



Évaluation de la morbi-mortalité des enfants et adolescents porteurs d'une entéropathie d'origine génétique nécessitant une nutrition parentérale au long cours en France

Marion Gostinicchi, Valentine Brunet

► To cite this version:

Marion Gostinicchi, Valentine Brunet. Évaluation de la morbi-mortalité des enfants et adolescents porteurs d'une entéropathie d'origine génétique nécessitant une nutrition parentérale au long cours en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03445630

HAL Id: dumas-03445630

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03445630>

Submitted on 24 Nov 2021

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

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

**Evaluation de la morbi-mortalité des enfants et adolescents porteurs d'une
entéropathie d'origine génétique nécessitant une nutrition parentérale au
long cours en France**

T H E S E E N B I N Ô M E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Octobre 2021

Par Madame Valentine BRUNET

Née le 12 octobre 1993 à Chatenay-Malabry (92)

Et par Madame Marion GOSTINICCHI

Née le 31 mars 1990 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FABRE Alexandre

Président

Monsieur le Professeur BARLOGIS Vincent

Assesseur

Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy

Assesseur

Madame le Docteur COSTE Marie-Edith

Assesseur

**Evaluation de la morbi-mortalité des enfants et adolescents porteurs d'une
entéropathie d'origine génétique nécessitant une nutrition parentérale au
long cours en France**

T H E S E E N B I N Ô M E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Octobre 2021

Par Madame Valentine BRUNET

Née le 12 octobre 1993 à Chatenay-Malabry (92)

Et par Madame Marion GOSTINICCHI

Née le 31 mars 1990 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FABRE Alexandre

Président

Monsieur le Professeur BARLOGIS Vincent

Assesseur

Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy

Assesseur

Madame le Docteur COSTE Marie-Edith

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel Surnombre	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien Disponibilité	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier Surnombre	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ROLL Patrice (PU-PH)

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4703

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MÉDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MÉDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MÉDECINE INTERNE ; GÉRIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

REMERCIEMENTS Marion

Au Professeur Fabre Alexandre, président et directeur de thèse,

Pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il nous a prodigués quand nous en avons besoin. Qu'il soit également remercié pour sa patience et sa pédagogie. Merci de nous avoir montré ce que c'était que d'aimer son métier.

Au Professeur Tosello Barthélémy, au Professeur Barlogis Vincent,

Pour avoir accepté de siéger dans notre jury, c'est un honneur de nous faire partager votre passion pour vos belles spécialités.

Au Docteur Coste Marie-Edith,

Pour avoir accepté de siéger dans notre jury, et de nous apporter son expertise sur la nutrition parentérale, indispensable à la discussion de notre travail.

Au Professeur Mancini Julien,

Pour avoir fait les analyses statistiques, pour sa disponibilité et son investissement dans ce travail.

Au Docteur Moulène Eric, et toute l'ancienne et nouvelle équipe de Salon de Provence, Natasha, Anne, Christelle, Anne-Sophie, Hussein, Marion, Ouiza, Kaola,

Pour m'avoir donné envie de travailler avec eux, pour ce climat familial dans le service, pour le dévouement apporté aux petits patients Salonais. J'ai hâte de rejoindre votre grande famille.

A Valentine, ma co-interne, mon binôme pour cette thèse,

Pour avoir réalisé ce projet avec moi, pour son soutien, sa gentillesse et sa bonne humeur même au fond des archives de Necker ensevelie de dossiers tu as su garder le sourire. Pour nos fous rires dans le train, les airbnb et tous ces hôpitaux qui n'ont plus de secrets pour nous. A jamais mon pokémon.

REMERCIEMENTS Marion

A mon très cher Christopher,

Pour ces neuf belles années ensemble, pour ton soutien à chaque moment clé de mon parcours, pour tes conseils, tes encouragements quand je perdais confiance. Pour être cette personne aimante et forte, pour être à la fois le compagnon et l'ami à qui on peut tout raconter. Pour croire en moi et me rendre meilleure chaque jour.

A maman,

Pour être toujours là quand j'ai besoin d'une épaule pour me reposer. Pour m'avoir montré ce que c'était que d'être combattive et confiante. Pour être toujours fière de moi, parfois un peu trop, je sais très bien que tu as déjà dit à tout ENDOUME que j'étais docteur depuis une dizaine d'année... et chaque jour ça me donne la force d'être la meilleure version de moi-même.

A papa,

Pour ton sens de l'écoute, pour me redonner le moral quand je l'ai totalement perdu, pour me rappeler les choses essentielles quand je me sens submergée par des brouilles. Pour si bien me connaître quand je ne me connais pas moi-même.

A mamie,

Pour avoir été, avec papy, plus que des grands-parents, vous avez été comme des parents. Pour m'avoir donné tout cet amour, pour m'avoir accompagnée toute ma scolarité, puis plus tard, pour m'avoir soutenu dans ces longues études. J'ai eu de la chance de vous avoir pendant tout ce chemin semé d'obstacles.

A Andréa

D'être une soeur, de croire en moi. De devoir rester 4h au téléphone pour se mettre à jour de tout ce qu'on a raté. De ne jamais s'oublier. D'être venue aujourd'hui pour me soutenir sur la dernière ligne droite.

A marraine et tonton Yves,

Pour m'avoir prouvé que c'est toujours possible de faire rentrer 48h dans une seule journée ! D'avoir fait le déplacement pour moi ce soir, de m'avoir toujours suivie comme si j'étais votre propre fille et d'avoir cru en moi. De toujours m'avoir encouragée Merci d'avoir toujours le sourire.

A Coco et Claude,

Pour votre amour, pour les jeux, les chansons, et tous les bons moments passés ensemble. Je n'oublierai jamais. Un tonton et une tata, toujours présents pour nous quand il le faut, malgré la distance.

A mes cousins chéris Victor, Dumé, Olivier, Jean et Maryse,

Pour vous être déplacés pour moi ce soir. Merci d'être une vraie famille, et d'être là quand il le faut. J'embrasse fort tonton Léon et tata Marie-Jeanne qui, je le sais, aurait aimé venir faire la fête avec nous. Un gros bisou à toute la famille de Corse.

REMERCIEMENTS Marion

A Marie-France, Frank, Mamie Perlak, et Maxime,

Pour être ma famille d'adoption, merci de nous avoir supporté toutes ces années, en retard, indécis, débordés, fatigués. Merci Marie-France pour les repas et les week-ends à l'improviste parce qu'on ne sait pas s'organiser. Merci pour les 338 allers-retours à l'aéroport. Merci mamie pour les soirées apéro après mes journées de stage à Salon.

A Marie et Laura,

D'être là pour nous aujourd'hui, de toujours être partante pour des petites retrouvailles en famille, d'être présentes pour maman.

A Charlotte, Romain et Daniel,

D'être venus fêter ce moment important avec nous, pour tous ces souvenirs qu'on a ensemble. Pour les vacances en Corse et les jeux de mots douteux. Pour le magnifique petit Paul que vous avez fait.

A Anastasia, Morgan, Jimmy, et Louise

D'être là, de grandir ensemble, de passer toutes ces étapes de nos vies ensemble. De tout partager. D'être une famille. Merci de toujours répondre présents quand j'en ai besoin, de m'aider dans mes choix, de savoir me dire quand je fais fausse route. Tout le monde rêve d'une amitié comme la nôtre.
<3

A Ninon et Candice,

Qui m'ont fait passer le meilleur stage d'interne, pour ces journées de travail avec le sourire, pour ces fous rires, mais aussi ces moments difficiles en réanimation. Pour votre amitié depuis ces 4 ans, pour notre complicité depuis notre rencontre.

A Marion et Nico,

Merci marionnette pour être toujours l'amie que j'avais il y a 10 ans et que la distance n'y est rien changé. De ne jamais m'oublier et d'être là pour moi aujourd'hui. Merci à tous les deux pour toujours nous inviter dans votre belle maison, il faut qu'on puisse se voir plus souvent.

A Sonia et Aurélien,

Merci les copains d'être là aujourd'hui,

Sonia, merci pour ton amitié qui m'est chère, pour toutes ces années à me conseiller car tu es passé par tout ça avant moi. Pour toujours essayer de me voir même si on n'y arrive pas, vive la persévérance.

A Ron,

Pour me supporter depuis 10ans, pour discuter sans fin au téléphone tous les 3mois pour faire le point, pour se conseiller mutuellement sur nos projets.

A Justine et Antonin,

Pour être toujours partants pour se faire un petit apéro, pour supporter notre absence, notre emploi du temps de ministre. Pour avoir fait un bout de chou aussi mimi, des bisous à Ma Garance.

REMERCIEMENTS Marion

A Cécile et Jennifer,

De prouver que l'amitié peut durer toute la vie. D'être Cecilou et jéjé. D'être toujours là après toutes ces années, à chaque moment clé de nos vies respectives. De pouvoir se remémorer ensemble le collège et tous les fous rires qu'on a eu.

A Pauline, Tatiana, Weronica, Fanny, Anaïs, Mathilde,

Pour avoir été des co-internes sur qui on peut compter, pour ces rires, ces pleurs, ces journées à rallonge, ces gardes, qui sont finalement des moments inoubliables.

Wero, Tatiana, merci pour m'avoir autant fait rire en Réa, le stage aurait été tellement difficile sans vous.

Pauline, merci d'être toujours partante pour se faire une petite soirée pour décompresser, pour avoir été ma quasi-voisine, tu vas me manquer.

A Guillaume, Anne, et Mathieu,

D'être des membres adhérents officiels de la FAFA et de faire en sorte qu'elle continue d'exister. De nous faire autant rire, ne changez rien. Merci d'être venus pour nous ce soir, ça nous touche beaucoup.

A Carole et Romain, A Nathalie,

De faire partie de la famille, et de toujours être là pour maman.

De nous soutenir, de nous gâter de gentilles attentions.

D'être là aujourd'hui pour nous encourager et célébrer ce moment important.

A Tom,

Pour avoir été là au début de ces années difficiles, et toujours là quand elles prennent enfin fin. Pour tous ces souvenirs qu'on a ensemble.

A Julie,

Pour cette belle rencontre, pour avoir été aussi gentille et patiente, pour m'avoir accompagnée dans mes débuts de pédiatre, pour m'avoir écouté, rassuré, et conseillé entre deux consultations. Merci à toi et ton chéri d'être venue fêter ce beau moment avec moi ce soir. La fête ne fait que commencer.

A Arnaud,

Merci de venir partager ce moment avec nous, après toutes ces années, de ne pas nous oublier, malgré l'éloignement.

A Magalie, Caroline, et Emeline,

Qui m'ont suivie de bébé interne à aujourd'hui, toujours le sourire, le mot pour rire, même en plein rush des urgences, parce que c'est avec vous que tout à commencer...Plein de bisous.

REMERCIEMENTS Valentine

Au Professeur Fabre Alexandre, président et directeur de thèse,

Pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il nous a prodigués quand nous en avons besoin. Qu'il soit également remercié pour sa patience et sa pédagogie. Merci de nous avoir montré ce que c'était que d'aimer son métier.

Au Professeur Tosello Barthélémy, au Professeur Barlogis Vincent,

Pour avoir accepté de siéger dans notre jury, c'est un honneur de nous faire partager votre passion pour vos belles spécialités.

Au Docteur Coste Marie-Edith,

Pour avoir accepté de siéger dans notre jury, et de nous apporter son expertise sur la nutrition parentérale, indispensable à la discussion de notre travail.

Au Professeur Mancini Julien,

Pour avoir fait les analyses statistiques, pour sa disponibilité et son investissement dans ce travail.

REMERCIEMENTS Valentine

A ma famille

A mes parents, sans qui je ne serais jamais arrivée jusque-là, qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours soutenue quand j'en avais besoin, merci pour tous ces moments de bonheur que j'ai connu grâce à vous, merci d'avoir toujours été présent pour moi, merci mille fois,

A ma grande sœur Laura et mon grand frère Florian, qui ont toujours été là, pour m'embêter certes, mais aussi pour prendre soin de moi et me guider tout au long de ma vie,

A mes deux merveilleuses nièces, Livia et Jadou, qui me redonnent le sourire à la moindre pensée pour ces petites boules de joie, et à **Max**, toujours le mot pour faire rire et détendre l'atmosphère,

A Romanus Poilus, le couz, pour tous les souvenirs partagés dans notre enfance et jusqu'à maintenant depuis que j'ai rejoint les contrées marseillaises, pour tous tes concerts live incroyables, merci de me laisser tout gâcher en faisant la choriste, et à **Natachou**, ma cousine qui même en étant à l'autre bout du monde a toujours une grande place dans mon cœur, hâte de venir te rendre visite où que tu sois,

A tonton Michel et tatie Hélène, merci pour toutes ces vacances en famille, à Vallauris, en Ardèche, au ski ou ailleurs, merci pour les repas à Aubagne et surtout pour les fameuses dégustations d'eau de vie maison,

A ma mamie Odile, merci pour les vacances et les week-ends à Vallauris qui m'ont permis de souffler, merci de m'avoir fait voyager, de m'avoir fait découvrir tant de choses, merci pour tous les beaux souvenirs que j'en garde, merci pour tous les repas pas toujours légers mais tellement bons que tu nous prépares, pour toutes les histoires que tu as à nous raconter... **A mon papi Jean-Jacques, ma mamie Juliette et mon papi Fernand** qui m'ont tant apporté et me manquent terriblement,

A mon parrain et ma marraine, à leur famille, pour les repas d'anniversaire, toutes les vacances ensemble au ski ou ailleurs qui me laissent pleins de beaux souvenirs (malgré quelques péripéties qui finissent par une jambe plâtrée), à Marine pour avoir été ma meilleure compagne de jeu durant toute notre enfance

A mes amis de Chatenay-Mal, le berceau,

A mes teup's d'amour, Charlotte, Marion, Alizée, Maxou, Madomoule, Orianne, Maëlys, Zouga et Claire, sur qui j'ai toujours pu compter dans les pires comme les meilleurs moments, et qui continuent encore aujourd'hui de me soutenir malgré la distance, merci de me supporter depuis plus de 20 ans, merci pour nos premières vacances, Collias, la Vendée, pour tous nos séjours en camping, les vacances « tourisme et baignade », le ski, Interrail, pour les tea time, pour toutes nos discussions plus ou moins délirantes, pour toutes vos bêtises (parce que les bêtises c'est bien), merci de toujours me faire rire, merci pour les danses endiablées, le twerk et choré en tout genre, pour la teuf la teuf la teuf, et pour tout le reste, bref, merci d'être la koikil (trop de sent's)

A Vincou, Erwan, Nass, Geoffrey, Ambre, et tous les autres, merci pour les nombreuses aprem au PDM, les soirées au Zéphyr, les nombreuses autres soirées incroyables (parce que C'EST LA FETEEE), les sorties à Paris, les weekend secret story, les weekend à Charmoy, en Normandie, à Angers (TRICHE TEAM TRICHE TEAM), les Solidays et autres festivals, les nombreux fous rires, et pour encore tellement de choses... Vous me manquez

A mes amis de la fac,

A Marion et Sami, mes piliers pour ces 2 années de P1 interminables, merci d'avoir galéré avec moi,

A Caro et Flo, pour votre joie et votre bonne humeur qui m'ont permis de tenir pendant ces longues années d'externat, pour les confs, les soirées médecine, les karaokés, les gâteaux de Caro, le voyage en Amérique latine, et pour tous les moments qu'on continue à vivre depuis que c'est terminé...

A mes rencontres de Marseille, A Mario, merci d'avoir partagé mes tous premiers moments à l'internat, de m'avoir fait découvrir des recoins inconnus de cette belle ville qu'est Marseille, toujours là pour m'emmener dans des lieux toujours plus insolites, merci pour ta bonne humeur constante, merci de me faire rencontrer toujours plus de monde, merci d'être notre third wheel, on te garde une place dans notre sac à dos pour l'Amérique latine,

A Laura, Nabil, Kristel, Caro, Andreea, Marie, Ana, Cécile, Hugo, Mathilde, Zélia, Martin, Manon, Kaïs, Victor, Agathe, Pierro, Marion, Camille R, CamRo, CamNo, Babz, Soso, Lisa, et tous les autres, merci pour les apéros au 3^{ème}, au 0 ou au potachill, pour les améliorés, les soirées jeu de société, pour les baignades au Prado un 1^{er} janvier, les balades aux calanques, les couchers de soleil sur la plage, pour la dolce vitaa, les rosés piscines, les after, pour mon initiation à l'escalade qui n'aura pas perduré longtemps, pour l'idéfix, la friche, le chapiteau, le cabaret aléatoire, pour Jul, les sessions karaokés, le weekend troisième vague, nos escapades improvisées à Gènes ou en Espagne, le voyage en Roumanie, et j'en passe... merci de m'avoir permis de tenir pendant ces premières années d'internat, hâte de continuer la liste pour les années qui restent

Aux meilleurs des colocs, Laura, Ana et Martin, pour les petits repas de coloc, les patates au four, les atayef, les soirées debrief sur le canap, les soirées tinder, les soirées un peu plus festives qui nous ont permis d'élargir nos connaissances sur les huissiers, pour Koh lanta, l'amour est dans le pré, les restau cours Ju, merci de me supporter au quotidien, merci d'avoir pris soin de moi pendant tout ce temps, de m'avoir remonté le moral quand j'en avais besoin, merci d'avoir été comme une famille,

A tous mes co-internes, Camille, Axelle, Solène, Clémence, Fanny, Dorian, Alice, Audrey, Pauline, Anaïs, Mathilde, Lucille, Claire, Coralie, Mimi, Keren, Thibault, Anthony, Cindy, et tous les autres, merci pour m'avoir fait me sentir bien dans chaque nouveau stage, pour m'avoir fait aimer la pédiatrie encore plus, pour m'avoir aidé à surmonter les premières gardes, les premières astreintes et toutes les autres premières fois, merci pour tout votre soutien et votre aide pendant cet internat pas toujours facile,

A Marion, merci de m'avoir permis de survivre au 16^{ème}, merci pour cette thèse, merci d'avoir partagé tous ces moments de galère, merci pour les décompensations, les fous rires, les pleurs, merci d'être bien plus qu'une co-interne mais aussi une amie toujours là pour me soutenir et pour me canaliser (alors même que tu n'arrives pas toujours à toi-même te canaliser haha), je suis heureuse de t'avoir rencontrée et de passer ce moment important avec toi, et j'ai hâte qu'on puisse continuer à se voir non plus pour travailler mais pour faire la fêteeee (en commençant par le pot de thèse) !!!

A toi mon amour, merci d'être gentil, mignon, sympa, mais surtout merci d'être ma force, mon repère, mon pilier, merci d'avoir toujours été là pour moi quoi qu'il arrive, merci pour toute l'aide et le temps que tu m'as donné pour cette thèse et pour tout le reste, merci de me gérer que ce soit dans mes moments de stress, d'angoisse, quand je perds mon porte-monnaie, mon téléphone ou ma veste, dans mes moments d'euphorie aussi, merci de me supporter H24, ce n'est pas chose aisée, merci de me faire rire avec tes bêtises, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes, merci pour tous les moments qu'on a partagé, et pour ceux qui nous restent encore à vivre, pour ce merveilleux voyage qu'on prépare (ou presque), et pour toutes les belles prochaines années qui nous attendent, j'ai hâte de vivre tout ça à tes côtés (et PARTICULIEREMENT la demande en mariage sur le grand bonhomme du Corcovado)

A tous les chouchous que je n'ai pas cités mais qui ont été présents pour moi d'une manière ou d'une autre

SOMMAIRE

1/ INTRODUCTION	1
2/ MATERIEL ET METHODES	3
3/ RESULTATS	4
• A- ANALYSE DESCRIPTIVE POPULATION GENERALE	4
• B- ANALYSE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE EN 2 SOUS- GROUPES DE PATHOLOGIES	6
• C-ANALYSE COMPARATIVE DES 5 GENES LES PLUS REPRESENTES	10
• D-DONNEES SUPPLEMENTAIRES	14
4/DISCUSSION	15
5/CONCLUSION	17
6/REMERCIEMENTS	17
7/REFERENCES	18

1/INTRODUCTION:

Le groupe des entéropathies congénitales est un ensemble hétérogène de pathologies rares liées à une anomalie des entérocytes. La classification actuelle selon Thiagarajah et al. regroupe les anomalies du transport épithélial des électrolytes, les anomalies du métabolisme et des enzymes épithéliales, les pathologies auto-immunes, les anomalies du trafic et de la polarité épithéliale et les pathologies entéro-endocriniennes (Thiagarajah et al., 2018). Ces deux derniers groupes représentent des pathologies pour lesquelles la nutrition parentérale au long cours est essentielle. Parmi les anomalies du trafic et de la polarité épithéliale, on compte plusieurs sous-groupes de pathologies : les entéropathies en touffes (Tuft enteropathy (TE) ; mutation des gènes EPCAM et SPINT2) également appelées dysplasies épithéliales, le syndrome tricho-hépto-entérique (THE ; mutations des gènes TTC37 et SKIV2L), les maladies à inclusion microvillositaire (Microvillus inclusion disease MVID ; mutations des gènes MYO5B, STX3 et STXBP2), le syndrome inflammatoire de l'intestin et immunodéficience (Multiple Intestinal Atresia with Combined Immunodeficiency MIA- CID mutations du gène TTC7A), le syndrome ostéo-oto-hépto-entérique (mutations du gène UNC45A). Les pathologies entéro-endocriniennes (Deficiency enteroendocrine (DE)) comprennent les mutations des gènes PCSK1, NEUROG3 et RFX6. Peu de données épidémiologiques et d'évolution sont disponibles dans la littérature. Dans une première étude rétrospective regroupant revue de la littérature, case-reports et séries publiées, Caralli et al. ont étudié les données de 323 patients entre 2003 et 2012, les effectifs étaient échelonnés de 4 patients porteurs d'une mutation de STX3 à 105 patients porteurs d'une mutation de EPCAM. Cette étude a mis en évidence une mortalité de 20,3%, à un âge médian de 13,5 mois. Le décès survenait dans 40% des cas au décours d'une infection. Le recours à la nutrition parentérale était nécessaire dans 95,4% des cas, un sevrage était possible dans 29.4 % des cas à un âge médian de 23 mois. En dépit d'un nombre total de sujets conséquent pour des pathologies rares, cette étude comportait de nombreuses limites en partie liées au nombre important de données manquantes (absence de suivi régulier, prises en charge différentes selon les pays...). Une nouvelle étude est donc nécessaire pour compléter et vérifier ces résultats.

En France, les maladies rares digestives pédiatriques sont prises en charge dans des réseaux regroupant 32 centres de maladies rares digestives (MaRDi). Parmi eux, 7 sont centres constitutifs (l'Hôpital de la Timone Enfants à Marseille, l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, l'Hôpital Femme Mère Enfant HCL à Lyon, l'Hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille, l'Hôpital Sud CHU de Rennes, l'Hôpital Necker Enfants Malades et l'Hôpital Robert Debré à Paris) et 25 sont centres de compétences. En parallèle, 6 centres sont agréés pour la nutrition parentérale à domicile (l'Hôpital de la Timone Enfants à Marseille, l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse, l'Hôpital Femme Mère Enfant HCL à Lyon, l'Hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille, l'Hôpital Necker Enfants Malades et l'Hôpital Robert Debré à Paris) et 25 sont centres de compétences et également centres constitutifs. Cette organisation en réseau permet de recenser de manière quasi-exhaustive les patients présentant une entéropathie congénitale. Cette étude propose d'évaluer la morbi-mortalité des patients nés après 2005 pris en charge pour une entéropathie congénitale dans chacun de ces centres.

2/MATERIEL ET METHODES :

Cette étude rétrospective et multicentrique recense les patients pris en charge dans les centres de maladies rares digestives, et centres de nutrition parentérale.

Pour chaque centre, les patients nés après le 1er janvier 2005 et présentant une entéropathie congénitale due à une mutation d'un des gènes suivants ont été inclus et répartis en 2 groupes selon la classification de THIAGARAJAH et al. :

Les pathologies du transport et de la polarité épithéliale : mutations des gènes EPCAM, SPINT2, MYO5B, STX3, STXBP2, TTC37, SKIV2L, TTC7A, UNC45A et les pathologies entéro-endocriniennes : mutations des gènes PCSK1, NEUROG3, ARX, RFX6.

Pour chaque patient, les caractéristiques sociodémographiques et cliniques suivantes ont été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles : date de naissance, sexe, centre de suivi, terme de naissance, type de mutation, données anthropométriques à la naissance, anomalies anténatales, date de début des diarrhées, date de début de la nutrition parentérale, données de suivi anthropométriques annuelles, nutrition parentérale de durée supérieure à 6 mois, sevrage de la nutrition parentérale (NP), nutrition entérale, nombre d'infections sur cathéter central et germes retrouvés, traitement par immunoglobuline de durée supérieure à un an, mise en place d'un verrou Taurolock®, transplantation intestinale.

Les anomalies anténatales recherchées comprenaient le retard de croissance intra-utérin (RCIU) – défini par une biométrie inférieure au 10^e percentile (ou inférieure à -2 DS) à l'échographie – la présence d'hydramnios, la macrosomie et d'autres anomalies regroupant dilatation intestinales, atrésies digestives et oligoamnios.

Les variables catégorielles étaient décrites par leurs effectifs absolus et relatifs (%) et des tests du χ^2 ou tests exacts de Fisher étaient utilisés pour comparer des proportions entre sous-groupes. Les variables quantitatives étaient décrites par leurs moyennes ($\pm$ écart-type). Des tests de student ou Mann-Whitney étaient utilisés pour comparer des moyennes (dont le nombre moyen d'infections annuelles) dans différents sous-groupes ; des ANOVA ou tests de Kruskal-Wallis étaient utilisés pour comparer plus de 2 sous-groupes. Des tests de corrélation non paramétriques (rho de Spearman [ρ]) étaient utilisés pour étudier l'association entre le nombre d'infections et d'autres variables quantitatives (année, nombre de jours de nutrition parentérale par semaine). Un modèle linéaire mixte était ensuite utilisé afin d'étudier les facteurs indépendamment associés au nombre d'infection en prenant en compte le caractère répété des observations chez un même sujet. La survie globale et le sevrage définitif de la nutrition parentérale étaient estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank était utilisé pour comparer les courbes de survie. Une attention particulière a été portée dans un premier temps sur 2 groupes distincts (**Thiagarajah et al.**), et dans un second temps, gène par gène. Pour tous les tests, bilatéraux, une valeur du degré de signification p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Inc., New York, USA).

Ce travail a été validé par le comité scientifique des MaRDi après avis favorable du comité d'éthique GFHGNP Numéro d'avis 2020-027, et a été déclaré en conformité avec la méthodologie de référence MR003.

3/RESULTATS :

•A- ANALYSE DESCRIPTIVE POPULATION GENERALE

Sur les 32 centres qui constituent le réseau MaRDI, des patients remplissant les critères d'inclusion étaient pris en charge dans 11 centres. Tous les paramètres étudiés ont été comparés entre les centres, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les centres. Au total, 79 patients ont été inclus dont 47 filles (59.5%) et 32 garçons (40.5%). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur le sexe. 70 patients (88,6%) présentaient une maladie du transport et de la polarité épithéliale (mutations de EPCAM, SPINT2, TTC37, SKIV2L, MYO5B, STX3, TTC7A, UNC45A) et 9 patients (11,4%) présentaient une pathologie entéro-endocrinienne (mutations de NEUROG3, PCSK1, RFX6).

17 patients (21,5%) étaient porteurs d'une mutation de MYO5B, 16 (20,3%) d'une mutation de EPCAM, 15 (19%) d'une mutation de TTC37, 8 (10.1%) d'une mutation de SKIV2L, 7 (8.9%) d'une mutation de TTC7A, 4 (5.1%) d'une mutation de PCSK1, 4 (5.1%) d'une mutation de RFX6, 4 (5.1%) d'une mutation de UNC45A, 2 (2.5%) d'une mutation de SPINT2, 1 (1.3 %) d'une mutation de NEUROG3 et 1 (1.3%) d'une mutation de STX3.

Aucun patient porteur des mutations ARX ou STXBP2 n'avait été suivi dans ces centres sur la période, et n'a donc pu être inclus dans l'étude.

L'âge moyen du premier suivi était de 9,2 mois ($\pm 10,4$) et l'âge moyen du dernier suivi était de 84,9 mois ($\pm 52,7$) soit 7,1 ans. L'âge minimum du premier suivi était de quelques jours de vie, et l'âge maximum du dernier suivi était de 185,2 mois, soit 15,4 ans. Les suivis les plus longs étaient de 15 ans (5 enfants), et le suivi le plus court de 2 mois, interrompu par le décès prématuré du sujet.

Période périnatale :

Il y avait 47 patients (59,5%) qui présentaient au moins une anomalie anténatale. Le terme moyen de naissance était de 38 semaines d'aménorrhées (SA) ($\pm 1,67$). Le poids moyen à la naissance correspondait au 35,7^e percentile ($\pm 29,2$). La taille moyenne à la naissance correspondait au 35,5^e percentile ($\pm 26,0$). Le périmètre crânien (PC) moyen à la naissance correspondait au 40,2^e percentile ($\pm 30,8$). L'âge moyen d'apparition des diarrhées était de 35,4 jours ($\pm 35,6$).

La prise en charge :

Il y avait 77 patients (97,5%) qui ont eu recours à une nutrition parentérale au long cours. L'âge moyen de début de nutrition parentérale était de 2,8 mois ($\pm 4,1$). 2 patients n'ont pas eu recours à la nutrition parentérale : 1 patient (6,25%) porteur d'une mutation de EPCAM né en 2019 et suivi pendant 1 an et 1 patient (12.5%) porteur d'une mutation de SKIV2L né en 2013 et suivi pendant 7 ans n'a pas eu recours à la nutrition parentérale. 13 patients (16,9%) ont pu être sevrés de nutrition parentérale à un âge moyen de 44,4 mois ($\pm 2,8$). Aucun patient porteur d'une mutation de EPCAM n'a pu être sevré de la nutrition parentérale au cours du suivi. 22 patients (27,8%) ont eu recours à une nutrition entérale pendant une partie ou la totalité du suivi.

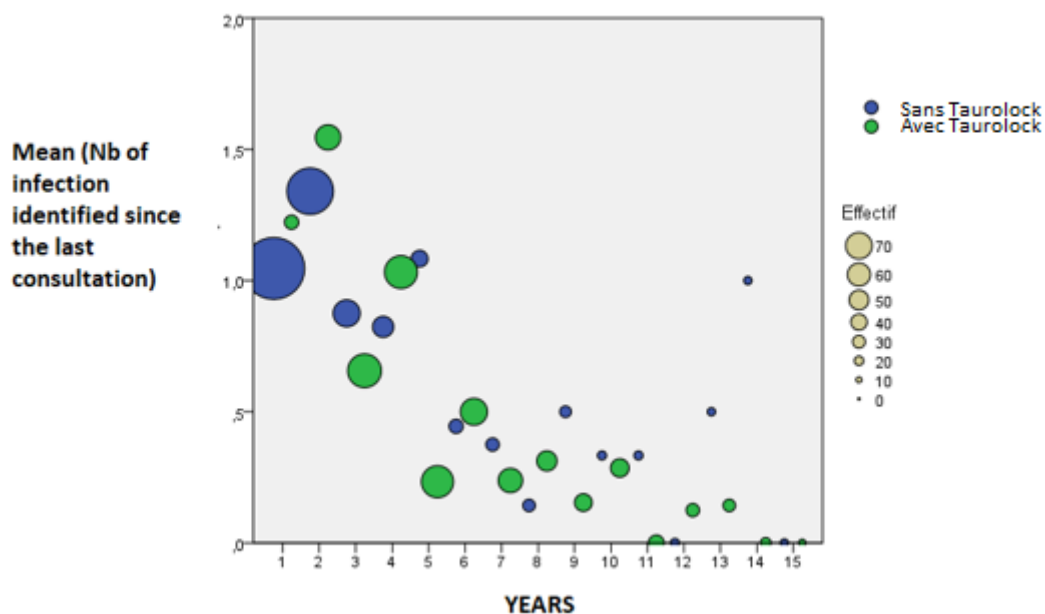
6 patients (7,6%) ont bénéficié d'une transplantation intestinale : 5 d'entre eux présentaient une mutation de MYO5B (dont 1 qui a pu être sevré de la nutrition parentérale après la transplantation) et 1 patient présentait une mutation de UNC45A, également sevré après la transplantation.

Concernant les infections à germes identifiés sur cathéter, le nombre moyen d'infection était de 0,64 infections ($\pm 0,41$) par an, soit 1,75 infections ($\pm 1,22$) pour 1000 jours. Le Taurolock® a été mis en place chez 49 patients (62%) à partir de 2008. 45 patients (57,0%) avaient un verrou Taurolock® en place au dernier suivi. 29 patients (36,7%) ont reçu des immunoglobulines.

Le nombre moyen d'infections après mise en place du Taurolock® était de 0,55 infections ($\pm 1,04$) par an contre 0,93 infections ($\pm 1,34$) par an avant la mise en place ($p=0,001$). Le nombre d'infections n'était pas significativement différent concernant le traitement ou non par immunoglobulines. ($p=0,141$). Le nombre d'infections diminuait significativement au cours du temps ($p=-0,35$; $p<0,001$). Le nombre d'infections augmentait en fonction du nombre de jours de nutrition parentérale par semaine ($p=0,19$; $p<0,001$).

Après analyse multivariée, en prenant en compte les variables "année", "mise sous Taurolock®", "mise sous Immunoglobuline" et "nombre de jours de nutrition parentérale", la différence entre le nombre moyen d'infections avant et après mise sous Taurolock® restait significative ($p=0,011$). La diminution du nombre d'infections au cours du temps restait significative ($p<0,001$). Le nombre d'infections n'était plus significativement corrélé au nombre de jours de nutrition parentérale ($p=0,292$).

Figure 1 : Nombre d'infections par année avec ou sans Taurolock® :



Mortalité :

5 décès (6,3%) sont survenus au cours du suivi. 1 patient porteur d'une mutation de SKIV2L est décédé d'une insuffisance hépatique à 2 mois de vie. 3 patients porteurs d'une mutation de TTC37 sont décédés, dont un suite à une septicémie à staphylocoque doré à point de départ sur cathéter central à 18 mois de vie, un suite à une insuffisance hépatique terminale à 5 mois de vie, et un suite à une insuffisance hépatique et rénale à 2 mois et demi de vie. 1 patient porteur d'une mutation de TTC7A est décédé d'une méningococcie à 13 mois de vie. 4 décès sur 5 (80%) sont survenus chez des patients du groupe THE avec un déficit immunitaire et syndromique. Les décès étaient causés par une infection dans 40% des cas et par une insuffisance d'organe dans 60% des cas.

• B- ANALYSE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE EN 2 SOUS-GROUPES DE PATHOLOGIES

Pour analyser les résultats, les patients inclus dans l'étude ont été répartis en 2 groupes selon la classification de Thiagarajah et al.

70 patients (88,6%) ont été inclus dans le groupe des pathologies épithéliales et 9 patients (11,4%) dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes.

Dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes, un tiers des patients étaient macrosomes c'est à dire 3 patients sur 9 (33,3%). Dans le groupe des pathologies épithéliales, la fréquence était plus faible, 2 patients sur 70 (2,9%) présentaient une macrosomie ($p=0.009$).

Dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes, le poids moyen au dernier suivi était de $-0,2$ DS ($\pm 1,8$) contre $-1,3$ DS ($\pm 1,2$) dans le groupe des pathologies épithéliales ($p=0,024$).

Dans le groupe des pathologies épithéliales, la taille et le poids moyens à 1 an, 5 ans, 10 ans et au dernier suivi étaient entre -2 DS et la moyenne pour l'âge, selon les classifications standards. La croissance est donc restée régulière sur la période de suivi. En revanche, dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes, les patients étaient plus petits au départ et présentaient une taille et un poids moyens à 1an en dessous de -2 DS. Ils présentaient par la suite une nette amélioration de la croissance staturale et pondérale puisque la taille et le poids moyens à 5 ans, 10 ans et au dernier suivi étaient dans la moyenne standard entre 0 et -2 DS. (Figure A)

Dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes, 7 patients sur 9 (77.8%) ont été sevrés définitivement. Le sevrage de la nutrition parentérale y était plus fréquent que dans le groupe des pathologies épithéliales : 6 patients sur 70 (8.6%) ont été sevrés définitivement ($p=0.001$) (Tableau 1 et Figure B).

5 décès sont survenus dans le groupe des pathologies épithéliales et aucun dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,420$) (Figure C).

Tableau 1 : Description de la population selon la classification de THIAGARAJAH et al. :

	Pathologies du transport et de la polarité épithéliale (EPCAM, SPINT2, MYO5B, STX3, UNC45A, TTC37, SKIV2L, TTC7A) (n=70)	Pathologies entéro-endocriniennes (PCSK1, NEUROG3, RFX6) (n = 9)	p value
Sexe féminin n (%)	44 (62,9)	3 (33,3)	0,147
RCIU n (%)	22 (31,4)	5 (55,6)	0,261
Hydramnios n (%)	6 (8,6)	3 (33,3)	0,062
Macrosomie n (%)	2 (2,9)	3 (33,3)	0,009
Autres anomalies n (%)	19 (27,1)	3 (33,3)	0,703
Terme moyen en SA (±ET)	37,6 (±2,2)	38,3 (±2,2)	0,356
Poids moyen à la naissance en percentile (±ET)	41,0 (±34,3)	37,3 (±47,3)	0,774
Taille moyenne à la naissance en percentile (±ET)	43,3 (±33,8)	39,9 (±41,7)	0,808
Périmètre crânien moyen à la naissance en percentile (±ET)	41,3 (±31,8)	36,3 (±38,2)	0,689
Age moyen d'apparition des diarrhées en jours (±ET)	52,0 (±83,7)	19,8 (±18,0)	0,285
Age moyen du premier suivi en mois (±ET)	11,3 (±18,8)	7,3 (±4,5)	0,528
Age moyen du dernier suivi en mois (±ET)	86,3 (±52,9)	61,8 (±51,4)	0,167
Poids moyen du premier suivi en DS (±ET)	-2,2 (±1,8)	-2,5 (±2,0)	0,732
Poids moyen du dernier suivi en DS (±ET)	-1,3 (±1,2)	-0,2 (±1,8)	0,024
Taille moyenne du premier suivi en DS (±ET)	-2,5 (±1,9)	-2,9 (±2,1)	0,563
Taille moyenne du dernier suivi en DS (±ET)	-1,6 (±3,2)	-1,4 (±1,7)	0,802
Nutrition entérale n (%)	18 (25,7)	4 (44,4)	0,255
Age moyen au début NP en mois (±ET)	5,3 (±5,4)	0,9 (±6,1)	
Arrêt temporaire NP n (%)	5 (7,1)	0 (0,0)	0,264
Arrêt définitif NP n (%)	6 (8,6)	7 (77,8)	0,001
Age moyen arrêt définitif NP en mois (±ET)	46,6 (±46,2)	28,6 (±11,0)	0,369
Survie n (%)	65 (92,9)	9 (100)	0,420

Dans le groupe des pathologies épithéliales, le nombre moyen d'infections par an était de 0,70 (±1,18) alors qu'il était de 1,38 (±1,43) dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes (p=0,010). Après ajustement sur les variables « mise en place du Taurolock® », « traitement par immunoglobulines », « nombre d'années de suivi », « nombre de jours de NP par semaine », la différence était statistiquement non significative (p=0,498).

Tableau 2 : Infections sur cathéter central :

	Pathologies du transport et de la polarité épithéliale										
	Dysplasies épithéliales		Atrophie microvillositaire		Syndrome Tricho-hépat-enterique		MIA CID	Syndrome Osteo-oto-hépat-enterique	Pathologies entéro-endocriniennes		
Gène	EPCAM	SPINT2	MYO5B	STX3	TTC37	SKIV2L	TTC7A	UNC45A	NEUROG3	PCSK1	RFX6
Nombre moyen d'infections / an	0,54 (0,69)	0,25 (0,5)	0,43 (0,48)	0,33 (0,82)	0,61 (0,59)	0,44 (0,41)	0,80 (1,05)	0,30 (0,33)	1	1,67 (0,58)	0,64 (0,89)
Nombre d'infections pour 1000 jours	1,48	0,68	1,18	0,90	1,67	1,21	2,19	0,82	2,74	4,58	1,75

Figure 2 :

Figure A: Suivi de la croissance dans les 2 groupes :

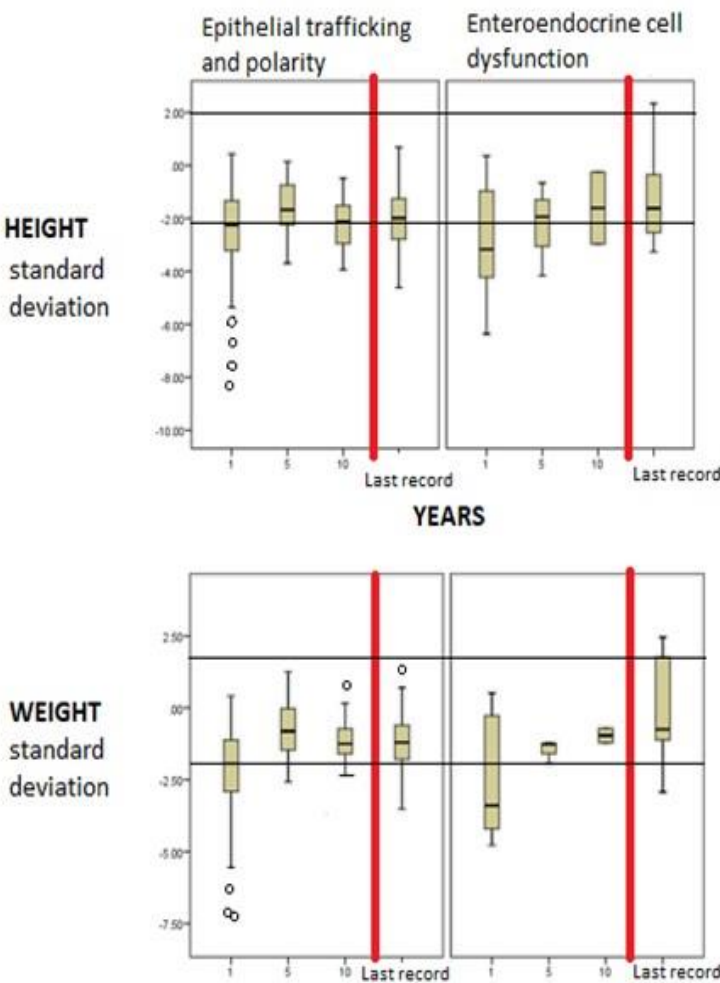


Figure B : Estimation du sevrage de la nutrition parentérale dans les 2 groupes :

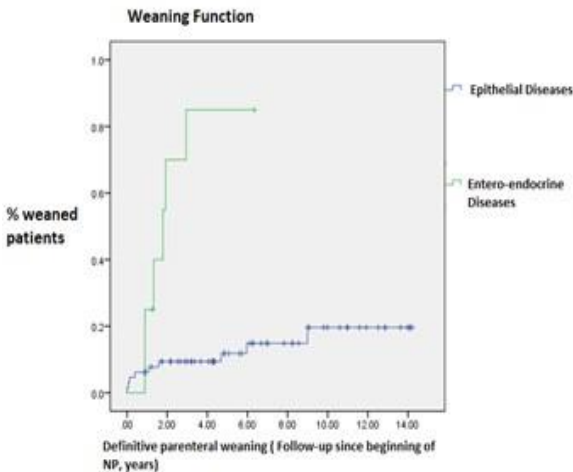
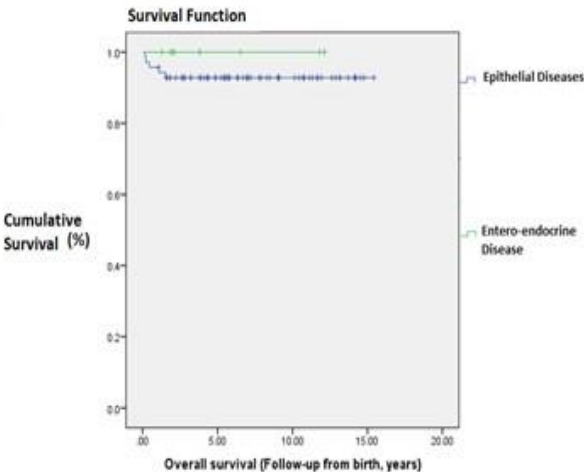


Figure C: Estimation de la courbe de survie de la population de chaque groupe, par la méthode de Kaplan-Meier :



•C-ANALYSE COMPARATIVE DES 5 GENES LES PLUS REPRESENTES:

Une analyse comparative entre les 5 gènes les plus représentés (effectif ≥ 7) a été réalisée : gènes EPCAM, MYO5B, TTC37, SKIV2L, TTC7A.

8 patients (100%) porteurs d'une mutation de SKIV2L et 12 patients (80%) de TTC37 présentaient un RCIU. Dans les autres groupes, 1 patient (6,2%) porteur d'une mutation de EPCAM et 1 patient (14,3%) porteur d'une mutation de TTC7A présentaient également un RCIU. Aucun patient porteur d'une mutation de MYO5B n'a présenté de RCIU. La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,001$).

Les patients porteurs des mutations de MYO5B, TTC37 et SKIV2L naissaient prématurés, à des termes moyens respectifs de 36,8 SA ($\pm 1,8$), 36 SA ($\pm 1,5$), 36,1 SA ($\pm 1,9$). Les patients porteurs des mutations de TTC7A et EPCAM naissaient à terme, à des moyennes respectives de 38,5 SA ($\pm 1,7$) et 39,7 SA ($\pm 1,3$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,001$).

Concernant le poids moyen de naissance, les patients porteurs d'une mutation de EPCAM, MYO5B et TTC7A naissaient eutrophes, respectivement au 64,7^{ème} percentile ($\pm 31,8$), au 60,6^{ème} percentile ($\pm 26,3$) et au 31,2^{ème} percentile ($\pm 30,6$). Les patients porteurs des mutations de TTC37 et SKIV2L avaient un poids à la naissance inférieur, respectivement au 14,1^e percentile ($\pm 24,4$) et au 5,6^e percentile ($\pm 12,8$). La différence était statistiquement significative entre les 5 groupes ($p < 0,001$).

Concernant la taille moyenne de naissance, les patients porteurs d'une mutation de EPCAM, MYO5B, TTC7A et TTC37 naissaient eutrophes, respectivement au 64,9^{ème} percentile ($\pm 26,6$), au 54,2^{ème} percentile ($\pm 27,4$), au 53,7^{ème} percentile ($\pm 38,1$) et au 22,6^e percentile (± 30). Les patients porteurs d'une mutation de SKIV2L étaient hypotrophes au 3,6^e percentile ($\pm 5,2$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,001$).

Les patients porteurs d'une mutation de EPCAM, MYO5B, TTC7A et TTC37 présentaient respectivement un PC moyen au 62^{ème} percentile ($\pm 23,1$), au 54,9^{ème} percentile ($\pm 29,1$), au 39,4^{ème} percentile ($\pm 28,5$) et au 22,2^e percentile ($\pm 26,9$). Les patients porteurs d'une mutation de SKIV2L étaient hypotrophes harmonieux avec un PC à la naissance au 9^e percentile ($\pm 9,2$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,001$).

L'apparition des diarrhées était précoce chez les patients porteurs d'une mutation de MYO5B, à un âge moyen de 12,1 jours ($\pm 22,4$). Dans les autres groupes l'apparition des diarrhées était plus tardive : EPCAM à 108,8 jours ($\pm 117,0$), TTC7A à 64,7 jours ($\pm 83,6$), TTC37 à 64,4 jours ($\pm 94,3$) et SKIV2L à 45,0 jours ($\pm 73,9$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p = 0,045$).

Les patients porteurs d'une mutation de EPCAM avaient un poids au premier suivi à -2,5 DS ($\pm 1,6$), MYO5B à -1,1 DS ($\pm 1,0$), TTC37 à -3,1 DS ($\pm 1,8$), SKIV2L à -3,6 DS ($\pm 2,0$), TTC7A à -2,1 DS ($\pm 2,5$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p = 0,006$).

Les patients porteurs d'une mutation de EPCAM avaient un poids au dernier suivi à -0,6 DS ($\pm 0,9$), MYO5B à -1,2 DS ($\pm 0,9$), TTC37 à -1,9 DS ($\pm 0,9$), SKIV2L à -1,5 DS ($\pm 1,7$), TTC7A à -1,8 DS ($\pm 1,8$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p = 0,040$).

Les patients porteurs d'une mutation EPCAM avaient une taille au premier suivi à -2,2 DS ($\pm 1,8$),

MYO5B à -1,9 DS ($\pm 0,9$), TTC37 à -3,2 DS ($\pm 2,0$), SKIV2L à -4,6 DS ($\pm 2,3$), TTC7A à -1,6 DS ($\pm 1,5$). La différence était statistiquement significative entre les groupes ($p=0,002$)

Les patients porteurs d'une mutation de TTC7A ont eu une baisse de la croissance staturale sur la durée du suivi, avec une taille moyenne au premier suivi à - 1,6 DS et une taille moyenne au dernier suivi à - 2,6 DS. Les patients porteurs d'une mutation de MYO5B ont également eu une baisse de la croissance staturale sur la durée du suivi, avec une taille moyenne au premier suivi à - 1,9 DS et une taille moyenne au dernier suivi à -2,3 DS. En revanche, les patients porteurs d'une mutation de EPCAM, TTC37 et SKIV2L, ont eu une amélioration de la croissance staturale au cours du suivi, avec respectivement une taille moyenne au premier suivi à - 2,2 DS, -3,2 DS, -4,6 DS et une taille moyenne au dernier suivi à -1 DS, -0,5 DS, -2,5 DS. La différence de taille à la fin du suivi n'était pas significative entre les groupes ($p=0,466$). (Figure 4)

Il y n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le sevrage de la parentérale ($p=0,0201$). Aucun patient porteur d'une mutation de EPCAM ni de SKIV2L n'a été sevré sur la période de suivi, 1 patient (14.3%) porteur d'une mutation de TTC7A a été sevré à un âge moyen de 63,9 mois ($\pm 72,3$), 2 patients (11.8%) porteur d'une mutation de MYO5B ont été sevrés définitivement de la nutrition parentérale à un âge moyen de 70,5 mois ($\pm 59,4$) et 2 patients porteurs d'une mutation de TTC37 ont été sevrés définitivement à un âge moyen de 13,7mois ($\pm 5,6$).

Tableau 3 : Description de la population par gène (taille d'effectif ≥ 7 individus) :

	EPCAM n=16 (20,3%)	MYO5B n=17 (21,5%)	TTC37 n=15 (19%)	SKIV2L n=8 (10,1%)	TTC7A n=7 (8,9%)	P value
Sexe féminin n (%)	8 (50)	8 (47)	11 (73,3)	4 (50)	6 (85,7)	0,274
RCIU n (%)	1 (6,2)	0 (0,0)	12 (80,0)	8 (100,0)	1 (14,3)	< 0,001
Hydramnios n (%)	1 (6,2)	4 (23,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,081
Macrosomie N (%)	1 (6,2)	1 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,758
Autres anomalies n (%)	3 (18,6)	5 (29,4)	3 (20,0)	3 (37,5)	3 (42,9)	0,678
Terme moyen de naissance en SA ($\pm$ ET)	39,7 ($\pm$ 1,3)	36,8 ($\pm$ 1,8)	36,0 ($\pm$ 1,5)	36,1 ($\pm$ 1,9)	38,5 ($\pm$ 1,7)	< 0,001
Poids moyen de naissance en percentile ($\pm$ ET)	64,7 ($\pm$ 31,8)	60,6 ($\pm$ 26,3)	14,1 ($\pm$ 24,4)	5,6 ($\pm$ 12,8)	31,2 ($\pm$ 30,6)	< 0,001
Taille moyenne de naissance en percentile ($\pm$ ET)	64,9 ($\pm$ 26,6)	54,2 ($\pm$ 27,4)	22,6 ($\pm$ 30,0)	3,6 ($\pm$ 5,2)	53,7 ($\pm$ 38,1)	< 0,001
Périmètre crânien moyen de naissance percentile ($\pm$ ET)	62 ($\pm$ 23,1)	54,9 ($\pm$ 29,1)	22,2 ($\pm$ 26,9)	9,0 ($\pm$ 9,2)	39,4 ($\pm$ 28,5)	< 0,001
Age moyen apparition diarrhées en jours ($\pm$ ET)	108,8 ($\pm$ 117,0)	12,1 ($\pm$ 22,4)	64,4 ($\pm$ 94,3)	45,0 ($\pm$ 73,9)	64,7 ($\pm$ 83,6)	0,045
Age moyen premier suivi en mois ($\pm$ ET)	11,3 ($\pm$ 7,9)	11,8 ($\pm$ 19,3)	17,5 ($\pm$ 33,7)	7,8 ($\pm$ 5,7)	5,9 ($\pm$ 3,4)	0,705
Age moyen dernier suivi en mois ($\pm$ ET)	88,3 ($\pm$ 57,1)	97,8 ($\pm$ 48,4)	84,6 ($\pm$ 67,2)	80,9 ($\pm$ 47,2)	69,8 ($\pm$ 49,2)	0,846
Poids moyen au premier suivi en DS ($\pm$ ET)	-2,5 ($\pm$ 1,6)	-1,1 ($\pm$ 1,0)	-3,1 ($\pm$ 1,8)	-3,6 ($\pm$ 2,0)	-2,1 ($\pm$ 2,5)	0,006
Poids moyen au dernier suivi en DS ($\pm$ ET)	-0,6 ($\pm$ 0,9)	-1,2 ($\pm$ 0,9)	-1,9 ($\pm$ 0,9)	-1,5 ($\pm$ 1,7)	-1,8 ($\pm$ 1,8)	0,040
Taille moyenne au premier suivi en DS ($\pm$ ET)	-2,2 ($\pm$ 1,8)	-1,9 ($\pm$ 0,9)	-3,2 ($\pm$ 2,0)	-4,6 ($\pm$ 2,3)	-1,6 ($\pm$ 1,5)	0,002
Taille moyenne au dernier suivi en DS ($\pm$ ET)	-1,0 ($\pm$ 1,2)	-2,3 ($\pm$ 1,2)	-0,5 ($\pm$ 6,8)	-2,5 ($\pm$ 2,0)	-2,6 ($\pm$ 1,7)	0,466
Nutrition entérale n (%)	4 (25,0)	4 (23,5)	3 (20,0)	1 (12,5)	4 (57,1)	0,321
Age moyen au début NP en mois ($\pm$ ET)	7,0 ($\pm$ 5,4)	1,0 ($\pm$ 5,6)	13,7 ($\pm$ 5,6)	2,7 ($\pm$ 1,9)	2,6 ($\pm$ 5,5)	
Arrêt temporaire NP n (%)	1 (6,3)	1 (5,9)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,820
Arrêt définitif NP n (%)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (13,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,201
Age moyen arrêt définitif NP en mois ($\pm$ ET)		70,5 ($\pm$ 59,4)	29,8 ($\pm$ 38,8)		63,9 ($\pm$ 72,3)	0,636
Survie nb (%)	16 (100)	17 (100)	12 (80%)	7 (87,5)	6 (85,7)	0,180

Figure 3 : Diagramme PLOT, distribution de la moyenne du terme de naissance, du poids de naissance et du dernier suivi, de la taille de naissance et du dernier suivi (gènes individu ≥ 7)

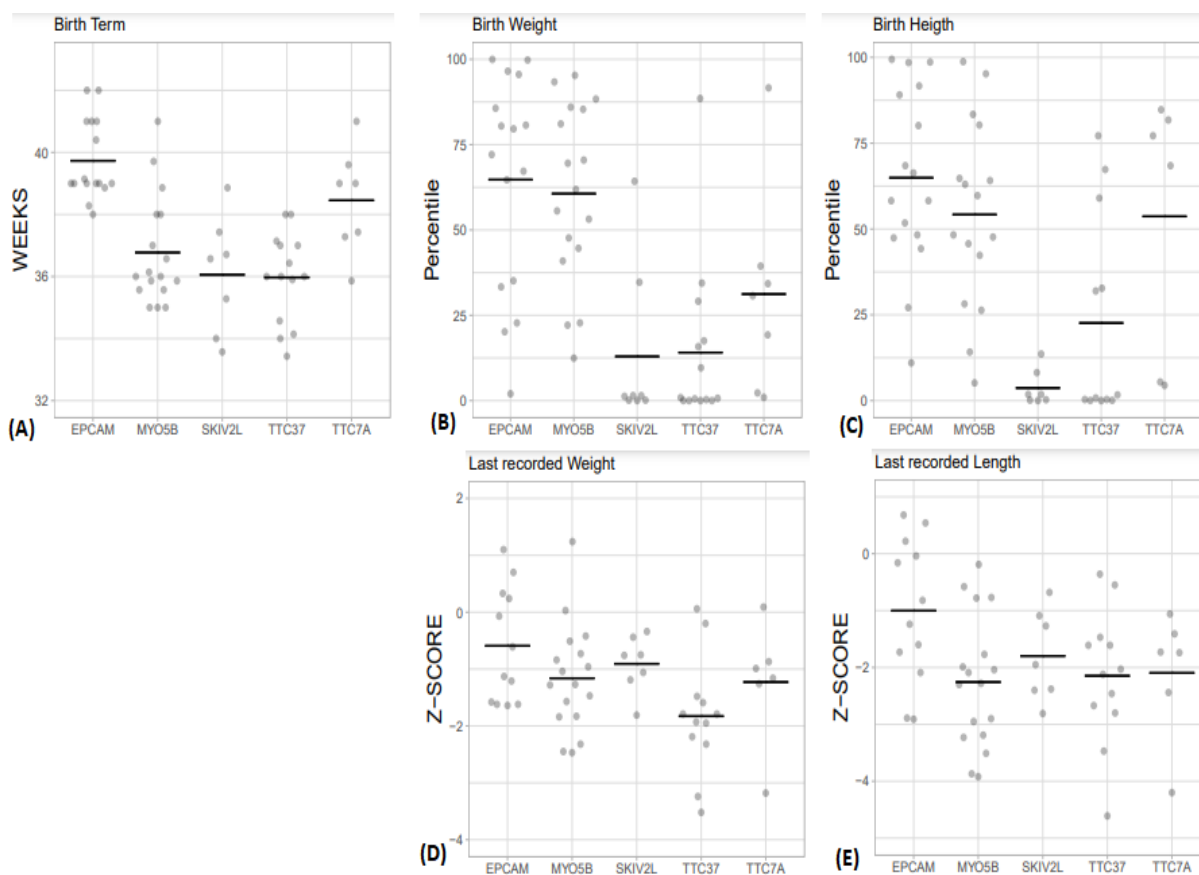
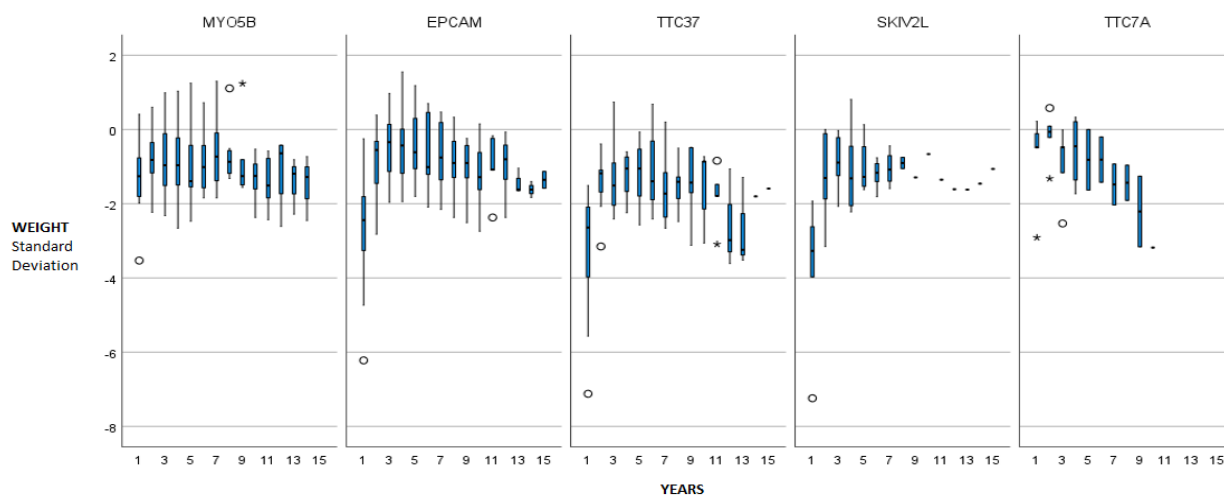


Figure 4a et 4b : Suivi de la croissance pondérale et staturale dans les groupes de gènes les plus fréquents :



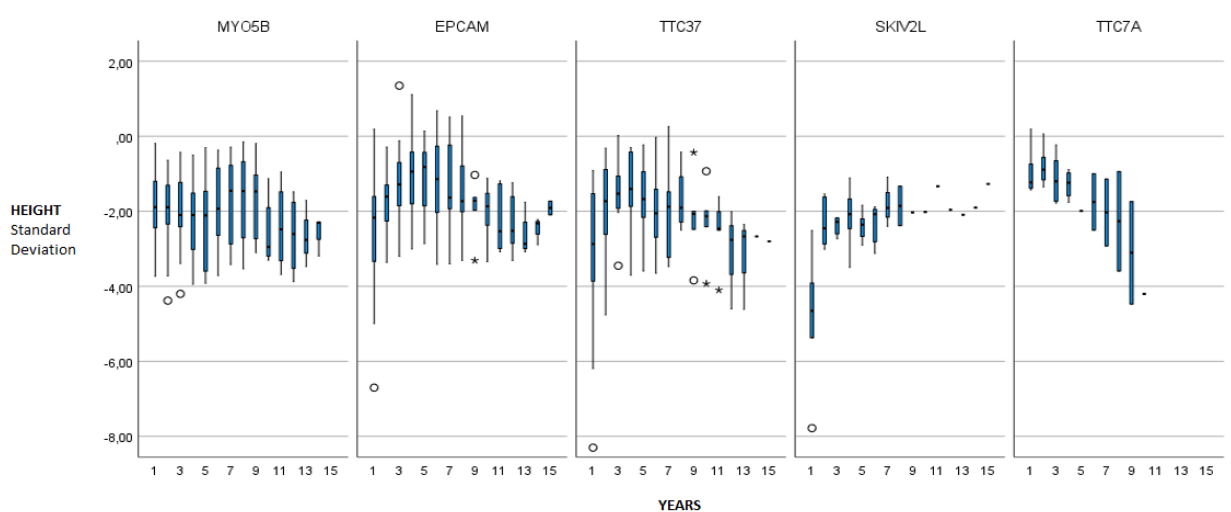
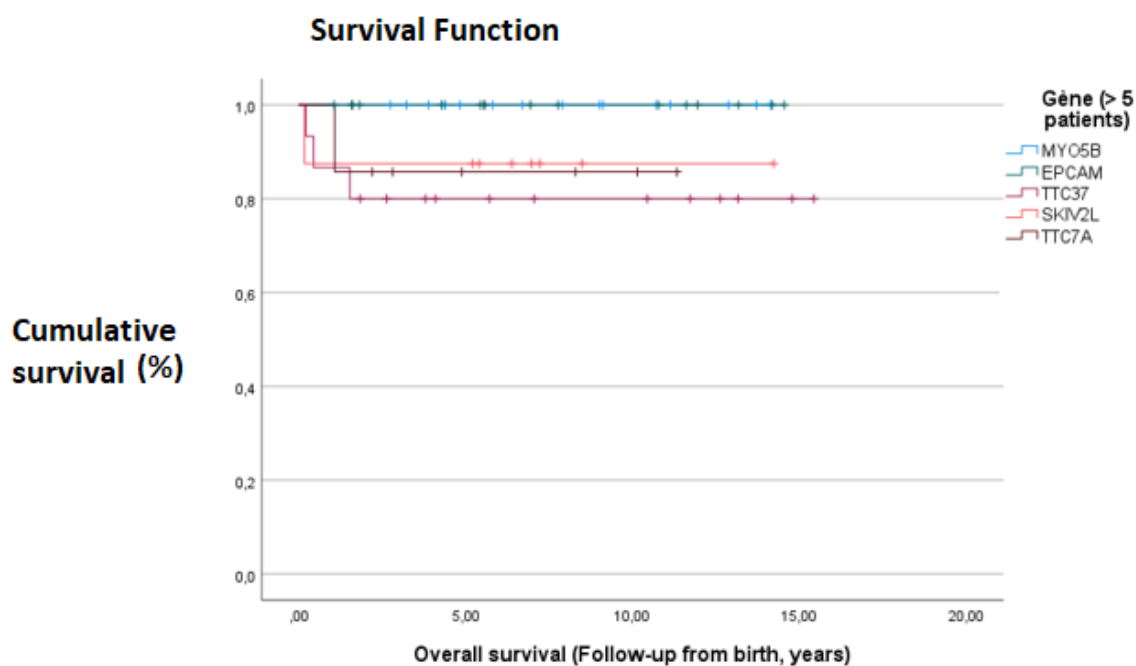


Figure 5 : Estimation de la courbe de survie des 5 gènes les plus représentés, selon la méthode de Kaplan-Meier :



•D-DONNEES SUPPLEMENTAIRES :

Parmi les patients de l'étude, 40 ont bénéficié d'un dosage de citrullinémie : le taux moyen chez ces patients était de 7,42 $\mu\text{mol/L}$ ($\pm 2,47$). (Annexe, Tableau 6).

Pour chacune des pathologies, le taux d'incidence en France en population générale a été calculé sur la période de suivi, entre 2005 et 2020. Ils s'échelonnaient de 0,07 pour 1.000.000 de naissances vivantes par an pour les patients porteurs d'une mutation de STX3 ou de NEUROG3 à 1,32 pour

1.000.000 de naissances vivantes par an pour les patients porteurs d'une mutation de MYO5B. (Annexes, tableau 7). Le taux d'incidence global des entéropathies congénitales étudiées était de 6,13 pour 1.000.000 de naissances vivantes par an en France.

En raison des faibles effectifs, aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer les observations suivantes :

Mutation de SPINT2 (n=2) : la taille moyenne à la fin du suivi des patients de ce groupe était inférieure à celles dans les autres groupes (-2,8 DS). Aucun patient de ce groupe n'a été sevré de la nutrition parentérale au cours du suivi.

Mutation de UNC45A (n=4) : 1 patient UNC45A (25%) a été sevré de la nutrition parentérale à un âge moyen de 73,3 mois, après transplantation intestinale.

Mutation de PCSK1 (n=4) : le poids moyen à la fin du suivi des patients de ce groupe était à + 2DS. Les 4 patients (100%) ont tous été sevrés de la nutrition parentérale à un âge moyen de 34,2 mois (± 14).

Mutation de NEUROG3 (n=1) : Le patient était né hypotrophe pour le poids et la taille au 0^e percentile, et au 2,6^e percentile pour le PC. Ce patient (100%) a été sevré de nutrition parentérale à un âge moyen de 24 mois. Concernant la croissance, la taille moyenne aux premier et dernier suivis était respectivement de -6,4 DS et - 3,3 DS. Le poids moyen aux premier et dernier suivis était respectivement de - 1,8 DS et 0,7 DS.

Mutation de RFX6 (n=4) : Tous les patients présentaient un RCIU. Ils naissaient prématurés au terme moyen de 36 SA ($\pm 1,5$). Ils naissaient hypotrophes pour le poids au 0,3^e percentile ($\pm 0,4$) et hypotrophe pour la taille au 2,6^e percentile ($\pm 3,6$). 2 patients RFX6 (50%) ont été sevrés à un âge moyen de 22,4 mois ($\pm 4,3$).

4/DISCUSSION :

Les données d'évolution de 79 patients atteints de 11 maladies différentes sont rapportées dans cette étude, ce qui représente l'une des plus grandes cohortes d'entéropathie congénitale dans la littérature à ce jour. La structuration de la prise en charge des patients en centres de maladies rares et centres de nutrition parentérale permet d'envisager la quasi-exhaustivité du recueil de données sur cette période, ainsi qu'une homogénéisation de la prise en charge. Cependant, du fait d'éventuels défauts de diagnostic génétique (notamment pour des formes sévères ou modérées) et de suivi médical en dehors de ces centres, il ne peut être affirmé que tous les nouveau-nés porteurs de l'une de ces mutations sur la période aient été inclus dans l'étude. Concernant les données de morbi-mortalité de ces pathologies, aucun effet-centre n'a été mis en évidence.

Dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes, la plupart des patients (88,9%) présentaient au moins une anomalie anténatale. Tous les patients porteurs d'une mutation de RFX6 présentaient un RCIU. En 2020, **Trott et al.** ont décrit la symptomatologie de patients atteints du syndrome Mitchell-Riley, associé à une mutation de RFX6. La plupart de ces patients présentaient également un RCIU ce qui concorde avec nos résultats. Par conséquent, les patients naissaient en moyenne hypotrophes sur le poids, la taille et le PC, ce qui a également été décrit par **Spiegel et al.** en 2011 (taille et poids de naissance à - 4DS). De plus, nous avons également observé un nombre important d'hydramnios (75%) dans le sous-groupe RFX6, ce qui concorde avec l'étude de **Spiegel et al.** Ces derniers suggéraient un lien entre diabète néonatal, hydramnios et mutation de RFX6.

80% des patients du sous-groupe TTC37 et 100% des patients du sous-groupe SKIV2L présentaient également un RCIU. Ces résultats concordent avec l'étude de **Bourgeois et al.** (2018) pour laquelle 70% des patients dans le sous-groupe TTC37 et 86% des patients dans le sous-groupe SKIV2L présentaient un RCIU. Dans notre étude, les patients porteurs d'une mutation de SKIV2L naissaient hypotrophes comme retrouvé dans l'étude de **Fabre et al.** En revanche, les patients dans le sous-groupe TTC37 naissaient en moyenne eutrophes.

Dans le sous-groupe PCSK1, nous avons également mis en évidence un nombre important de macrosomies (75%) comme cela a été identifié par **Duclaux-Loras et al.** en 2021.

Comme retrouvé dans l'étude de **Caralli et al.**, pour laquelle le terme gestationnel médian était de 38 SA et le poids et la taille médians étaient respectivement au 16,92^{ème} percentile et au 40,63^{ème} percentile, l'ensemble des patients de notre étude naissaient en moyenne à terme et eutrophes. Cependant, quelques particularités ont été relevées dans certains sous-groupes de gènes : les patients avec une mutation des gènes MYO5B, SKIV2L, TTC37, et RFX6 naissaient en moyenne prématurés. Ces résultats concordent avec l'étude de **Caralli et al.** pour MYO5B, TTC37 et SKIV2L, et avec l'étude de **Spiegel et al.** (2011) pour RFX6. Les patients NEUROG3 naissaient en moyenne hypotrophes sur le poids la taille et le PC comme le décrivaient également **Caralli et al.**

L'âge de début des diarrhées était variable selon les sous-groupes. Il était précoce pour le sous-groupe MYO5B (12,1 jours), ce qui correspond aux résultats d'**Aldrian et al.** (2021) où 63,6% des patients présentaient des diarrhées dans les premières semaines. Il était plus tardif pour le sous-groupe EPCAM (108,8 jours).

Le début des diarrhées en dehors de la période néonatale ne doit pas réfuter le diagnostic d'entéropathie congénitale. En effet dans notre étude l'âge d'apparition des diarrhées s'étendait de 0 à 390 jours. Ce dernier était relevé lors des premières consultations de suivi, parfois à distance du début des symptômes, ce qui peut constituer un biais de mémorisation.

La majorité des patients (97,5%) nécessitait une nutrition parentérale au long cours, avec un âge moyen de début à 2,8 mois. Dans l'étude de **Caralli et al.** 95,4% de patients nécessitaient également une nutrition parentérale à un âge médian de 2 mois. Tous les essais de sevrage dans le groupe des pathologies entéro-endocriniennes ont été un succès, à un âge plus précoce que dans les autres sous-groupes. Tous les patients porteurs d'une mutation de PCSK1 ont été sevrés de la nutrition parentérale. Ils ont également eu la prise de poids la plus importante sur la durée totale du suivi. Chez ces patients, **Martin et al.** (2013) ont observé un sevrage de la nutrition parentérale à un âge moyen de 18 mois et **Caralli et al.** (2021) à un âge moyen de 14 mois. Une hypothèse à ce sevrage précoce serait un lien entre obésité et mutation du gène PCSK1, comme avancé dans la méta-analyse réalisée par **Stijnen et al.** (2014). **Pépin et al.** (2019) retrouvaient également une obésité précoce chez 79% des patients PCSK1.

Dans l'étude de **Pathak et al.** 4 patients sur 68 (5,9%) porteurs d'une mutation de EPCAM ont été sevrés. De même, dans l'étude de **Caralli et al.**, 14 patients sur 105 (13,3%) porteurs d'une mutation de EPCAM et 1 patient sur 34 (2,9%) porteur d'une mutation de SPINT2 ont été sevrés de la nutrition parentérale. Dans notre étude, le groupe des dysplasies épithéliales (EPCAM et SPINT2) ne présentait aucun patient sevré de la nutrition parentérale, possiblement dû à un manque de puissance de notre étude. Cependant les faibles pourcentages de sevrage dans les autres études, font penser que le sevrage de la nutrition parentérale paraît plus difficile chez les patients porteurs de ces mutations et que cela n'est pas exclusivement due à un manque de puissance.

Excepté pour le gène PCSK1, on constate à la fin du suivi que les patients de notre cohorte ont une petite taille et un petit poids quels que soient les paramètres anthropométriques à la naissance, en dépit d'une prise en charge par nutrition parentérale au long cours. En analysant les données d'autres pathologies digestives dans une cohorte de patients présentant un syndrome du grêle court et nécessitant une nutrition parentérale au long cours (**Abi Nader et al. 2016**), le poids moyen était à -0,48DS ($\pm 1,1$) et la taille moyenne à -0,50 DS ($\pm 1,3$). Ces données n'ont pas été comparées à l'aide d'un test statistique mais les troubles de la croissance observés dans notre étude pourraient être liés à la pathologie génétique elle-même.

Les infections survenaient principalement lors des 2 premières années de vie, ce qui pourrait être en lien avec la difficulté d'asepsie à cet âge. 49 patients (62,0%) ont bénéficié d'un traitement par Taurolock® à un moment de la prise en charge. Lorsqu'il était mis en place, il était laissé pour la durée totale du suivi, sauf éventuel retrait du cathéter. Son effet protecteur est suggéré dans notre étude par la diminution significative du taux d'infection après sa mise en place ($p = 0,001$). Cet effet était observé dans la méta-analyse de **Sun et al. (2020)**, qui retrouvait une réduction de 77% des infections sur cathéter central après utilisation de la taurolidine, toutes causes digestives confondues. Dans l'étude de **Chong et al. (2020)**, une réduction de 70% d'infections sur cathéter central était également observée dans les pathologies gastro-intestinales.

Dans l'étude de **Caralli et al.**, la mortalité était de 20,3% et 40% de ces décès étaient dus à une infection. Dans notre étude, la mortalité était de 6,3% (5 patients), soit une proportion moins importante. Une infection en était la cause dans 40% des cas également, les autres décès étant dus à une insuffisance d'organe. 80% des décès concernaient des patients THE (TTC37 et SKIV2L), qui présentaient un déficit immunitaire et bénéficiaient d'un traitement régulier par immunoglobulines. On note également une mortalité moins importante par rapport à l'étude de **Fabre et al. (2013)** dans laquelle 5 décès (33,3%) sont survenus chez 15 patients THE, dont 3 causés par des infections (60%).

1 patient TTC7A (14,3%) est décédé dans notre étude. D'après les données de la littérature, les mutations de ce gène sont de mauvais pronostic, avec une majorité de décès survenant dans l'enfance (Thiagarajah et al., 2018).

5/CONCLUSION : Cette étude présente les données d'évolution de morbi-mortalité de 79 patients atteints de 11 pathologies différentes. Nous notons une amélioration de la survie par rapport aux données rapportées dans la littérature. Cependant, la croissance de ces enfants n'est pas suffisante en dépit de la nutrition parentérale, et peut amener à remettre en question certains éléments de la prise en charge au long cours.

6/ REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient les patients et leur famille d'avoir accepté de participer à cette étude. Un grand merci également au Dr Mancini pour avoir réalisé toutes les analyses statistiques de ce travail.

7/REFERENCES :

- Abi Nader, E., Lambe, C., Talbotec, C., Pigneur, B., Lacaille, F., Garnier-Lengliné, H., Petit, L.-M., Poisson, C., Rocha, A., Corriol, O., Aigrain, Y., Chardot, C., Ruemmele, F. M., Colomb-Jung, V., & Goulet, O. (2016). Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period : Report of a single center. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(5), 1327- 1336. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.121756>
- Aldrian, D., Vogel, G. F., Frey, T. K., Ayyıldız Civan, H., Aksu, A. Ü., Avitzur, Y., Ramos Boluda, E., Çakır, M., Demir, A. M., Deppisch, C., Duba, H.-C., Düker, G., Gerner, P., Hertecant, J., Hornová, J., Kathemann, S., Koeglmeier, J., Koutroumpa, A., Lanzersdorfer, R., ... Janecke, A. R. (2021). Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease : Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 481. <https://doi.org/10.3390/jcm10030481>
- Bourgeois, P., Esteve, C., Chaix, C., Bérout, C., Lévy, N., THES clinical consortium, Fabre, A., & Badens, C. (2018). Tricho-Hepato-Enteric Syndrome mutation update : Mutations spectrum of TTC37 and SKIV2L, clinical analysis and future prospects. *Human Mutation*, 39(6), 774- 789. <https://doi.org/10.1002/humu.23418>
- Caralli, M., Roman, C., Coste, M.-E., Roquelaure, B., Buffat, C., Bourgeois, P., Badens, C., & Fabre, A. (2021). Genetic Enteropathies Linked to Epithelial Structural Abnormalities and Enteroendocrine Deficiency : A Systematic Review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(6), 826- 832. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003049>
- Chong, C.-Y., Ong, R. Y.-L., Seah, V. X.-F., Tan, N. W.-H., Chan, M.-Y., Soh, S.-Y., Ong, C., Lim, A. S., & Thoon, K.-C. (2020). Taurolidine-citrate lock solution for the prevention of central line-associated bloodstream infection in paediatric haematology-oncology and gastrointestinal failure patients with high baseline central-line associated bloodstream infection rates. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(1), 123- 129. <https://doi.org/10.1111/jpc.14506>
- Duclaux-Loras, R., Bourgeois, P., Lavrut, P.-M., Charbit-Henrion, F., Bonniaud-Blot, P., Maudinas, R., Bournez, M., Faure, M., Cerf-Bensussan, N., Lachaux, A., Peretti, N., & Fabre, A. (2021). A novel mutation of PCSK1 responsible for PC1/3 deficiency in two siblings. *Clinics and*

Research in Hepatology and Gastroenterology, 45(6), 101640.

<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101640>

Fabre, A., Breton, A., Coste, M.-E., Colomb, V., Dubern, B., Lachaux, A., Lemale, J., Mancini, J., Marinier, E., Martinez-Vinson, C., Peretti, N., Perry, A., Roquelaure, B., Venaille, A., Sarles, J., Goulet, O., & Badens, C. (2014). Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 99(1), 35- 38.

<https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304016>

Martín, M. G., Lindberg, I., Solorzano-Vargas, R. S., Wang, J., Avitzur, Y., Bandsma, R., Sokollik, C., Lawrence, S., Pickett, L. A., Chen, Z., Egritas, O., Dalgic, B., Alborno, V., de Ridder, L., Hulst, J., Gok, F., Aydoğan, A., Al-Hussaini, A., Gok, D. E., ... Georgia, S. (2013).

Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology*, 145(1), 138- 148.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.048>

Pathak, S. J., Mueller, J. L., Okamoto, K., Das, B., Hertecant, J., Greenhalgh, L., Cole, T., Pinsk, V., Yerushalmi, B., Gurkan, O. E., Yourshaw, M., Hernandez, E., Oesterreicher, S., Naik, S., Sanderson, I. R., Axelsson, I., Agardh, D., Boland, C. R., Martin, M. G., ... Sivagnanam, M. (2019). EPCAM mutation update : Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome. *Human Mutation*, 40(2), 142- 161. <https://doi.org/10.1002/humu.23688>

Pépin, L., Colin, E., Tessarech, M., Rouleau, S., Bouhours-Nouet, N., Bonneau, D., & Coutant, R. (2019). A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(4), 985- 993. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01854>

Spiegel, R., Dobbie, A., Hartman, C., de Vries, L., Ellard, S., & Shalev, S. A. (2011). Clinical characterization of a newly described neonatal diabetes syndrome caused by RFX6 mutations. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(11), 2821- 2825.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34251>

- Stijnen, P., Tuand, K., Varga, T. V., Franks, P. W., Aertgeerts, B., & Creemers, J. W. M. (2014). The association of common variants in PCSK1 with obesity : A HuGE review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 180(11), 1051- 1065. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu237>
- Sun, Y., Wan, G., & Liang, L. (2020). Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients : A meta-analysis. *PloS One*, 15(4), e0231110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231110>
- Thiagarajah, J. R., Kamin, D. S., Acra, S., Goldsmith, J. D., Roland, J. T., Lencer, W. I., Muise, A. M., Goldenring, J. R., Avitzur, Y., Martín, M. G., & PediCODE Consortium. (2018). Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology*, 154(8), 2045-2059.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.067>
- Trott, J., Alpogu, Y., Tan, E. K., Shboul, M., Dawood, Y., Elsy, M., Wollmann, H., Tano, V., Bonnard, C., Eng, S., Narayanan, G., Junnarkar, S., Wearne, S., Strutt, J., Kumar, A., Tomaz, L. B., Goy, P.-A., Mzoughi, S., Jennings, R., ... Dunn, N. R. (2020). Mitchell-Riley syndrome iPSCs exhibit reduced pancreatic endoderm differentiation due to a mutation in RFX6. *Development (Cambridge, England)*, 147(21), dev194878. <https://doi.org/10.1242/dev.194878>

DONNEES SUPPLEMENTAIRES :

Tableau 4 : Description de la population dans chaque gène mis en cause :

	DYSPLASIES EPITHELIALES (n=18)		ATROPHIE MICROVILLOSITAIRE (n=18)		OSTEO-OTO- HEPATO- ENTERIC SYNDROME (n=4)	THE (n=23)		PATHOLOGIES ENTERO- ENDOCRINIENNES (n=9)			GASTROINTESTINAL DEFECTS AND IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (n=7)
	EPCAM (n=16)	SPINT2 (n=2)	MYO5B (n=17)	STX3 (n=1)	UNC45A (n=4)	TTC37 (n=15)	SKIV2L (n=8)	PCSK1 (n=4)	NEUROG3 (n=1)	RFX6 (n=4)	TTC7A (n=7)
Sexe féminin n (%)	8 (50)	2 (100)	8 (47,1)	1 (100)	4 (100)	11 (73,3)	4 (50)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	6 (85,7)
RCIU n (%)	1 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (80,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	4 (100,0)	1 (14,3)
Hydramnios n (%)	1 (6,2)	0 (0,0)	4 (23,5)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Macrosomie n (%)	1 (6,2)	0 (0,0)	1 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autres anomalies n (%)	3 (18,8)	0 (0,0)	5 (29,4)	1 (100,0)	1 (25,0)	3 (20,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	3 (42,9)
Terme moyen de naissance en SA (±ET)	39,7 (±1,3)	40,5 (±0,9)	36,8 (±1,8)	38,0	38,3 (±2,6)	36,0 (±1,5)	36,1 (±1,9)	40,5 (±1,0)	37,0	36,6 (±1,2)	38,5 (±1,7)
Poids moyen de naissance en percentile (±ET)	64,7 (±31,8)	33,9 (±22,6)	60,6 (±26,3)	64,3	33,9 (±23,3)	14,1 (±24,4)	5,6 (±12,8)	83,7 (±28,5)	0,0	0,3 (±0,4)	31,2 (±30,6)
Taille moyenne de naissance en percentile (±ET)	64,9 (±26,6)	54,9 (±63,7)	54,2 (±27,4)	42,6	23,3 (±13,5)	22,6 (±30,0)	3,6 (±5,2)	68,6 (±30,3)	0,0	2,6 (±3,6)	53,7 (±38,1)
PC moyen de naissance en percentile (±ET)	62 (±23,1)	70,2 (±13,1)	54,9 (±29,1)	95,3	11,7 (±15,2)	22,2 (±26,9)	9,0 (±9,2)	63,1 (±37,7)	2,6	11,9 (±8,2)	39,4 (±28,5)
Age moyen apparition diarrhées en jours (±ET)	108,8 (±117,0)	29,5 (±7,8)	12,1 (±22,4)	4,0	3,3 (±0,6)	64,4 (±94,3)	45,0 (±73,9)	18,8 (±19,6)	16,0	22,3 (±23,0)	64,7 (±83,6)
Age moyen premier suivi en mois (±ET)	11,3 (±7,9)	6,2 (±5,7)	11,8 (±19,3)	8,5	5,9 (±4,2)	17,5 (±33,7)	7,8 (±5,7)	8,2 (±3,2)	7,0	6,5 (±6,6)	5,9 (±3,4)
Age moyen dernier suivi en mois (±ET)	88,3 (±57,1)	34,8 (±5,0)	97,8 (±48,4)	68,8	105,6 (±22,1)	84,6 (±67,2)	80,9 (±47,2)	32,7 (±15,4)	141,7	70,9 (±58,8)	69,8 (±49,2)
Age moyen au début NP en mois (±ET)	7,0 (±5,4)	1,0 (±0,6)	1,0 (±5,6)	0,0	0,3 (±3,1)	13,7 (±5,6)	2,7 (±1,9)	0,5 (±6,8)	0,0	1,7 (±1,4)	2,6 (±5,5)
Poids moyen premier suivi en DS (±ET)	-2,5 (±1,6)	-1,2 (±1,3)	-1,1 (±1,0)	-1,1	-1,7 (±1,7)	-3,1 (±1,8)	-3,6 (±2,0)	-1,5 (±1,6)	-4,8	-2,8 (±2,3)	-2,1 (±2,5)
Poids moyen dernier suivi en DS (±ET)	-0,6 (±0,9)	-1,1 (±0,5)	-1,2 (±0,9)	-1,1	-0,7 (±0,8)	-1,9 (±0,9)	-1,5 (±1,7)	1,2 (±1,7)	-0,5	-1,5 (±0,9)	-1,8 (±1,8)
Taille moyenne premier suivi en DS (±ET)	-2,2 (±1,8)	-2,0 (±2,1)	-1,9 (±0,9)	-0,2	-2,0 (±1,6)	-3,2 (±2,0)	-4,6 (±2,3)	-1,8 (±2,1)	-6,4	-3,1 (±1,3)	-1,6 (±1,5)
Taille moyenne dernier suivi en DS (±ET)	-1,0 (±1,2)	-2,8 (±0,6)	-2,3 (±1,2)	-0,7	-1,5 (±0,8)	-0,5 (±6,8)	-2,5 (±2,0)	-0,7 (±2,2)	-3,3	-1,5 (±1,1)	-2,6 (±1,7)
Nutrition entérale n (%)	4 (25,0)	0 (0,0)	4 (23,5)	0 (0,0)	2 (50,0)	3 (20,0)	1 (12,5)	2 (50,0)	1 (100,0)	1 (25,0)	4 (57,1)
Arrêt temporaire NP n (%)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arrêt définitif NP n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (50,0)	1 (14,3)
Age moyen arrêt définitif NP en mois (±ET)			70,5 (±59,4)		73,3	29,8 (±38,8)		34,2 (±14,0)	24,0	22,4 (±4,3)	63,9 (±72,3)

Figure 6 : Diagramme PLOT, distribution de la Moyenne du terme de naissance, du poids de naissance et du dernier suivi, de la taille de naissance et du dernier suivi, selon le gène mis en cause.

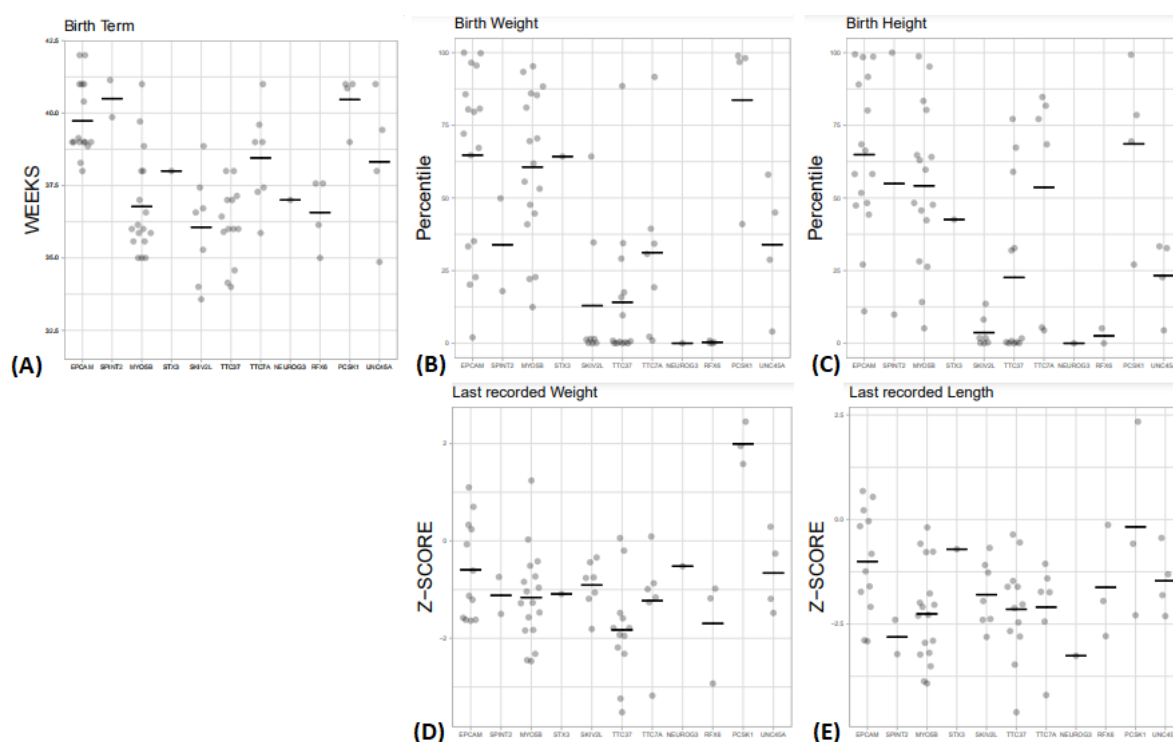


Tableau 5 : Germes en cause dans les infections identifiées sur cathéter central.

Gene	Pathologies du transport et de la polarité épithéliale								Pathologies entéroendocriniennes		
	Dysplasie épithéliale		Atrophie microvillositaire		Sd THE		MIA- CID	Syndrome Osteo-oto-hépat-entérique			
	EPCAM n16	SPINT2 n2	MYO5B n17	STX3 n1	TTC37 n15	SKIV2L n8	TTC7A n7	UNC45A n4	NEUROG3 n1	PCSK1 n4	RFX6 n4
N infection	98	2	74	2	62	30	17	10	2	27	15
N infection Staphylocoques dorés (%)	9 (9,2)	0 (0,0)	9 (12,2)	0 (0,0)	8 (12,9)	12 (40)	2 (11,8)	2 (20,0)	2 (100,0)	8 (29,6)	1 (6,7)
N infection autres Staphylocoques (%)	63 (64,3)	1 (50,0)	26 (35,1)	2 (100,0)	37 (59,7)	10 (33,3)	8 (47,1)	4 (40,0)	0 (0,0)	6 (22,2)	6 (40,0)
N infection Bactérie Gram negative (%)	19 (19,4)	0 (0,0)	26 (35,1)	0 (0,0)	13 (21,0)	3 (10)	4 (23,5)	3 (30,0)	0 (0,0)	9 (33,3)	4 (26,7)
N autres (%)	7 (7,1)	1 (50,0)	13 (17,6)	0 (0,0)	4 (6,5)	5 (16,7)	3 (17,6)	1 (10,0)	0 (0,0)	4 (14,8)	4 (26,7)

Tableau 6 : Taux de citrullinémie au cours du suivi pour chaque gène :

	EPCAM (n=8)	SPINT2 (n=1)	MYO5B (n=7)	STX3 (n=1)	SKIV2L (n=6)	TTC37 (n=9)	TTC7A (n=2)	PCSK1 (n=2)	RFX6 (n=1)	UNC45A (n=3)	Total (n=40)
Citrulline ($\mu\text{mol/l}$) Moyenne	11,38	5	7,44	9	5,31	6,42	3,5	9	7	10,14	7,42 (2,47)

Tableau 7 : Incidence de chaque population de gène, sur la période de suivi :

Année	EPCAM	SPINT2	MYO5B	STX3	SKIV2L	TTC37	TTC7A	PCSK1	NEUROG3	RFX6	UNC45A	TOTAL
2020	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2019	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3
2018	2	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	6
2017	0	1	1	0	0	2	1	1	0	1	0	7
2016	1	0	3	0	0	1	1	1	0	0	0	7
2015	2	0	1	0	2	1	1	1	0	0	0	8
2014	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0	1	6
2013	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	4
2012	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	5
2011	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	7
2010	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	1	5
2009	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	4
2008	2	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	6
2007	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
2006	1	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	5
2005	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3
Incidence pour 1000000 naissances	1,24	0,16	1,32	0,07	0,62	1,17	0,55	0,31	0,07	0,31	0,31	6,13

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction:

Le groupe des entéropathies congénitales est un ensemble hétérogène de pathologies rares liées à une anomalie des entérocytes. Parmi les pathologies liées à une anomalie du trafic et de la polarité épithéliale, on compte plusieurs sous-groupes de pathologies. Peu de données épidémiologiques et d'évolution sont disponibles dans la littérature. Dans une première étude rétrospective regroupant revue de la littérature, case-reports et séries publiées, Caralli et al. ont étudié les données de 323 patients entre 2003 et 2012, les effectifs étaient échelonnés de 4 patients porteurs d'une mutation de STX3 à 105 patients porteurs d'une mutation de EPCAM. Cette étude a mis en évidence une mortalité de 20,3%, à un âge médian de 13,5 mois. Le décès survenait dans 40% des cas au décours d'une infection. Le recours à la nutrition parentérale était nécessaire dans 95,4% des cas, un sevrage était possible dans 29,4 % des cas à un âge médian de 23 mois. En dépit d'un nombre total de sujets conséquent pour des pathologies rares, cette étude comportait de nombreuses limites en partie liées au nombre important de données manquantes (absence de suivi régulier, prises en charge différentes selon les pays...). Une nouvelle étude est donc nécessaire pour compléter et vérifier ces résultats.

Cette étude propose d'évaluer la morbi-mortalité des patients nés après 2005 pris en charge pour une entéropathie congénitale dans chacun de ces centres.

Matériel et Méthodes : Cette étude rétrospective et multicentrique recense les patients pris en charge dans les centres de maladies rares digestives, et centres de nutrition parentérale. Pour chaque centre, les patients nés après le 1er janvier 2005 et présentant une entéropathie congénitale due à une mutation d'un des gènes suivants ont été inclus et répartis en 2 groupes selon la classification de THIAGARAJAH et al. : Les pathologies du transport et de la polarité épithéliale : mutations des gènes EPCAM, SPINT2, MYO5B, STX3, STXBP2, TTC37, SKIV2L, TTC7A, UNC45A et les pathologies entéro-endocriniennes : mutations des gènes PCSK1, NEUROG3, ARX, RFX6.

Résultats : 79 patients ont été inclus. 70 patients (88,6%) présentaient une maladie du transport et de la polarité épithéliale et 9 patients (11,4%) présentaient une pathologie entéro-endocrinienne. Il y avait 47 patients (59,5%) qui présentaient au moins une anomalie anténatale. Il y avait 77 patients (97,5%) qui ont eu recours à une nutrition parentérale au long cours. Le nombre moyen d'infection était de 0,64 infections ($\pm 0,41$) par an, soit 1,75 infections ($\pm 1,22$) pour 1000 jours. Le nombre moyen d'infections après mise en place du Taurolock® était de 0,55 infections ($\pm 1,04$) par an contre 0,93 infections ($\pm 1,34$) par an avant la mise en place ($p=0,001$). 6 patients (7,6%) ont bénéficié d'une transplantation intestinale. 5 décès (6,3%) sont survenus au cours du suivi.

Conclusion : Cette étude présente les données d'évolution de morbi-mortalité de 79 patients atteints de 11 pathologies différentes. Nous notons une amélioration de la survie par rapport aux données rapportées dans la littérature. Cependant, la croissance de ces enfants n'est pas suffisante en dépit de la nutrition parentérale, et peut amener à remettre en question certains éléments de la prise en charge au long cours.

MOTS CLES : Entéropathie congénitale ; dysplasies épithéliales ; EPCAM ; SPINT2 ; atrophie micro-villositaire ; MYO5B ; STX3 ; STXBP2 ; syndrome tricho-hépto-entérique ; TTC37 ; SKIV2L ; entéro-endocriniennes ; PCSK1 ; RFX6 ; NEUROG3 ; atrésie intestinale multiple ; TTC7A, syndrome oto-ostéo-hépto-entérique ; UNC45A, nutrition parentérale ; diarrhées ; transplantation intestinale.