et synchrones, de rares crises atoniques associées à une courte bouffée de pointes ondes généralisées, et des crises toniques associées à une bouffée de pointe onde généralisée suivi d'une activité recrutante de rythmes rapides, puis de pointes ondes lentes généralisées. L'épilepsie est devenue pharmacorésistante avec essai de Lévétiracetam, Urbanyl, Corticothérapie, Acide valproïque, Régime cétogène, Cannabidiol, Taloxa, SNV, Ethosuximide et Zonisamide. L'IRM cérébrale étant sans anomalie.

Selon les données de la littérature, l'épilepsie touche environ 40% des patients atteints du syndrome KBG ¹⁴. La survenue des premières crises d'épilepsie se trouve lors de l'enfance, avec un âge moyen de 4 ans ²². La majorité des crises est généralisée (57,7%), puis focale dans 19,2% des cas et inconnue chez 23,1%. Plusieurs crises ont été reportées : tonico-cloniques, absences, myoclonies et myoclonono-atoniques. On retrouve comme facteurs déclenchants la fièvre, le stress, l'hyperventilation et l'agitation. Il n'a pas été montré d'EEGs spécifique dans ce syndrome, mais plusieurs syndromes ont été rapportés comme le syndrome de Lennox Gastaut, l'épilepsie myoclonono-astatique, l'épilepsie myoclonique dans l'enfance, l'épilepsie absence de l'enfant, ainsi que l'épilepsie avec absence myoclonique. Concernant les traitements, l'Acide valproïque reste l'antiépileptique le plus prescrit dans ce syndrome, suivi de la Lamotrigine, la Carbamazépine et du Lévétiracetam. Dans l'étude récente de Buijsse N, Jansen FE, Ockeloen CW, et al. ²², on retrouve environ 30% de patients présentant une pharmacorésistance, définie par un échec de 2 antiépileptiques. Enfin, les patients atteints du syndrome de KBG et présentant de l'épilepsie, semblent avoir un retard de développement et une DI plus importants, avec un retard de langage plus sévère ²². Les recommandations sont de ne pas réaliser d'EEG chez les patients qui n'ont pas de crises d'épilepsie car un EEG interictal normal n'exclut pas le diagnostic d'épilepsie ²².

Cependant, il est important de noter qu'on considère qu'1% de la population totale est épileptique, et on retrouve chez les patients présentant un TSA hors syndrome KBG, 21,5% d'épilepsie chez les patients avec DI versus 8% sans DI ²³.

On ne retrouve pas de lésion spécifique de ce syndrome à l'IRM cérébrale. Dans notre cohorte elle était anormale chez 33,3% de nos patients, avec des anomalies aspécifiques comme par exemple : une hypoplasie vermiennne, des stries vermiennes bien visibles, une hypoplasie du corps calleux et une hypophyse de petite taille, et un élargissement des espaces extra ventriculaires. Dans la littérature les anomalies sont un peu plus nombreuses, de l'ordre de 51,3% et sont, elles aussi aspécifiques. On retrouve un élargissement de la grande citerne, une leucoencéphalopathie, une anomalie du cervelet, une ventriculomégalie, une anomalie du corps calleux et/ou de l'hypocampe ¹⁴ ou encore des hétérotopies ²⁴. Cette différence peut s'expliquer par la grande spécificité de l'IRM neuro-pédiatrique.

Sur le plan endocrinologique, nous avons dans notre cohorte un peu moins de la moitié des patients qui présentait une petite taille, que nous avons définie par une taille inférieure au 10^{ème} percentile. Dans la littérature, le pourcentage de patients présentant une taille inférieure au 10^{ème} percentile est de 58% ¹⁴. Au vu de ce nombre de patients, il serait intéressant de proposer une courbe de croissance adaptée aux patients présentant un syndrome KBG.

Concernant le traitement par hormone de croissance, nous avons une seule patiente ayant été traitée. Il a été décrit dans la littérature une amélioration staturale d'environ +1DS chez des patients traités par hormones de croissance ^{25 26}.

Les troubles de l'alimentation semblaient être sous-estimés dans notre cohorte. En effet ils sont présents chez seulement 21,4% de nos patients, mais sont souvent sévères avec des troubles de l'oralité importants et une nécessité de gastrostomie pendant plusieurs années. Dans la littérature, 43,2% des patients atteints du syndrome KBG présentaient des difficultés alimentaires ¹⁴, et les difficultés alimentaires toucheraient 25% de la population pédiatrique ^{27 28}.

Dans notre étude, 40% des patients présentaient des anomalies cardiaques, ce qui est similaire aux les données de la littérature ¹⁴. Les plus fréquemment retrouvées étaient : une obstruction des voies d'éjection du ventricule gauche, des CIV ainsi que des CIA ²⁹. La fréquence de ces anomalies est un élément d'orientation diagnostique supplémentaire pour les différents personnels de santé, et un argument supplémentaire concernant l'indication de

réaliser une échographie cardiaque lors du bilan d'extension, même si ces anomalies n'ont a priori pas de retentissement.

Comme nous avons pu le voir, la dysmorphie présente dans le syndrome KBG est caractéristique et éloquente pour les généticiens, mais le retard de développement ou les troubles cognitifs restent le motif principal d'orientation. Cependant, la dysmorphie faciale reste un élément majeur car elle était présente chez plus de 60% des patients de la littérature¹⁴, et chez plus de 80% de notre cohorte.

La présence d'otites à répétition ainsi que d'une surdité semblait être moins importante dans notre cohorte que dans la littérature. Nous avons environ un tiers des patients qui présentait une surdité diagnostiquée dans les premières années de vie, et un tiers qui ont présenté des otites à répétition. Dans la littérature, la prévalence de la surdité s'élevait à un patient sur deux, et les otites à 47%¹⁴. Cependant la prévalence des otites dans la population générale varie de 22 à 74%³⁰, ce qui reste un élément d'orientation non spécifique.

Les troubles ophtalmologiques représentaient également l'un des signes les plus fréquents dans ce syndrome. Ces troubles tous confondus étaient présents dans 79% des patients de notre cohorte, et bien plus fréquents que dans la littérature qui s'élèvent seulement à 55,6%¹⁴. Cette différence de prévalence pourrait s'expliquer par le dépistage ophtalmologique quasi systématique réalisé en France dans le cadre d'un trouble du neurodéveloppement.

Dans la littérature, la majorité des mutations sont *de novo* dans 86% des cas¹⁴, contre 69,5% dans notre cohorte, ce qui peut être dû à l'étude familiale systématique de nos patients. Nous retrouvons également dans la littérature 75% de mutations frameshift ou non sens³¹. Ce travail n'a malheureusement pas permis de mettre en évidence de corrélation génotypique-phénotypique. En particulier, la très faible représentation des variations faux sens n'a pas permis d'établir des éléments phénotypiques ou pronostiques propres à ces variations. Face à une grande majorité de variations entraînant une perte de fonction dans notre cohorte, il n'y a pas lieu de rechercher des « hot-spot » mutationnels.

3. Forces et limites de l'étude

Dans cette étude nous décrivons le profil clinique et génétique de patients encore jamais décrits. En effet les patients de notre cohorte représentent un peu moins de 10% des patients déjà décrits dans la littérature. De plus, le parcours diagnostique de ces patients a pu être précisé, élément qui n'avait encore été que peu évalué à ce jour.

Cette étude a cependant quelques limites, notamment le fait qu'elle soit rétrospective, et qu'elle n'étudie que les patients de 2 centres (CHU de Poitiers et CHU de Bordeaux). Le nombre réduit de patients étudiés rend les statistiques difficilement interprétables et donne des données hétérogènes. De plus nous avons chez quelques patients des données manquantes, ce qui n'a pas permis de réaliser un profil détaillé de ce syndrome.

4. Perspectives

Le nombre d'anomalies anténatales est significativement élevé car il représente environ un tiers des patients de notre cohorte, et pourrait peut-être devenir un élément d'orientation précoce. De plus il pourrait être discuté de l'inclure dans les critères mineurs de la classification au vu de leur prévalence. Cependant, ces différentes anomalies mises en évidence sont principalement des retards de croissance intra-utérin, une hyperclarté nucale ainsi que des fentes palatines, qui restent des éléments non spécifiques.

Il serait également intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle, avec passation de tests neuropsychologiques, pour caractériser le profil cognitif précis des patients présentant un syndrome KBG.

V. CONCLUSION

Le syndrome de KBG est donc un syndrome impliquant plusieurs professionnels de santé du fait de ses atteintes multiples, mais reste encore relativement inconnu du personnel médical ainsi que de la population. Comme nous l'avons vu, les pédiatres jouent un rôle crucial dans le diagnostic de ce syndrome et restent les principaux intervenants orientant ces patients en consultation de génétique. Il est cependant important une fois le diagnostic posé, de recourir à un médecin coordonnateur pour permettre un suivi pluridisciplinaire annuel de ces patients, pour qu'ils bénéficient de la meilleure prise en charge possible.

Malgré son atteinte multisystémique, le motif de consultation principal reste les troubles du neurodéveloppement, plus ou moins associé à d'autres anomalies (retard de croissance, fente palatine, éléments morphologiques...). Il est donc important de rester attentif au développement de l'enfant mais également à l'ensemble de ses troubles, en particulier pour ce syndrome la dysmorphie, les troubles du comportement, le retard statural ainsi que l'épilepsie.

Nous avons mis en évidence dans notre étude un tiers des patients présentant des anomalies anténatales. Il serait intéressant de préciser ces anomalies dans une étude ultérieure avec une cohorte plus grande afin de déterminer si cela pourrait être un élément d'orientation diagnostique ou si ces anomalies restent aspécifiques comme dans notre étude. Par ailleurs, il pourrait se discuter la recherche de syndrome KBG chez des fœtus présentant un PAG avec antécédent d'hyperclarté nucale, et n'ayant pas de lien avec une aneuploïdie.

RESUME

Introduction : Le syndrome KBG est un syndrome génétique autosomique dominant, polymalformatif qui associe principalement des troubles du neurodéveloppement et des apprentissages, une déficience intellectuelle, des troubles du comportement, ainsi que de l'épilepsie, une dysmorphie caractéristique, une petite taille, et des anomalies ORL. Cependant, le parcours diagnostique de ces patients reste un élément qui a encore été peu évalué. L'objectif principal de cette étude était donc de caractériser le parcours diagnostique de ces patients, en évaluant les différents professionnels de santé impliqués et les principaux éléments d'orientation.

Méthode : Il s'agissait d'une étude multicentrique, rétrospective et descriptive. Le recrutement était réalisé à partir d'une cohorte de 30 patients présentant un syndrome KBG suivis au CHU de Poitiers et au CHU de Bordeaux.

Résultats : Les principaux professionnels de santé ayant adressé les patients en consultation de génétique ont été les pédiatres, et le principal motif d'adressage était un bilan de retard des apprentissages ou de déficience intellectuelle, plus ou moins associé à d'autres anomalies.

Conclusion : Les pédiatres jouent un rôle crucial dans l'orientation diagnostique des patients présentant un syndrome KBG, et le principal motif d'adressage reste un bilan de retard des apprentissages ou de déficience intellectuelle. Les professionnels de santé doivent donc rester attentifs au développement de l'enfant ainsi qu'aux différentes anomalies associées, en particulier la dysmorphie caractéristique, les troubles du comportement ainsi que la croissance staturale.

Mots-clés : Syndrome KBG, polymalformatif, orientation diagnostique, troubles du neurodéveloppement.

ABSTRACT

Introduction: KBG syndrome is an autosomal dominant, polymalformative genetic syndrome that mainly associates neurodevelopmental and learning disorders, intellectual disability, behavioral disorders, as well as epilepsy, characteristic dysmorphia, short stature, and ENT abnormalities. However, the diagnostic pathway of these patients remains an element that has been little evaluated. The main aim of this study was therefore to characterize the diagnostic pathway of these patients, by assessing the different healthcare professionals involved and the main referral elements.

Method: This was a multicenter, retrospective, descriptive study. Recruitment was based on a cohort of 30 patients with KBG syndrome followed up at Poitiers University Hospital and Bordeaux University Hospital.

Results: Pediatricians were the main healthcare professionals who referred patients for genetic consultation, and the main reason for referral was an assessment of learning delay or intellectual disability, more or less associated with other abnormalities.

Conclusion: Pediatricians play a crucial role in the diagnostic orientation of patients with KBG syndrome, and the main reason for referral remains a workup for learning delay or intellectual disability. Healthcare professionals must therefore remain attentive to the child's development and the various anomalies associated with it, in particular characteristic dysmorphia, behavioral disorders and statural growth.

Keywords : KBG syndrome, polymalformative, diagnostic orientation, neurodevelopmental and learning disorders.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. *Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson*. 2015.
2. American Psychiatric Association. DSM-5. Intellectual disabilities. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. 2013.
3. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques. Troubles du neurodéveloppement. Repérage et orientation des enfants à risque. 2020.
4. Low K, Ashraf T, Canham N, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(11):2835-2846. doi:10.1002/ajmg.a.37842
5. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM. The KBG syndrome-a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(5):7-18.
6. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, et al. Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. *Am J Hum Genet*. 2011;89(2):289-294. doi:10.1016/j.ajhg.2011.06.007
7. Ockeloen CW, Willemsen MH, de Munnik S, et al. Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2015;23(9):1176-1185. doi:10.1038/ejhg.2014.253
8. Gallagher D, Voronova A, Zander MA, et al. Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development. *Dev Cell*. 2015;32(1):31-42. doi:10.1016/j.devcel.2014.11.031
9. Brancati F, Sarkozy A, Dallapiccola B. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:50. doi:10.1186/1750-1172-1-50
10. Loberti L, Bruno LP, Granata S, et al. Natural history of KBG syndrome in a large European cohort. *Hum Mol Genet*. 2022;31(24):4131-4142. doi:10.1093/hmg/ddac167
11. CHU Rouen, Marseille. Syndrome KBG. *Protocole National de Diagnostic et de Soins*. 2020.
12. Yang HR. How to approach feeding difficulties in young children. *Korean J Pediatr*. 2017;60(12):379-384. doi:10.3345/kjp.2017.60.12.379
13. Morel Swols D, Foster J, Tekin M. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):183. doi:10.1186/s13023-017-0736-8
14. Martinez-Cayuelas E, Blanco-Kelly F, Lopez-Grondona F, et al. Clinical description,

molecular delineation and genotype-phenotype correlation in 340 patients with KBG syndrome: addition of 67 new patients. *J Med Genet.* 2023;60(7):644-654. doi:10.1136/jmg-2022-108632

15. Kutkowska-Kaźmierczak A, Boczar M, Kalka E, et al. Wide Fontanels, Delayed Speech Development and Hoarse Voice as Useful Signs in the Diagnosis of KBG Syndrome: A Clinical Description of 23 Cases with Pathogenic Variants Involving the ANKRD11 Gene or Submicroscopic Chromosomal Rearrangements of 16q24.3. *Genes.* 2021;12(8):1257. doi:10.3390/genes12081257

16. van Dongen LCM, Wingbermühle E, van der Veld WM, et al. Exploring the behavioral and cognitive phenotype of KBG syndrome. *Genes Brain Behav.* 2019;18(4):e12553. doi:10.1111/gbb.12553

17. van Dongen LCM, Wingbermühle E, Oomens W, et al. Intellectual Profiles in KBG-Syndrome: A Wechsler Based Case-Control Study. *Front Behav Neurosci.* 2017;11:248. doi:10.3389/fnbeh.2017.00248

18. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord.* 2011;15(6):516-524. doi:10.1177/1087054710372491

19. Caci HM, Morin AJS, Tran A. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(4):324-332. doi:10.1097/NMD.0000000000000126

20. Fombonne, E et al. Épidémiologie de l'autisme : où en sommes-nous. *Enfance.* 2019.

21. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* 2022;15(5):778-790. doi:10.1002/aur.2696

22. Buijsse N, Jansen FE, Ockeloen CW, et al. Epilepsy is an important feature of KBG syndrome associated with poorer developmental outcome. *Epilepsia Open.* Published online July 27, 2023. doi:10.1002/epi4.12799

23. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):577-582. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.030

24. Willemsen MH, Fernandez BA, Bacino CA, et al. Identification of ANKRD11 and ZNF778 as candidate genes for autism and variable cognitive impairment in the novel 16q24.3 microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2010;18(4):429-435. doi:10.1038/ejhg.2009.192

25. Ge XY, Ge L, Hu WW, Li XL, Hu YY. Growth hormone therapy for children with KBG syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2020;8(6):1172-1179. doi:10.12998/wjcc.v8.i6.1172

26. Reynaert N, Ockeloen CW, Sävendahl L, et al. Short Stature in KBG Syndrome: First Responses to Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):361-364. doi:10.1159/000380908
27. Kerzner B, Milano K, MacLean WC, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344-353. doi:10.1542/peds.2014-1630
28. Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51. doi:10.1007/s11894-019-0719-0
29. Digilio MC, Calcagni G, Gnazzo M, et al. Congenital heart defects in molecularly confirmed KBG syndrome patients. *Am J Med Genet A*. 2022;188(4):1149-1159. doi:10.1002/ajmg.a.62632
30. Morinière S, Soin C, Lescanne E, Ployet MJ. [Epidemiology of otitis media with effusion]. *Rev Prat*. 1998;48(8):838-842.
31. Murphy MJ, McSweeney N, Cavalleri GL, Greally MT, Benson KA, Costello DJ. KBG syndrome mimicking genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav Rep*. 2022;19:100545. doi:10.1016/j.ebr.2022.100545

ANNEXE

Tableau n°1 : Caractéristiques des patients

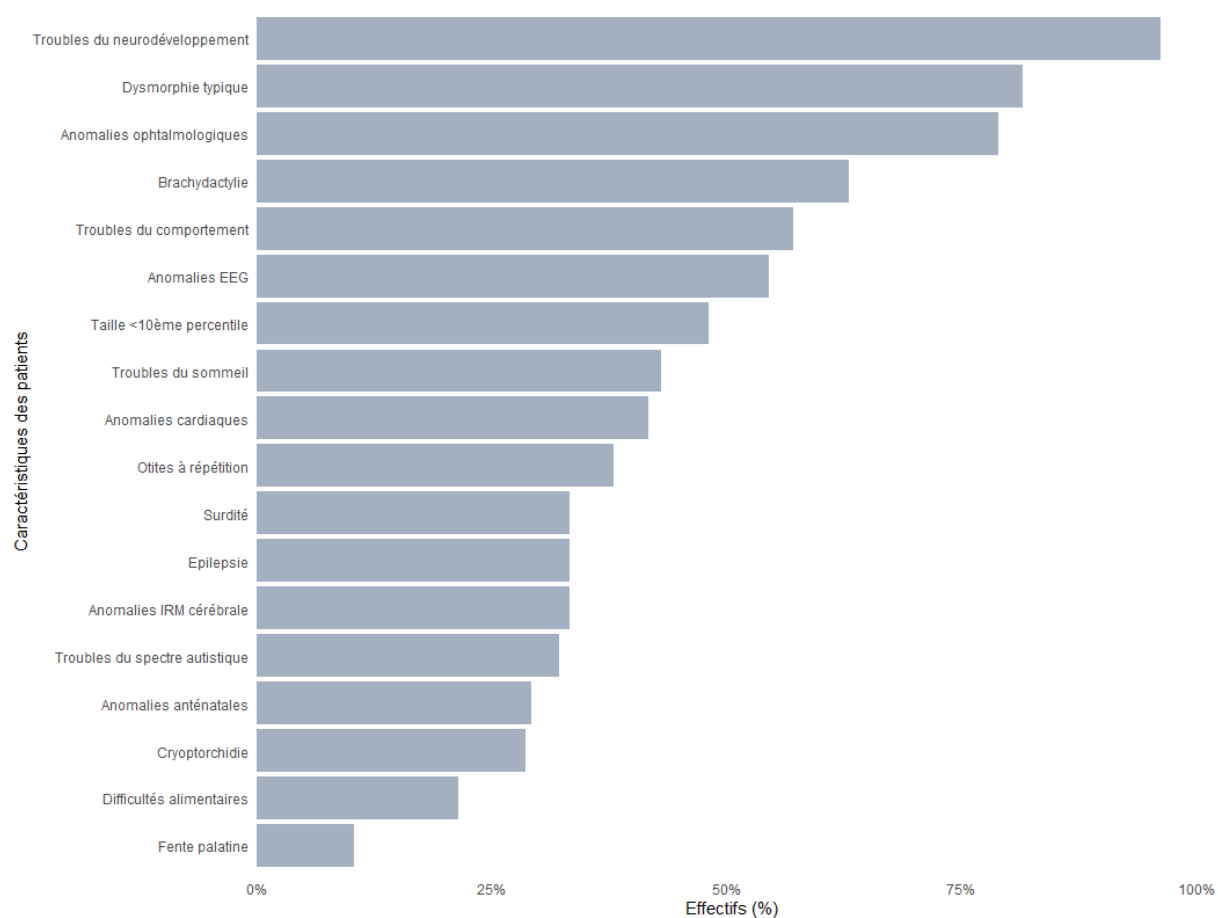
Caractéristiques	Cohorte d'étude (n = 30)	
	Effectifs	%
Patients		
Adressage		
Pédiatre	17/29	58,6
Psychiatre	4/29	13,8
Endocrinopédiatre	1/29	3,4
Chirurgien pédiatrique	1/29	3,4
ORL	2/29	6,9
Neurologue adulte	1/29	3,4
Etude familiale	3/29	10,3
Age de découverte (moyen, années)	13,5	
Périnatal		
Anomalies anténatales	7/24	29,2
Croissance (percentiles)		
PN		
<3ème	3/19	15,8
Moyen	36,56	
TN		
<3ème	7/18	38,9
Moyenne	19,63	
PC		
<3ème	2/19	10,5
Moyenne	48,44	
Neurodéveloppement		
Retard moteur	16/26	66,7
Age de la marche (moyen, mois)	18,65	
Retard de langage	17/21	81,0
Age premiers mots (moyen, années)	2,65	
Troubles du comportement	16/28	57,1
TSA	9/28	32,1
Troubles du sommeil	9/21	42,9
Epilepsie	10/30	33,3
Imagerie et EEG		
Anomalie IRM	4/12	33,3
Anomalie EEG	6/11	54,5
Comorbidités		
Troubles de l'alimentation	6/28	21,4
Anomalies cardiovasculaires	5/12	41,7
Cryptorchidie	4/14	28,6
Fente palatine	3/29	10,3
Otites à répétitions	11/29	38,0
Surdité	9/27	33,3
Troubles ophtalmologiques	15/10	78,9
Taille <3ème percentile	7/27	26,3
Dysmorphie typique	22/27	81,5

EEG : Electroencéphalogramme, IRM : Imagerie par résonnance magnétique, ORL : Oto-rhino-laryngologue, PC : Périmètre crânien, PN : Poids de naissance, TN : Taille de naissance, TSA : Troubles du spectre autistique

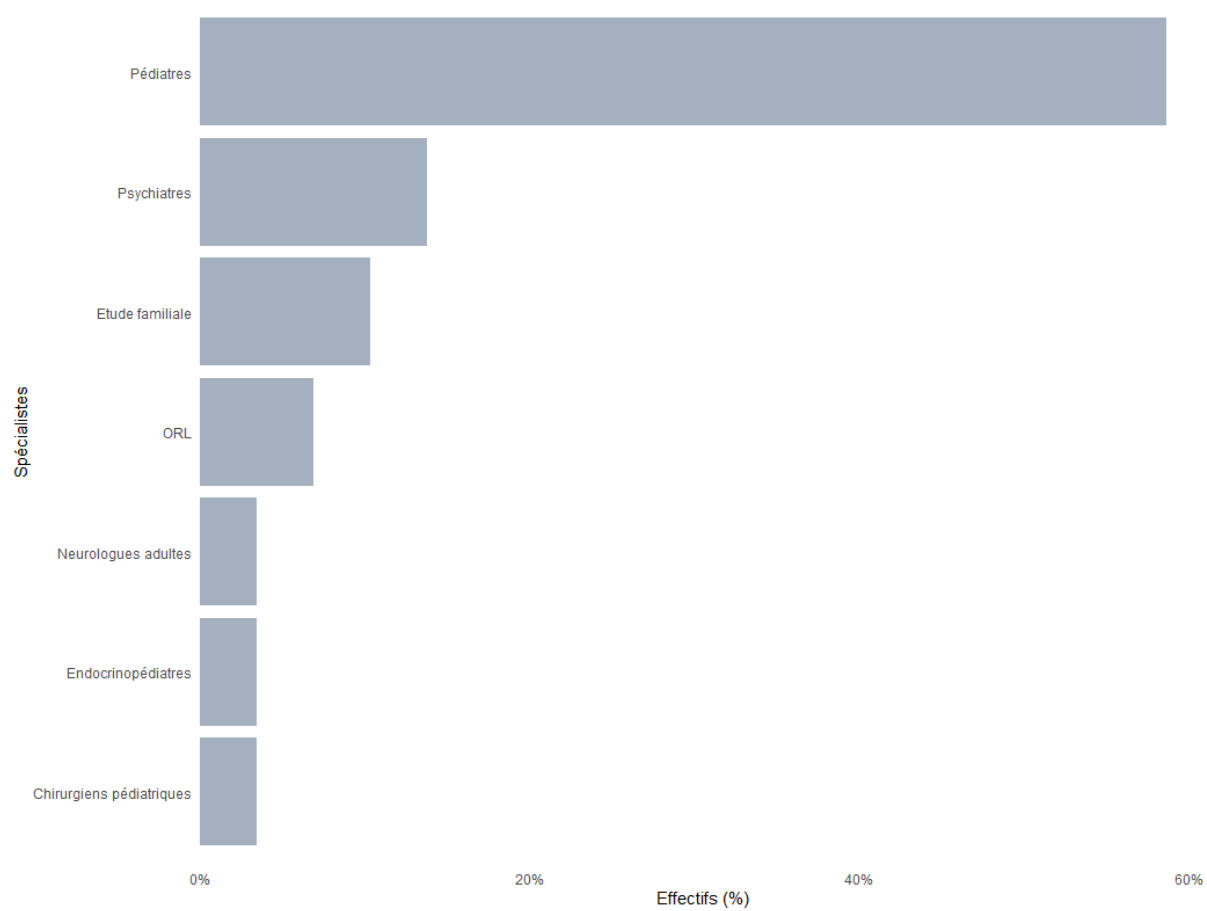
Tableau n°2 : Résultats génétiques

	Séquence variant	Protéine	Mutation LOF	Transmission
<i>KBG1</i>	c.1318C>T	p.(Arg440Ter)	Oui	De novo
<i>KBG2</i>	c.1903_1907delAAACA	p.(Lys635fs)	Oui	De novo
<i>KBG3</i>	c.7378C>T	p.(Pro2460Ser)	Non	De novo
<i>KBG4</i>	c.4207G>T	p.(Gly1403Ter)	Oui	Héritée
<i>KBG5</i>	c.4207G>T	p.(Gly1403Ter)	Oui	NC
<i>KBG6</i>	c.2087_2093del	p.(Lys696fs)	Oui	Héritée
<i>KBG7</i>	c.2087_2093del	p.(Lys696fs)	Oui	NC
<i>KBG8</i>	c.379G>T	p.(Glu127Ter)	Oui	De novo
<i>KBG9</i>	c.2512C>T	p.(Arg838Ter)	Oui	NC
<i>KBG10</i>	c.1539_1554del	p.(Phe515fs)	Oui	Héritée
<i>KBG11</i>	c.1539_1554del	p.(Phe515fs)	Oui	NC
<i>KBG12</i>	c.1381_1384del	p.(Glu461fs)	Oui	Héritée
<i>KBG13</i>	c.5145C>G	p.(Tyr1715Ter)	Oui	NC
<i>KBG14</i>	c.5276_(7713+1_7714-1)del	p.?	Oui	Héritée
<i>KBG15</i>	c.5276_(7713+1_7714-1)del	p.?	Oui	NC
<i>KBG16</i>	c.6836_6837del	p.(Val2279Glyfs*16)	Oui	NC
<i>KBG17</i>	c.7754G>A	p.(Arg2585His)	Non	De novo
<i>KBG18</i>	c.7570-2G>A	p.?	Oui	De novo
<i>KBG19</i>	del chr16q24		Oui	De novo
<i>KBG20</i>	del chr 16q24.2-q24.3		Oui	De novo
<i>KBG21</i>	c.2618_2619del	p.(Val873Glyfs*42)	Oui	De novo
<i>KBG22</i>	c.7688T>A	p.(Val2563Asp)	Non	De novo
<i>KBG23</i>	c.7183C>T	p.(Gln2395Ter)	Oui	De novo
<i>KBG24</i>	c.2408_2412del	p.(Lys803Argfs*5)	Oui	De novo
<i>KBG25</i>	c.5329C>T	p.(Gln1777Ter)	Oui	NC
<i>KBG26</i>	c.3224_3227del	p.(Glu1075Glyfs*242)	Oui	De novo
<i>KBG27</i>	c.4001del	p.(Pro1334Argfs*11)	Oui	De novo
<i>KBG28</i>	c.6837_6838del	p.(Val2279Glyfs*16)	Oui	De novo
<i>KBG29</i>	c.6403C>T	p.(Pro2135Ser)	Non	NC
<i>KBG30</i>	c.6763_6764delGA	p.(Asp2255fs)	Oui	De novo

Graphique n°1 : Principales caractéristiques



Graphique n°2 : Orientation diagnostique





UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

