

Journée internationale KCNB1

Familles - Patients - Médecins - Chercheurs

Vendredi 30 Mai 2025

Institut *Imagine*

Compte-rendu de conférence



**institut
imagine**
GUÉRIR LES MALADIES GÉNÉTIQUES

CHAIRE
Geen-DS

Genetic Epileptic Encephalopathies and
Neurodevelopment Disorders Solutions

ASSISTANCE
PUBLIQUE
HÔPITAUX
DE PARIS

DéfiScience
Maladies Rares du Neurodéveloppement
FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

ASSOCIATION
KCNB1
FRANCE

iNOV4-ePiK

Necker
INSTITUT NECKER

EpiCARE

Liste des intervenants et affiliations

- **Pr. Rima NABBOUT, MD, PhD**

Professeure en neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants malades

Directrice du centre de référence Epilepsies rares, Hôpital Necker-Enfants malades

Directrice du programme de recherche Epilepsies rares (CréER), Institut *Imagine*

Directrice de la chaire GEEN-DS, Institut *Imagine*

Présidente élue de la société française de neuropédiatrie (SFNP)

Présidente du comité scientifique et éthique de la BNDMR

- **Dr. Anne de SAINT-MARTIN, MD**

Neuropédiatre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Coordinatrice médicale du centre de référence Epilepsies rares (CréER)

- **Dr. Isabelle HYON, MD**

Odontologue, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Responsable de l'unité de soins spécifiques Enfant et adulte

- **Pr. Nathalie BODDAERT, MD, PhD**

Professeure en Radiologie, Hôpital Necker-Enfants malades

Cheffe de service de radiologie, Hôpital Necker-Enfants malades

Responsable de l'équipe de recherche Image, Institut *Imagine*

- **Dr. Sara CABET, MD**

Neuroradiologue pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades

(*Mobilité d'un an, Hospices Civils de Lyon*)

- **Dr. Anna KAMINSKA, MD**

Neuropédiatre, Neurophysiologiste, Hôpital Necker-Enfants malades

Responsable de l'unité fonctionnelle d'explorations fonctionnelles physiologie et neurophysiologie,

Hôpital Necker-Enfants malades

- **Pr. Alain VERLOES, MD, PhD**

Professeur en génétique clinique, Hôpital Robert Debré

Chef de service Génétique clinique et maladies rares du développement, Hôpital Robert Debré

Coordinateur médical du centre de référence Anomalies développement, syndromes malformatifs et déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital Robert Debré

- **Sébile TCHAICHA**

Cheffe de projet recherche, Réseau Européen de référence EpiCARE

Directrice executive de *European consortium for Epilepsy Trials*

- **Dr. Giulia BARCIA, MD, PhD**

Neuropédiatre, Service de médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker-Enfants malades

Membre du réseau EPIGENE

- **Pr. Gaetan LESCA, MD, PhD**

Professeur en génétique médicale, Neurogénéticien, Hospices civils de Lyon

Membre du réseau EPIGENE

- **Dr. Edor KABASHI, PhD**

Directeur du laboratoire « Recherche translationnelle sur les maladies neurologiques », Institut *Imagine*

- **Dr. Massimo MANTEGAZZA, PhD**

Directeur de recherche Inserm

Directeur du laboratoire « Physiopathologie des canaux Na⁺ et de l'excitabilité neuronale », Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Université de Nice-Sophia Antipolis

- **Dr. Nicolas GARCELON, PhD**

Responsable de la plateforme Data Science, Institut *Imagine*

- **Dr. Mounir TAREK, PhD**

Directeur de recherche CNRS

Laboratoire de physique et Chimie Théoriques, Université de Lorraine

Responsable scientifique et technique du programme ORION, Responsable du parcours recherche ORION

Coordination du programme Innov4-ePiK et pour toute demande de renseignement :

Julie TAHRAOUI, PhD

julie.tahraoui@institutimagine.org

Compte-rendu résumé

- Mobilisation exceptionnelle de la communauté médicale, scientifique et parentale autour du gène *KCNB1*, avec des avancées importantes et des coopérations nationales et européennes renforcées.
- Lancement du projet RHU Innov4-ePiK, ambitieux programme français sur les encéphalopathies épileptiques développementales : approche multidisciplinaire, intégration patients-recherche, objectif de médecine personnalisée.
- Deux études cliniques majeures en cours : une étude rétrospective et une prospective sur les gènes *KCNB1*, *KCNT1*, *KCNA2*.
- Avancées en neuropsychologie : évaluation fine du développement cognitif et comportemental via des outils standardisés pour mieux comprendre les profils et trajectoires des enfants.
- Data science & entrepôts de données hospitaliers (Docteur Warehouse) : valorisation des textes médicaux grâce à l'IA, identification de patients similaires, perspectives de jumeaux numériques.
- Soins bucco-dentaires spécialisés et parcours adapté : présentation d'un modèle de prise en charge au CHU de Nantes, avec le développement d'une unité dédiée aux patients en situation de handicap, avec préconsultation, matériel adapté, soins sous anesthésie si besoin, et programme d'éducation thérapeutique pour améliorer la prévention et l'accès aux soins.
- Modélisation moléculaire & computationnelle : simulation de l'impact des mutations sur les canaux ioniques, avec recours aux supercalculateurs et à l'IA pour prédire les effets pathologiques.
- Modèles animaux (poisson-zèbre & souris) : reproduisent les symptômes humains et permettent de tester des traitements ciblés, avec enregistrements électrophysiologiques haute précision.
- Suivis IRM & EEG pédiatriques : pratiques adaptées aux enfants atteints de troubles neurologiques complexes, avec attention portée au confort, à la communication, et à la qualité des données.
- Exploration des troubles du sommeil : analyse préliminaire montre une forte prévalence (plus de 50 %), lien possible avec le comportement et l'autisme ; projet d'étude plus structuré en cours.
- Génétique & conseil génétique : mutation *KCNB1* souvent de novo, risque de récidive faible mais non nul (mosaïcisme), exploration des facteurs modulateurs via biomarqueurs et modèles cellulaires.
- Réseaux européens ITHACA & EpiCARE : mutualisation des ressources, création de recommandations cliniques, implication directe des familles dans les recherches et la conception des essais.

Minutes de la conférence

Introduction - Pr. Rima Nabbout

Aujourd’hui, nous sommes particulièrement touchés par la mobilisation de nombreux collègues qui se sont joints à nous : médecins, chercheurs, neuropsychologues... tous rassemblés avec un objectif commun, celui de faire progresser la recherche sur le gène *KCNB1*. Le nombre de personnes engagées dans cette aventure ne cesse de croître, avec une équipe qui s’etoffe autour d’une dynamique de travail collectif. Cette journée a été rendue possible grâce à vous, à votre confiance, à vos moyens, à votre présence. Vous donnez l’énergie à tout ce que nous entreprenons, et cela s’est concrétisé aujourd’hui par les prélèvements que nous allons pouvoir analyser pour faire avancer nos études. Plusieurs intervenants vont rythmer cette journée et je souhaite présenter, Julie Tahraoui, responsable du programme RHU, qui a contribué à l’organisation médicale et scientifique de cet événement.

L’hôpital Necker, dont une photo d’illustration a été présentée, témoigne d’une riche histoire : construit au XVIII^e siècle grâce à Madame Necker, épouse du ministre des Finances de Louis XVI, il est devenu le premier hôpital pédiatrique au monde. À l’époque, plusieurs enfants partageaient le même lit ; aujourd’hui, l’hôpital se compose de bâtiments modernes des années 60-70 et d’installations tournées vers l’avenir. C’est aussi ici qu’a été inventé le stéthoscope. Une anecdote a rappelé à quel point ce lieu reste vivant : pendant le COVID, des canards ont pondu pour la première fois dans l’étang de l’hôpital, ce qui montre que cet endroit est accueillant (surtout quand il n’y a personne). Non loin de là, l’Institut *Imagine* incarne notre volonté de rassembler en un seul lieu les patients, cliniciens, chercheurs, ingénieurs, fonctions supports et administratifs. Le rez-de-chaussée accueille les consultations, les laboratoires de recherche sont situés du 2^e au 5^e étage, et un nouveau pôle épilepsie est en cours d’aménagement au 2^e étage, avec un agrandissement des équipes. L’Institut, qui réunit 55 nationalités, a été pensé comme un espace unique dédié aux maladies génétiques. Entre *Imagine* et Necker, nous avons construit un écosystème centré sur le patient, articulé autour de la recherche fondamentale et des soins cliniques, grâce à de nombreuses collaborations. Chaque patient est un véritable moteur de la recherche. Je me souviens de notre première discussion avec Madame Cassard, lorsqu’elle m’a demandé : « Que pouvons-nous faire ? ». De cette question est né un effet levier, qui a permis de mettre en place la Chaire et le RHU. Notre but : mieux comprendre les maladies, mieux accompagner les patients. Il reste encore tant à faire. Nous avons été pionniers en France dans la création des centres de référence, qui constituent aujourd’hui un réseau majeur. Ce réseau nous a permis de développer un programme qui répond aux problématiques concrètes de la vie quotidienne des patients et de leurs examens médicaux. Tous les centres hospitaliers où sont suivis vos enfants, petits et grands, font pleinement partie de cette aventure, même s’ils ne sont pas tous présents aujourd’hui. Enfin, un immense merci aux équipes mobilisées en ce week-end de l’Ascension, qui ont rendu cette journée possible.

Introduction Mme Mélissa CASSARD, Association KCNB1 France

Il y a une grande émotion à se retrouver tous ensemble aujourd’hui. Ce n’est jamais simple à organiser, mais c’est toujours précieux et émouvant de pouvoir se rencontrer, parfois même pour la première fois. L’histoire de notre association est d’abord celle d’un travail d’équipe, né du bouleversement causé par quatre lettres et un chiffre qui ont transformé nos vies à la naissance de nos enfants. Personne n’est préparé à vivre cela, et pourtant, à partir de ce drame, nous avons su construire quelque chose de fort. Le professeur Nabbout nous a rappelé que tout a commencé vers 2017, après le diagnostic posé pour Maia en 2016. À cette époque, on avait l’impression d’être seuls. Puis la recherche du contact avec d’autres familles a débuté, via les réseaux sociaux ou la plateforme maladies rares. Ma première rencontre a été Alice, la maman de Soline, puis Catherine, maman de Leonard, et Fanny, maman de Juliette. En seulement six mois, nous étions déjà huit familles, et en décembre 2017, la première réunion a eu lieu à l’Institut *Imagine* grâce à l’engagement du professeur Nabbout. Ce jour-là, on nous annonce le lancement du premier programme de recherche français, au sein du laboratoire Kabashi, avec notamment le docteur Giulia Barcia qui était déjà présente. Deux ans plus tard, la première journée européenne est organisée, avec la venue de familles d’autres pays. L’association, créée en août 2017, se donne pour mission de soutenir la recherche médicale et de réfléchir à la manière dont les parents peuvent contribuer concrètement à faire avancer la science.

Depuis, nous participons activement au recensement des patients en France, pour mieux comprendre la diversité des tableaux cliniques et la variabilité du degré de sévérité des symptômes. Aujourd’hui, 50 familles françaises sont en relation via l’association. Notre second objectif est de soutenir le premier programme de recherche européen, porteur d’espoir à l’échelle internationale. Chaque année, nous organisons des journées internationales, en visioconférence ou en présentiel, pour faire le point sur les avancées scientifiques et les perspectives. Par ailleurs, nous nous engageons à travers des campagnes de levée de fonds, avec des versements directs à *Imagine*, afin de soutenir la recherche.

Nous aimerais aussi faire un état des lieux des compétences et ressources humaines individuelles, car nous sommes convaincus que c'est ensemble que nous pourrons aller encore plus loin. En 2021, nous avons lancé un programme d'aide aux familles de patients, pour faire face aux nombreuses difficultés liées à la maladie et au handicap. L'impact est immense sur la vie familiale et professionnelle, avec souvent un parent contraint d'arrêter de travailler. Le handicap a un coût élevé, peu ou pas remboursé par les systèmes classiques, que ce soit pour les thérapies ou les équipements. Grâce à ce programme, nous avons pu financer des vélos adaptés, des poussettes, de l'équithérapie, des chèques cadeaux à Noël, des séjours de répit, et des tablettes à commande oculaire ou tactile pour permettre aux enfants de communiquer avec leur entourage. Tout cela est possible grâce à l'implication quotidienne du conseil d'administration : Romain Delnaud, président depuis deux ans, notamment depuis la mise en place du salariat, Mélissa Cassard, directrice générale, Laetitia Gherardi, salariée à temps très partiel et responsable des opérations, ainsi que Catherine Morhange, trésorière, Fannie Galpin, secrétaire, et les administratrices Lilya Saadia, Audrey Cassard, Marie-Charlotte Lebivic, Juliette Lacronique, Charlotte Merzlic, Monique Corroy et Christine Heinrich. Le conseil d'administration se réunit pour une assemblée générale annuelle, environ quinze réunions en visio sur les projets associatifs, en journée ou en soirée, et une dizaine de réunions de travail avec les équipes d'*Imagine*. Nous profitons aussi de cette journée pour dire à toutes les familles que nous aimerais renforcer leur implication dans la vie de l'association. Nous avons conscience de notre rôle moteur, mais chacun possède des compétences, des expériences, un réseau qui pourrait être utile pour développer de nouvelles thématiques et renforcer les actions en cours. Chacun peut s'engager selon ses disponibilités et ses envies. Un questionnaire sera envoyé dans les prochains jours pour mieux connaître les familles : qui vous êtes, où vous habitez, combien de temps vous pouvez consacrer, sur quels sujets vous aimerez vous investir. Des sous-groupes de travail pourront être créés, chacun à son rythme, pour répondre aux problématiques diverses liées à la grande variabilité du phénotype chez les enfants. Nous avons également commencé à réfléchir à une alliance entre les différentes associations liées aux canaux potassiques. En nous rapprochant des autres groupes K., nous pourrions identifier des thématiques communes. Une première matinée d'échange a eu lieu en octobre 2024, la deuxième a malheureusement été annulée, mais elle est reprogrammée pour septembre 2025. Parmi les temps forts de l'association, il y a eu l'opération TonBeauLot, avec 66 lots prestigieux représentant une valeur de 9 000 euros, mais aussi l'Épilethon, organisé à deux reprises pour sensibiliser autour de l'épilepsie et du handicap. Cet événement a été déposé à l'INPI, et il représente un moment fort du mois de décembre.

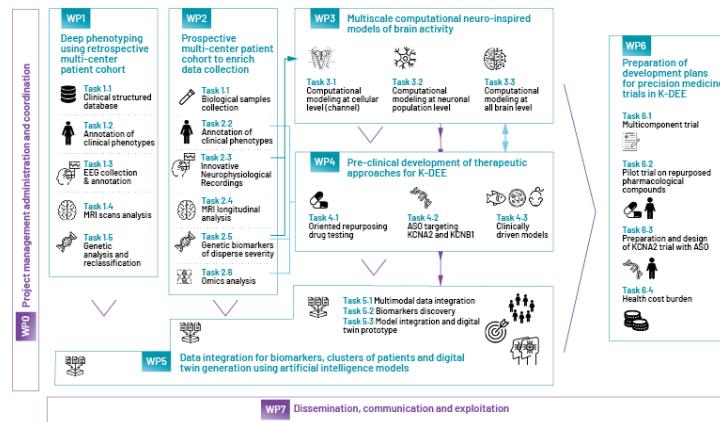
Présentation RHU Innov4-ePiK

Introduction – Pr. Rima Nabbout

Site internet RHU Innov4-ePiK : <https://epilepsies-innov4epik.com/fr/>

Le RHU est une grande aventure, une recherche hospitalo-universitaire d'envergure nationale. C'est le plus grand type de projet que l'on puisse obtenir en France pour une pathologie, et il s'agit d'un programme public-privé qui vise à créer un véritable pont entre la recherche fondamentale et la clinique, et inversement. L'objectif est de mieux comprendre un groupe de maladies rares, différentes dans leurs manifestations mais partageant de nombreux points communs : les crises, les troubles du comportement, les mouvements anormaux, les troubles du sommeil ou encore les troubles de l'alimentation. Dans le cadre des encéphalopathies développementales et épileptiques (DEE) comme celles liées à KCNB1, les familles ont des besoins spécifiques, et ce projet vise à faire avancer la réponse à ces besoins. Ce qui nous manque encore aujourd'hui, c'est de comprendre ce qui est commun ou variable entre les patients, ce qui est lié à des caractéristiques précises, et comment ces caractéristiques évoluent avec le temps. C'est ce que l'on

appelle l'histoire naturelle de la maladie. Une fois cette compréhension acquise, on peut se poser la question de ce qu'il faut traiter en priorité. Il ne s'agit pas seulement des crises : de nombreux symptômes sont déclenchés par des mécanismes complexes, spécifiques à chaque pathologie, et mieux les comprendre grâce à la recherche permet de les traiter de façon plus rationnelle et plus ciblée. Toutes les discussions à venir s'inscrivent dans cette démarche. Comprendre ce que présentent les enfants est notre priorité. Cela passe aussi par le développement de modèles expérimentaux, qui permettent de faire ce que nous ne pouvons pas faire directement chez les enfants : utiliser des cellules, tester des substances, planter des aiguilles, étudier de nouveaux traitements. Une fois que des pistes thérapeutiques sont identifiées, l'étape suivante consiste à organiser les essais cliniques. Cela peut même conduire à de la médecine personnalisée pour de petits groupes de malades, comme c'est souvent le cas dans les maladies rares. Le but de notre RHU est précisément d'identifier les mécanismes en jeu, de comprendre quels symptômes ils produisent, quels médicaments peuvent cibler ces mécanismes, et comment organiser concrètement l'offre de soins et de traitement. Ce projet est le fruit d'une compétition très exigeante en France. Pour le mener à bien, nous avons structuré notre travail autour de différents axes, représentés par les work packages (WPs), selon les expertises de chacun : cliniciens, généticiens, neuropsychologues, spécialistes de l'EEG, experts en modèles mathématiques ou encore en modèles animaux. C'est cette collaboration interdisciplinaire qui rend ce projet à la fois ambitieux, cohérent et porteur d'espoir.



Représentation graphique des workpackages

Informations études cliniques dans le cadre du RHU, Dr. Anne de Saint-Martin :

Deux études ont été mises en place dans le cadre de ce projet : une étude rétrospective et une étude prospective. Leur complémentarité permettra d'améliorer notre compréhension de l'évolution des maladies concernées, c'est-à-dire de leur histoire naturelle, et de progresser dans l'identification de biomarqueurs. Ces deux études se concentrent sur trois gènes d'intérêt : KCNB1, KCNT1 et KCNA2. Dans le cas de l'étude rétrospective, la date d'inclusion est fixée après le diagnostic, et elle consiste en la collecte et la réutilisation de toutes les données médicales antérieures à la date d'inclusion. Ces patients pourront également être inclus par la suite dans l'étude prospective, qui prévoit un suivi structuré par un protocole réglementé, incluant la collecte d'échantillons biologiques. Pour cette dernière, la date d'inclusion correspond à celle du diagnostic, il s'agit du collecte vers « l'avant ». Afin de garantir une collecte pertinente et exhaustive, une base de données cliniques a été conçue. Cela permettra la création d'un registre complet, représentatif de la situation en France. Ces deux études reposent sur la force d'un maillage territorial structuré autour des centres de référence et des centres hospitalo-universitaires (CHU). L'étude prospective permettra en outre la mise en place d'un protocole de suivi approfondi pour le phénotypage, visant à identifier des biomarqueurs, ainsi que la réalisation d'une étude d'investigation clinique autour d'un nouveau dispositif médical.

Informations tests en neuropsychologie, Dr. Delphine Breuillard :

Il existe un grand besoin en neuropsychologie dans le champ des pathologies épileptiques et développementales. Aujourd’hui, nous allons aborder les évaluations neurodéveloppementales. Le neurodéveloppement correspond à la construction progressive du système nerveux et du cerveau. Il est étroitement lié au développement des fonctions cognitives et socio-émotionnelles, telles que le langage, la communication, les émotions, les interactions sociales, la mémoire, l’attention, la motricité, le contrôle de soi ou encore l’autonomie. Les fonctions cognitives englobent tout ce qui nous permet d’appréhender le monde et d’apprendre. Ce développement est influencé à la fois par des facteurs génétiques et par des facteurs environnementaux, en lien avec le contexte dans lequel l’enfant évolue, les stimulations qu’il reçoit, les situations qu’il traverse, ainsi que les traitements et les prises en charge.

En neuropsychologie, notre méthodologie repose sur l’utilisation d’outils permettant une évaluation standardisée et objective. Ces outils peuvent être des tests, par exemple des images montrées à l’enfant, auquel on demande d’en désigner une. Ils permettent de proposer des situations concrètes et variées pour mieux comprendre le fonctionnement de la personne. À cela s’ajoutent des questionnaires, qui aident à mieux saisir le vécu et les comportements de la personne dans son quotidien. Ces outils ciblent plusieurs domaines : développement psychomoteur, comportement, qualité de vie, humeur, fonctions instinctuelles comme le sommeil ou l’alimentation, capacités d’interaction. Tous ces outils sont validés scientifiquement. Leurs études de validation, dites psychométriques, assurent qu’ils mesurent bien ce qu’ils sont censés mesurer, qu’ils sont sensibles, fiables, reproductibles. Ce processus rigoureux leur confère une reconnaissance à la fois par les chercheurs et par les cliniciens.

Ces évaluations permettent de dresser un état des lieux du développement de l’enfant à un moment donné. Elles aident à situer l’enfant par rapport à des enfants du même âge : son développement suit-il une trajectoire classique ou présente-t-il un retard ou un décalage ? Elles permettent aussi de dégager des points forts et des points faibles, et d’avoir une vision globale du profil de la personne. C’est pourquoi il est souvent demandé aux familles de remplir de nombreux questionnaires. Chaque question, même anodine, est pensée pour cibler un domaine spécifique comme l’anxiété ou le sommeil. Les réponses permettent de générer des scores, que l’on peut ensuite comparer à des groupes d’enfants du même âge, à l’aide de notes standardisées. Ces notes sont cruciales pour rendre comparables les résultats d’enfants de différents âges. Il ne s’agit pas de réduire le fonctionnement d’un individu à des chiffres, mais ces données sont indispensables pour mener des études rigoureuses en recherche clinique, et notamment pour comprendre le développement cognitif et socio-émotionnel.

Lors de la première étude, de type exploratoire, il était essentiel d’utiliser les mêmes outils pour toute la population, malgré les différences importantes entre les enfants. Cela a pu représenter une charge pour les familles, mais cette rigueur était nécessaire pour analyser les trajectoires développementales. Les résultats de cette étude ont permis d’obtenir une photographie du fonctionnement global des enfants porteurs d’une mutation du gène *KCNB1*, en matière d’autonomie, de comportement, d’interactions. Ces données ont aussi permis de commencer à faire des liens entre les évaluations neuropsychologiques et l’évolution de la maladie.

Une autre dimension essentielle du travail est d’identifier des dynamiques de développement, notamment à travers la notion d’âge de développement. Dans le cadre de l’étude RHU, l’objectif sera d’explorer à nouveau le neurodéveloppement des enfants, grâce à des questionnaires, mais aussi à des outils d’observation et des tests affinés à la lumière des premiers résultats. À cela s’ajouteront des questionnaires destinés aux parents, concernant la qualité de vie, le sommeil, l’anxiété ou encore la dépression. Il s’agit de mieux comprendre l’impact de la maladie sur l’ensemble du système familial. À ce jour, la fratrie n’est pas encore intégrée dans l’étude, mais cela constituerait une piste intéressante à explorer.

Ainsi, notre équipe travaille à une meilleure compréhension des profils et de la dynamique de développement. Tout cela constitue l’objectif du programme RHU : avancer dans la connaissance de ces

pathologies à partir d'une méthodologie rigoureuse, standardisée et reconnue, en tenant compte de la grande variabilité des trajectoires individuelles.

Informations sur la partie Science des données, Dr. Nicolas Garcelon :

Le concept de Science des données (*Data Science*) repose sur l'idée de réutiliser les données générées dans le cadre des soins, dans une boucle continue : production de données, analyse, génération de nouvelles connaissances, puis réintégration dans la pratique médicale. Ce processus, en apparence simple, comporte de nombreux verrous. L'accès aux données reste difficile, leur analyse complexe, et leur réintégration dans les soins encore très limitée.

Un point d'attention particulier a été mis sur l'importance de donner aux médecins un accès facilité à la mémoire collective de l'hôpital. Aujourd'hui, face à un cas atypique, les cliniciens s'appuient essentiellement sur leur propre mémoire ou sur des discussions en réunion pluridisciplinaire. L'objectif est donc de leur permettre de s'appuyer sur l'ensemble des cas passés de l'établissement, en exploitant les données existantes.

Dans ce contexte, le développement de l'entrepôt de données hospitalier de l'hôpital Necker a été présenté. Ce projet a été initié en 2012, en lien avec l'Institut *Imagine*, avec pour ambition de regrouper en un seul endroit toutes les données cliniques produites dans l'établissement. En 2014, une première version de l'outil a été lancée, sous le nom de Docteur Warehouse (une référence à la série "Dr House" et au terme data warehouse). L'objectif principal de Docteur Warehouse est de redonner aux médecins un accès direct aux données qu'ils produisent, à travers un moteur de recherche clinique. Cet outil leur permet d'interroger la base de données selon des critères cliniques spécifiques, facilitant la recherche de cas similaires, le recrutement pour des études, ou encore l'identification de sous-groupes de patients. À ce jour, l'entrepôt de données de Necker contient : près de 985 000 patients et plus de 11 millions de documents, dont une grande majorité sous forme de texte libre (comptes rendus, examens, résultats...).

Jusqu'à maintenant les sections « texte libre » n'étaient pas valorisées, souvent considérés comme inexploitables. Or, les avancées récentes en intelligence artificielle, illustrées notamment par des modèles comme ChatGPT, ont démontré l'intérêt de ces données pour extraire des connaissances médicales. Une nouvelle version de Docteur Warehouse a donc été développée pour permettre une recherche plus fine, y compris dans les textes. Des algorithmes ont été intégrés pour gérer, entre autres, les formulations négatives (par exemple : "pas d'épilepsie"). Une autre avancée majeure a été la structuration automatique des données. Des algorithmes ont été déployés pour extraire, à partir des textes, des éléments cliniques, des diagnostics ou encore des mutations génétiques. Ces données structurées permettent :

- De mieux décrire une cohorte de patients,
- De reconstituer des trajectoires cliniques,
- D'identifier des profils atypiques ou similaires,
- Et d'explorer des pistes diagnostiques pour les patients en errance.

Le système de recherche de patients similaires a notamment été utilisé dans le cadre du gène KCNA2. Deux cas diagnostiqués ont permis, via Docteur Warehouse, d'en identifier un troisième, présentant un profil clinique proche. Cette approche est désormais en cours de généralisation à d'autres établissements, dans le cadre de réseaux d'entrepôts hospitaliers. Ces outils sont également intégrés dans le projet Innov4-ePiK, afin de renforcer l'analyse des données et l'identification des cas complexes. Une perspective à plus long terme : celle du jumeau numérique. Il s'agit de construire un modèle numérique du patient, ou de certains organes comme le cerveau, permettant de simuler l'effet d'un traitement avant de le prescrire. Ce modèle combine à la fois les données réelles issues des soins et les connaissances issues de la biologie ou de la modélisation mécanistique.

Informations sur la modélisation computationnelle, Dr. Mounir Tarek :

Si nous revenons sur la question initiale soulevée par Rima Nabbout il y a deux ans : face à des désordres neurologiques caractérisés notamment par des crises, l'enjeu est de comprendre leur origine au niveau moléculaire. L'objectif est d'explorer, voire de concevoir, des stratégies thérapeutiques ciblées, en intervenant à l'échelle la plus fine du fonctionnement neuronal. Il a rappelé que ces troubles prennent place dans le cerveau, où les neurones assurent la transmission de signaux électriques. Le cerveau humain contient environ 80 à 100 milliards de neurones, connectés entre eux pour permettre les fonctions cognitives, motrices et sensorielles. Chaque neurone transmet des signaux sous forme de courant électrique, à l'échelle d'une milliseconde. Ce phénomène électrique a été étudié dès les années 1950 par Hodgkin et Huxley, qui ont mesuré les courants ioniques dans l'axone du calmar géant. Ils ont montré que la propagation du signal neuronal repose sur un échange d'ions à travers la membrane : des ions sodium (Na^+) entrent dans la cellule, suivis d'une réponse impliquant la sortie d'ions potassium (K^+). Ce mécanisme génère le potentiel d'action qui se propage le long du neurone.

L'ouverture et la fermeture des canaux ioniques (notamment les canaux potassiques, comme KV2.1, codé par le gène *KCNB1*) sont des événements extrêmement précis, dépendants de la signature génétique. Chaque canal s'ouvre à une tension donnée (par exemple 40-45 mV), avec une cinétique spécifique, c'est-à-dire une vitesse d'ouverture/fermeture de quelques fractions de milliseconde. Lorsque le gène présente une mutation, cela peut modifier ces paramètres : certains canaux s'ouvrent plus facilement, d'autres se ferment plus lentement. Ces altérations fonctionnelles peuvent se traduire par un gain ou une perte de fonction, et entraîner des dysfonctionnements neuronaux. Il a été illustré la complexité de ces mécanismes en évoquant la structure tridimensionnelle du canal, décrite pour la première fois par Rod MacKinnon, lauréat du prix Nobel. Ce dernier a obtenu la première image à l'échelle atomique du canal, montrant un tétramère formé de quatre domaines, chacun responsable de l'ouverture de la "porte". Cette ouverture dépend de la répartition spatiale et de la charge électrique des acides aminés composant la protéine codée par le gène. Ainsi, un simple remplacement d'un acide aminé peut affecter les propriétés du canal, sa viscosité, sa réponse électrique, et donc son comportement fonctionnel. L'analyse de ces mutations exige une compréhension fine de la cinétique moléculaire, avec des modélisations capables de prédire les états ouverts, fermés et intermédiaires du canal.

Pour cela, l'équipe a recours à des approches de simulation computationnelle reposant sur les lois de la physique et de la chimie, sans passer systématiquement par l'expérimentation en laboratoire. Ces modélisations nécessitent une connaissance préalable des états stables du canal et s'appuient sur des capacités de calcul massives, utilisant des superordinateurs parmi les plus puissants en France, voire dans le monde. Les simulations peuvent nécessiter des millions d'heures de calcul, mobilisant plusieurs dizaines voire centaines de milliers de processeurs, et fournissent des résultats après plusieurs mois. Malgré cette lourdeur, les progrès technologiques (vitesse de calcul multipliée par 10 000 en quelques décennies) rendent aujourd'hui possibles des analyses auparavant inaccessibles. L'équipe intègre également des méthodes d'intelligence artificielle pour accélérer certaines étapes. Yulia, jeune chercheure, a travaillé pendant trois ans sur l'élaboration d'outils d'IA permettant de prédire les états intermédiaires des canaux ioniques à partir de leurs formes connues à l'état ouvert et fermé. De son côté, Daniel a exploré des techniques complémentaires pour estimer les temps de réponse, élément critique pour comprendre l'impact des mutations sur la fonction neuronale. Enfin, ces modélisations sont combinées à des modèles à grande échelle du neurone, développés notamment par des collaborateurs à Rennes (Equipe du RHU Wendling/Benquet). Ceux-ci permettent, à partir des caractéristiques d'un neurone, de prédire son comportement électrique et d'anticiper l'apparition éventuelle d'un événement épileptique.

Informations sur la modélisation animale – poisson zèbre, Dr. Edor Kabashi :

Le gène *KCNB1* code pour une sous-unité du canal potassique Kv2.1, impliqué dans la régulation de l'activité électrique neuronale. Des mutations pathogènes *de novo* de ce gène sont associées à des encéphalopathies développementales et épileptiques (DEE), qui apparaissent dès la petite enfance et

restent difficiles à traiter. Cette étude vise à caractériser un modèle de zebrafish (poisson-zèbre) knock-out (expression de la protéine totalement absente) du gène kcnb1, afin d'explorer les mécanismes sous-jacents de ces maladies. Les chercheurs ont généré, par la technologie CRISPR/Cas9, un modèle de poisson-zèbre porteur d'une perte de fonction (LOF, loss of function) du gène kcnb1 (formes kcnb1+/- et kcnb1-/-). Ce modèle a été analysé à l'aide de techniques variées : immunohistochimie, tests comportementaux, enregistrements électrophysiologiques et dosages de neurotransmetteurs. Chez les larves de poissons-zèbres sauvages, le gène kcnb1 est exprimé dans plusieurs zones du système nerveux central, notamment dans les neurones, les oligodendrocytes et les cellules microgliales. Les poissons kcnb1+/- et kcnb1-/- présentent des troubles moteurs (nage altérée) et des signes évoquant une activité épileptiforme, dès les premiers stades du développement. Ces anomalies sont réversibles après introduction du gène normal. L'exposition au pentylenetetrazol (PTZ), un agent convulsivant, accentue l'activité motrice et provoque une surexpression de marqueurs neuronaux (bdnf, c-Fos) dans le télencéphale chez les kcnb1-/. Des activités épileptiformes spontanées et provoquées ont été observées, associées à une dysrégulation du GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur), sans anomalies anatomiques du cerveau. La perte de fonction de kcnb1 chez le poisson-zèbre reproduit des signes précoce similaires à ceux des DEE humaines, affectant notamment les voies neuronales inhibitrices. Ce modèle représente donc un outil pertinent pour mieux comprendre les altérations du développement neuronal liées aux mutations de KCNB1.

Informations sur la modélisation animale – souris, Dr. Massimo Mantegazza :

Le modèle souris est un outil central pour l'étude des encéphalopathies épileptiques du développement. L'anatomie, la physiologie et certains comportements de la souris sont relativement similaires à ceux de l'être humain. Sans entrer en concurrence avec d'autres modèles comme le poisson-zèbre (Zebrafish), la souris possède des structures cérébrales proches de celles de l'homme, notamment des régions telles que le cortex préfrontal, plus difficilement identifiables chez d'autres espèces. Les deux modèles, poisson-zèbre et souris, ont été décrits comme complémentaires. La souris permet notamment l'introduction ciblée de mutations humaines, identifiées chez des patients, dans le but de générer des modèles murins de pathologie. Cela permet d'étudier les effets des mutations sur le fonctionnement neuronal et sur les manifestations cliniques de l'épilepsie. L'un des avantages du modèle souris réside dans la possibilité de quantifier précisément les crises épileptiques. Un exemple a été donné d'une souris présentant en moyenne 25 crises par jour. Si cela est délétère pour l'animal, cela offre en revanche un cadre très favorable à l'évaluation de l'efficacité de traitements pharmacologiques. Une fréquence élevée de crises facilite en effet la détection rapide d'un effet thérapeutique.

Les enregistrements utilisés dans ces expériences ne sont pas limités à l'activité cérébrale globale. L'usage de sondes de type NeuroPixel, composées de 4000 électrodes permettant d'enregistrer l'activité de neurones individuels dans différentes régions du cerveau. Ces données de haute précision sont mises à disposition de partenaires, tels que les équipes de modélisation computationnelle (notamment celle de Mounir), afin d'explorer les mécanismes de génération des crises à différentes échelles. Outre les aspects électrophysiologiques, les chercheurs s'intéressent également aux troubles comportementaux et cognitifs associés aux mutations. À ce titre, le test du champ ouvert a été mentionné comme méthode de quantification de l'hyperactivité chez la souris. Ce test permet de mesurer de manière objective la distance parcourue, les déplacements et les zones fréquentées par l'animal dans un environnement contrôlé.

L'objectif global de ces travaux est double : mieux comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents aux crises et aux troubles du comportement, et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cela implique de relier les données de l'activité neuronale individuelle aux comportements observés à l'échelle macroscopique du cerveau, notamment grâce aux enregistrements électrophysiologiques, mais aussi aux efforts de modélisation menés en collaboration avec d'autres équipes. Enfin, ces recherches s'inscrivent dans une logique de collaboration élargie à l'échelle nationale et internationale. L'objectif partagé est

d'intégrer les différentes sources de données pour accélérer la compréhension des mécanismes pathologiques et développer de nouvelles stratégies de traitement.

Présentation sur la prise en charge odontologique dans le cadre d'un polyhandicap, Dr. Isabelle HYON :

Au CHU de Nantes, l'unité de soins bucco-dentaires spécialisée a été pensée pour répondre aux besoins très concrets de patients en situation de handicap, en partant de problématiques rencontrées au quotidien en consultation. Ces idées peuvent venir d'un soignant, d'un parent, d'un aidant ou même d'un personnel administratif, dès lors qu'un obstacle revient de manière récurrente (difficulté à prendre un rendez-vous, impossibilité de faire une radio panoramique, etc.). Ces constats de terrain donnent lieu à des projets, testés avec les usagers ; s'ils s'avèrent bénéfiques à une majorité, ils sont mis en œuvre, puis réévalués. L'unité s'est progressivement structurée : un poste initialement dédié une demi-journée par semaine à ces patients est devenu un mi-temps, puis un temps plein (occupé aujourd'hui par le Dr Hyon), conduisant à la création d'une unité fonctionnelle reconnue, avec un fauteuil de soins adapté pour les enfants en situation de handicap moteur sévère. Cela a permis d'effectuer des soins auparavant impossibles. L'activité a fortement augmenté en 2023, avec une baisse du renoncement aux soins : les familles se projettent davantage, les patients vieillissent, témoignant d'une meilleure continuité de suivi. Le délai d'accès reste toutefois trop long.

Les premières consultations ont révélé un manque d'efficience, lié à l'absence d'informations précises en amont : certaines pathologies rares sont complexes, les prises en charge sont pluridisciplinaires, et il est crucial de connaître les antécédents médicaux, les risques vitaux (ex. dérivation céphalo-rachidienne, troubles cardiaques), ou les modalités de communication. Pour y répondre, un recueil de pré-consultation a été développé : il permet d'anticiper les besoins du patient (besoin d'un environnement sensoriel adapté, nécessité d'une consultation au sol, ou encore 15 minutes d'habituation avant d'entrer en contact). Cette phase de préparation, assurée par l'infirmière de parcours (Marion, arrivée en 2023), est essentielle. Elle peut inclure, par exemple, la réservation d'un interprète en langue des signes ou la planification d'une visite de familiarisation dans l'unité. Lors du premier rendez-vous, l'objectif n'est pas forcément de poser un diagnostic mais d'instaurer un dialogue, comprendre le parcours du patient et fixer ensemble des objectifs réalisables. Ce moment est aussi celui de la co-construction : l'équipe soignante n'impose pas un savoir, elle échange, écoute, et ajuste. Parallèlement, l'unité développe des dispositifs innovants : fauteuils adaptés comme le fauteuil OTO (grâce à un mécénat), recours à l'empreinte optique (éitant la pâte, mieux tolérée), ou encore parcours « handibloc » pour patients nécessitant des soins exclusivement sous anesthésie générale. Le parcours de bloc est organisé dès l'étape de pré-anesthésie, en regroupant les besoins médicaux (EEG, ECG, biopsie...), voire non médicaux (comme la coupe de cheveux), afin d'optimiser chaque passage. Un projet de visite virtuelle est aussi en préparation, en vue du déménagement prévu en 2027, pour anticiper les bouleversements liés à ce changement d'environnement pour les patients habitués aux lieux actuels. L'unité souhaite également aller plus loin dans la prévention : un programme d'éducation thérapeutique est en cours de réflexion, axé sur l'hygiène bucco-dentaire, l'alimentation et le brossage des dents. Elle cherche à former les équipes hospitalières aux particularités du handicap, à développer un réseau régional pour éviter une concentration excessive des soins à Nantes, et à rendre l'offre plus accessible en proximité. Enfin, elle insiste sur l'importance de la co-construction avec les familles et les aidants, convaincue que l'amélioration des parcours ne peut se faire qu'en équipe.

Présentation sur l'examen IRM, Dr. Sara Cabet & Pr. Nathalie Boddaert :

L'IRM, ou imagerie par résonance magnétique, est une technique d'imagerie médicale qui, contrairement au scanner, n'utilise pas de rayons X. Elle repose sur l'utilisation d'un champ magnétique très puissant et permet d'obtenir des images à haute résolution, particulièrement utiles pour explorer le cerveau. Cette haute résolution spatiale offre une excellente distinction entre les différents tissus cérébraux, ce qui est crucial pour visualiser des structures très fines ou des contrastes subtils entre substances grise, blanche et liquide cérébrospinal. L'IRM offre aussi la possibilité d'approches fonctionnelles, comme l'IRM de perfusion ou l'IRM fonctionnelle, permettant de s'approcher au plus près de l'activité cérébrale.

Concrètement, la réalisation d'une IRM commence par la vérification des contre-indications. Elles sont rares chez l'enfant, mais il est important de vérifier la présence éventuelle de matériel métallique dans le corps (pacemaker, implants...), même si aujourd'hui, la plupart sont compatibles avec l'IRM. Par principe de précaution, ces vérifications restent systématiques. L'examen dure en moyenne 25 minutes, ce qui représente une difficulté chez les enfants ayant du mal à rester immobiles ou à risque de faire des crises d'épilepsie. L'objectif est alors de mettre en œuvre tous les moyens possibles pour favoriser la stabilité et le confort de l'enfant, sans nécessairement chercher à ce qu'il dorme. L'examen peut en effet être désagréable : la position allongée sur le dos est parfois mal tolérée, et la machine est très bruyante, avec des sons répétitifs pouvant être anxiogènes. Pour faciliter l'examen, il est essentiel de construire une relation de confiance avec l'enfant et ses parents. L'environnement joue un rôle clé : dans les services de radiopédiatrie, les murs sont décorés, des mascottes ou illustrations sont présentes pour atténuer l'aspect médical du lieu, et le personnel est spécifiquement formé à la communication avec les enfants. On utilise des termes simples, adaptés à leur âge et à leur niveau de compréhension. La préparation est co-construite avec les soignants, les parents et les accompagnants. En amont, on dispose de nombreux outils pédagogiques, comme des bandes dessinées ou des vidéos explicatives, permettant à l'enfant de mieux comprendre ce qu'est une IRM. Cela fait pleinement partie de la prise en charge, car préparer l'enfant permet souvent de gagner du temps et d'éviter les échecs lors de l'examen. Dans certains centres, des IRM « en jeu » sont proposées, prenant par exemple la forme d'une fusée. Cela permet à l'enfant d'explorer la machine, d'en reproduire les sons, de s'y installer lui-même comme dans un jeu. Cette simulation, réalisée environ 30 minutes à 1 heure avant l'examen, est particulièrement utile dès l'âge de 3 ans, pour les enfants ayant des troubles du développement, de la communication ou de l'anxiété. Pendant l'IRM, plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre en fonction de l'âge et du développement de l'enfant. Chez les nourrissons, une contention douce peut être associée à des stratégies comme maintenir l'enfant éveillé avant l'examen et lui donner un biberon juste après l'installation pour favoriser un endormissement naturel. Le confort est toujours une priorité : l'enfant peut garder un doudou ou un jouet, ses oreilles sont protégées du bruit, et un parent peut rester à ses côtés dans la salle d'examen. La distraction est également utilisée : un dessin animé projeté via un miroir, une musique choisie par l'enfant, voire des systèmes de réalité virtuelle.

L'IRM est un examen totalement indolore, qui ne nécessite pas forcément d'injection de produit de contraste. Lorsque l'enfant est en capacité de participer, on valorise son rôle d'acteur dans l'examen : il peut choisir son dessin animé, les lumières ou les couleurs de la salle, ce qui contribue à rendre l'expérience plus acceptable. Les manipulateurs en radiologie adaptent constamment leur approche à chaque enfant. Lorsque toutes ces stratégies ne suffisent pas, des solutions pharmacologiques peuvent être envisagées. Une prémédication peut être donnée pour apaiser ou endormir légèrement l'enfant. Cela dépend des pratiques des centres, et dans certains cas, une anesthésie sans intubation peut être utilisée, toujours avec une surveillance rigoureuse. L'objectif est d'obtenir des images de très haute qualité. L'IRM pédiatrique a considérablement évolué : la distinction entre substance grise et blanche est bien meilleure, et des outils comme l'intelligence artificielle facilitent la reconstruction et l'interprétation des images. Il existe plusieurs types de séquences IRM. Par exemple, la séquence ASL (*arterial spin labelling*) permet de mesurer la perfusion cérébrale sans injection : elle montre le débit sanguin, indicateur indirect de l'activité neuronale, avec une représentation en couleurs. Ces séquences ont été utilisées dans des protocoles de recherche sur l'épilepsie, les maladies mitochondrielles, les tumeurs ou les malformations vasculaires. Elles sont également utilisées pour les études longitudinales, comme dans le suivi de la sclérose tubéreuse de Bourneville ou du syndrome de Sturge-Weber, afin de mieux comprendre l'évolution des pathologies dans le temps. Dans le cadre de la recherche, comme celle portée par le RHU, l'IRM joue un rôle central, non pas pour identifier une lésion visible, mais comme une véritable fenêtre sur le cerveau. Il est prévu de réaliser des IRM répétées dans le temps pour comprendre comment ces pathologies évoluent, même sans anomalie structurelle identifiable. Ces IRM n'ont pas d'impact thérapeutique immédiat, mais elles sont précieuses pour faire avancer la recherche. La participation des enfants et de leurs familles est donc volontaire et essentielle, même si on sait que certains enfants n'ont jamais pu passer d'IRM malgré plusieurs tentatives. Il est important de bien expliquer qu'il s'agit ici d'une démarche de recherche, et non d'un acte de soin obligatoire.

Certaines questions restent à résoudre, notamment sur l'équipement des centres partenaires, car les enfants concernés bougent beaucoup. Des dispositifs comme les "papoose boards" peuvent aider, mais ne suffisent pas toujours, surtout chez les adolescents. La sédation lourde n'est pas une option systématique, et il faudra s'adapter à chaque situation. Des protocoles d'habituation ou de sédation légère seront privilégiés, toujours dans le respect du confort et de la sécurité de l'enfant. Les séquences utilisées ont d'ailleurs été réduites au strict nécessaire, pour limiter la durée de l'examen tout en conservant un maximum d'informations utiles à la compréhension des pathologies cérébrales sans lésion visible.

Présentation sur l'examen EEG, Dr. Anna Kaminska :

L'électroencéphalogramme (EEG) est un examen absolument indispensable dans le diagnostic et le suivi des épilepsies, comme vous l'ont déjà expliqué le Pr. Boddaert et le Pr. Nabbout. Cet examen permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau, une activité naturellement très faible, mais qui devient anormale en cas d'épilepsie et provoque les crises. L'EEG est totalement indolore, mais il peut parfois impressionner car il nécessite la pose d'un bonnet équipé de petites électrodes, reliées à un amplificateur via un gel conducteur. Ce gel est un peu froid et l'installation peut surprendre les enfants, mais rien n'est douloureux. Ce moment peut être vécu avec appréhension, surtout s'il n'y a pas eu de préparation. C'est pourquoi l'EEG est un examen qui nécessite une vraie coopération entre trois acteurs : le technicien, l'enfant et le parent. Le technicien guide l'examen, s'adapte à l'enfant, le parent rassure et accompagne, et l'enfant participe autant qu'il peut. Rien ne peut se faire sans cette équipe à trois. Pour préparer l'enfant, il est essentiel d'expliquer les choses, de jouer sur l'imaginaire, par exemple en comparant le bonnet à un bonnet de piscine, et d'adopter une approche sensorielle progressive : commencer par toucher les mains, les bras, pour instaurer la confiance. On peut même proposer aux parents d'essayer le bonnet et le gel sur eux pour comprendre ce que leur enfant va ressentir. L'enfant ne pleure pas parce qu'il a mal, mais souvent parce qu'il est stressé, qu'il ne connaît pas le lieu ou qu'il préférerait être ailleurs. Aujourd'hui, il existe des outils comme la collection "SantéBD" qui expliquent les examens en images, de manière ludique, pour tous les âges et niveaux de compréhension, y compris l'EEG, l'EEG vidéo ou l'EEG sommeil. L'enregistrement du sommeil est souvent indispensable, car il fournit des informations électriques complémentaires à celles de l'état d'éveil. Mais il est parfois difficile à obtenir, car on ne peut pas sédater l'enfant : cela modifierait l'activité cérébrale. On priviliege donc le sommeil spontané, parfois aidé avec de la mélatonine, un inducteur naturel du sommeil qui n'est pas un sédatif. On adapte l'heure du rendez-vous à l'heure habituelle de la sieste, et les parents, qui connaissent le mieux leur enfant, choisissent avec l'équipe le bon créneau. Avant l'examen, l'enfant doit avoir mangé ; pour les bébés, le biberon peut être donné juste avant ou pendant l'installation. On évite qu'il ne s'endorme en voiture ou en poussette avant l'arrivée. Les plus petits sont parfois enveloppés dans un drap pour créer un cocon rassurant, toujours avec le parent à proximité. Tous les appareils électroniques allumés à proximité sont à éviter car ils peuvent générer des artefacts et perturber l'enregistrement. Si l'enfant ne dort pas malgré tous ces efforts, ce n'est pas grave : on priviliege le calme, on adapte, et on peut toujours prévoir une nouvelle séance. Dans certains cas, une légère privation de sommeil est conseillée : coucher tard et lever tôt. Pendant l'examen, certaines stimulations comme l'hyperpnée (souffler comme sur des bougies) ou les jeux de lumière peuvent aider à endormir, ou au contraire déclencher une activité anormale utile pour le diagnostic. On peut aussi utiliser des chansons, de la musique ou un petit film sur le téléphone des parents. Le bonnet est simple à mettre, mais le remplissage de gel dans chaque électrode peut être un peu long. Pour les enfants avec des troubles importants, un projet très intéressant serait de fournir aux familles un "faux bonnet" pour s'entraîner à la maison avant l'examen : cela pourrait devenir une initiative portée par une association. Il faut aussi rappeler qu'un EEG, même bien réalisé, peut être normal chez un enfant qui fait pourtant des crises. D'où l'importance, parfois, de faire des enregistrements longs, voire sur 24h, pour capter les anomalies dans leur contexte. En cas d'EEG de longue durée, les électrodes sont collées directement sur le cuir chevelu et maintenues plus longtemps, car le gel finit par sécher. Ces EEG peuvent se faire à l'hôpital ou à domicile

avec un enregistrement vidéo. Enfin, il est essentiel de distinguer l'épilepsie d'une encéphalopathie : l'encéphalopathie est une atteinte du cerveau (du grec "encéphal-" pour cerveau et "-pathie" pour maladie). Elle peut être associée à une épilepsie, mais pas toujours. Elle peut entraîner un EEG anormal sans qu'il y ait de crises, ou à l'inverse, on peut avoir une épilepsie sur cerveau sain. En revanche, lorsque l'épilepsie est importante sur une encéphalopathie, elle peut aggraver l'ensemble du tableau clinique. Voilà pourquoi l'EEG est un outil central, mais à interpréter avec finesse, toujours en lien avec les observations cliniques et les autres examens.

Présentation du réseau européen de référence ITHACA, Pr. Alain VERLOES :

Les maladies rares suscitent un intérêt croissant à l'échelle européenne depuis une quinzaine d'années, car elles ont été identifiées comme un véritable enjeu de santé publique. Au départ, cette prise de conscience reposait surtout sur des considérations économiques, mais elle a très vite mis en lumière l'ampleur du phénomène : même si chaque maladie rare est, par définition, peu fréquente, touchant moins d'une personne sur 2000, on estime aujourd'hui qu'il en existe entre 6000 et 8000 différentes. Ce nombre impressionnant signifie qu'au total, ces maladies concernent environ 5 à 10 % de la population, soit près de 30 millions de personnes en Europe. Certaines apparaissent dès la naissance, d'autres à l'âge adulte ou même après 50 ans. Dans 80 % des cas, elles sont d'origine génétique. En France, chaque année, environ 600 000 naissances sont concernées par une maladie rare. Pour répondre à ces enjeux, l'Europe a mis en place plusieurs dispositifs autour de quatre grands axes : la création de services européens comme le projet JARDIN, le soutien aux soins à travers les Réseaux Européens de Référence (ERN), le financement de la recherche via des programmes comme Horizon Europe, et enfin l'implication active des familles et associations de patients, en lien notamment avec EURORDIS. Les ERN, lancés en 2011, visaient initialement à faciliter l'accès aux soins spécialisés d'un pays à l'autre et à favoriser les échanges de connaissances entre professionnels. Aujourd'hui, 24 ERN existent, couvrant des spécialités variées (cardiologie, pneumologie, endocrinologie, etc.), regroupant 650 hôpitaux et environ 2500 centres médicaux. EpiCARE, par exemple, est dédié à l'épilepsie. Toutefois, les ERN sont des structures complexes : ce sont des réseaux d'hôpitaux sans statut légal propre, chaque hôpital devant signer une convention. Le tout est supervisé par un groupe de représentants des 27 États membres. En santé, l'Europe ne peut imposer de règles : elle ne fait que proposer des recommandations, selon le principe de subsidiarité. Le projet européen JARDIN s'inscrit dans cette logique, avec pour objectif d'aider chaque pays à structurer son organisation autour des maladies rares. En France, nous disposons déjà d'une organisation solide, ce qui n'est pas le cas partout. Parmi les ERN, le réseau ITHACA est spécifiquement dédié aux anomalies du développement et aux maladies neurogénétiques. Il regroupe 71 hôpitaux, représentant 25 pays de l'Union européenne (il manque seulement la Bulgarie et la Grèce), ainsi que des partenaires associés comme la Norvège, la Suisse, la Turquie et le Royaume-Uni. ITHACA se concentre principalement sur deux types de pathologies : d'une part, les malformations, parfois isolées (et rarement génétiques) ou multiples (souvent génétiques), et d'autre part les troubles du neurodéveloppement. Aujourd'hui, plus de 3000 gènes sont connus pour être impliqués dans ces troubles, responsables notamment de déficience intellectuelle, de troubles du spectre autistique ou d'épilepsie. Environ 50 % des enfants concernés ont une origine génétique, ce qui fait que globalement, ITHACA s'adresse à environ 1 à 2 % des enfants qui naissent en Europe. Tous les ERN travaillent de façon transversale, car certaines maladies nécessitent une collaboration entre réseaux. À titre d'exemple, les 71 centres ITHACA accueillent plus de 100 000 patients par an. Le réseau est structuré autour de dix groupes de travail et environ 40 tâches définies. Il comprend aussi un comité éthique, un bureau de coordination, et un conseil consultatif constitué de familles et d'associations de patients, qui sont impliquées dans tous les projets. Actuellement, 56 associations (nationales, européennes ou internationales) de 17 pays participent aux activités d'ITHACA. Les ERN ne financent pas directement la recherche, mais ils jouent un rôle facilitateur dans les appels à projets, la création de registres ou l'identification de patients pour des essais cliniques. Le registre, au départ un

simple annuaire recensant les diagnostics et anomalies génétiques, permet aujourd’hui d’ajouter des données cliniques et d’aider au développement thérapeutique. Une autre mission importante des ERN est l’éducation : pour les professionnels comme pour les familles. Des congrès sont organisés tous les deux ans sur les déficiences intellectuelles, ainsi que des webinaires mensuels accessibles en ligne et gratuitement. Deux formats d’apprentissage sont aussi développés : les MOOC et les cours en ligne, pour partager les connaissances à travers l’Europe, y compris dans les pays en développement. Une troisième mission essentielle est l’élaboration de recommandations, comme les PNDS en France, avec 2 à 3 nouvelles recommandations produites chaque année au niveau européen. Enfin, les ERN participent à la création de questionnaires harmonisés à l’échelle européenne pour recueillir les données de qualité de vie rapportées par les patients (PROMs). La France a joué un rôle pionnier dans ce domaine avec ses trois plans nationaux pour les maladies rares. Le premier, lancé en 2004, a permis la création des centres de référence et de compétence. Le second, en 2011, a organisé ces centres en filières thématiques, comparables aux ERN européens. Le troisième, plus récemment, a mis l’accent sur l’enregistrement systématique des données des patients dans une base nationale, aujourd’hui unique. Ce registre permet de mieux suivre les patients et d’identifier ceux pour lesquels le diagnostic reste encore inconnu, ce qui représente près de 50 % des cas. Ces efforts, combinés à la mobilisation européenne, visent à améliorer l’accès au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche pour toutes les personnes concernées par les maladies rares.

Présentation du réseau européen de référence EpiCARE, Sébile TCHAICHA :

Il existe aujourd’hui 24 Réseaux Européens de Référence (ERNs) créés sous l’égide de la Commission européenne, chacun étant spécialisé dans un domaine médical spécifique. L’un des réseaux pilotes est l’ERN EpiCARE, dédié aux épilepsies rares et complexes, cofondé par le Professeur Rima Nabbout. La coordination actuelle du réseau est assurée par le Dr Alexis Arzimanoglou. Ces réseaux représentent plus de 382 hôpitaux accrédités, 1 619 équipes médicales et plus de 20 000 professionnels de santé (médecins, infirmiers, étudiants), tous impliqués dans l’amélioration de la recherche et de la prise en charge des maladies rares. Il est important de souligner que les ERNs ne sont pas des projets de recherche isolés, mais bien des réseaux cliniques structurés autour de centres experts accrédités par la Commission européenne. Ainsi, le service du Professeur Rima Nabbout est reconnu comme centre expert européen dans le domaine des épilepsies rares. L’ERN EpiCARE regroupe actuellement 60 équipes médicales à travers l’Europe et fonctionne selon une organisation structurée en groupes de travail, chacun dédié à une thématique spécifique : neurophysiologie, recherche, soins cliniques, épilepsie néonatale, crises, formation, registres, réseaux, ou encore le rôle des techniciens et infirmiers spécialisés. Il existe également un groupe de travail spécifiquement consacré aux associations de patients, car leur participation est pleinement intégrée à toutes les activités du réseau.

Les groupes de travail d’EpiCARE sont ouverts à toutes les personnes intéressées, qu’elles soient membres du réseau ou non. L’implication des associations de patients est essentielle : elles participent activement aux projets, partagent leur expérience, co-construisent des outils, et interviennent dans la conception des études cliniques en apportant un point de vue fondamental sur la faisabilité des protocoles. Par exemple, elles peuvent évaluer si le rythme des visites dans un essai est adapté à la réalité des familles ou si un carnet de crise est compréhensible et utilisable. EpiCARE développe également de nombreuses ressources éducatives, comme des webinaires à destination des professionnels et des patients, traitant de thématiques très variées (génétique, mutations rares, stratégies diagnostiques), ainsi que des brochures d’information traduites en plusieurs langues, co-crées avec les associations. Des parcours patients sont également disponibles pour certaines pathologies, détaillant les besoins spécifiques à chaque tranche d’âge, et ce, toujours en accès libre sur le site du réseau. L’un des grands atouts d’EpiCARE est cette capacité à mutualiser les ressources et à favoriser la collaboration transnationale. Ainsi, au lieu que chaque pays développe isolément ses propres outils, les associations peuvent travailler ensemble sur des projets communs, comme le développement d’un outil numérique traduit dans plusieurs langues, chaque pays se chargeant de sa version. Cela permet d’éviter la duplication des efforts et de renforcer l’impact des actions. EpiCARE est également impliqué dans plusieurs initiatives européennes majeures, comme le projet

RealiseD, qui rassemble experts et chercheurs pour réfléchir à de nouvelles méthodologies dans la recherche sur les maladies rares. Un groupe spécifique travaille sur les projets en génétique, sous la coordination du Dr Gaëtan Lesca, en lien avec d'autres centres européens. Un consortium de recherche a également été mis en place pour développer une collaboration scientifique ouverte, y compris avec des pays hors Union européenne, et intégrer les industriels, notamment dans le design des essais cliniques. Le réseau joue aussi un rôle de soutien dans la recherche de financements : une plateforme dédiée permet de recenser les appels à projets européens et nationaux, et de guider les associations de patients ou les professionnels de santé dans la préparation de leurs dossiers. De nombreuses associations commencent d'ailleurs à répondre à ces appels pour obtenir des financements et développer des projets comme des registres, des applications ou d'autres outils au service des familles. Parallèlement, EpiCARE travaille activement à l'élaboration de recommandations cliniques européennes sur les épilepsies rares et complexes. Ces recommandations sont rédigées et actualisées par les experts du réseau, et mises à disposition de la communauté médicale. Le réseau développe aussi un registre européen ouvert à tous les centres, afin de collecter des données cliniques, mieux comprendre les maladies rares en épilepsie, améliorer la prise en charge des patients et faciliter leur inclusion dans des essais cliniques adaptés. Enfin, le site internet d'EpiCARE constitue une ressource précieuse : il recense tous les centres accrédités en Europe, avec les coordonnées des hôpitaux et des médecins référents, propose de nombreux supports pédagogiques, et donne accès aux appels à projets ainsi qu'aux initiatives en cours. En conclusion, EpiCARE poursuit une mission essentielle : améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'épilepsies rares, partager les connaissances, faciliter les collaborations européennes, soutenir les professionnels comme les familles, et construire ensemble une recherche plus efficace et plus humaine.

Présentation sur la thématique sommeil, Pr. Rima Nabbout :

De nombreuses études sur le sommeil existent dans la littérature, mais elles sont menées de manière très hétérogène. La question est donc : comment étudie-t-on le sommeil ? Bien souvent, cela repose sur des questionnaires, dont nous allons examiner un ou deux exemples. La majorité des études évaluent la qualité du sommeil : le sommeil est-il récupérateur ? Y a-t-il des réveils fréquents pendant la nuit ? Certaines études ciblent uniquement les enfants, tandis que d'autres prennent également en compte l'environnement familial, qui joue bien entendu un rôle essentiel. Les cohortes étudiées peuvent être issues de populations « tout-venant » atteintes de différentes pathologies, ou bien plus ciblées, portant sur un gène en particulier. Dans une publication en cours (Lo Barco et al.), et comme l'a illustré Nicolas Garcelon, nous sommes partis d'un constat issu de notre pratique : dans notre centre, nous posons fréquemment des questions sur le sommeil car les familles nous ont rapporté à quel point ce sujet est crucial. En nous appuyant sur des études antérieures du Dr Warehouse, nous avons sélectionné deux critères d'entrée : des enfants atteints d'encéphalopathie épileptique développementale (DEE) avec un gène identifié. Parmi eux, 13 patients porteurs d'une mutation KCNB1 ont été retrouvés dans la base de données de l'hôpital Necker. Nous avons ensuite recherché, dans leurs comptes rendus médicaux, des termes du champ lexical du sommeil – des mots indiquant, lorsqu'ils sont présents, des troubles du sommeil. Les résultats montrent que la mention explicite de "troubles du sommeil" apparaît dans 60 % des cas, les "crises nocturnes" dans 50 %, et les "réveils nocturnes" dans un peu moins de 40 %. Il s'agit uniquement d'une analyse des données contenues dans les dossiers médicaux, sans interrogation directe des patients ou de leurs familles. Notre objectif est désormais d'aller plus loin dans l'exploration du sommeil, pas seulement pour les patients KCNB1, mais plus largement pour les enfants atteints de DEE, en collaboration avec les parents volontaires.

Parmi les méthodes d'évaluation, l'actigraphie permet de mesurer les mouvements afin d'estimer la durée et la structure du sommeil, mais elle reste peu précise, notamment chez l'enfant. D'autres outils, comme les *sleep trackers*, offrent des données sur la tension artérielle, la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque, les mouvements, les apnées, les phases du sommeil et la durée totale du sommeil. Le standard de référence reste la polysomnographie, bien que contraignante : elle implique un dispositif complet avec des électrodes, des capteurs d'oxygène et des lunettes nasales, mais elle offre l'analyse la plus fiable. En parallèle, nous avons utilisé des questionnaires portant sur différents aspects : transpiration nocturne, bruits pendant le sommeil, secousses, difficulté à s'endormir, etc. Les résultats, issus de 37

questionnaires, révèlent que la somnolence diurne concerne la moitié des enfants. Cette somnolence peut être liée aux crises, aux médicaments ou au manque de sommeil nocturne ; ces facteurs étant souvent entremêlés. Un quart des familles ont signalé des troubles respiratoires, tandis que l'insomnie, les réveils nocturnes et le sommeil non-récupérateur sont rapportés respectivement dans 13 %, 8 % et 8 % des cas. Lorsque l'on croise ces données avec les profils des enfants, on observe que les troubles du sommeil sont plus fréquents chez ceux présentant des troubles du comportement ou du spectre autistique. En revanche, aucune corrélation nette n'a été identifiée entre les troubles du sommeil, les antiépileptiques ou les caractéristiques des crises. Ce travail reste exploratoire, mais il souligne que le sommeil constitue un vrai enjeu. Si la polysomnographie peut sembler difficile à mettre en œuvre, nous avons pourtant déjà réalisé des EEG de 24h sur des enfants, ce qui montre que cela reste envisageable, notamment pour évaluer les apnées du sommeil, qu'elles soient centrales ou obstructives. Nous envisageons de collaborer avec les spécialistes du sommeil pour lancer un projet plus structuré et définir les critères qui justifieraient d'aller au-delà des simples questionnaires.

L'idée est de déterminer les facteurs les plus prédictifs et de proposer des mesures adaptées. Par exemple, la ventilation non invasive (VNI), via un petit masque nasal, est de plus en plus utilisée en cas d'apnées du sommeil ou de ronflements importants. Le manque de sommeil ou un sommeil de mauvaise qualité a un impact direct sur le confort de l'enfant, sur la fréquence des crises, mais aussi sur la capacité des parents à faire face au quotidien. Par ailleurs, la mélatonine est utilisée chez 35 % des enfants présentant des troubles du sommeil. Cela pose la question de sa pertinence : faut-il la proposer systématiquement ? D'autant que certaines formulations sont si faiblement dosées qu'elles risquent d'être inefficaces. Ce projet n'est pas encore prêt à être lancé, mais nous reviendrons vers vous, notamment lors de la réunion d'octobre, pour discuter de son organisation avec les autres associations et déterminer ensemble les modalités. L'idée est de tirer parti de la dynamique forte que nous avons en France pour approfondir ce sujet. Un point intéressant soulevé par les questionnaires actuels est qu'aucune question ne porte sur les crises ; c'est pourquoi dans toutes les études, on utilise généralement un mix de questionnaires. Plus de 50 % des patients présentent des troubles du sommeil, mais dans les dossiers médicaux, ce taux est plus bas – probablement parce que les médecins ne posent pas systématiquement la question et que les familles n'en parlent pas toujours spontanément. Il n'est pas réaliste d'avoir un questionnaire universel, et pour certains syndromes comme Dravet, trois questions ciblées ont été intégrées à un score plus large, car elles faisaient davantage sens pour les familles que des outils plus généralistes. Certains questionnaires portent surtout sur l'impact (par exemple : "votre enfant était-il bien à l'école le lendemain ?"), mais ces formats ne sont pas toujours adaptés à toutes les tranches d'âge. Pour utiliser un score, encore faut-il qu'il ait été validé sur une large cohorte d'enfants. Une autre piste pourrait être de proposer aux familles un texte libre : "décrivez une semaine type de sommeil de votre enfant", afin d'obtenir des données qualitatives analysables. Tout reste ouvert. Un brainstorming est prévu avec les associations de patients pour déterminer ce qui serait le plus pertinent, y compris sur des thématiques connexes comme l'alimentation. Il serait d'ailleurs judicieux de faire un point intermédiaire avant octobre. Enfin, il est également important de se poser la question des causes organiques qui pourraient empêcher l'endormissement ou perturber le sommeil.

Présentation sur le thème de la génétique, Pr. Gaëtan Lesca & Dr. Giulia Barcia :

Le point commun entre les patients présents aujourd'hui est l'expression d'un variant du gène *KCNB1*, situé sur le chromosome 20. Lorsqu'on parle de variant génétique, on utilise également le terme de mutation. Grâce aux avancées scientifiques, nous connaissons désormais beaucoup mieux le génome humain, ce qui nous permet de mieux identifier les très nombreuses variations qui peuvent exister. Sur une séquence de 11 871 lettres, le gène *KCNB1* code une protéine de 858 acides aminés. Dans une analogie avec une bibliothèque, ces 11 871 lettres ne représentent qu'un fragment des 3 milliards de lettres constituant le génome humain, composé d'environ 23 000 gènes. Une toute petite anomalie, même infime, à un endroit critique du gène, peut avoir des conséquences majeures. L'ADN, support stable de l'information génétique, permet la production de protéines via un intermédiaire, l'ARN, qui est instable et rapidement dégradé. Des mutations ou variations génétiques peuvent altérer la séquence de l'ADN et, par conséquent, la fonction des protéines. Dans le cas des patients porteurs d'une mutation *KCNB1*, on observe peu de cas familiaux : la mutation survient généralement de manière accidentelle, lors de la formation des gamètes. En moyenne,

chaque individu porte entre 90 et 100 mutations spontanées, susceptibles de se produire partout dans le génome, y compris dans des régions critiques d'un gène. Ces variations peuvent aller du simple changement d'une lettre à la suppression complète d'un gène. Le projet RHU vise précisément à comprendre le lien entre la variation génétique et l'expression clinique de la maladie, en étudiant également les facteurs modulateurs potentiels. Les mutations identifiées dans *KCNB1* sont dispersées sur toute la longueur du gène, et certaines sont partagées entre plusieurs patients. Aujourd'hui, le diagnostic génétique est réalisé plus rapidement grâce au séquençage à haut débit, bien que le délai puisse encore varier selon les régions. Cela permet d'identifier précisément la mutation en cause, de nommer la pathologie, et d'accéder aux soins adéquats.

Le conseil génétique est une étape cruciale : il vise à estimer, pour un individu ou ses proches, la probabilité de développer ou de transmettre une maladie génétique. Dans le cadre des encéphalopathies épileptiques développementales (DEE), les modes de transmission sont variés : récessif (les deux parents sont porteurs sains), lié à l'X (transmission maternelle), dominant (un parent porteur transmet à l'enfant), ou encore des formes complexes. Dans le cas le plus fréquent de *KCNB1*, il s'agit d'une mutation *de novo* : elle n'est retrouvée ni chez la mère ni chez le père, mais survient spontanément chez l'enfant. Le risque de récidive dans une grossesse suivante est très faible, mais non nul, en raison d'un phénomène appelé mosaïcisme germinal. Cela signifie qu'un parent peut ne pas être porteur de la mutation dans les cellules sanguines analysées, mais l'être dans une petite population de cellules germinales (spermatozoïdes ou ovocytes). Ainsi, une mutation peut apparaître chez un autre enfant du couple, même si les tests réalisés chez les parents sont normaux.

En cas de grossesse future, plusieurs options sont envisageables. Le diagnostic prénatal invasif (DPN), par un prélèvement de trophoblaste ou de liquide amniotique, permet de rechercher la mutation identifiée, mais il comporte un risque faible de fausse couche (environ 3/1000). Ce type de diagnostic est strictement encadré et évalué par des centres experts. Depuis quelques années, le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) devient possible : il repose sur l'analyse de l'ADN placentaire circulant dans le sang maternel, détectable dès 10 semaines d'aménorrhée. Ce test est réalisable lorsque la mutation est d'origine paternelle, car dans le cas d'une mutation maternelle, il est impossible de différencier l'ADN fœtal de l'ADN maternel. En cas de mutation *de novo*, un DPNI peut être envisagé au cas par cas, sous réserve que la mutation soit détectable et que la grossesse soit déclarée suffisamment tôt. Une autre possibilité est le diagnostic préimplantatoire (DPI), qui s'effectue sur des embryons conçus par fécondation in vitro. On prélève une ou deux cellules de l'embryon au stade blastocyste pour rechercher la mutation. En France, le DPI n'est pas autorisé pour les couples dont l'enfant est porteur d'une mutation *de novo*, car le risque de récidive est jugé trop faible, et la procédure est complexe. En revanche, il est possible pour les couples dont l'un des parents est porteur de la mutation, ou dans d'autres pays où la réglementation est différente.

Concernant les études sur les variants, certaines mutations sont plus pertinentes pour la recherche en laboratoire, notamment avec les modèles de cellules souches pluripotentes induites (hiPSC). Ces cellules, reprogrammées à partir de la peau ou du sang, permettent de produire *in vitro* des types cellulaires inaccessibles chez les patients, comme les neurones. Selon la mutation, certaines régions du gène sont dites « hotspots », car elles concentrent plusieurs variations similaires. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire de multiplier les modèles cellulaires. Les choix des mutations étudiées ont été guidés par la disponibilité des résultats et par les centres du RHU impliqués. Une autre approche consiste à analyser le sang pour rechercher des biomarqueurs qui pourraient expliquer la variabilité des phénotypes observés. Cela permettrait d'identifier d'éventuels facteurs modificateurs qui influencent la sévérité ou la présentation clinique de la mutation *KCNB1*. Le but n'est pas de découvrir une autre cause, car *KCNB1* joue déjà un rôle principal, mais de mieux comprendre les interactions génétiques potentielles. En cas de découverte exceptionnelle d'un second diagnostic, cela sera bien entendu communiqué.

Enfin, il est important de souligner que les chercheurs vérifient systématiquement si un variant est présent dans la population générale, car certains peuvent être bénins. Des bases de données internationales recensent l'ensemble des variants connus et sont mises à jour régulièrement. Ce travail permet d'évaluer le caractère pathogène ou non d'une mutation, et d'orienter les recherches de manière ciblée.