



Focus

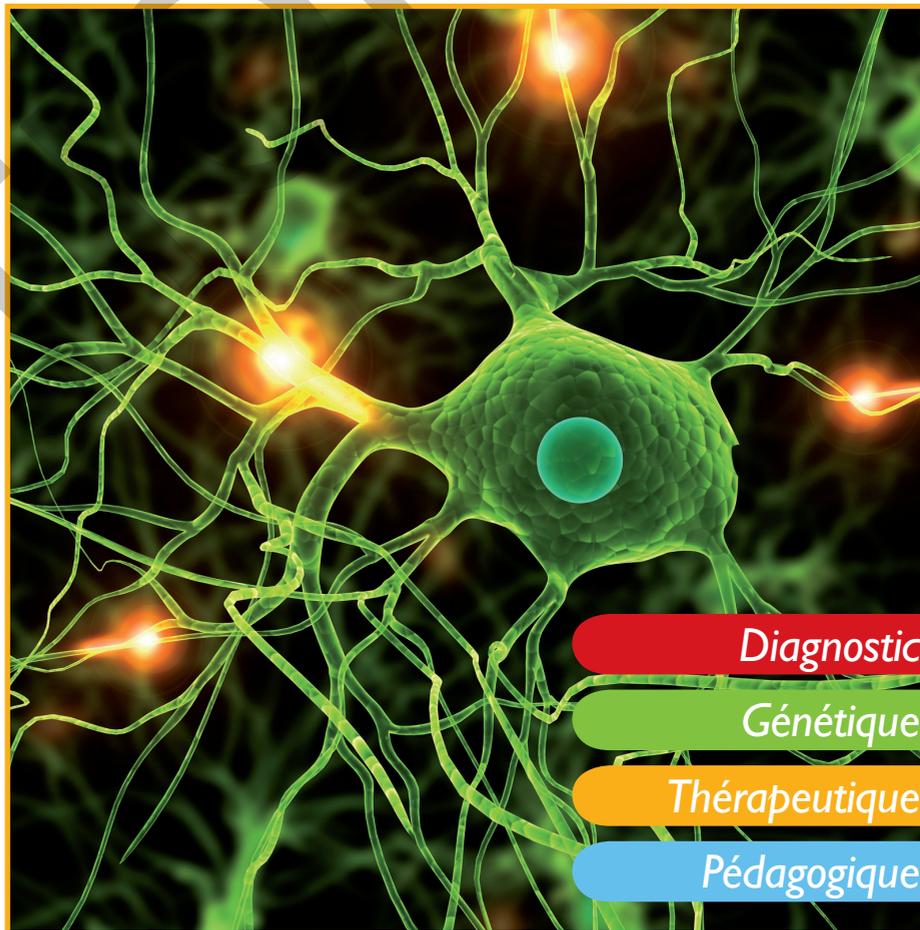
Neuropédiatrie

LE SYNDROME DE DRAVET

Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson

Le syndrome de Dravet est une épilepsie débutant dans la première année de vie appartenant au groupe des maladies orphelines.

Cette maladie a été décrite pour la première fois par Charlotte Dravet en 1978 à Marseille, sous le nom « Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson ou EMSN ». Au fil du temps, on s'est aperçu que son spectre clinique était plus large que celui de la description initiale. C'est ainsi que le nom de « Syndrome de Dravet » a commencé à être utilisé.



Diagnostic

Génétique

Thérapeutique

Pédagogique

Diagnostic clinique

Il s'agit d'une forme rare d'épilepsie qui débute dans la première année de vie. Son incidence est estimée entre 1/20 000 et 1/40 000 naissances [1]. Toutefois, le diagnostic de cette épilepsie n'est pas difficile car sa symptomatologie est relativement stéréotypée. Il s'agit en premier lieu d'un diagnostic clinique. Le pédiatre doit savoir évoquer le diagnostic chez tout enfant ayant présenté **une crise ou un état de mal épileptique fébrile clonique hémicorporel avant l'âge de un an survenant chez un enfant au développement jusqu'alors normal**. Cet épisode inaugural qui survient presque toujours avant un an peut se produire en dehors de tout contexte fébrile. Il n'est pas rare que cette manifestation inaugurale survienne après une vaccination. Le caractère focal de ce premier épisode n'est pas constant ; l'état de mal épileptique peut également être généralisé. **Dans tous les cas, le pédiatre identifiant ce type d'épisode doit adresser cet enfant pour un avis spécialisé**. A ce stade, les investigations qui pourraient être réalisées (IRM et EEG) sont normales [1].

Dans les mois qui suivent, il est habituel que les crises épileptiques, très souvent prolongées, se répètent et deviennent de plus en plus fréquentes, et qu'elles surviennent le plus souvent en contexte fébrile. Avec le temps, la température corporelle observée au cours de ces crises est de moins en moins élevée (37°C à 38°C) voire normale.

La première phase de la maladie est donc constituée de crises épileptiques cloniques focales ou généralisées survenant volontiers lors d'épisodes fébriles, et dont la durée peut être prolongée. Lorsque les crises sont focales, elles peuvent toucher alternativement chaque hémicorps. Cette première phase de la maladie dure jusqu'à la deuxième ou troisième année lors desquelles d'autres types de crises apparaissent [1]. Chez la plupart des patients, il persiste une sensibilité à la fièvre, celle-ci favorisant la survenue des crises épileptiques.

Le diagnostic doit être fait dès la première année de vie.

Le diagnostic doit être fait dès la première année de vie.

Au regard de l'âge de début des crises, de leur répétition malgré l'absence d'explication (développement de l'enfant et investigations normales) et de leur résistance au traitement, il faut évoquer le syndrome de Dravet. Le diagnostic est avant tout clinique, même si les progrès de la génétique permettent de mettre en évidence une anomalie spécifique chez une grande partie des patients.

C'est au cours de la deuxième année de vie que d'autres types de crises épileptiques apparaissent tels que des crises myocloniques, des absences atypiques et/ou des crises focales (Figure 1). La survenue de crises prolongées est moins fréquente.

Approche Génétique

Analyses génétiques : comment et pourquoi ?

Le syndrome de Dravet est avant tout un diagnostic clinique. Les analyses génétiques ne permettent pas d'infirmar ce diagnostic. Toutefois, elles permettent de confirmer le diagnostic clinique en apportant la preuve moléculaire de l'anomalie génétique en cause ; de plus, ces analyses sont extrêmement utiles dans le but de prodiguer un conseil génétique aux familles (i.e. définir le risque pour les autres membres de la fratrie d'être atteints ou de transmettre la mutation à leurs enfants).

Une analyse génétique consiste à étudier l'ADN d'un individu afin de déterminer si celui-ci est porteur d'une mutation dans son génome. La méthode de référence utilisée actuelle-

ment est le séquençage des régions codantes d'un gène. En cas de résultats négatifs, une seconde analyse (de dosage du nombre de copies) peut être effectuée afin de rechercher spécifiquement des micro-délétions du gène qui ne sont pas détectées par séquençage. Les analyses génétiques sont souvent longues et coûteuses, et elles doivent donc être motivées par un diagnostic clinique solide. Il est important de comprendre que si un résultat positif permet de confirmer le diagnostic clinique, un résultat négatif doit toujours être interprété en tenant compte de la sensibilité et des limites des techniques utilisées et ne permet pas d'exclure complètement un gène ou un diagnostic.

Syndrome de Dravet et mutation du gène SCN1A

La majorité (75%) des enfants atteints du syndrome de Dravet présente une mutation dans un gène localisé sur le chromosome 2 appelé SCN1A [3-5]. Ce grand gène (26 exons) code pour une protéine canal qui est perméable aux ions sodium et sensible au voltage [6] (Figure 2). Chaque personne a deux copies de chaque chromosome, l'une héritée de son père et la seconde héritée de sa mère, et donc deux copies du gène SCN1A. Les enfants avec un syndrome de Dravet ont une mutation affectant l'une des 2 copies, la seconde étant normale (mutation dite hétérozygote). Cette mutation se trans-

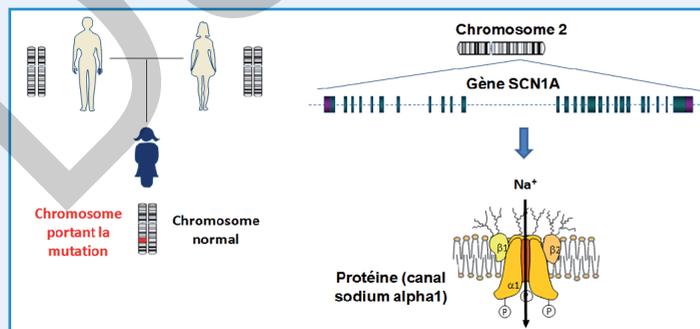


Figure 2

Il est habituel avec le temps de noter la présence de facteurs déclenchants tels que des stimulations visuelles (lumière ou forme géométrique), l'effort physique, l'excitation... Au cours de cette phase, l'EEG se modifie avec l'apparition de multiples anomalies intercritiques à type de pointes et de pointes-ondes (Figure 1).

C'est souvent à ce moment-là que d'autres symptômes neurologiques deviennent plus évidents. Un retard du développement psychomoteur est habituellement noté. Il prédomine initialement sur le langage expressif [2]. Il existe également une ataxie dont l'intensité varie d'un patient à l'autre. Des troubles du comportement à type d'hyperkinésie et d'instabilité psychomotrice apparaissent assez fréquemment.

L'évolution dans la deuxième partie de l'enfance et à l'adolescence se fait en général vers une stabilisation. La fréquence des crises diminue, l'hyperkinésie et l'instabilité psychomotrice se stabilisent. Les acquisitions se font lentement

met sur un mode autosomique dominant (une mutation est suffisante pour être atteint de la maladie). Dans la grande majorité des cas cependant (90%), la mutation présente chez l'enfant n'est pas retrouvée chez les parents : c'est ce qu'on appelle une mutation *de novo* ou une néomutation. Cette mutation est survenue dans une cellule (ovule / spermatozoïde) d'un des parents qui a donné naissance à l'enfant. Ceci explique que les enfants atteints du syndrome de Dravet sont souvent des cas isolés et que le risque de récurrence (risque d'avoir un deuxième enfant atteint) est généralement très faible pour les autres enfants. Toutefois, dans quelques cas, la mutation peut être transmise par un parent qui porte celle-ci à l'état de mosaïque somatique (*i.e.* le parent ne porte la mutation que dans certaines de ses cellules) [7]. Encore plus rarement, la mutation peut être transmise sur plusieurs générations et être associée à une sévérité très différente d'une personne à l'autre (cas de syndrome de Dravet dans un contexte familial d'épilepsie avec convulsions fébriles). Lorsqu'une mutation est identifiée chez un enfant, il est donc important de la rechercher chez ses parents dans un second temps.

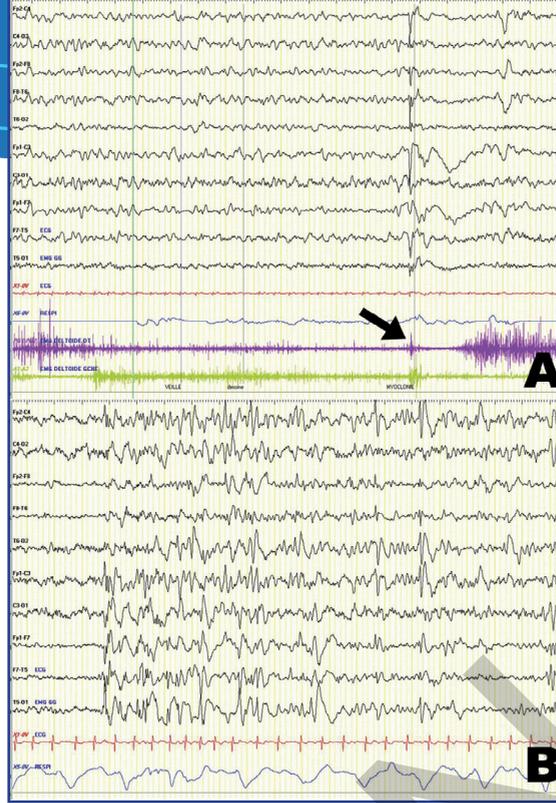


Figure 1 :

A : tracé de veille avec survenue d'une myoclonie épileptique chez un patient de trois ans ayant un syndrome de Dravet (voir flèche sur le tracé d'enregistrement électromyographique) contemporain d'une pointe à l'EEG.

B : Tracé de sommeil chez le même enfant avec des anomalies multiples à type de pointes et de pointes-ondes.

et le retard cognitif est plus global. Il est variable d'un patient à l'autre, allant d'une intensité modérée à sévère sans qu'on ait actuellement identifié de facteur prédictif. Les patients souffrant d'un syndrome de Dravet nécessitent un suivi prolongé et attentif, aussi bien pour l'épilepsie que pour la prise en charge globale des difficultés cognitives et comportementales. **Le pédiatre peut ici aussi jouer un rôle très important, en complément du médecin intervenant spécifiquement dans la prise en charge de l'épilepsie.**

À l'âge adulte, les crises épileptiques sont multifocales. La moitié des patients ont des crises focales avec perte de conscience. Les crises tonico-cloniques nocturnes semblent se renforcer.

Dr Stéphane Auvin

Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques
Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

Conflits d'intérêts : Essais cliniques en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Biocodex).

Syndrome de Dravet et mutation d'autres gènes

Vingt à 30% des patients sont négatifs après analyse du gène SCN1A sans que cela remette en cause le diagnostic clinique. Récemment, des mutations dans un second gène, PCDH19 codant pour la protocadhérine 19 sur le chromosome X (Figure 3), ont été identifiées chez un petit nombre de filles atteintes de syndrome de Dravet (et un garçon mosaïque) [8]. Les mutations de ce gène entraînent en effet une pathologie proche cliniquement du syndrome de Dravet appelée épilepsie avec retard mental limité aux filles [9]. Toutefois, les mutations de ce gène n'expliquent que 25% des filles sans mutation dans le gène SCN1A. Il existe donc très probablement d'autres gènes responsables de syndrome de Dravet qui ne sont pas encore connus. La recherche permettra idéalement d'identifier ces gènes dans l'avenir.

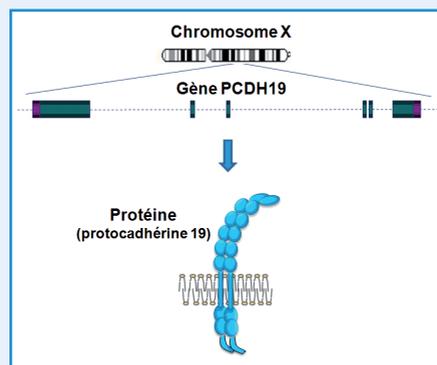


Figure 3

Dr Christel Depienne

Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Conflits d'intérêts : aucun.

Prise en charge des crises prolongées

Les premières manifestations du syndrome de Dravet sont souvent des crises épileptiques prolongées. Qu'il s'agisse de crises fébriles ou afebriles, la prise en charge en urgence doit être expliquée, planifiée et la famille doit disposer d'un document écrit. Le traitement des crises prolongées repose en premier lieu sur l'administration de benzodiazépines. Les crises étant souvent très prolongées et survenant chez un très jeune nourrisson, il faut éviter le piège d'une escalade thérapeutique trop rapide (non respect des délais entre chaque administration) ou inadaptée (médicaments et/ou posologies inadaptés) qui augmentent le risque de mortalité et de morbidité des patients. Il semblerait que les barbituriques puissent avoir un effet délétère chez les patients avec un syndrome de Dravet [13]. On proposera pour toute crise durant plus de 5 minutes, une administration de diazépam par voie intrarectale (0,5mg/kg sans dépasser 10 mg). Ce sont ensuite les secours médicalisés qui doivent être prévenus. Il est alors recommandé d'utiliser une benzodiazépine par voie intraveineuse et d'orienter le patient vers un service d'accueil d'urgence.

Prise en charge thérapeutique

Les patients souffrant d'un syndrome de Dravet doivent bénéficier d'une **prise en charge globale** associant le traitement antiépileptique, l'accompagnement de l'enfant et de sa famille.

La prise en charge médicamenteuse est basée sur l'utilisation des antiépileptiques et il est habituel de devoir les associer. En première intention, il faut débiter un traitement par valproate dès la première crise prolongée de la première année de vie. Le risque de crise en contexte fébrile prolongé justifie parfaitement la mise en place d'un traitement. La normalité des investigations (EEG et IRM) est un élément supplémentaire pour évoquer le diagnostic.

La monothérapie par valproate ne suffit généralement pas à faire disparaître les crises ; on débute donc le clobazam en adjonction au valproate dès la seconde ou la troisième crise. Une adjonction précoce du clobazam est d'autant plus importante que les crises sont de durée prolongée.

La répétition des crises renforce la suspicion diagnostique du clinicien qui doit alors débiter une trithérapie associant valproate-clobazam et stiripentol. Il semble également logique de demander une étude génétique à ce moment. Le début précoce du stiripentol est d'autant plus justifié que des données suggèrent une efficacité plus importante chez les patients les plus jeunes [10,11]. On pense actuellement que le traitement précoce pourrait avoir un impact important sur l'évolution cognitive-comportementale de ces patients.

Le stiripentol (Diacomit®) est un antiépileptique original qui n'est apparenté à aucune autre famille d'antiépileptiques. Il agit en tant qu'inhibiteur du cytochrome P 450 et a une action anticonvulsivante propre GABAergique [12]. Ayant obtenu en janvier 2007 une AMM européenne pour le traitement du syndrome de Dravet, en association au valproate de sodium et au clobazam, lorsque ces médicaments s'avèrent insuffisants pour contrôler les crises.

Le stiripentol est le premier antiépileptique ayant démontré spécifiquement dans le syndrome de Dravet une efficacité symptomatique et un profil bénéfice/risque favorable dans plusieurs études cliniques contrôlées. Il a le statut de médicament orphelin.

L'étude pivot publiée dans « The Lancet » en 2000, a évalué le stiripentol en association au valproate de sodium et au clobazam chez 41 enfants atteints d'EMSN. Après une phase initiale d'un mois, le placebo (n=20) ou le stiripentol (n=21) était associé au valproate de sodium et au clobazam pendant une période en double insu de deux mois. La réponse a été définie comme une diminution d'au moins 50% de la fréquence des convulsions cloniques ou tonico-cloniques, au cours du second mois de la période en double insu, comparativement à la phase initiale. Le nombre des répondants a été de 15 (71%) dans le groupe stiripentol (dont 9 totalement exempts de crises cloniques ou tonico-cloniques) contre seulement 1 (5%) dans le groupe placebo, sans disparition totale des crises (IC95%, stiripentol : 52,1-90,7 ; placebo : 0-14,6). L'IC95 % de la différence était de 42,2-85,7. La modification en pourcentage par rapport

à la phase initiale a été plus élevée sous stiripentol (-69%) que sous placebo (+7%, p < 0,0001).

Des effets indésirables de sévérité modérée (sommolence, diminution de l'appétit) ont été observés chez 21 patients du groupe stiripentol contre 8 du groupe placebo, mais ont disparu chez 12 des 21 patients sous stiripentol après une réduction de la dose des deux autres antiépileptiques conjointement administrés [10].

Il est à noter que certains antiépileptiques doivent être évités car ils peuvent aggraver les crises épileptiques chez ces patients. C'est le cas de la carbamazépine, de la lamotrigine et du vigabatrin [14]. D'autres options thérapeutiques semblent pouvoir être efficaces, comme le topiramate [15] ou le régime cétoène [16]. Ce dernier est une stratégie antiépileptique consistant à remplacer une très grande partie des glucides par des protéines et des lipides. Son efficacité dans les épilepsies résistantes est parfaitement validée. Ces stratégies thérapeutiques sont assez souvent utilisées, mais ne bénéficient pas du même degré de preuve dans le syndrome de Dravet. Nous ne disposons actuellement que d'essais ouverts.

En complément de cette prise en charge médicamenteuse souven- centrée sur les manifestations épileptiques, il est nécessaire d'associer une prise en charge globale de l'enfant et d'accompagnement de la famille. Le pédiatre conserve donc un rôle central en tant que professionnel de l'enfant.

Dr Stéphane Auvin

Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques
Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

Conflits d'intérêts : Essais cliniques en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Biocodex).



Formation

Ce DVD-Rom bilingue français/anglais est réalisé avec la collaboration du Dr Charlotte Dravet, la participation des Prs O. Dulac, P. Berquin et des Drs S. Auvin, M-A. Barthez, C. Cances, C. Chiron, C. Depienne, E. Leguern, R. Nabbout et J-M. Pedespan. D'une

durée cumulée de 6 heures, subdivisé en 9 chapitres et 27 modules, ce DVD-Rom est illustré d'interviews, d'animations flashs en 2 et 3D, de films, de diaporamas, de plusieurs cas cliniques et de témoignages de parents qui vivent "au jour le jour" la maladie de leurs enfants.

L'originalité de ce support tient dans la « modularité » de son emploi, chaque utilisateur pouvant sélectionner librement les chapitres qu'il souhaite visionner. S'adressant prioritairement aux neuropédiatres, neurologues, pédiatres et médecins généralistes, ce programme de formation peut également être un support à l'éducation ou l'information du personnel paramédical et des familles d'enfants malades.

Accrédité par 2 sociétés savantes : la Société Française de Neurologie Pédiatrique (SFNP) et la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique (SENP), ce support de formation et de communication scientifique et médicale a reçu « Le Grand Prix des jurys 2009 » lors du 20^e Festival de la Communication Médicale de Deauville.



Le syndrome de Dravet et **Nous** pédiatres généralistes : *Incertitudes, ambigüités, reconnaissance*

Nous connaissons la fréquence des crises cloniques ou tonico-cloniques fébriles chez les nourrissons et avons souvent banalisé leur signification du fait de leur fréquence et de l'angoisse qu'ils génèrent chez les parents. Notre démarche était souvent : orientation hospitalière, examens complémentaires limités, surveillance de courte durée et propos apaisants vis-à-vis d'une famille ayant vécu le drame d'une impression de mort imminente de leur jeune nourrisson ; tout au plus avons-nous gardé en mémoire une limite inférieure de complexité des crises (au-dessous de l'âge de 1 an ou 9 mois).

Nous avons ensuite perçu les incertitudes progressives de notre approche diagnostique intégrées dans le recueil de son histoire.

Au critère âge de survenue précoce, se sont associés les caractères de crises plus atypiques, plus prolongées, plus rapprochées. Il nous a fallu alors affronter le regard de familles inquiètes d'un pronostic que pouvait sous-entendre notre démarche d'orientation diagnostique vers un neuropédiatre.

Nous avons été fréquemment amenés à revoir les familles pour les apaiser vis-à-vis des premières conclusions précisées en service spécialisé : normalité des examens d'imagerie, caractères non spécifiques des données électro-encéphalographiques, absence d'anomalies biologiques ou résultats de recherches génétiques négatives.

Nous avons parfois, à un stade plus tardif et méconnu du syndrome, essayé de reconnaître celui-ci au sein d'anomalies du développement psychomoteur, de troubles du comportement, voire de difficultés scolaires.

Le syndrome de Dravet est authentifié comme tel depuis 30 ans et sa reconnaissance nous engage actuellement dans l'accompagnement et l'éducation thérapeutique qu'il nous arrive d'assurer en lien étroit avec les neuropédiatres spécialisés.

- Pour harmoniser les informations nous guidant dans la reconnaissance d'un dépistage précoce,
- Pour commenter nos connaissances récemment acquises à propos des traitements symptomatiques spécifiques et complexes des crises (traitements médicamenteux, et thérapeutiques nouvelles) et pour contribuer à réduire la survenue d'infections susceptibles de réinduire de nouvelles crises fébriles.
- Pour participer à une prise en charge conjointe et souvent difficile visant à accompagner à plus long terme l'enfant et sa famille vers différents circuits d'accueil leur permettant un recours optimal pour des mesures d'éducation, de rééducation et d'accompagnement psychologique.

Difficile ambiguïté pour nous, médecins généralistes de l'enfant, à la fois de réduire les enjeux d'un pronostic redouté et de mieux analyser ce syndrome récemment autonomisé afin de participer, en lien avec les neuropédiatres, à la transmission auprès de la famille des perspectives souhaitées les plus apaisantes.

Pr Antoine BOURRILLON
Service de Pédiatrie
Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris
Conflits d'intérêts : aucun.

Coordination éditoriale : Dr Catherine Romain.

Le document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé grâce au soutien institutionnel de

BIOCODEX

Pour réaliser votre « Focus », contactez Benoît Sibaud au 01 71 16 51 37 ou b.sibaud@elsevier.com.
© Elsevier-Masson SAS. Dépôt légal : juin 2010

Références

1. Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (Syndrome de Dravet), les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4^e édition. Edited by Roger J. Bureau M, Dravet C, Paris, John Libbey Eurotext, 2005, pp 89-114.
2. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, et al. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2009; 32: 71-7.
3. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-32.
4. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005;25:535-42.
5. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2008;46: 183-91.
6. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343-5.
7. Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2006;27:389.
8. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS genetics* 2009;5:e100038.
9. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nature Genet* 2008;40:776-81.
10. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *STICLO study group. Lancet* 2000; 356: 1638-42.
11. Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. : Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2007; 49: 343-8.
12. Chiron C: Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123-5.
13. Chipaux M, Villeneuve N, Sabouraud P, et al. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure* 2010; 19: 190-4.
14. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-12.
15. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590-4.
16. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.

la santé avec
passion et conviction

