

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 décembre 2019 à POITIERS

Par Mademoiselle GAUDIN Clémence

Née le 19 août 1993

Le Syndrome de Dravet

Description et prise en charge de ce syndrome épileptique rare

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences en Toxicologie
Monsieur LANGLAIS Yann, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences en Biochimie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 décembre 2019 à POITIERS

Par Mademoiselle GAUDIN Clémence

Née le 19 août 1993

Le Syndrome de Dravet

Description et prise en charge de ce syndrome épileptique rare

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences en Toxicologie
Monsieur LANGLAIS Yann, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences en Biochimie

Liste des enseignants en pharmacie



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2019-2020

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

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

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

A mon président de jury, Monsieur Bernard FAUCONNEAU, je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

A ma directrice de thèse, Madame Agnès RIOUX-BILAN, je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de m'accompagner dans ce long processus d'écriture et de recherche. Votre disponibilité, votre soutien et vos conseils ont permis l'écriture de ce manuscrit, qui marque l'aboutissement des études de pharmacie.

Aux autres membres du jury,

A Madame Stéphanie PAIN, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

A Monsieur Yann LANGLAIS, c'est un honneur de vous compter dans mon jury. Votre bonne humeur et votre gentillesse rendent les journées très agréables à la pharmacie. Merci pour votre générosité et la confiance que vous m'avez accordée durant mes stages.

A Annick, infirmières au Foyer de vie de Coulon, et à la maman de Léane qui ont accepté de partager avec moi l'histoire et le vécu d'Ashley et de Léane. Sans vous, cette thèse n'aurait pas été complète.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et qui ont toujours cru en moi. Papa, Maman merci de vous êtes sacrifiés durant ces longues années d'études. Ce diplôme, je l'ai obtenu grâce à vous ! Vous m'avez donné toutes les cartes en mains pour commencer ma vie de manière sereine.

A mon petit frère Tom, merci de m'avoir soutenu et de m'avoir supporté pendant ces 6 années d'études. Plein de bonheur à toi et Aurélie.

A ma p'tite mamie, merci d'avoir été là et d'avoir cru en moi depuis toujours.

A Manu, mon chéri, un immense merci. Tu as beaucoup participé à ce travail, sans toi, tout aurait été bien plus difficile. Merci de m'avoir toujours soutenue dans les moments de doutes et de stress. Je te remercie aussi pour le bonheur que tu m'apportes tous les jours, ce qui contribue largement à ma réussite. Love.

A Isabelle, Patrice et Léa, merci de m'avoir soutenu et encouragé jusqu'au bout. Vous n'aurez plus à me poser la question : « Alors, t'en es où dans ta thèse ? » ...

A ma meilleure, Marine, malgré les éloignements et nos vies assez chargées, tu as toujours été là.

A mes amies de la fac, les filles (Clémentine, Sindy, Léa). Heureusement que vous étiez là pour affronter les heures de cours, organiser les séances de révisions, prévoir les pauses café (+ muffins) à la BU, ... mais pas que ! J'ai tellement passé de bons moments avec vous en espérant que ce soit que le début d'une nouvelle vie à vos côtés.

Sommaire

Liste des enseignants en pharmacie	1
Remerciements	2
Liste des figures.....	4
Liste des tables	5
Abréviations	6
Introduction.....	8
I. Le Syndrome de Dravet	9
I.1. Découverte	9
I.2. Définition.....	9
I.3. Epidémiologie.....	11
II. Physiopathologie	13
II.1. Rappels sur la transmission synaptique	13
II.2. Canal sodique voltage-dépendant neuronal.....	14
II.2.1. Structure moléculaire	14
II.2.2. Gène <i>SCN1A</i>	15
III. Symptômes et complications	19
III.1. Manifestations principales : les crises d'épilepsie	19
III.1.1. Crises cloniques.....	19
III.1.2. Crises tonico-cloniques	20
III.1.3. Crises myocloniques	20
III.1.4. Absences	20
III.1.5. Crises partielles ou focales.....	21
III.1.5.1. Partielle simple	21
III.1.5.2. Partielle complexe	21
III.1.6. Etat de mal épileptique.....	21
III.2. Manifestations secondaires	21

IV. Diagnostic.....	24
IV.1. Démarche diagnostique	24
IV.1.1. Caractéristiques cliniques	24
IV.1.2. Tests génétiques	26
IV.1.3. Electroencéphalogramme.....	27
IV.1.4. Neuro-imagerie	30
IV.2. Diagnostics différentiels avec d'autres syndromes épileptiques.....	30
V. Prise en charge du Syndrome de Dravet.....	34
V.1. Traitement des crises d'épilepsie.....	34
V.1.1. Traitements médicamenteux	34
V.1.1.1. Traitement initial : Acide valproïque.....	35
V.1.1.2. Réadaptation du traitement initial	37
V.1.1.2.1. Clobazam.....	37
V.1.1.2.2. Stiripentol.....	40
V.1.1.2.3. Autres médicaments antiépileptiques	43
V.1.1.3. Médicaments de l'urgence.....	49
V.1.1.4. Médicaments aggravants le Syndrome de Dravet.....	51
V.1.2. Traitements non médicamenteux	52
V.1.2.1. Le régime cétogène	52
V.1.2.1.1. Définition.....	52
V.1.2.1.2. Indications	52
V.1.2.1.3. Contre-indications.....	53
V.1.2.1.4. Démonstration de son efficacité.....	53
V.1.2.1.5. Principe du régime cétogène	54
V.1.2.1.6. Mécanismes du régime cétogène	56
V.1.2.1.7. Le régime cétogène en pratique	61
V.1.2.1.8. Effets secondaires	63

V.1.2.1.9. Alternatives au régime cétogène classique	64
V.1.2.2. La stimulation du nerf vague.....	66
V.1.2.2.1. Généralités	66
V.1.2.2.2. Réalisation de la SNV.....	67
V.1.2.2.3. SNV et épilepsie	67
V.1.2.3. La radiochirurgie par Gamma Knife	68
V.1.3. Perspectives thérapeutiques.....	68
V.1.3.1. Le cannabidiol	68
V.1.3.1.1. Mécanisme d'action.....	69
V.1.3.1.2. Indications.....	69
V.1.3.1.3. Posologie	70
V.1.3.1.4. Effets indésirables	70
V.1.3.1.5. Contre-indications.....	71
V.1.3.1.6. Interactions médicamenteuses.....	71
V.1.3.1.7. Surveillance	71
V.1.3.2. La fenfluramine	71
V.1.4. Prévention des crises.....	73
V.2. Traitement des manifestations secondaires.....	74
VI. Evolution de la maladie.....	77
VI.1. Crises d'épilepsie.....	77
VI.2. Développement psychomoteur et cognitif	77
VI.3. Evolution à long terme : adolescent puis adulte	79
VII. Retour sur deux cas rencontrés	80
VII.1. Cas clinique n°1	80
VII.2. Cas clinique n°2	85
Conclusion	90

Liste des figures

Figure 1 : Structure d'un neurone	13
Figure 2 : Transmission synaptique	13
Figure 3 : Canal sodique voltage-dépendant neuronal Nav1.1	14
Figure 4 : Schéma du mécanisme d'interférence cellulaire associé aux mutations <i>PCDH19</i> .	16
Figure 5 : Aspect EEG au cours de la phase post-critique d'une crise généralisée tonico-clonique (ondes lentes généralisées).....	28
Figure 6 : Aspect EEG au cours de la phase tonique d'une crise généralisée tonico-clonique (polypointes rapides)	29
Figure 7 : Aspect EEG au cours de la phase clonique d'une crise généralisée tonico-clonique (polypointes-ondes)	29
Figure 8 : Cadre de classification des épilepsies selon l'ILAE en 2017	30
Figure 9 : Cible des antiépileptiques ayant un rôle dans le Syndrome de Dravet	34
Figure 10 : Mécanisme d'action des benzodiazépines au niveau du récepteur GABA _A	38
Figure 11 : Rôle de la protéine 2A (synaptobrevine) dans l'exocytose des vésicules synaptique	47
Figure 12 : Formation des corps cétoniques dans le foie	55
Figure 13 : Voie métabolique d'utilisation des corps cétoniques dans les tissus extra-hépatiques	56
Figure 14 : Cycle glutamine-glutamate-GABA au niveau d'une synapse glutamatergique (a) et d'une synapse GABAergique (b).....	58
Figure 15 : Schéma du mécanisme hypothétique mettant en lien les effets connus du métabolisme des corps cétoniques sur la glycolyse, les effets de la glycolyse sur les canaux K ⁺ _{ATP} et les effets de l'activité de la pompe Na ⁺ sur les canaux K ⁺ _{ATP}	59
Figure 16 : Schéma de l'installation du SNV	67
Figure 17 : Histoire de la maladie chez Ashley	83
Figure 18 : Histoire de la maladie chez Léane	87

Toutes les figures non réalisées par moi-même sont sous licence Creative Commons ou ont fait l'objet d'une demande d'autorisation de publication à l'auteur ou l'éditeur.

Liste des tables

Table 1 : Récapitulatif des différents types de crises d'épilepsie	23
Table 2 : Récapitulatif des différents syndromes épileptiques touchant les enfants et pouvant être confondus avec le Syndrome de Dravet	33
Table 3 : Recommandations d'adaptation de la posologie de l'acide valproïque	36
Table 4 : Recommandations d'adaptation de la posologie du clobazam	38
Table 5 : Recommandations d'adaptation de la posologie du stiripentol	41
Table 6 : Recommandations d'adaptation de la posologie du topiramate	44
Table 7 : Recommandations d'adaptation de la posologie du zonisamide	46
Table 8 : Recommandations d'adaptation de la posologie du lévétiracétam	48
Table 9 : Doses de midazolam à administrer en fonction de l'âge	50
Table 10 : Comparaison des différentes alternatives au régime cétogène classique	65
Table 11 : Recommandations d'adaptation de la posologie de l'EPIDIOLEX®	70

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BZD : Benzodiazépine

CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

CBD : Cannabidiol

DTCM : Diète à Triglycérides à Chaîne Moyenne

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*)

EME : Etat de Mal Epileptique

EMSN : Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson

FBP : Fructose-1,6-bisphosphate

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration*)

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

GABA_A : Récepteur au GABA de type A

GEFS + : Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles +

ICEGTC : Epilepsie réfractaire de l'enfant avec prédominance de crises généralisées tonico-cloniques (*Intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures*)

ILAE : Ligue internationale contre l'épilepsie (*International League Against Epilepsy*)

IME : Institut Médico-Educatif

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MDPH : Maison Départementale des Personnes en situation de Handicap

NFS : Numération Formule Sanguine

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

PFK-1 : Phosphofructokinase-1

PK : Pyruvate Kinase

PMI : Protection Maternelle et Infantile

QI : Quotient Intellectuel

SMEB : Epilepsie myoclonique sévère frontière de l'enfant (*Severe Myoclonic Epilepsy of infancy Borderline*)

SNAP-25 : Protéine synaptosomale associée aux nerfs de 25 kDa (*Synaptosomal Nerve-Associated Protein of 25 kDa*)

SNV : Stimulation / Stimulateur du Nerf Vague

SUDEP : Mort subite inattendue chez les patients épileptiques (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)

THC : Tétrahydrocannabinol

TRPA1 : récepteur transitoire potentiel du canal de l'ankyrine de type 1 (*Transient Receptor Potential Ankyrin 1*)

TRPV1 & 2 : récepteurs transitoires potentiels des canaux vanilloïdes de type 1 & 2 (*Transient Receptor Potential Vanilloide 1 & 2*)

5-HT_x : récepteur à la sérotonine x (*5-hydroxytryptamine*)

Introduction

Le Syndrome de Dravet (**SD**) ou Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson (EMSN) est défini comme une épilepsie grave du nourrisson, d'origine génétique. Aujourd'hui, en France, on estime que 600 000 personnes souffrent d'un syndrome épileptique et que, parmi eux, près de la moitié ont moins de 20 ans.

Même si le **SD** reste rare, son apparition précoce avant l'âge de 1 an, son impact sur l'espérance de vie et ses conséquences sur la vie quotidienne des patients sont non négligeables d'où l'intérêt de connaître les premières manifestations afin de proposer une prise en charge rapide et optimale.

Dans cette thèse, nous décrirons tout d'abord le **SD** à travers l'historique de sa découverte. Puis, après un bref rappel sur la transmission synaptique, nous nous attarderons sur la physiopathologie de la maladie et les symptômes qui en découlent.

La démarche diagnostique sera également décrite ainsi que les traitements principaux et les perspectives thérapeutiques.

Enfin, grâce à la présentation de l'histoire médicale de deux patientes susceptibles d'être atteintes de ce syndrome, nous pourrions mettre en avant la démarche aussi bien diagnostique que thérapeutique mise en place par les neuro-pédiatres depuis la découverte jusqu'à la stabilisation de la maladie.

I. Le Syndrome de Dravet

I.1. Découverte

Le **SD**, connu auparavant sous le nom d'EMSN, a été décrit pour la première fois en 1978 par le médecin Charlotte Dravet (1).

Pédiatre de formation, elle s'est toujours intéressée au domaine de l'épilepsie. D'ailleurs, sa thèse porte sur un autre syndrome épileptique apparaissant au cours de l'enfance, le syndrome de Lennox-Gastaut. Elle a exercé ses fonctions de médecin au Centre Saint Paul, devenu aujourd'hui l'hôpital Henri Gastaut, à Marseille. Elle y était médecin résident et travaillait au sein des services médicaux et des pavillons accueillant des enfants épileptiques.

A la même époque, le syndrome de Lennox-Gastaut venait d'être décrit et beaucoup d'enfants étaient envoyés dans ce centre avec ce diagnostic. Or, grâce à ses recherches dans le cadre de la rédaction de sa thèse sur le syndrome de Lennox-Gastaut, elle a pu observer des différences de symptômes entre EMSN et syndrome de Lennox-Gastaut (2).

L'EMSN présente les caractéristiques suivantes :

- Présence de secousses myocloniques sans chute, témoignant de l'absence de crise tonique alors qu'on peut en observer dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Apparition de la première crise, de type clonique, toujours dans la première année de vie.

Un peu plus tard, d'autres cas semblables ont été décrits en Italie puis au Japon (2).

C'est alors que la Commission Internationale de Terminologie a décidé de retenir le terme de « Syndrome de Dravet » (2).

I.2. Définition

Le **SD** est une épilepsie grave apparaissant au cours de la première année de vie chez des enfants en bonne santé. Des crises convulsives fébriles ne touchant souvent qu'un côté du corps (hémiconvulsions), prolongées, résistantes au traitement et une détérioration neurologique caractérisée par des difficultés de langage, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement définissent ce syndrome épileptique (3). Les crises chez les enfants atteints du **SD** sont souvent déclenchées par la fièvre ou des maladies infectieuses.

Chez au moins 70 % des enfants atteints, le **SD** est causé par une mutation à l'état hétérozygote du gène *SCN1A* codant pour la sous-unité α d'un canal sodique neuronal voltage-dépendant. Ceci illustre le caractère dominant de cette mutation. Parmi ces mutations, 95 % sont des néomutations. Chez une petite proportion d'enfants atteints du **SD**, des mutations dans d'autres gènes ont été identifiées comme étant à l'origine de ce type d'épilepsie (4),(5). Les gènes mis en cause sont les suivants :

- Le gène *PCDH19* codant pour une protéine d'adhérence cellulaire (6).
- Le gène *GABRA1* codant pour la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur au GABA de type A (GABA_A) (7).
- Le gène *STXBP1* codant pour une protéine de liaison à la syntaxine 1 (8).

En 2011, C. Dravet a modulé les critères diagnostiques et a ainsi défini le **SD** comme une épilepsie idiopathique due à l'altération d'un gène avec les caractéristiques suivantes (9) :

- Histoire familiale inconstante (25-75 %) d'épilepsie ou de convulsions fébriles.
- Absence d'antécédent médical personnel au début de la maladie.
- Convulsions débutant la première année sous la forme de convulsions généralisées ou de convulsions unilatérales fébriles. Il peut s'agir également de crises focales ou de myoclonies. Les crises évoluent souvent jusqu'à un état de mal épileptique.
- Apparition à l'EEG (électroencéphalogramme) de pointes-ondes généralisées et poly-pointes ondes, d'anomalies focales, d'une photosensibilité précoce.
- Apparition secondaire de convulsions partielles, de myoclonies, d'absences atypiques et d'états d'obnubilations.
- Observation fréquente d'une ataxie et de signes pyramidaux.
- IRM normale au début de la maladie.
- Retard psychomoteur dès la 2^{ème} année de vie menant à une déficience intellectuelle et des troubles de la personnalité chez tous les enfants atteints mais avec un degré d'intensité variable, ces troubles n'étant parfois détectés qu'à l'âge scolaire.
- Résistance aux traitements, les médicaments actuels pouvant réduire la fréquence et la durée des crises mais ne les éliminant pas complètement.
- Aggravation par certains médicaments antiépileptiques comme la lamotrigine (LAMICTAL®) et la carbamazépine (TEGRETOL®).

I.3. Epidémiologie

Le **SD** est une pathologie rare et son incidence exacte reste mal connue. Selon certaines études, l'incidence est estimée inférieure à 1 sur 40 000 naissances (10) mais ce chiffre est probablement sous-estimé du fait du diagnostic de **SD** difficile à poser avec certitude, particulièrement à cause des formes « frontières », qui ont été distinguées grâce à la progression des connaissances. On peut ainsi définir :

- L'épilepsie myoclonique sévère frontière de l'enfant (SMEB) caractérisée par l'absence de myoclonies et par des caractéristiques à l'EEG différentes (11),(12) :
 - Absence d'ondes se traduisant par une absence de paroxysme EEG car il n'y a pas de différence de potentiel entre deux électrodes.
 - Pointes généralisées se traduisant par la présence d'un paroxysme EEG de brève durée observé au niveau de toutes les électrodes des deux hémisphères.
- L'épilepsie réfractaire de l'enfant avec prédominance de crises généralisées tonico-cloniques (ICEGTC) caractérisée par la présence unique de crises généralisées évoluant par salves ou en état de mal épileptique (13).

Néanmoins, l'évolution clinique, le pronostic de ces formes ainsi que la fréquence de mutation dans le gène *SCN1A* est similaire au **SD**, permettant finalement de les classer comme des variantes d'un même syndrome. De ce fait, ces formes ont été classées sous une même dénomination : le **SD** avec forme typique ou atypique.

Quant à la prévalence, elle est estimée de 3 à 6 % des cas d'épilepsie chez le nourrisson (10). Certaines études se sont attachées à rechercher la prévalence du **SD** dans un groupe d'enfants ayant présenté des convulsions fébriles post-vaccinales. Ainsi, dans l'étude de *Verbeek et al* (14), il a été décrit que 2,5 % des enfants ayant présenté des convulsions post-vaccinales pendant la 1^{ère} année de vie étaient atteints d'un **SD** avec mutation dans le gène *SCN1A*. Grâce à cette étude et bien que le **SD** soit un trouble rare, la prévalence peut être significative chez les enfants ayant des convulsions après une vaccination.

De plus, le **SD** est présent partout dans le monde et touche deux fois plus les garçons que les filles (3).

La mortalité est supérieure chez les patients épileptiques, plus particulièrement chez ceux atteints d'un **SD**. Elle est même qualifiée de « précoce » puisqu'elle touche surtout les jeunes enfants et les adolescents. En 2005, d'après une revue de la littérature, le taux de mortalité

était estimé à 17,5 % avec comme étiologie une mort subite inattendue (SUDEP) dans 15,3 % des cas et des états de mal épileptique dans 42,3 % des cas (9). Une autre étude menée plus récemment a retrouvé un taux de mortalité à 10,1 % (9).

II. Physiopathologie

II.1. Rappels sur la transmission synaptique

Les messages nerveux sont transportés au travers du système nerveux par des unités individuelles appelées neurones. Le neurone est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du cerveau. Il est constitué de 3 parties distinctes qui sont un corps cellulaire, des dendrites et un axone ([Figure 1](#)).

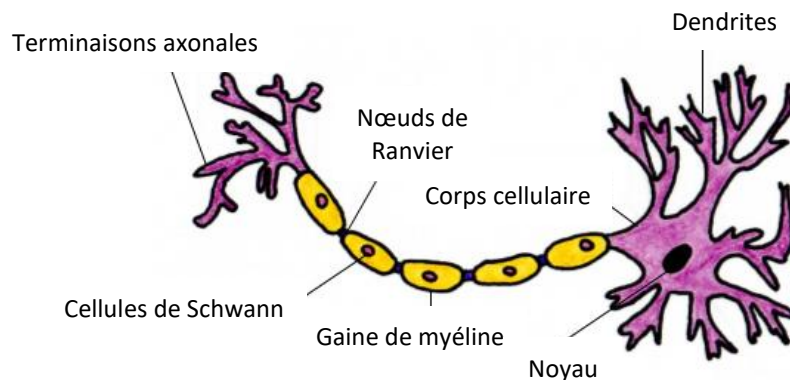


Figure 1 : Structure d'un neurone, d'après (15)

La transmission d'informations d'un neurone à l'autre se fait par le cheminement du message nerveux le long de l'axone du neurone pré-synaptique, *via* l'activation de différents canaux ioniques. A son extrémité, au niveau de la synapse ([Figure 2](#)), des échanges d'ions et la libération de neurotransmetteurs permettent d'activer différents récepteurs et canaux ioniques localisés sur le neurone post-synaptique. Une modification de l'activité électrique est alors générée sur ce neurone, conduisant ainsi à la transmission du message nerveux (16).

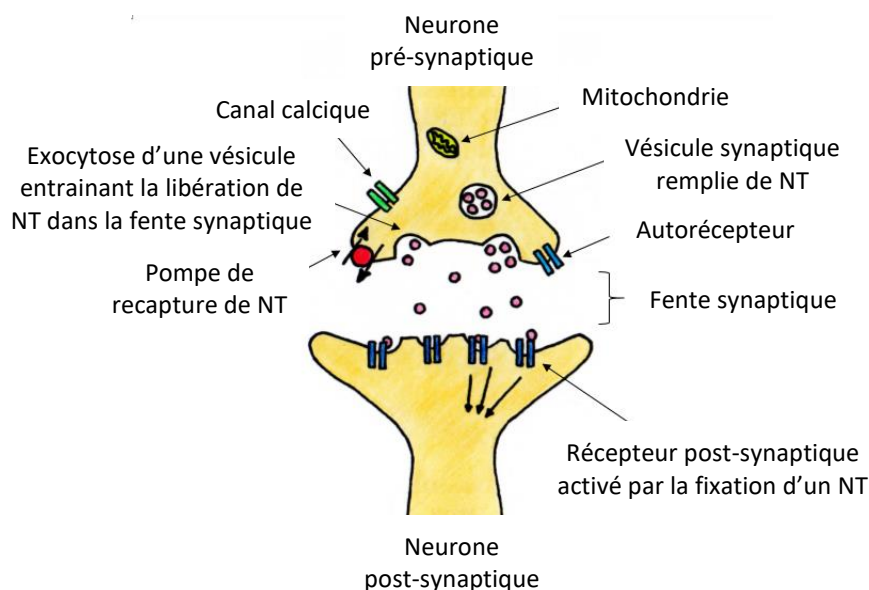


Figure 2 : Transmission synaptique, d'après (17)

Un syndrome épileptique résulte en partie d'anomalies touchant l'activation des canaux ioniques ou des neurotransmetteurs (16). Comme nous allons le voir par la suite, dans le **SD** dont l'origine est génétique, on retrouve une mutation dans un gène codant pour une protéine présente à la surface des neurones et impliquée dans la transmission nerveuse.

II.2. Canal sodique voltage-dépendant neuronal

II.2.1. Structure moléculaire

Le canal sodique voltage-dépendant neuronal Nav1.1 touché dans le **SD** appartient à la catégorie des canaux dépendants du potentiel sodique à 6 domaines transmembranaires ([Figure 3](#)).

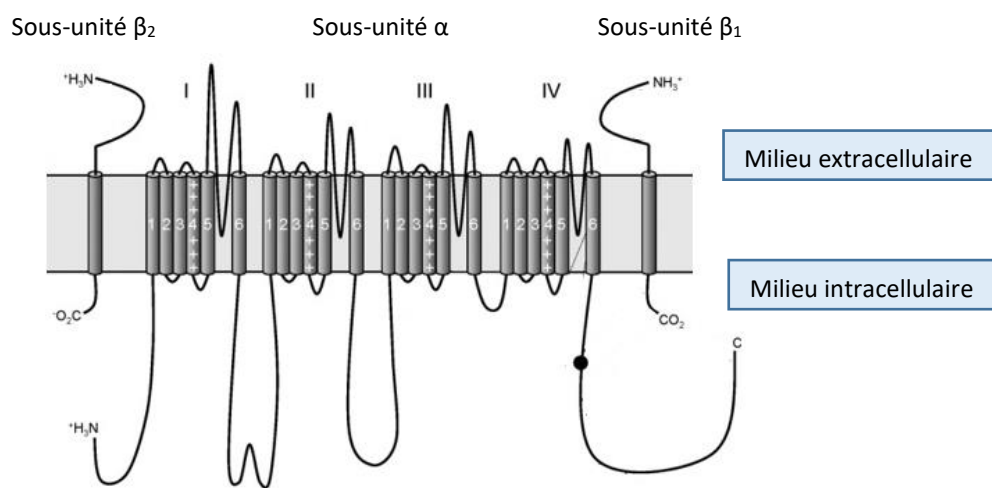


Figure 3 : Canal sodique voltage-dépendant neuronal Nav1.1, d'après (18)

Il est constitué d'une sous-unité α qui constitue le pore membranaire perméable aux ions sodium (Na^+) et de deux petites sous-unités auxiliaires β (1 et 2) qui ont un rôle dans le fonctionnement du canal. La sous-unité α est composée de 4 domaines (DI à DIV) reliés entre eux par des boucles intracellulaires et des extrémités N- et C-terminales intracellulaires. Chaque domaine est constitué de 6 segments transmembranaires (S1 à S6). Dans leur configuration tertiaire, ces quatre domaines forment une structure en rosette insérée dans la membrane plasmique du neurone dont le centre constitue le pore du canal. Le segment S4 est très important car c'est lui qui est sensible au potentiel et par conséquent responsable de l'activation du canal en réponse à une variation du potentiel. Quant aux segments S5 et S6, ils interviennent dans la formation du pore (19).

De façon générale, dans l'organisme, les canaux sodiques voltage-dépendant sont responsables du déclenchement et de la propagation des potentiels d'action dans le neurone.

Plus précisément, le canal sodique voltage-dépendant neuronal Nav1.1 module le courant électrique et l'excitabilité cellulaire *via* le passage des ions sodium (Na^+) entre le milieu intra et extracellulaire (19).

II.2.2. Gène SCN1A

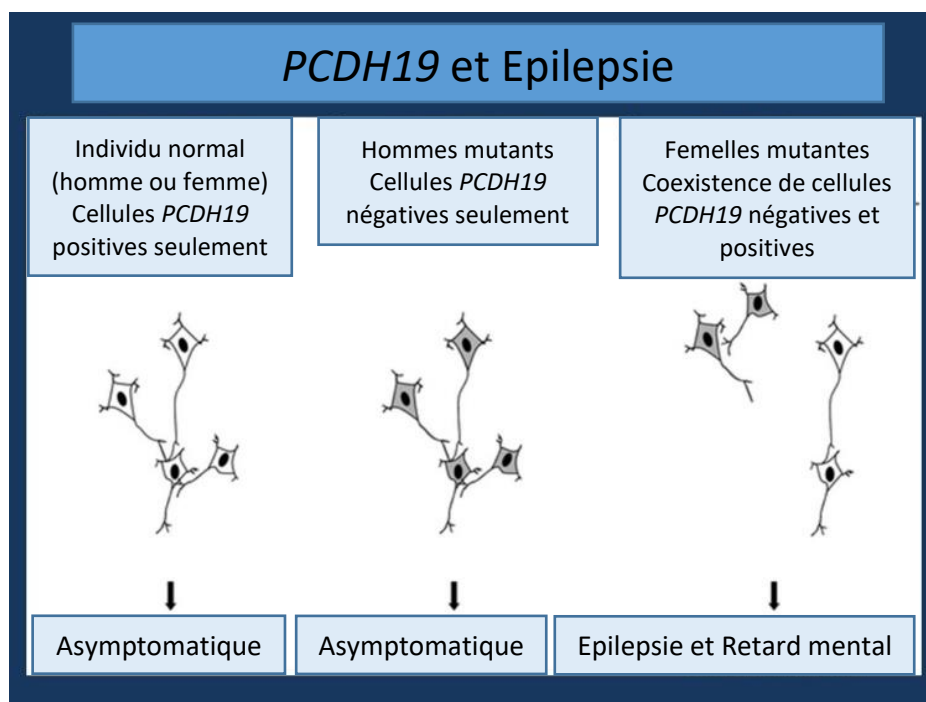
Comme précisé précédemment, le **SD** est une épilepsie dont l'origine est génétique. Chez environ 70 % des patients traités pour un **SD**, une mutation *de novo* hétérozygote dominante dans le gène *SCN1A* peut être identifiée. Par ailleurs, environ 25 % des patientes atteintes du **SD**, ne présentant pas de mutation sur le gène *SCN1A*, sont porteuses d'une mutation dans le gène *PCDH19* (4) situé sur le chromosome X (Xq22).

Arrêtons-nous sur ce trouble lié au sexe, lié à l'X, qui touche principalement les femmes (génotype XX) tandis que les hommes (génotype XY) ne sont généralement pas affectés. En effet, classiquement les transmissions liées à l'X se manifestent plus gravement chez les garçons mais ce n'est pas le cas ici, pourquoi ?

Avant tout, il faut savoir que ce gène est situé dans une région du chromosome X soumise au phénomène physiologique d'inactivation du chromosome X. C'est un processus par lequel un des deux chromosomes X de la femme est inactivé. Le choix du chromosome X inactivé est aléatoire et conduit à un mélange tissulaire avec coexistence de cellules où le chromosome X inactivé est celui atteint, et expriment donc la protéine normale, et des cellules où le chromosome X inactivé est le chromosome sain, qui n'expriment donc pas la protéine *PCDH19*.

Pour rappel, le gène *PCDH19* code pour une protéine, la protocadhérine 19, qui est une protéine d'adhérence neuronale jouant un rôle important dans la communication inter-neuronale. Les neurones se connectent les uns aux autres *via* des signaux présents à leur surface, et les protéines d'adhérence cellule-cellule, telles que la protocadhérine 19, jouent un rôle dans ce processus. Au fur et à mesure que les recherches se sont approfondies sur ce gène, différentes mutations ont été mises en évidence. Etant donné le spectre de mutations connu, incluant principalement des mutations non-sens et de décalage du cadre de lecture ou des mutations faux-sens dans l'exon 1, il a été émis l'hypothèse d'un impact sur les capacités adhésives de la protéine. Même si aujourd'hui on ignore comment la perturbation de ce mécanisme conduit à une traduction clinique, il est supposé que la coexistence de neurones exprimant *PCDH19* et de neurones déficients en *PCDH19* crée deux populations de neurones

ayant des problèmes d'interaction ([Figure 4](#)). Cette hypothèse n'a pas été prouvée, mais elle expliquerait pourquoi les mutations du gène *PCDH19* peuvent être pathogènes chez les individus ayant deux populations différentes de neurones comme chez les femmes, mais pas chez les hommes n'ayant qu'une seule population. De plus, le fait que les hommes mutants ne présentent pas de signes cliniques (crises d'épilepsie, retard mental) suggère que la protéine codée par le gène *PCDH19* n'est pas essentielle chez l'homme (20), (21).



*Figure 4 : Schéma du mécanisme d'interférence cellulaire associé aux mutations *PCDH19*, d'après (22)*

Après cette petite explication sur le gène *PCDH19* et, en partant du premier constat et de la prédominance de son impact dans l'apparition d'un **SD**, nous allons nous intéresser de préférence au gène *SCN1A*. Ce gène code pour la sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant neuronal Nav1.1 et est situé sur le bras long du chromosome 2 à la position 24.3 (2q24.3) (23).

De nombreuses études ont démontré qu'une néomutation hétérozygote dominante présente sur le gène *SCN1A* était fortement corrélée à l'apparition d'un **SD**. Ces néomutations conduisent à différentes anomalies comme un décalage du cadre de lecture, une mutation au niveau d'un site d'épissage, une mutation non-sens (remplacement d'un codon codant pour un acide aminé par un codon stop) ou une mutation faux-sens (changement d'un nucléotide d'un codon induisant le changement de l'acide aminé associé) dont la conséquence est une « perte de fonction » (24).

Une « perte de fonction » se traduit par un effet délétère dû à la diminution ou à l'abolition de production de la protéine active, sur le plan quantitatif (synthèse de la protéine) et/ou qualitatif (fonctionnalité de la protéine). Cet effet délétère se manifeste lorsque le taux résiduel de protéine fonctionnelle décroît en dessous d'un certain seuil. En effet, lorsqu'un seul des deux allèles d'un gène est muté, la synthèse d'une protéine normale par l'allèle non muté suffit habituellement pour maintenir la fonction cellulaire. De ce fait, l'effet délétère se manifeste lorsque les deux allèles du gène sont mutés. Ce mécanisme constitue la cause majoritaire des maladies récessives. Or, dans certains cas, la perte de fonction peut conduire à un effet délétère dominant comme c'est le cas pour le gène *SCN1A* dans le **SD**. Par conséquent, la présence d'un seul allèle muté du gène, à l'état hétérozygote, est alors suffisante pour franchir le seuil et l'autre allèle non muté du gène n'est pas suffisant pour compenser le déficit. Cette situation est appelée « l'haploinsuffisance » (25).

Ainsi, on peut en déduire que la perte d'expression des canaux sodiques fonctionnels est à l'origine de ce syndrome. Or, pourquoi une perte de fonction de ces canaux conduisant un courant excitateur dans les neurones amènerait-elle à une hyperexcitabilité neuronale se traduisant par des crises convulsives (4) ?

Pour essayer d'expliquer ce paradoxe, on va s'intéresser aux travaux récents de *Yu et al.* (26) qui utilisent un modèle murin de **SD**. Tout d'abord, cette équipe a créé une délétion du gène *SCN1A* chez la souris et a examiné le phénotype homozygote et hétérozygote de la progéniture. De façon logique, elle observe que les neurones des souris homozygotes *SCN1A*^{-/-} n'expriment pas de Nav1.1 et les neurones des souris hétérozygotes *SCN1A*^{+/-} expriment environ la moitié de la quantité de Nav1.1. Au niveau clinique, les souris homozygotes ont commencé à avoir des crises 9 jours après leur naissance et sont décédées à 15 jours, souvent dans un état de mal épileptique. Quant aux souris hétérozygotes, elles ont commencé à avoir des crises après 3 semaines de vie. Les chercheurs ont ensuite décidé d'examiner l'excitabilité cellulaire dans les neurones dissociés de l'hippocampe chez des souris de type sauvages et mutantes. Lorsque des courants de sodium provenant de souris sauvages et de souris mutantes, homozygotes ou hétérozygotes, ont été enregistrés à partir des neurones pyramidaux de l'hippocampe, principaux neurones excitateurs de cette région cérébrale, ils étaient pratiquement identiques. Ceci n'est pas étonnant puisque l'expression de Nav1.1 dans l'hippocampe est relativement faible. Cependant, lorsque les interneurones inhibiteurs de l'hippocampe ont été examinés de la même manière, les courants de sodium étaient réduits d'environ 50 % chez les souris mutantes hétérozygotes et de 75 % chez les

souris mutantes homozygotes. Enfin, pour comprendre comment cette réduction sélective des canaux sodiques des interneurons a affecté leur excitabilité, les chercheurs ont déterminé les relations entrée-sortie des neurones inhibiteurs. Pour cela, ils ont injecté dans les interneurons de souris sauvages des courants de plus en plus dépolarisants qui ont entraîné une augmentation linéaire du nombre de potentiels d'action. Cependant, cette réponse a été atténuée chez les hétérozygotes voire annulée chez les homozygotes. Ces résultats démontrent que des niveaux insuffisants de Nav1.1, comme dans le **SD**, provoquent une diminution de l'excitabilité. Etant donné que cette excitabilité altérée s'est produite de manière sélective dans les interneurons inhibiteurs, les mutations du gène *SCN1A* provoqueraient vraisemblablement un hypofonctionnement des circuits inhibiteurs et, par conséquent, une hyperexcitabilité neuronale traduite cliniquement par l'apparition de crises convulsives.

III. Symptômes et complications

Maintenant que l'on connaît le mécanisme physiopathologique susceptible d'être à l'origine du **SD**, nous allons pouvoir définir les différents symptômes qui en découlent.

Tout d'abord, il est important de rappeler que les enfants souffrant d'un **SD** ont un développement psychomoteur et un examen clinique tout à fait normal avant l'apparition des premières crises. Puis, au cours de la première année de vie, les premières crises d'épilepsie se déclenchent et deviennent de plus en plus fréquentes avec en parallèle le début de complications traduites entre autres par un retard psychomoteur, une ataxie c'est-à-dire une perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice, des troubles du comportement (3).

III.1. Manifestations principales : les crises d'épilepsie

Evidemment, les principales manifestations du **SD** sont les crises d'épilepsie ([Table 1](#)).

Généralement, la première crise se produit avant l'âge de 12 mois, vers 5-6 mois. Cette première crise est une crise clonique ou tonico-clonique, souvent fébrile, prolongée, généralisée, le plus souvent unilatérale (touchant un seul côté du corps), parfois bilatérale (touchant les deux côtés du corps en même temps) ou alternée (touchant un côté du corps puis l'autre et ainsi de suite pendant toute la durée de la crise) (3).

Quelques semaines après la première crise, les crises réapparaissent et se répètent. En effet, entre 12 et 18 mois, les crises cloniques sont de plus en plus fréquentes mais plus courtes. Puis, entre 1 et 5 ans, d'autres types de crises apparaissent, telles que les crises myocloniques, les absences atypiques et les crises partielles complexes (3).

Ces crises peuvent apparaître à tout moment de la journée ou de la nuit. Elles peuvent se prolonger dans le temps et durer plus de 30 minutes puis, se transformer en état de mal épileptique (EME) qui est la complication la plus grave de l'épilepsie nécessitant la plupart du temps une prise en charge en urgence par le SAMU (3).

III.1.1. Crises cloniques

Une crise clonique se définit par l'association de deux symptômes, une perte de connaissance et des secousses musculaires, appelées convulsions, rapides et violentes, touchant tout le corps (crises bilatérales) ou une moitié uniquement (crises unilatérales) (27).

III.1.2. Crises tonico-cloniques

Une crise tonico-clonique se déroule en 3 phases (27) :

- La phase tonique (10-20 secondes) : elle débute soudainement par une chute et une perte de connaissance. On observe une forte contraction de l'ensemble des muscles, d'abord en flexion puis en extension, associée à d'autres troubles (apnée avec cyanose, tachycardie, hypersécrétion bronchique et salivaire). Progressivement, la tension dans les muscles se réduit, conduisant à la phase clonique.
- Phase clonique (20-30 secondes) : le relâchement musculaire par à-coups entraîne des secousses uni ou bilatérales, synchrones, intenses, s'espçant pour s'interrompre de façon brutale.
- La phase résolutive (quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes) : on observe une personne hypotonique avec un relâchement musculaire complet pouvant entrainer parfois une perte d'urines voire de selles. La respiration reprend lentement et lorsque le patient reprend conscience, il y a souvent une confusion mentale parfois accompagnée d'une agitation.

III.1.3. Crises myocloniques

Une crise myoclonique se caractérise par des secousses musculaires brutales, rythmées, sans perte de connaissance. Ces secousses musculaires ressemblent aux contractions musculaires provoquées par une décharge électrique ou par des sursauts. Les myoclonies surviennent par « salves » c'est-à-dire plusieurs secousses se succédant, souvent plusieurs fois par jour et plus ou moins fortes. Quand elles touchent les jambes, elles peuvent entrainer des chutes (27).

III.1.4. Absences

Une absence est définie par une rupture de contact dans le temps et l'espace pendant quelques secondes, avec un début et une fin brusques. Chez l'enfant, elle se caractérise par une immobilisation, une interruption de l'activité en cours, un regard vide puis l'enfant reprend ses activités en ne gardant aucun souvenir de l'épisode. Parfois, ces crises peuvent même passer inaperçues (27).

Lorsque des mouvements de secousses musculaires ou de raidissement du corps sont associés aux absences, on parle alors d'absences atypiques (3).

III.1.5. Crises partielles ou focales

III.1.5.1. Partielle simple

Aussi appelée « aura », une crise partielle simple peut être précurseur d'une crise d'épilepsie plus grave. Elle n'entraîne aucune perte de connaissance mais, s'accompagne de sensations inhabituelles comme la présence de phénomènes sensitifs (visuels, olfactifs, auditifs) et d'impressions particulières (ex : déjà-vu) (28).

III.1.5.2. Partielle complexe

C'est une crise au cours de laquelle la conscience est perturbée. Souvent, elle s'accompagne de gestes étranges appelés « automatismes » comme, mâchonner, arranger ses vêtements, marmonner des mots incompréhensibles, agiter ses doigts, ... Généralement, elles sont brèves (moins de deux minutes) mais l'enfant semble souvent fatigué et un peu perdu sans garder aucun souvenir de ce qui vient de se passer (3).

III.1.6. Etat de mal épileptique

Il s'agit soit d'une crise qui dure plus de 20-30 minutes, soit de crises répétées à intervalles rapprochés, sans reprise de conscience entre chaque. Ce stade ultime de la crise d'épilepsie nécessite une prise en charge urgente puisque cet état de crise prolongée peut endommager de manière irréversible le cerveau et entraîner des séquelles (3).

III.2. Manifestations secondaires

Le **SD** n'est pas seulement une épilepsie. Plus globalement, c'est une maladie génétique avec des symptômes neurologiques variés apparaissant vers l'âge de 2 ans. Parmi ces symptômes, une baisse des fonctions cognitives, des troubles du comportement et un trouble moteur sont toujours observés, mais selon différents degrés de sévérité (27).

Tout d'abord, les premiers symptômes qui apparaissent sont un retard de développement et des troubles de l'apprentissage conduisant à un déficit intellectuel souvent sévère (cf. VI.2). On observe principalement un retard dans l'acquisition du langage. En effet, même si beaucoup d'enfants réussissent à parler, il faut généralement « décoder » leurs paroles. Ces symptômes peuvent survenir de la période de la crèche jusqu'à l'école primaire (3).

Cette difficulté à s'exprimer et à se faire comprendre conduit à des troubles du comportement se manifestant notamment par une frustration, associés à d'autres troubles (3),(27) :

- Une hyperactivité se traduisant chez l'enfant par des difficultés à se concentrer plusieurs minutes sur une même activité, par un défaut d'attention, ...
- Un trouble oppositionnel se traduisant par un enfant têtu, obstiné et n'en faisant qu'à sa tête.

Ces troubles du comportement vont avoir pour conséquence d'entraîner des troubles dans l'apprentissage qui persisteront tout au long de la vie de ces enfants (27).

De plus, un retard dans l'acquisition de la coordination œil-main c'est-à-dire le contrôle coordonné des mouvements des yeux avec ceux des mains et de la perception visuelle sera aussi présent, ce qui aura également des conséquences sur les capacités d'apprentissage de l'enfant. Au fur et à mesure que ces enfants grandissent, on remarquera une extrême lenteur dans tous les processus intellectuels (27).

Après l'apparition de ces premiers troubles, des troubles moteurs vont se manifester mais à des degrés différents selon les enfants. En effet, avec le temps, les enfants deviennent ataxiques car les mouvements commencent à manquer de coordination, ils deviennent même désordonnés. Cela a pour conséquence de gêner la marche (démarche instable) et d'occasionner des troubles dans l'exécution des mouvements fins (ex : dessiner, s'habiller, attraper un objet, écrire, ...) (3).

Ensuite, des troubles du sommeil peuvent également apparaître (insomnie, difficultés à l'endormissement, réveils nocturnes) (27).

Enfin, des anomalies orthopédiques telles que des déformations de la colonne vertébrale (scoliose ou cyphose) ou les pieds plats requièrent une surveillance étroite, en particulier lors des pics de croissance. De plus, chez les adolescents et les adultes, certains pourront souffrir d'un trouble particulier de la démarche appelé « crouch gait » qui se caractérise par une flexion accentuée des hanches, des genoux et des chevilles, rendant la marche sur de longues distances difficile (27).

	<u>Crises généralisées</u>						<u>Crises partielles ou focales</u>	
	Crise tonico-clonique	Absence typique	Absence atypique	Crise tonique	Crise clonique	Crise myoclonique	Partielle simple ou "aura"	Partielle complexe
Durée	2 à 5 minutes	5 à 15 secondes	Plus de 20 secondes				Quelques secondes	Quelques secondes à 2 minutes
Etat de conscience	Perte	Altéré	Altéré	Perte	Perte	Conservé	Conservé	Altéré
Caractéristiques	Evolution en 3 phases : ● Phase tonique : raidissement des muscles ● Phase clonique : convulsions et contraction des muscles ● Phase de récupération : arrêt des convulsions et retour de la conscience	– Regard dans le vide – Peu de mouvements – Pas de réponse si on lui parle + Mouvements saccadés (Absence atypique)		Contractions musculaires sans convulsions	– Confusion après la crise – Convulsions – Perte de contrôle de la vessie et/ou de l'intestin	Convulsions → Chute	Sensations inhabituelles (phénomènes sensitifs, impressions particulières)	– Amnésie post-crise – Personne semble être dans un autre monde – Mouvements involontaires inappropriés à la situation – Confusion et fatigue après la crise

Table 1 : Récapitulatif des différents types de crises d'épilepsie (27),(28)

IV. Diagnostic

IV.1. Démarche diagnostique

Avant de décrire les différents aspects pris en compte dans l'établissement du diagnostic d'un **SD**, il est important de rappeler que les enfants atteints de ce syndrome ont un développement psychomoteur et un examen clinique normal avant le début de la maladie.

De ce premier constat, on comprend immédiatement que le diagnostic du **SD** est long et complexe avant d'être établi avec certitude.

En effet, la plupart du temps, le premier symptôme du **SD** est une crise d'épilepsie prolongée (durant plus de 15 minutes) qui survient durant un épisode de fièvre, avant l'âge de 12 mois. Cependant, le diagnostic ne peut reposer que sur cette seule manifestation ce qui conduit les médecins à réaliser des examens complémentaires afin de trouver les causes responsables de cet événement. En effet, d'autres troubles neurologiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie prolongées chez l'enfant, tels que les crises fébriles simples n'évoluant pas vers une épilepsie, une malformation d'une partie du cerveau voire une lésion cérébrale survenue lors de la naissance (27).

Ainsi, il me semble important de décrire la démarche mise en place par les médecins pour diagnostiquer un **SD** afin de pouvoir adapter au mieux la prise en charge par la suite.

IV.1.1. Caractéristiques cliniques

Comme dit précédemment, la base du diagnostic d'un **SD** est corrélée à la description des crises d'épilepsie.

Les crises épileptiques débutent dans la première année de vie chez un nourrisson avec un développement normal et sans antécédents pathologiques connus. Il s'agit de crises convulsives, tonico-cloniques, généralisées, unilatérales, souvent de longue durée (15 à 30 minutes) conduisant parfois à un état de mal épileptique (crise qui dure plus de 30 minutes). Elles sont le plus souvent accompagnées d'une fièvre, d'une hyperthermie provoquée par exemple par un bain chaud ou elles surviennent à la suite d'un vaccin, d'un état infectieux. C'est pourquoi au début, elles peuvent être considérées comme de simples crises convulsives fébriles. Or, elles vont se répéter dans le temps, avec ou sans fièvre, même lorsqu'un

traitement anticonvulsif va être instauré, ce qui permet de faire le diagnostic d'épilepsie et non de simples crises convulsives fébriles (29).

Dans une enquête rétrospective sur 138 enfants chinois atteints du **SD** avec des mutations dans le gène *SCN1A*, le déclenchement de la première crise convulsive a eu lieu avant l'âge de 7 mois dans 77 % des cas. Dans cette même étude, 72 % des enfants ont eu des convulsions fébriles d'une durée supérieure à 15 minutes et 67 % ont eu deux crises fébriles ou plus sur une période de 24 heures. Les convulsions étaient hémicloniques avec présence d'une fièvre dans 80 % des cas (29).

Les crises fébriles sont un phénomène assez fréquent chez les nourrissons mais elles sont le plus souvent bénignes. Or, celles observées chez un nourrisson atteint du **SD** sont particulières, ce qui permet souvent au médecin d'évoquer le diagnostic dès les toutes premières crises (3).

En effet, leurs caractéristiques sont les suivantes (30) :

- Apparition précoce, avant l'âge de 12 mois.
- Convulsions généralisées tonico-cloniques, le plus souvent unilatérales.
- Durée prolongée (crise qui dure plus de 15 minutes).
- Déclenchement lors d'un évènement fébrile (fièvre, infection, ...). D'autres facteurs déclenchants existent comme des lumières clignotantes, des schémas visuels, des motifs géométriques, ...

Plus tard, à partir de la deuxième année de vie, la survenue de crises sans fièvre ainsi que l'apparition d'autres types de crises d'épilepsie (crises myocloniques, crises focales et absences atypiques) sont des éléments renforçant un diagnostic de **SD** déjà fortement suspecté (3).

Pour obtenir toutes ces informations sur le déroulement des crises d'épilepsie, les médecins recommandent fortement aux parents de noter avec précision toutes les crises que leur enfant a vécu au cours de la journée en indiquant l'heure à laquelle elles commencent, leur fréquence, leur durée et leurs conditions de survenue (s'il y a eu la présence d'un facteur déclenchant). De plus, il est également intéressant de renseigner les différentes observations qu'ils peuvent apercevoir sur le développement de leur enfant (3).

Concernant le développement psychomoteur de l'enfant, il se poursuit normalement puis ralentit progressivement à partir de la deuxième année. Il faut alors penser au **SD** et proposer une analyse génétique, dont le résultat viendra confirmer le diagnostic dans 70 à 80 % des cas.

De plus, l'exacerbation des crises avec l'utilisation de médicaments agissant sur les canaux sodiques (exemples : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, lamotrigine) est un autre critère permettant de suggérer le diagnostic d'un **SD** (30).

IV.1.2. Tests génétiques

Dès lors que les patients présentent le tableau clinique évocateur décrit précédemment, le test de génétique moléculaire *SCN1A* doit être envisagé.

En effet, les tests génétiques dans les épilepsies deviennent un outil clinique de plus en plus accessible puisqu'à partir d'une simple prise de sang, on peut détecter si le patient est porteur ou non d'une anomalie dans un gène spécifique. Dans notre situation, ce sont en général des mutations survenues *de novo* dans le gène *SCN1A* qui sont particulièrement associées au diagnostic d'un **SD** (31). On dénombre qu'environ 50 % des enfants ont des mutations tronquantes et les 50 % restants ont des mutations faux-sens conduisant à une perte de fonction de la protéine. De plus, des micro-arrangements (délétions ou duplications) de plus ou moins grande taille voire une délétion complète du gène ont également été rapportés (4).

Du fait de ces différentes mutations, plusieurs études ont voulu mettre en évidence des corrélations génotype-phénotype en termes de sévérité de l'épilepsie, d'atteinte cognitive et clinique. Il n'a pas été trouvé de différence significative selon le type de mutation et le phénotype de la maladie développé par les patients (**SD** avec forme typique ou atypique). En revanche, l'existence d'une mutation tronquante dans le **SD** semble prédisposer à un début plus précoce de la maladie (32).

Pour cela, le test de génétique moléculaire *SCN1A* va faire appel à un panel multigénique contenant notamment le gène princeps *SCN1A* (33).

Ce test génétique est réalisé de la façon suivante :

1. Détection des variants pathogènes hétérozygotes à l'aide d'un séquençage haut débit.
2. Si aucun variant pathogène n'est identifié, une analyse de délétion / duplication ciblée ou non sur l'un des gènes de ce panel permettra de détecter ce type d'anomalie à l'aide d'une des méthodes suivantes telles que la PCR quantitative, l'amplification de sonde dépendante de la ligation multiplex (MLPA) ou encore l'hybridation comparée du génome (CGH-array).

Pour évaluer l'impact du test de génétique moléculaire *SCN1A* sur la gestion des patients, une étude a été réalisée afin d'obtenir le point de vue des soignants et des médecins. Les patients inclus ont été identifiés de manière prospective à partir de références récupérées au service de génétique de l'épilepsie à Glasgow. A l'aide de questionnaires remplis par les médecins et par les aidants des patients atteints du **SD**, ils ont obtenu les résultats suivants (31) :

Sur les 244 personnes contactées, 182 soit 75 % étaient porteurs d'une mutation dans le gène *SCN1A*. Les aidants de 187 patients (77 %) ont répondu à ces questionnaires. Parmi les participants dont les enfants ont été testés positifs pour une mutation, 87 % ont déclaré que les tests génétiques étaient utiles, entraînant des modifications du traitement, moins de crises et un meilleur accès aux thérapies et aux soins. Sur 187 médecins, 163 ont répondu (87 %) dont 48 % ont déclaré qu'un test positif avait facilité le diagnostic, difficile avec les seules données cliniques et électroencéphalographiques. Il a empêché des investigations supplémentaires chez 67 % des patients, modifié l'approche du traitement dans 69 %, influencé le choix du médicament chez 74 % et, grâce au changement de médicament, amélioré le contrôle des crises dans 42 % (31).

Finalement, cette étude montre l'impact positif de la réalisation de tests génétiques car, en plus de confirmer un diagnostic clinique, un résultat positif au test *SCN1A* influence le choix du traitement et facilite l'accès à des traitements supplémentaires, en particulier chez les très jeunes enfants (31).

Cependant, les mutations dans le gène *SCN1A* sont retrouvées essentiellement dans le **SD**, mais aussi dans d'autres syndromes épileptiques tels que le syndrome de Doose, le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut. Par conséquent, les tests génétiques seuls ne sont pas toujours concluants et doivent donc toujours être interprétés dans le contexte clinique (9).

IV.1.3. Electroencéphalogramme

Avant de décrire ce que l'on peut observer sur un EEG chez un patient atteint du **SD**, il me semble important d'expliquer quelques termes utilisés par la suite.

Une activité critique correspond à une crise d'épilepsie. Elle s'oppose à une activité intercritique qui est une activité survenant sans relation avec les crises et qui est habituellement brève. Une activité post-critique correspond aux activités enregistrées au décours d'une crise d'épilepsie. Une onde se définit comme toute différence de potentiel

entre deux électrodes se traduisant par un paroxysme EEG et une pointe se définit comme un paroxysme EEG de brève durée.

Dans le cas du **SD**, l'activité EEG de fond est généralement normale au cours de la première année de vie. A partir de la deuxième année de vie, l'EEG intercritique présente un ralentissement post-critique avec des ondes lentes généralisées ([Figure 5](#)). L'EEG critique varie en fonction du type de crise. Lors de crises myocloniques on observe des polypointes-ondes c'est-à-dire une succession de deux ou plusieurs pointes suivies immédiatement d'une onde lente et lors d'absences atypiques on observe des pointes ondes plus ou moins rythmiques. Une stimulation photique et une stimulation de type motif précipitent des pointes et des vagues généralisées, avec ou sans évènements cliniques associées (crises d'absence atypique et/ou crises myocloniques) (33).

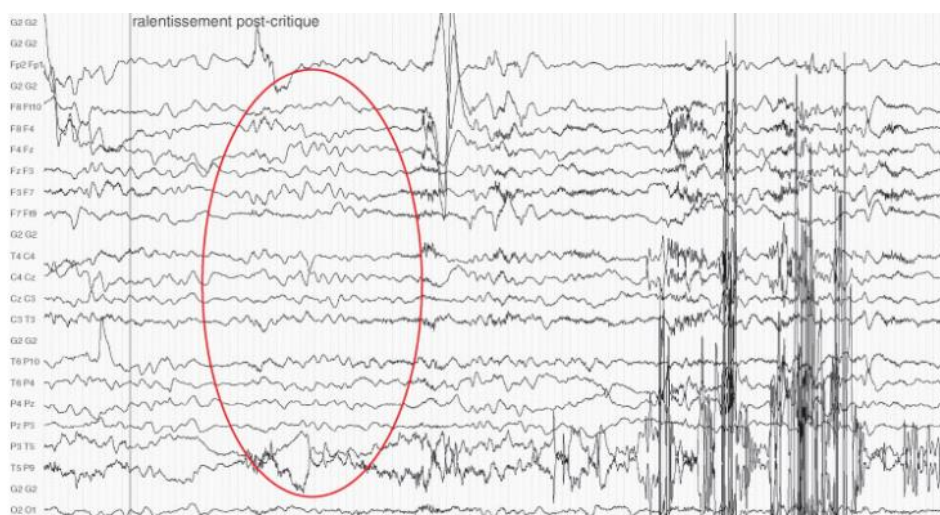


Figure 5 : Aspect EEG au cours de la phase post-critique d'une crise généralisée tonico-clonique (ondes lentes généralisées) (34)

Les crises tonico-cloniques, caractéristiques du **SD**, sont rarement enregistrées sur un EEG. Cependant, l'existence d'anomalies EEG intercritiques est une aide au diagnostic. Les modifications EEG au cours d'une crise généralisée tonico-clonique se caractérisent par une activité de polypointes ([Figure 6](#)) soit une succession de deux ou plusieurs pointes ou une activité rapide (phase tonique) puis de polypointes-ondes ([Figure 7](#)) progressivement ralenties (phase clonique), en grande partie masquées par des artefacts musculaires, suivies d'ondes lentes généralisées avant le retour à l'état antérieur après plusieurs minutes ou heures selon l'âge (34).

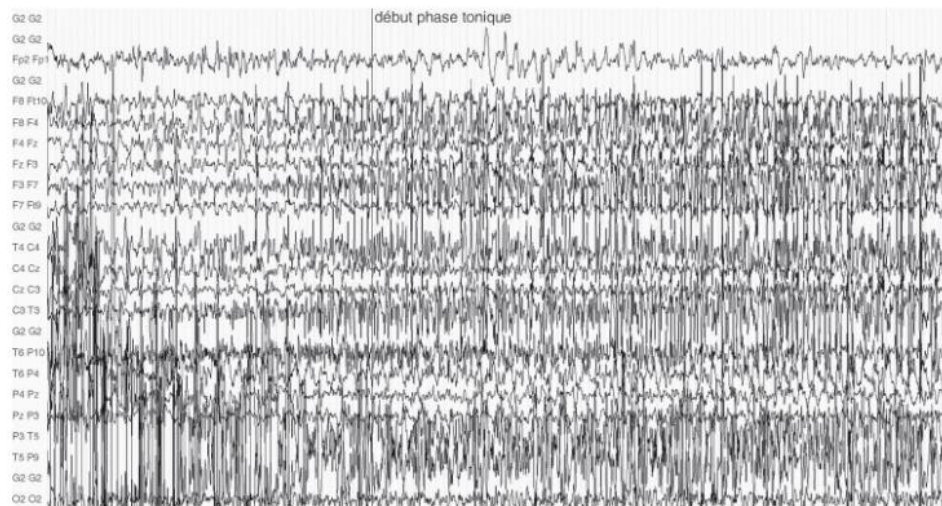


Figure 6 : Aspect EEG au cours de la phase tonique d'une crise généralisée tonico-clonique (polypointes rapides)
(34)

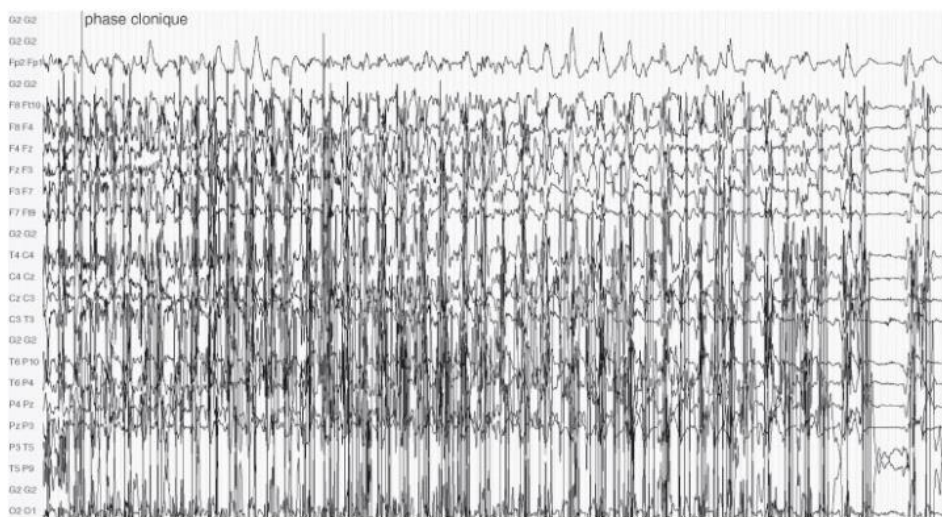


Figure 7 : Aspect EEG au cours de la phase clonique d'une crise généralisée tonico-clonique (polypointes-ondes)
(34)

Peu d'études ont soigneusement documenté l'évolution des résultats d'EEG au fil du temps dans le **SD**. Dans une étude portant sur 23 patients chez lesquels des crises convulsives avaient été enregistrées lors du suivi vidéo-EEG, *Kim et al.* ont divisé cette population en 3 groupes : 0-5 ans ($n = 7$), 6 à 10 ans ($n = 11$) et 11 ans et plus ($n = 5$). Le ralentissement de l'arrière-plan de l'EEG était plus fréquent chez les patients âgés et une réponse photoparoxystique chez les enfants plus jeunes. Des décharges épileptiformes ont été observées chez la plupart des patients, et le schéma le plus courant était des décharges épileptiformes multifocales (29).

IV.1.4. Neuro-imagerie

La neuro-imagerie est généralement normale au début. Par la suite, dans 10 % des cas, des anomalies peuvent survenir telles qu'une atrophie généralisée ou une sclérose de l'hippocampe (33).

Dans une étude comparant 9 patients atteints du **SD** et de mutations *SCN1A* et 9 témoins sans convulsions, des volumes globalement réduits de matière grise et blanche ont été observés chez les patients atteints du **SD** (29).

IV.2. Diagnostics différentiels avec d'autres syndromes épileptiques

Le **SD** peut être confondu avec d'autres syndromes épileptiques.

Du fait de ce risque de confusion, il existe une classification des épilepsies. Rédigée par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE), cette classification a été conçue dans le but de classer les épilepsies et ainsi de les différencier. Pour les praticiens, cette classification permet de déterminer un diagnostic en tenant compte de trois niveaux ainsi qu'une étiologie à l'origine de l'épilepsie de l'individu ([Figure 8](#)).

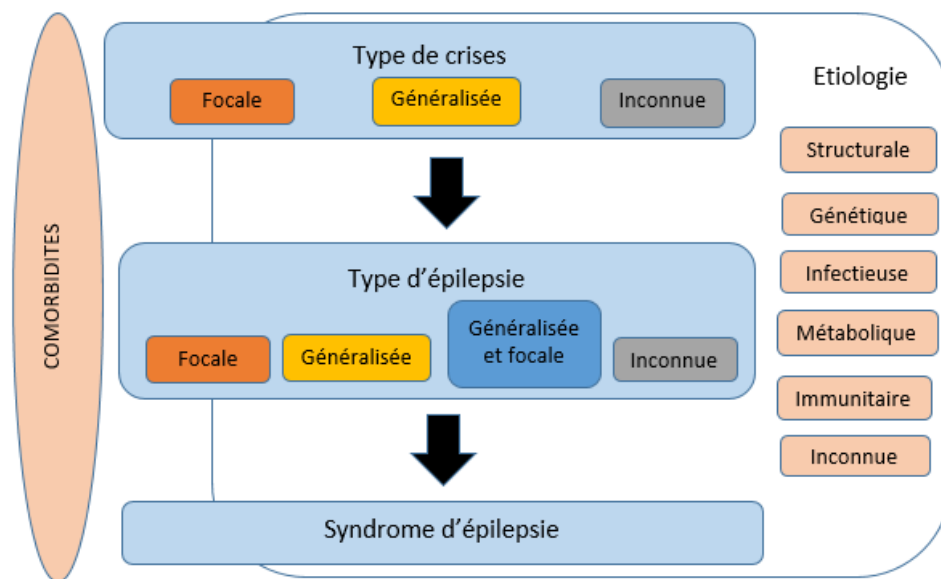


Figure 8 : Cadre de classification des épilepsies selon l'ILAE en 2017, d'après (35)

La classification des épilepsies est divisée en trois niveaux qui sont (35) :

1. Type de crises : focale / généralisée / inconnue
2. Type d'épilepsie : focale / généralisée / combinée généralisée et focale / inconnue. Le nouveau groupe « épilepsies combinées généralisées et focales » est ajouté car des

patients présentent à la fois des crises généralisées et focales. C'est le cas dans le **SD** et dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

3. Syndrome d'épilepsie : ce troisième niveau fait référence à un groupe de caractéristiques incorporant des types de crises, des EEG et des caractéristiques d'imagerie qui tendent à être associées. Il peut également présenter des caractéristiques vis-à-vis de l'âge de la première crise, des potentiels déclencheurs de convulsions, ... Il peut aussi mettre en avant des comorbidités distinctes telles que des problèmes d'apprentissage, des troubles psychologiques et comportementaux.

Selon l'ILAE, le **SD** peut être confondu avec principalement trois autres syndromes épileptiques qui sont l'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles + (GEFS +), le syndrome de Doose et le syndrome de Lennox-Gastaut (36). En se basant sur les différents critères pris en compte dans la classification décrite précédemment, j'ai réalisé un tableau récapitulatif permettant de mettre en avant les différences (en rouge) entre ces trois syndromes épileptiques et le **SD** ([Table 2](#)).

	Syndrome de Dravet	Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles + (GEFS +)	Epilepsie avec convulsions myocloniques et atoniques = Syndrome de Doose	Syndrome de Lennox-Gastaut
Généralités	Apparition lors de la 1 ^{ère} année de vie (vers 6 mois) Apparition chez un enfant normal sans antécédents Touche les 2 sexes Première crise associée à une fièvre	Apparition entre 6 mois et 6 ans Apparition chez un enfant ayant des antécédents familiaux Touche les 2 sexes Peut persister après l'âge de 6 ans mais, est souvent spontanément résolutive et disparaît après la puberté	Apparition entre 6 mois et 6 ans (pic entre 2 et 4 ans) Apparition chez un enfant normal pouvant avoir eu des crises fébriles et/ou afebriles Touche les 2 sexes (garçons > filles)	Apparition entre 1 et 7 ans (max 3 à 5 ans) Apparition chez un enfant normal sans antécédents Touche les 2 sexes
Crises d'épilepsie	– Prolongées (> 15 minutes) – Souvent fébriles mais parfois afebriles – Focales et généralisées (surtout hémicloniques) – De type tonico-cloniques Apparition d'autres types de crises entre 1 et 4 ans : crises myocloniques et absences typiques ou atypiques Inexistence de crises toniques et de spasmes épileptiques	– Courtes (3 à 6 minutes) – Fébriles – Généralisées – De type tonico-cloniques	– De type myocloniques-atoniques Inexistence de spasmes épileptiques et de crises focales	– Brèves (< 10 secondes) et discrètes – Persistantes (se produisent en série) – Apparaissent dans la période du sommeil lent ou au réveil – Sont principalement troncaux mais peuvent s'étendre à des muscles proximaux et distaux (bras et jambes) – De type toniques Autres types de crise possible : convulsions atoniques (responsables de chutes) et absences atypiques
Développement psycho-moteur	Troubles cognitifs et comportementaux	Aucune altération du développement	Développement et cognition normale Seules des déficiences peuvent apparaître au début et après la crise	Déficiences cognitive et comportementale

	Syndrome de Dravet	Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles + (GEFS +)	Epilepsie avec convulsions myocloniques et atoniques = Syndrome de Doose	Syndrome de Lennox-Gastaut
EEG	Normal au cours de la 1 ^{ère} année de vie puis, ralentissement	Normal	Normal puis, ralentissement généralisé Présence d'un rythme de fond thêta bi-pariétal	Anormal dès le début des crises avec un ralentissement généralisé ou focal Présence d'une activité lente et rapide paroxystique en veille lente
Imagerie	Normale au début puis apparition d'anomalies (sclérose de l'hippocampe)	Normale	Normale	Présence d'anomalies structurelles du cerveau
Génétique	Gène <i>SCN1A</i> mis en cause dans 70 à 80 % des cas : • Mutations de novo (95 % des cas) • Mutations hérités via un mosaïcisme terminal et somatique (5 % des cas)	Hérédité autosomique dominante Plusieurs gènes liés à ce syndrome : <i>SCN1A</i> , <i>SCN1B</i> , <i>GABRG2</i> et <i>PCDH19</i>	Héritage complexe / polygénique	Aucun gène n'a été identifié
Remarque	Les médicaments bloquant les canaux sodiques conduisent à une aggravation de la maladie			70 % des cas = une anomalie cérébrale structurelle est la cause de cette forme d'épilepsie

Table 2 : Récapitulatif des différents syndromes épileptiques touchant les enfants et pouvant être confondus avec le Syndrome de Dravet (36),(37),(38),(39)

V. Prise en charge du Syndrome de Dravet

V.1. Traitement des crises d'épilepsie

Comme évoqué précédemment, les crises convulsives dans le **SD** sont difficilement contrôlables et pharmacorésistantes. Cependant, il existe des stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses qui permettent de diminuer la fréquence et la durée de ces crises.

V.1.1. Traitements médicamenteux

En fonction de l'évolution du **SD**, différents traitements antiépileptiques seront mis en place. Souvent, une polythérapie est rapidement instaurée. Chaque médicament antiépileptique va avoir une cible différente dont le but principal est de limiter l'apparition de crises épileptiques (**Figure 9**). Durant les étapes de la découverte d'un **SD** chez un enfant, c'est-à-dire des premières crises épileptiques jusqu'au diagnostic confirmé, plusieurs traitements vont se succéder. De ce fait, il me semble important de les présenter en suivant cette chronologie.

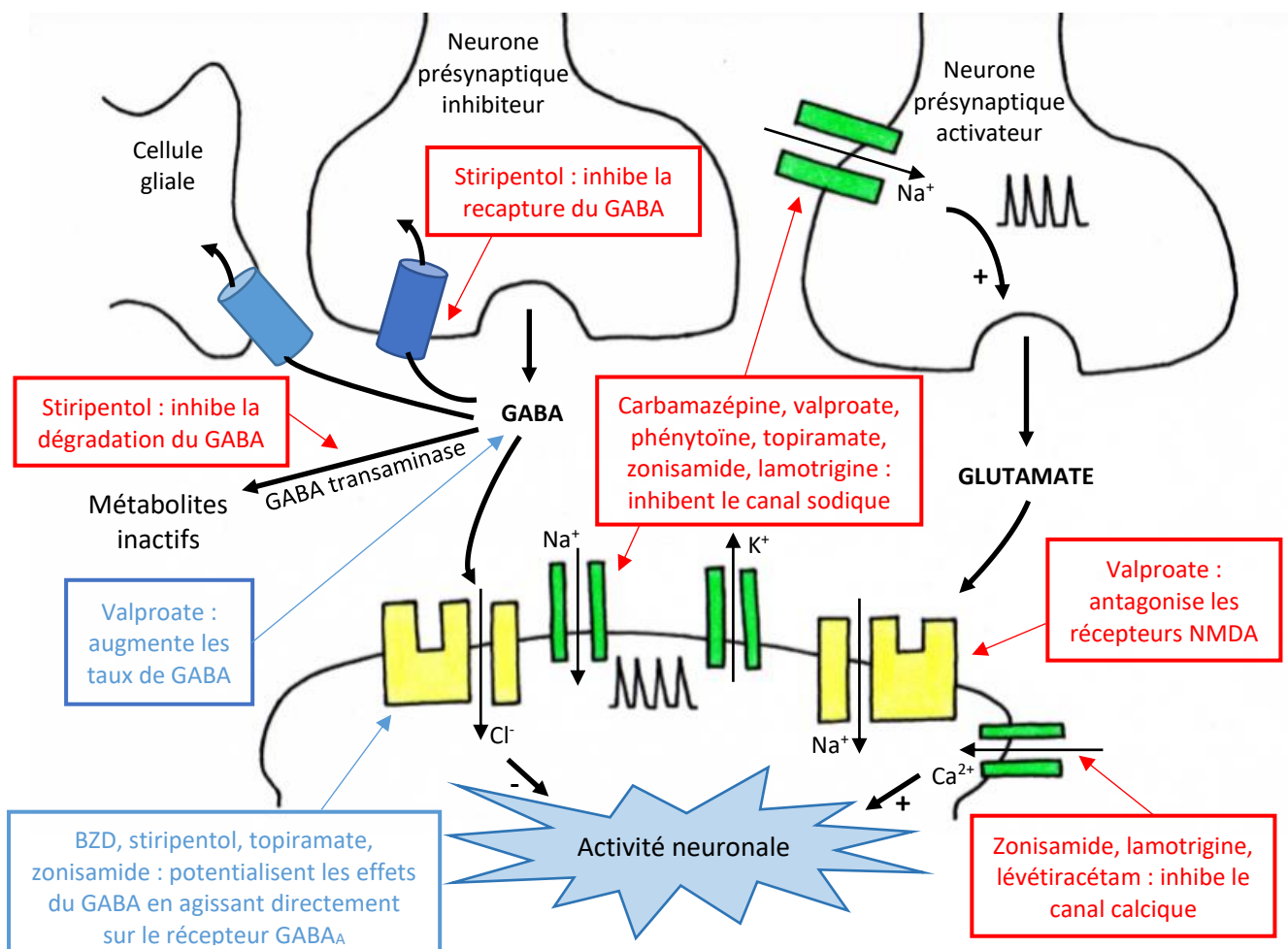


Figure 9 : Cible des antiépileptiques ayant un rôle dans le Syndrome de Dravet, d'après (40)

V.1.1.1. Traitement initial : Acide valproïque

Tout d'abord, la mise en place du premier traitement fait suite à la survenue d'une crise fébrile particulière caractérisée par sa durée (> 15 minutes) et sa précocité (avant l'âge de 1 an). Celle-ci peut parfois se transformer en état de mal épileptique. Le problème est, qu'à ce stade, les médecins ne peuvent pas déterminer s'il s'agit d'une simple crise fébrile ou le début d'un futur syndrome épileptique. Par conséquent, ils prescrivent un premier traitement de fond.

Ce premier traitement antiépileptique est l'acide valproïque ou valproate de sodium commercialisé sous les noms de DEPAKINE® et MICROPARKINE® (41), (42).

1. Mécanisme d'action

Il est encore mal connu mais on sait que c'est un antiépileptique qui va d'un côté renforcer le système inhibiteur et de l'autre inhiber le système exciteur *via* :

- L'augmentation des taux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central
- Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- Le blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui sont des récepteurs pour le glutamate, neurotransmetteur exciteur du système nerveux central

2. Indications

Les médecins s'orientent en première intention vers cet antiépileptique car l'acide valproïque est utilisable aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et dans toutes les formes d'épilepsie.

Pour être plus précis et selon son autorisation de mise sur le marché (AMM), il est indiqué soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique dans le traitement :

- Des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut
- Des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

3. Posologie

La posologie journalière ([Table 3](#)) doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel. Cependant, la large sensibilité individuelle au valproate de sodium doit être prise en compte. De ce fait, la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. Concernant son administration, il est recommandé de le prendre au cours des repas.

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Posologie journalière recommandée
Traitement en association			
Patients ayant d'autres médicaments antiépileptiques	Posologie initiale à 10-15 mg/kg/j (2 ou 3 fois/jour)	Augmentation progressive jusqu'à atteindre la posologie optimale en 2 semaines	• Nourrissons et Enfants : 30 mg/kg/j (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées) • Adolescents et Adultes : 20 à 30 mg/kg/j (les formes comprimés ou comprimés chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées)
Patients n'ayant pas d'autres médicaments antiépileptiques		Augmentation par paliers successifs tous les 2 ou 3 jours jusqu'à atteindre la posologie optimale en 1 semaine	

Table 3 : Recommandations d'adaptation de la posologie de l'acide valproïque (42)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Anémie, thrombopénie
- Tremblements, sédation, troubles de la mémoire, céphalées, sensations vertigineuses
- Hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention
- Chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante, réactions cutanées
- Nausées
- Prise de poids
- Hépatopathies
- Tératogénicité

5. Contre-indications

Les principales contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité au valproate
- Hépatite
- Grossesse

6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Lamotrigine : risque majoré des réactions cutanées graves
- Antibiotiques de la classe des pénems : risque de survenue de crises convulsives

- Dérivés salicylés : risque d'hépatotoxicité et risque d'hémorragie notamment chez les enfants

7. Surveillance

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Efficacité du traitement
- Contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement puis, une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois
- Examen hématologique (Numération Formule Sanguine (NFS) incluant les plaquettes, le temps de saignement et un bilan de la coagulation) avant le début du traitement, à 15 jours et en fin de traitement
- Adaptation de la dose à la prise de poids

V.1.1.2. Réadaptation du traitement initial

Ensuite, jusqu'à environ l'âge de 2 ans, on observe généralement une répétition des crises d'épilepsie dans le temps malgré la prise régulière d'un antiépileptique, ce qui renforce l'idée d'un **SD** chez cet enfant. A partir de constat, une étude génétique est proposée et un changement de traitement s'impose.

V.1.1.2.1. Clobazam

L'association du clobazam, commercialisé sous les noms d'URBANYL® et de LIKOZAM® (43), (44), (45), (46), au valproate de sodium a longtemps été le choix thérapeutique des médecins. Cet antiépileptique appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des benzodiazépines (BZD).

1. Mécanisme d'action

Cet antiépileptique va renforcer le système inhibiteur en potentialisant les effets du GABA.

Pour rappel, le mécanisme d'action des BZD repose sur une action de la transmission GABAergique qui est inhibitrice sur le système nerveux central. Physiologiquement, la macromolécule correspondant au récepteur GABA_A est un canal qui laisse passer les ions chlorures (Cl⁻). Lorsque le GABA se fixe sur son récepteur, il induit l'ouverture de ce canal provoquant ainsi la modification de la distribution des ions de part et d'autre de la membrane, ce qui induit une hyperpolarisation du neurone ayant pour conséquence de le rendre moins

excitable d'où l'effet inhibiteur du GABA. De plus, sur cette macromolécule, il y a d'autres sites de liaison comme celui aux BZD ([Figure 10](#)).

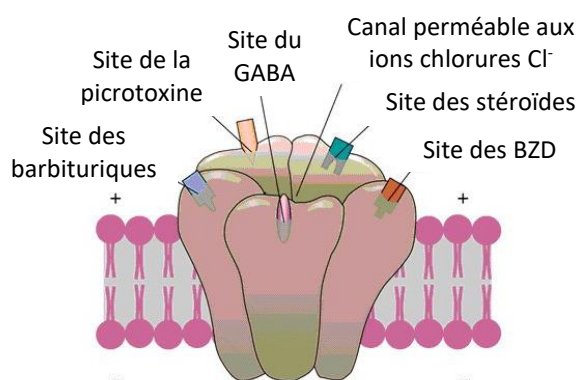


Figure 10 : Mécanisme d'action des benzodiazépines au niveau du récepteur GABA_A, d'après (47)

Lorsque le clobazam se fixe sur le récepteur du GABA au niveau du site de fixation des BZD, il augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore et donc induit l'effet inhibiteur du GABA.

2. **Indications**

Cet antiépileptique est utilisé en association avec un traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace dans le traitement :

- Des épilepsies partielles simple ou complexe, avec ou sans généralisation secondaire
- De tous les types d'épilepsie généralisée : crises tonico-cloniques, myocloniques, absences

3. **Posologie**

Comme pour tout traitement mais en particulier lors de l'instauration d'un traitement par BZD, il doit être débuté avec des doses initiales faibles qui seront progressivement augmentées sous surveillance médicale. Les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote, pendant ou en dehors des repas. Cette dose peut être prise en une fois ou fractionnée en deux ou trois prises par jour ([Table 4](#)).

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Posologie journalière recommandée
	Semaine 1	A partir de la semaine 2	
Posologie	5 mg/j ou 0,1 mg/kg/j	Augmentation par paliers de 0,1 à 0,2 mg/kg/j à intervalle de 7 jours	0,3 à 1 mg/kg/j

Table 4 : Recommandations d'adaptation de la posologie du clobazam (45)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Sédation, fatigue, somnolence
- Hypotonie
- Irritabilité, agitation, agressivité
- Dépression respiratoire

5. Contre-indications

Les principales contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité aux BZD
- Insuffisance respiratoire
- Syndrome d'apnée du sommeil

6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Acide valproïque : variation des taux plasmatiques de ce dernier nécessitant une adaptation de la posologie du clobazam en surveillant l'EEG et la concentration plasmatique des autres médicaments
- Stiripentol : augmentation des taux plasmatiques de clobazam et de son métabolite par inhibition du CYP3A et du CYP2C19 nécessitant la surveillance des taux sanguins de clobazam et de son métabolite avant l'instauration du stiripentol afin d'ajuster la dose si nécessaire

7. Surveillance

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Efficacité du traitement avec réévaluation toutes les 4 semaines de la nécessité de la poursuite du traitement
- Contrôle biologique : NFS, ionogramme, bilan hépatique

Ces deux premiers traitements permettent une réduction de la fréquence et de la durée des crises mais leur effet reste la plupart du temps modeste et insuffisant. De ce fait, d'autres molécules souvent utilisées en association avec ces deux premières mais aussi parfois seules, ont été recherchées et sont maintenant celles vers lesquelles les médecins se tournent en première intention lorsque le diagnostic de **SD** est confirmé.

V.1.1.2.2. Stiripentol

En 2001, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a désigné le stiripentol commercialisé sous le nom de DIACOMIT® (48), (49) comme médicament orphelin pour traiter le **SD** et en a approuvé l'utilisation en 2007 *via* la délivrance d'une AMM. Les conditions de prescription de ce médicament sont particulières puisque le DIACOMIT® nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle ne pouvant être rédigée que par des médecins spécialistes et services de neurologie et de pédiatrie.

1. Mécanisme d'action

Cet antiépileptique agit par :

- Renforcement du système inhibiteur *via* une augmentation de la concentration en GABA grâce à :
 - Une inhibition de la recapture du GABA
 - Une inhibition de la dégradation du GABA (action sur la GABA transaminase, enzyme qui dégrade le GABA)
 - Une action sur le récepteur GABA_A, identique aux BZD, ayant pour conséquence d'induire l'effet inhibiteur du GABA par augmentation de la durée moyenne d'ouverture des canaux chlorures de ce récepteur
- Potentialisation des effets des autres médicaments antiépileptiques par inhibition du cytochrome P450 hépatique, notamment les isoenzymes 3A4 et 2C19

2. Indication

Cet antiépileptique a comme seule indication d'être utilisé en association avec le valproate de sodium et le clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium chez les patients atteints d'un **SD**.

Par son action inhibitrice, il augmente la concentration plasmatique des antiépileptiques associés et éliminés par le foie, notamment le valproate de sodium et le clobazam. Il est donc nécessaire de diminuer les posologies des médicaments associés, au risque de provoquer ou majorer des effets indésirables. Il potentialise notamment l'augmentation de la concentration d'un métabolite du clobazam, le norclobazam et en augmente ainsi son efficacité. Le stiripentol semble très efficace sur la diminution de la fréquence des convulsions tonico-cloniques généralisées notamment les états de mal épileptique et plus particulièrement chez

le jeune enfant de moins de 2 ans. Certains auteurs suggèrent une amélioration du profil développemental lors de l'instauration précoce du stiripentol, probablement en lien avec la diminution des états de mal grâce au traitement.

A ce jour, l'association valproate de sodium + clobazam + stiripentol est considérée comme la thérapeutique de première intention.

Pour démontrer son efficacité chez les enfants atteints du **SD**, deux essais randomisés contrôlés par *placebo* ont été menés indépendamment en France et en Italie. Dans ces études, le stiripentol était associé au clobazam et au valproate de sodium. Respectivement, 71 % et 67 % des patients étaient répondeurs sous stiripentol contre 5 % et 9 % sous *placebo*. L'efficacité à long terme, évaluée dans une cohorte multicentrique de 46 patients atteints du **SD** et traités avec stiripentol + clobazam + valproate de sodium pendant une période médiane de 3 ans, a montré une réduction significative de la fréquence et de la durée des crises. L'efficacité a été meilleure chez les nourrissons, avec l'avantage pour le stiripentol de réduire les crises convulsives prolongées (50).

3. Posologie

Concernant son mode d'administration ([Table 5](#)), le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments car il se dégrade rapidement en milieu acide. Cependant, il ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, ...), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline.

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Posologie journalière recommandée
	Semaine 1	Semaine 2	Semaines suivantes	
Enfants de moins de 6 ans	20 mg/kg/j (2 ou 3 fois/jour)	30 mg/kg/j (2 ou 3 fois/jour)	Augmentation par paliers de 20 mg/kg/j à intervalle de 1 semaine (2 ou 3 fois/jour)	50 mg/kg/j (2 ou 3 fois/jour)
Enfants entre 6 et 12 ans			Augmentation par paliers de 10 mg/kg/j à intervalle de 1 semaine (2 ou 3 fois/jour)	
Enfants et Adolescents de plus de 12 ans			Augmentation par paliers de 5 mg/kg/j à intervalle de 1 semaine (2 ou 3 fois/jour)	

[Table 5](#) : Recommandations d'adaptation de la posologie du stiripentol (49)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids
- Nausées, vomissements
- Insomnie, agressivité, irritabilité, troubles du comportement, troubles du sommeil
- Neutropénie
- Somnolence, ataxie, hypotonie

Dans plusieurs études, ces événements indésirables ont été rapportés chez environ la moitié des patients avec notamment une somnolence, un ralentissement de la fonction mentale, une ataxie, une perte d'appétit avec une perte de poids et des nausées. La plupart de ces effets indésirables sont liés à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de valproate de sodium, de clobazam et de son métabolite après l'ajout du stiripentol mais, ils disparaissent lorsque la dose est diminuée (50).

5. Contre-indication

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au stiripentol.

6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Substances métabolisées par les isoenzymes du CYP2C19 (ex: oméprazole) ou du CYP3A4 (ex: statines, contraceptifs oraux, codéine) car leur concentration plasmatique est susceptible d'être augmentée du fait de l'inhibition de leur métabolisme hépatique ce qui a pour conséquence d'entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables
- BZD car leur concentration plasmatique est susceptible d'être augmentée du fait de l'inhibition de leur métabolisme hépatique ce qui a pour conséquence d'entraîner une sédation excessive
- Immunosuppresseurs car leur concentration plasmatique est susceptible d'être augmentée du fait de l'inhibition de leur métabolisme hépatique
- Statines car leur concentration plasmatique est susceptible d'être augmentée du fait de l'inhibition de leur métabolisme hépatique ce qui a pour conséquence d'entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse

- Acide valproïque et clobazam nécessitant une diminution de leur dose à l'introduction du stiripentol pour éviter l'apparition d'effets indésirables

7. Surveillance

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Contrôle biologique avec vérification de la NFS et de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement puis tous les 6 mois
- Développement staturo-pondéral de l'enfant

V.1.1.2.3. Autres médicaments antiépileptiques

D'autres antiépileptiques peuvent également être envisagés dans la prise en charge du **SD**.

➤ Le topimarate

Le premier est le topiramate, commercialisé sous le nom d'EPITOMAX® (51).

1. Mécanisme d'action

Cet antiépileptique agit par :

- Renforcement du système inhibiteur en potentialisant les effets du GABA par une action directe sur le récepteur GABA_A
- Inhibition du canal sodique se traduisant par un ralentissement de la dépolarisation de la membrane des neurones excitateurs ayant pour conséquence une diminution de l'influx nerveux et ainsi une diminution des crises d'épilepsie
- Antagoniste de la kaïnate/AMPA, sous-type du récepteur exciteur du glutamate
- Inhibiteur de certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique

2. Indication

Cet antiépileptique a pour indication d'être utilisé en association à d'autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées (crises présentes dans le **SD**), ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

3. Posologie

Deux formes galéniques existent ([Table 6](#)), les comprimés pelliculés et les gélules. Les comprimés ne doivent pas être coupés alors que les gélules peuvent être avalées entières ou

administrées après ouverture et répartition de la totalité du contenu sur une petite quantité (équivalent à une cuillère à café) de nourriture semi-solide pour les patients ayant des difficultés à avaler des comprimés, par exemple les enfants.

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Posologie journalière recommandée
	Semaine 1	A partir de la semaine 2	
Enfants âgés de 2 ans et plus	25 mg/j ou 1 à 3 mg/kg/j (2 fois/jour le soir)	Augmentation par paliers de 1 à 3 mg/kg/j à intervalle de 1 à 2 semaines (2 fois/jour)	5 à 9 mg/kg/j (2 fois/jour)
Adultes	25-50 mg/j (1 fois/j le soir)	Augmentation par paliers de 25-50 mg/j à intervalle de 1 à 2 semaines (2 fois/jour)	200-400 mg/j (2 fois/jour)

Table 6 : Recommandations d'adaptation de la posologie du topiramate (52)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Anorexie, diminution de l'appétit
- Dépression, idées suicidaires
- Somnolence, paresthésie, sensation vertigineuse, fatigue
- Agressivité, troubles du langage
- Nausées, diarrhées
- Lithiase urinaire et acidose métabolique
- Augmentation paradoxale de la fréquence des crises d'épilepsie ou modification de leurs caractéristiques en début de traitement

5. Contre-indication

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au topiramate.

6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Produits de phytothérapie contenant du millepertuis car, ce dernier étant un inducteur enzymatique, il entraîne la diminution de la concentration plasmatique du topiramate en induisant son catabolisme hépatique ce qui a pour conséquence une diminution de l'effet antiépileptique.

- Contraceptifs oraux : diminution de l'efficacité contraceptive et augmentation des saignements intercurrents

7. **Surveillance**

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Courbe de croissance
- Appétit
- Bonne hydratation pour éviter une oligohidrose (diminution de la transpiration) surtout chez les jeunes enfants exposés à une température ambiante élevée

Contrairement aux traitements précédents, la réalisation d'un contrôle biologique incluant une NFS et un bilan hépatique au début du traitement n'est pas systématique.

➤ **Le zonisamide**

Le deuxième antiépileptique est le zonisamide, commercialisé sous le nom de ZONEGRAN® (53), (54).

1. **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Cependant, il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Il possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur. De plus, comme le topiramate, c'est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

2. **Indication**

Cet antiépileptique a pour indication d'être utilisé en association chez les enfants à partir de 6 ans, les adolescents et les adultes dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

3. **Posologie**

Il n'est pas toujours possible d'obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de ZONEGRAN® commercialisées ([Table 7](#)). Dans ce cas, il est recommandé d'arrondir la dose totale de ZONEGRAN® à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules commercialisées (25, 50 et 100 mg).

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Posologie journalière recommandée	
Traitement en association	Semaine 1	Semaines 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg	Patients pesant > 55 kg
Patients recevant des inducteurs du CYP3A4	1 mg/kg/j (1 fois/jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d'une semaine	6 à 8 mg/kg/j (1 fois/jour)	300 à 500 mg/j (1 fois/jour)
Patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	A partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/j (1 fois/jour)	300 à 500 mg/j (1 fois/jour)
	1 mg/kg/j (1 fois/jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de 2 semaines		

Table 7 : Recommandations d'adaptation de la posologie du zonisamide (54)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Ecchymoses
- Lithiase rénale
- Anorexie, diminution de l'appétit
- Agitation, irritabilité, états confusionnels, dépression
- Ataxie, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence, troubles de l'attention
- Diminution de la transpiration nécessitant la mise en place d'une prévention de la chaleur excessive et de la déshydratation

5. Contre-indication

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au zonisamide.

6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate : augmentation du risque d'acidose métabolique
- Substances inductrices du CYP3A4 (ex : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine) : augmentation du métabolisme hépatique du zonisamide se traduisant par une diminution de l'effet antiépileptique ce qui nécessite une surveillance étroite du patient et une adaptation des posologies

7. Surveillance

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Courbe de croissance
- Taux de bicarbonates sériques pour prévenir une acidose métabolique
- Apparition de calculs rénaux via une échographie rénale
- Bilan hépatique

➤ Le lévétiracétam

Le troisième antiépileptique est le lévétiracétam commercialisé sous le nom de KEPPRA® (55), (56).

1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Selon des études *in vitro*, le lévétiracétam agirait sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques et en réduisant la libération du calcium des réserves intraneuronales. De plus, il a été montré que le lévétiracétam se lie à une protéine spécifique du tissu cérébral, la protéine 2A (synaptobrévine) impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs ([Figure 11](#)). Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique contribuerait au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

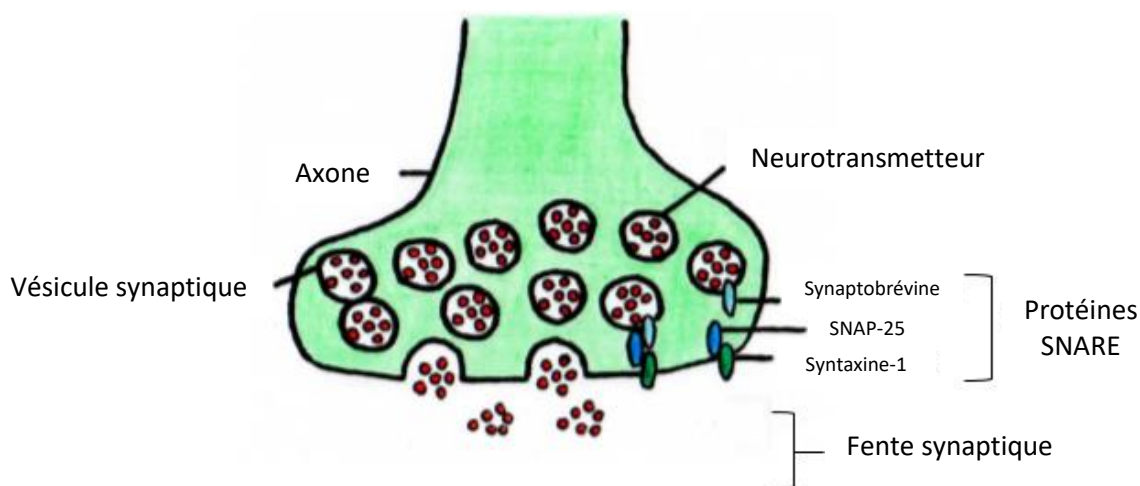


Figure 11 : Rôle de la protéine 2A (synaptobrévine) dans l'exocytose des vésicules synaptiques, d'après (57)

Pour rappel, les vésicules synaptiques permettent la communication neuronale en stockant les neurotransmetteurs aux extrémités présynaptiques des axones et en les libérant dans la fente synaptique. L'arrimage et la fusion membranaire des vésicules synaptiques avec la

membrane présynaptique fait intervenir les protéines SNARE dont les principales impliquées dans l'exocytose des vésicules synaptiques sont la syntaxine-1, SNAP-25 (Synaptosomal Nerve-Associated Protein of 25 kDa) et la synaptobrevine (protéine 2A). Syntaxine-1 et SNAP-25 sont dans la membrane plasmique présynaptique tandis que la synaptobrevine est ancrée dans la membrane vésiculaire présynaptique. Lors de la stimulation synaptique, ces protéines forment un complexe ternaire qui favorise la fusion de la vésicule avec la membrane plasmique présynaptique afin de favoriser la libération du neurotransmetteur et ainsi permettre la transmission d'information (57).

2. Indication

Cet antiépileptique a pour indication d'être utilisé en association dans le traitement :

- Des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie
- Des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique

3. Posologie

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et la solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon ([Table 8](#)). La prise peut avoir lieu au cours ou en dehors des repas mais, un goût amer peut être perçu après administration.

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose maximale
	Semaine 1	Semaines suivantes	
- Nourrissons de 1 mois à moins de 6 mois	7 mg/kg/j (2 fois/jour)	Augmentation par paliers de 7 mg/kg à intervalle de 2 semaines	21 mg/kg/j (2 fois/jour)
- Nourrissons de 6 mois à 23 mois - Enfants (2 à 11 ans) - Adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg	10 mg/kg/j (2 fois/jour)	Augmentation par paliers de 10 mg/kg à intervalle de 2 semaines	30 mg/kg/j (2 fois/jour)
- Adolescents (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus - Adultes (à partir de 18 ans)	250 mg/j (2 fois/jour)	Augmentation par paliers de 250 mg à intervalle de 2 semaines	1500 mg/j (2 fois/jour)

Table 8 : Recommandations d'adaptation de la posologie du lévétiracétam (56)

4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Somnolence et asthénie lors de l'instauration du traitement
- Anorexie
- Diarrhées, nausées, vomissements
- Agressivité, colère, anxiété, confusion, hallucinations, irritabilité, dépression
- Rashs cutanés
- Neutropénie, thrombopénie

5. Contre-indication

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au lévétiracétam ou aux autres dérivés de la pyrrolidone.

6. Interactions médicamenteuses

La principale interaction médicamenteuse est avec le laxatif osmotique macrogol (FORLAX®) administré de façon concomitante à la prise orale du lévétiracétam. Il a été observé une diminution de l'efficacité de l'antiépileptique, il est donc maintenant recommandé de prendre le macrogol 1 heure avant ou 1 heure après la prise du lévétiracétam.

7. Surveillance

La surveillance concerne uniquement le contrôle de la fonction rénale avant l'instauration du traitement.

V.1.1.3. Médicaments de l'urgence

Malgré le traitement de fond basé sur la prise de médicaments antiépileptiques, la survenue de certaines crises épileptiques peut nécessiter l'administration d'un traitement d'urgence. On retrouve deux principales molécules qui peuvent être utilisées lors d'une crise épileptique chez un enfant porteur d'un **SD**. Elles appartiennent toutes les deux à la classe des BZD.

Le premier est le diazépam, commercialisé sous le nom de VALIUM® (58). Il s'administre par voie intrarectale à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,1 mL de solution/kg) sans dépasser 10 mg.

Le deuxième est le midazolam, commercialisé sous le nom de BUCCOLAM® (59). Il s'administre par voie buccale selon une dose qui varie en fonction de l'âge du patient ([Table 9](#)). La dose

complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), environ la moitié de la dose est administrée d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Tranche d'âge	Dose	Volume de solution	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	2,5 mg	0,5 mL	Jaune
> 6 mois à < 1 an	2, 5 mg	0,5 mL	Jaune
1 an à < 5 ans	5 mg	1 mL	Bleue
5 ans à < 10 ans	7,5 mg	1,5 mL	Mauve
10 ans à < 18 ans	10 mg	2 mL	Orange

Table 9 : Doses de midazolam à administrer en fonction de l'âge (59)

Pourquoi plutôt choisir le VALIUM® que le BUCCOLAM® sachant qu'ils ont tous les deux la même efficacité et les mêmes indications ? Le BUCCOLAM® présente un aspect pratique du fait de son utilisation par voie buccale et de la seringue qui est directement prête à l'emploi. Cependant, il coûte cher (80 euros la boîte de 4 seringues), se périmé rapidement et est parfois difficile à administrer chez le nourrisson et en cas de salivation importante. De plus, sa facilité d'administration est un risque de banalisation de la prescription notamment en collectivité sans en mesurer les conséquences. C'est dans ces conditions qu'il est important de bien préciser les indications de la prescription conditionnelle de BZD qui est à utiliser uniquement si la crise dure plus de 5 minutes et/ou si on dénombre 3 crises rapprochées ou bien selon les recommandations médicales spécifiques s'il existe un risque anticipé de crise de longue durée (60).

Un protocole avec les recommandations de la démarche à suivre en cas de crise chez un enfant porteur d'un **SD** est donné à tous les parents (60). Il intègre différentes étapes qui sont :

1. Injection de VALIUM® intrarectal à la dose de 0,5 mg/kg rapidement après le début de la crise ou de BUCCOLAM® (dose à adapter selon l'âge de l'enfant)
2. Si la crise persiste, renouveler l'injection de VALIUM® intrarectal au bout de 15 minutes et appeler le SAMU
3. Si échec du VALIUM® intrarectal, mise en place de RIVOTRIL® intraveineux :
 - Dose de charge de 0,05 mg/kg en 15 minutes
 - Puis si besoin, relais en intraveineux continu à la dose de 0,1 mg/kg toutes les 6 heures (dose maximum de 2 mg/6 heures)

4. Si échec du RIVOTRIL®, mise en place de DILANTIN® intraveineux à la dose de 15 mg/kg en 15 minutes (en raison de la toxicité veineuse, il est nécessaire de le diluer dans du sérum physiologique)

Parmi les autres recommandations, il est important de préciser qu'il faut éviter l'utilisation de barbituriques tels que le phénobarbital commercialisé sous le nom de GARDENAL®. En effet, l'administration de ce barbiturique pour faire cesser une crise d'épilepsie chez un enfant atteint du **SD** peut entraîner des lésions cérébrales notamment *via* une réduction du flux sanguin cérébral local. Une étude a été menée sur 3 patients ayant eu, après une crise d'épilepsie réfractaire, des conséquences inhabituelles traduites cliniquement par une régression neurologique massive caractérisée par une hypotonie avec tétraplégie spastique et perte de contact avec les yeux. Ces 3 patients ont reçu du phénobarbital pour faire cesser cette crise d'épilepsie. Même si cette étude ne concerne qu'un faible nombre de patients, il semble raisonnable de suggérer d'éviter l'utilisation de cet antiépileptique (61).

En prévention, il est important de surveiller attentivement la température puisque la fièvre peut induire une nouvelle crise. Pour cela, il faut traiter rapidement cette fièvre avec l'utilisation d'un antipyrétique (62).

Comme pour le traitement de fond, en fonction de l'évolution de la maladie, l'utilisation des médicaments de l'urgence doit être adaptée. Les crises fébriles des deux premières années nécessitent une injection rapide soit moins de 3 minutes après le début de la crise. Ensuite, après la deuxième année, les crises deviennent plus courtes et les états de mal épileptique diminuent, et par conséquent l'injection de VALIUM® ou de BUCCOLAM® n'est plus systématique. Attention, les crises d'absence avec rupture de contact parfois prolongée, sans mouvements cloniques, nécessitent un délai d'attente de 10-15 minutes avant de faire un traitement d'urgence (60).

V.1.1.4. Médicaments aggravants le Syndrome de Dravet

Certains médicaments antiépileptiques utilisés pour d'autres formes d'épilepsie peuvent, paradoxalement, aggraver les crises du **SD** chez l'enfant. On retrouve surtout deux antiépileptiques, la lamotrigine commercialisée sous le nom de LAMICTAL® et la carbamazépine commercialisée sous le nom de TEGRETOL®. Tous deux ont pour mécanisme d'action de bloquer les canaux sodiques voltage-dépendant présynaptiques (63).

Selon une étude réalisée sur 21 patients atteints d'un **SD** et traités par lamotrigine, il a été montré que cette molécule avait provoqué une aggravation des crises convulsives chez 17 patients (soit 80 %). Une aggravation nette est apparue dans les 3 mois chez la plupart des patients. Il a été conclu que la détérioration prononcée des crises au cours du traitement par la lamotrigine n'était pas imputable à l'évolution naturelle de la maladie mais pouvait être un effet direct des doses thérapeutiques de lamotrigine. Cet antiépileptique semble donc inapproprié dans le traitement du **SD** (64).

V.1.2. Traitements non médicamenteux

Après avoir décrit les différents traitements médicamenteux pouvant être utilisés dans le cadre d'un **SD**, nous allons nous intéresser à des thérapeutiques non médicamenteuses ayant également pour but de limiter le nombre et la durée des crises d'épilepsie.

V.1.2.1. Le régime cétogène

V.1.2.1.1. Définition

Le régime cétogène est un régime thérapeutique strict basé sur une proportionnalité entre les lipides d'une part et les glucides et les protéines d'autre part. Ce calcul strict permet de créer un état de cétose, tout en conservant un apport énergétique suffisant pour le patient (65).

V.1.2.1.2. Indications

Le régime cétogène a été testé pour traiter différents syndromes épileptiques aux étiologies et aux cliniques différentes (épilepsies myocloniques (66), spasmes infantiles (67)). Les résultats sont en faveur de l'efficacité du régime dans la diminution des crises. Par exemple, le régime cétogène a permis une nette diminution de la fréquence des crises atoniques ou myocloniques des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Une étude de 2005 a montré que 30 % des enfants atteints de ce syndrome et placés sous ce régime étaient libérés de leurs crises après 12 mois de régime (66).

Le régime cétogène s'est révélé être également un traitement efficace dans les syndromes épileptiques à composante génétique, comme le **SD** (68).

A partir de ce constat, on peut en déduire que l'efficacité du régime est indépendante du type de crises (partielles ou généralisées) ou du syndrome épileptique.

Aujourd'hui, en plus de son utilisation dans l'épilepsie, le régime cétogène est aussi indiqué dans d'autres maladies telles que le déficit en GLUT-1 aussi appelée maladie de Vivo, et le déficit en pyruvate déshydrogénase (65).

V.1.2.1.3. Contre-indications

Le régime cétogène est contre-indiqué chez les enfants atteints des maladies suivantes (65):

- Anomalies de l'oxydation des acides gras
- Déficit de la néoglucogenèse ou de la cétogenèse
- Déficit en pyruvate-carboxylase
- Insuffisante hépatocellulaire

V.1.2.1.4. Démonstration de son efficacité

Avant d'expliquer plus en détail les mécanismes du régime cétogène, il me semble important d'expliquer que son efficacité a été démontrée. Ainsi, en 2008, une étude contrôlée et standardisée a été mise en œuvre (69) : 145 enfants épileptiques tous syndromes confondus, faisant au moins 7 crises par semaine, âgés entre 2 et 16 ans et avec des échecs thérapeutiques pour au moins deux médicaments antiépileptiques ont été inclus dans l'étude.

Ces enfants ont été répartis en deux groupes : le groupe témoin et le groupe sous régime cétogène. La tolérance et l'efficacité du régime par l'enregistrement de la fréquence des crises ont été étudiées après trois mois d'essai.

Les résultats ont montré que sur les 103 enfants dont les données étaient exploitables à trois mois (54 sous régime cétogène et 49 dans le groupe témoin), la fréquence des crises était significativement diminuée dans le groupe où les enfants étaient sous régime cétogène : 28 enfants (38 %) voyaient leurs crises diminuer de plus de 50 % contre seulement 4 (6 %) dans le groupe témoin, et plus de 90 % des crises disparaissaient chez 5 enfants du groupe régime cétogène (7 %) alors qu'aucun enfant du groupe témoin ne bénéficiait de cette amélioration.

Cette récente étude prouve ainsi l'efficacité du régime cétogène, comparé au maintien d'une thérapeutique médicamenteuse non efficiente. Cependant, les données restent encore insuffisantes et d'autres recherches doivent être menées afin d'affiner la mise en place de ce régime, de déterminer les candidats idéaux et d'améliorer sa tolérance.

V.1.2.1.5. Principe du régime cétogène

Dans ce régime atypique, on parle de ration cétogène qui se définit comme le rapport de la quantité en grammes de « gras », les lipides, sur la quantité en grammes de « non gras », soit les glucides et les protéines. Par exemple, on parle du régime cétogène 4:1 lorsque l'on apporte 4 proportions de lipides pour une proportion de glucides et de protéines. Plus le *ratio* gras/non gras est élevé, plus le degré de cétose augmente. Le contrôle des crises est plus efficace mais le régime est moins bien toléré par les enfants (apparition d'effets indésirables) (65).

Le régime cétogène repose sur la céto-genèse c'est-à-dire la biosynthèse des corps cétoniques. Ces derniers seraient des médiateurs essentiels de la chaîne mécanistique de cette thérapeutique permettant le contrôle des crises épileptiques. Au cours de la carence d'apport glucidique (comme c'est le cas dans le régime cétogène), le déficit en glucose conduit à une utilisation accrue des lipides (libérés par la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux) et à une inhibition des voies de biosynthèse (utilisatrices habituelles d'acétyl-CoA). Ces modifications métaboliques aboutissent à un taux élevé d'acétyl-CoA dont le métabolisme est alors dévié vers la production des corps cétoniques qui sont exportés pour suppléer à la carence énergétique périphérique. Sachant que le régime cétogène est riche en lipides et pauvre en glucides, le taux plasmatique en acides gras augmente. Ces acides gras entrent ensuite dans un mécanisme physiologique appelé la β -oxydation qui se déroule en 4 étapes et dont le composé final est la formation d'acétyl-CoA. Le catabolisme complet de l'acétyl-CoA se fait dans le cycle de Krebs, mais une partie de l'acétyl-CoA est transformée dans les mitochondries hépatiques en acétoacétate, acétone et β -hydroxybutyrate, désignés par le terme « corps cétoniques ».

Chez l'homme, la céto-genèse a lieu exclusivement dans les mitochondries du foie ([Figure 12](#)). La formation d'acétoacétate à partir de l'acétyl-CoA n'est pas directe, mais emprunte une voie métabolique particulière.

Une fois l'acétoacétate obtenu, il est converti en β -hydroxybutyrate par une réaction réversible catalysée par la β -hydroxybutyrate déshydrogénase mitochondriale. Par ailleurs, l'acétoacétate peut être décarboxylé en acétone au niveau des alvéoles pulmonaires.

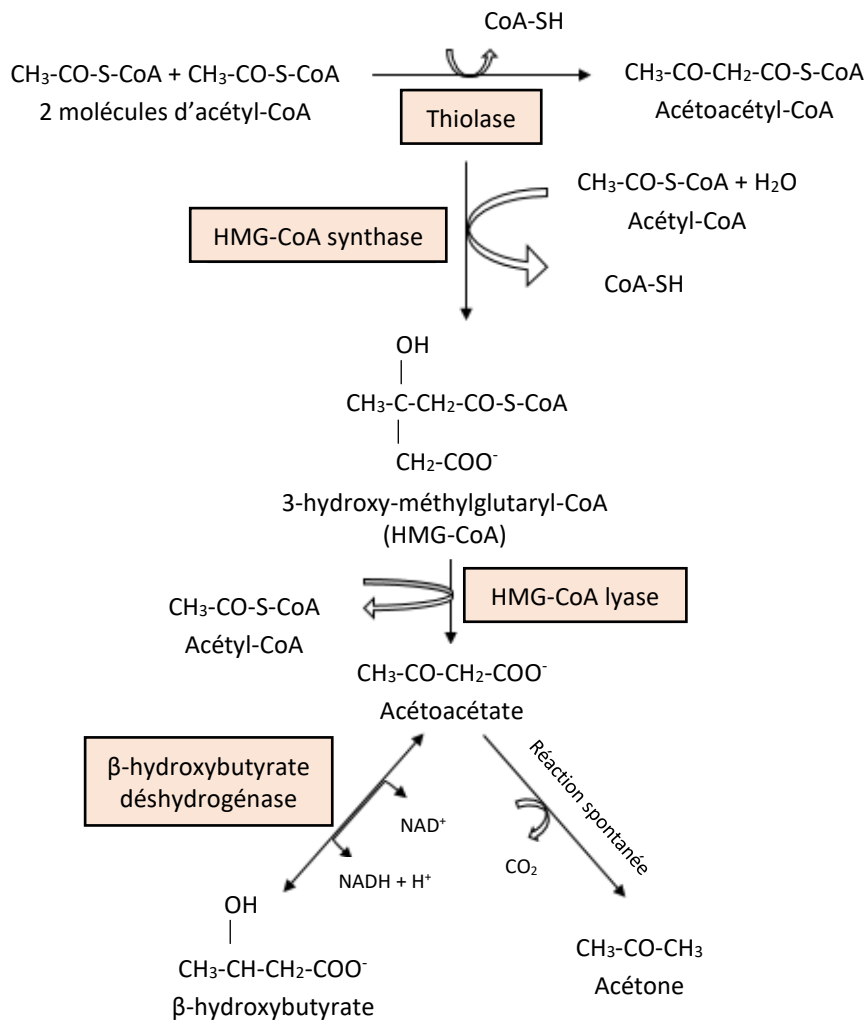


Figure 12 : Formation des corps cétoniques dans le foie, d'après (70)

Les corps cétoniques hépatiques sont sécrétés dans le sang. Ils ont ensuite deux voies possibles : soit ils sont utilisés par des tissus extra-hépatiques, soit ils sont excrétés.

Le β -hydroxybutyrate et l'acétoacétate peuvent être recaptés par d'autres tissus qui peuvent les utiliser comme combustibles pour la production énergétique. En effet, la cétolysse, qui permet la dégradation des corps cétoniques, conduit à la production d'acétyl-CoA. Les enzymes permettant la réalisation de cette dégradation des corps cétoniques sont exprimées dans les muscles squelettiques et le cœur, mais non dans le foie. Dans le cerveau, cette dégradation n'est pas active dans les conditions normales (la source énergétique majeure étant le glucose). Toutefois les enzymes catalysant la cétolysse ont une expression inducible dans certaines conditions. Ainsi, leur expression augmente lentement en cas de jeûne prolongé : les corps cétoniques sont alors utilisables par le cerveau.

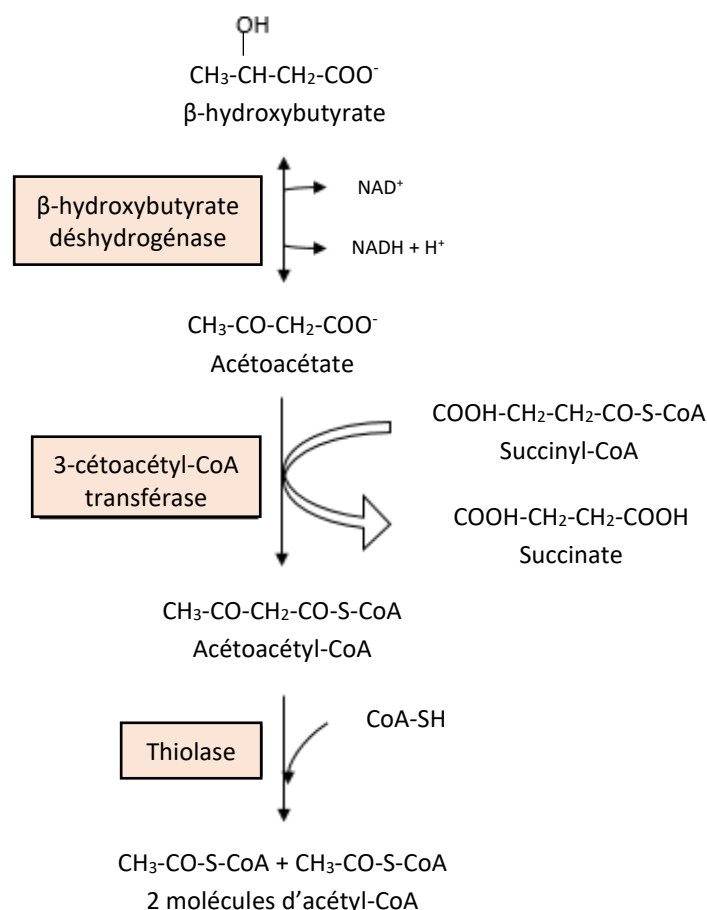


Figure 13 : Voie m\'etabolique d\'utilisation des corps c\'etoniques dans les tissus extra-h\'epatiques, d\'apr\'es (70)

Dans les organes utilisateurs, l\'utilisation de l\'ac\'etoac\'etate d\'ebute par l\'activation de l\'ac\'etoac\'etate sous forme d\'ac\'etoac\'etyl-CoA. L\'ac\'etoac\'etyl-CoA est ensuite converti en ac\'etyl-CoA par la thiolase. L\'ac\'etyl-CoA est ensuite r\'eutilis\'e dans le cycle de Krebs ([Figure 13](#)).

V.1.2.1.6. M\'ecanismes du r\'egime c\'etog\'ene

Malgr\'e de nombreuses \'etudes montrant l\'efficacit\'e du r\'egime c\'etog\'ene dans le traitement des crises \'epileptiques, le m\'ecanisme reste inconnu. Diff\'erentes hypoth\'eses ont \'et\'e propos\'ees pour comprendre le fonctionnement de ce r\'egime. Aujourd\'hui, les chercheurs pensent que plusieurs m\'ecanismes joueraient un r\'ole dans le fonctionnement de ce r\'egime.

➤ M\'ecanisme N°1 : action anti-convulsivante des corps c\'etoniques (ac\'etone)

Le r\'egime c\'etog\'ene augmente les taux, dans le sang et le cerveau, des corps c\'etoniques : ac\'etone, β -hydroxybutyrate et ac\'etoac\'etate. Ces corps c\'etoniques ont-ils des propri\'et\'es anti-convulsivantes ? *Likhodii* (71) montre notamment l\'action anti-convulsivante de l\'ac\'etone \`a des doses th\'erapeutiques dans quatre mod\'eles d\'animaux pr\'esentant des crises \'epileptiques

différentes (crises tonico-cloniques, absences, crises complexes partielles et absences atypiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut).

➤ **Mécanisme n°2** : augmentation de la synthèse du GABA

Plusieurs études, menées par l'équipe du Dr *Yudkoff* (72), essayent d'expliquer un des mécanismes de l'effet antiépileptique du régime cétogène qui consisterait à modifier le devenir cérébral du glutamate. Selon cette hypothèse, le métabolisme cérébral des astrocytes lors d'un état de cétose serait plus actif, ce qui entraînerait une conversion accrue du glutamate en glutamine ayant pour conséquence d'une part d'éliminer plus efficacement le glutamate et d'autre part de conduire à une conversion plus efficace de la glutamine en GABA.

Le cerveau maintient un faible niveau de glutamate extracellulaire et une concentration intra-neuronale élevée grâce aux astrocytes qui ont la tâche d'éliminer le glutamate synaptique. Pour cela, ils convertissent d'abord le glutamate en glutamine *via* la glutamine synthétase, enzyme exclusivement gliale, puis exportent la glutamine vers les neurones. Dans les neurones, la glutamine est hydrolysée en glutamate par l'action de la glutaminase, enzyme mitochondriale. Ce déplacement de glutamate et de glutamine entre astrocytes et neurones est appelé le cycle glutamate-glutamine. De plus, le glutamate présent dans les neurones peut être converti en GABA ou en aspartate ([Figure 14](#)).

Selon *Yudkoff*, l'état de cétose induit des changements métaboliques tels que :

- L'intensification du flux par la voie de la glutamine synthétase astrocytaire diminuant le taux de glutamate dans la fente synaptique
- Une plus grande quantité de glutamine devenant accessible aux neurones GABAergiques disposant alors d'un pool de précurseur plus important pour la synthèse du GABA

En cas de cétose, moins de glutamate est métabolisé et une plus grande quantité devient disponible pour la réaction de la glutamate décarboxylase dans le but de la synthèse de GABA.

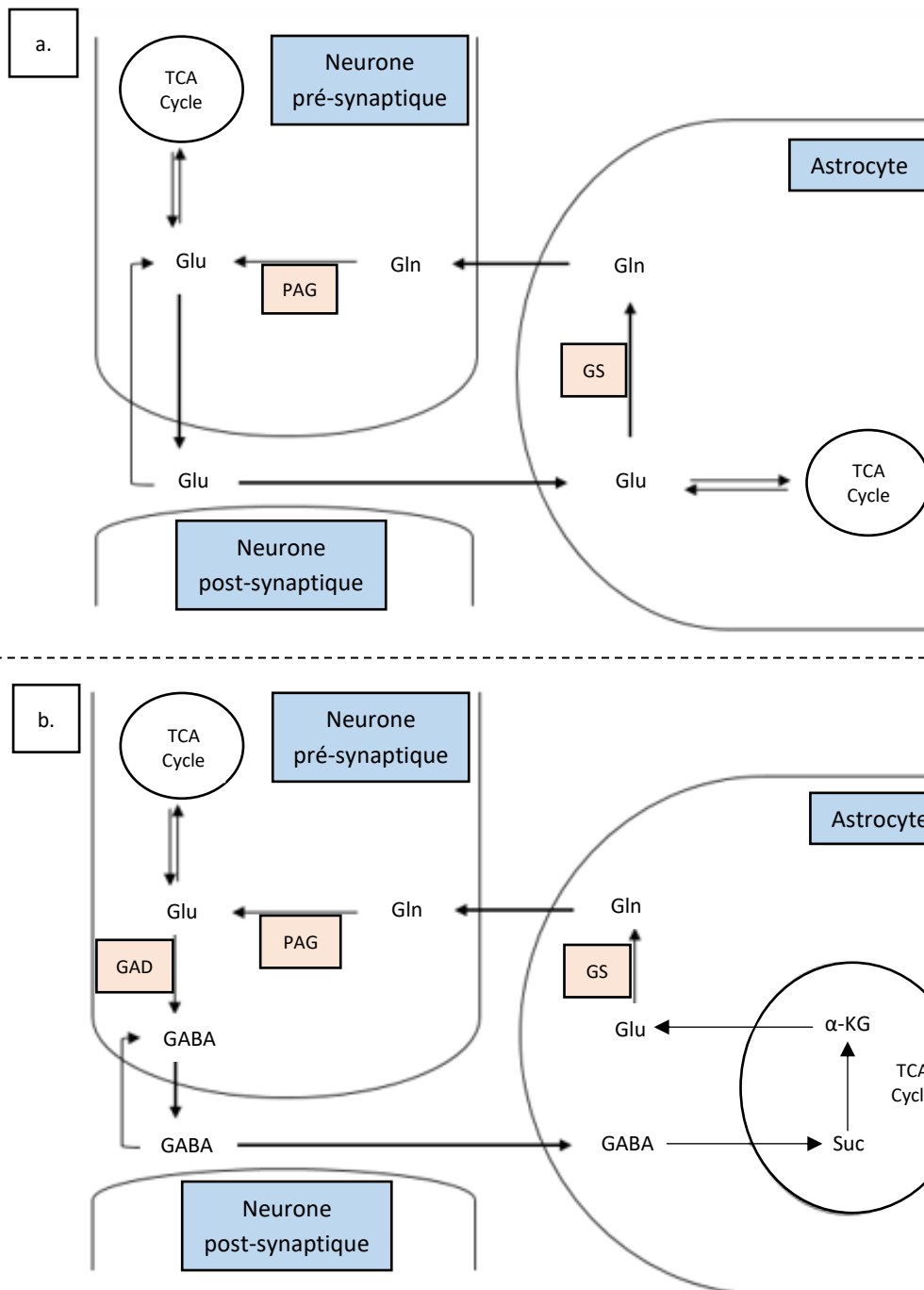


Figure 14 : Cycle glutamine-glutamate-GABA au niveau d'une synapse glutamatergique (a) et d'une synapse GABAergique (b), d'après (73)

Abréviations : GABA = acide γ -aminobutyrique, GAD = Glutamate décarboxylase, Glu = Glutamate, Gln = Glutamine, GS = Glutamine synthétase, α -KT = α -cétoglutarate, PAG = Glutaminase activée par les phosphates, Suc = Succinate et TCA = Cycle de Krebs

➤ **Mécanisme n°3 :** action sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP (canaux K^+_{ATP})

Lors d'un état cétosique, les corps cétoniques remplacent partiellement ou principalement le glucose en tant que carburant pour le cerveau. Les premières études sur le régime cétogène chez les rongeurs ont montré que les concentrations des métabolites intermédiaires de la voie glycolytique étaient modifiées ce qui concorde avec une dégradation réduite du glucose par la glycolyse. De plus, on sait qu'une concentration élevée en ATP inhibe l'activité d'enzymes

clés de la glycolyse telles que la phosphofructokinase-1 (PFK-1) et la pyruvate kinase (PK). Par ailleurs, l'acétyl-CoA qui résulte de la cétolyse est utilisé directement par le cycle de Krebs mitochondrial ce qui amène à la production d'ATP et ainsi forme une boucle pour continuer d'inhiber la formation d'ATP glycolytique.

A partir de ce constat, il a été suggéré que les corps cétoniques pouvaient réduire l'excitabilité neuronale en ouvrant des canaux potassiques sensibles à l'ATP (canaux K^+_{ATP}). Ces derniers, présents dans la membrane plasmique des neurones, seraient activés lorsque les niveaux d'ATP intracellulaire générés par la glycolyse seraient diminués (74).

Finalement, le métabolisme des corps cétoniques augmente la concentration d'ATP global mais réduit la glycolyse et par conséquent la synthèse d'ATP glycolytique qui représente en majorité l'ATP « près de la membrane plasmique ». Cette réduction de la concentration d'ATP « près de la membrane plasmique » peut activer les canaux K^+_{ATP} et ainsi réduire l'activité électrique grâce à la sortie d'ions K^+ créant une hyperpolarisation. En cas d'activité électrique élevée (comme lors d'une crise épileptique), l'apparition d'une dépolarisation entraîne une augmentation de l'afflux d'ions Na^+ hors du neurone *via* l'activité de la pompe Na^+/K^+_{ATP} dépendant qui utilise l'ATP « près de la membrane plasmique ». Cela produit un retour négatif sur l'activité électrique *via* l'ouverture des canaux K^+_{ATP} . Ce mécanisme devient actif lorsque le niveau de synthèse d'ATP glycolytique et donc d'ATP « près de la membrane plasmique » diminue comme c'est le cas lors d'un état cétosique ([Figure 15](#)).

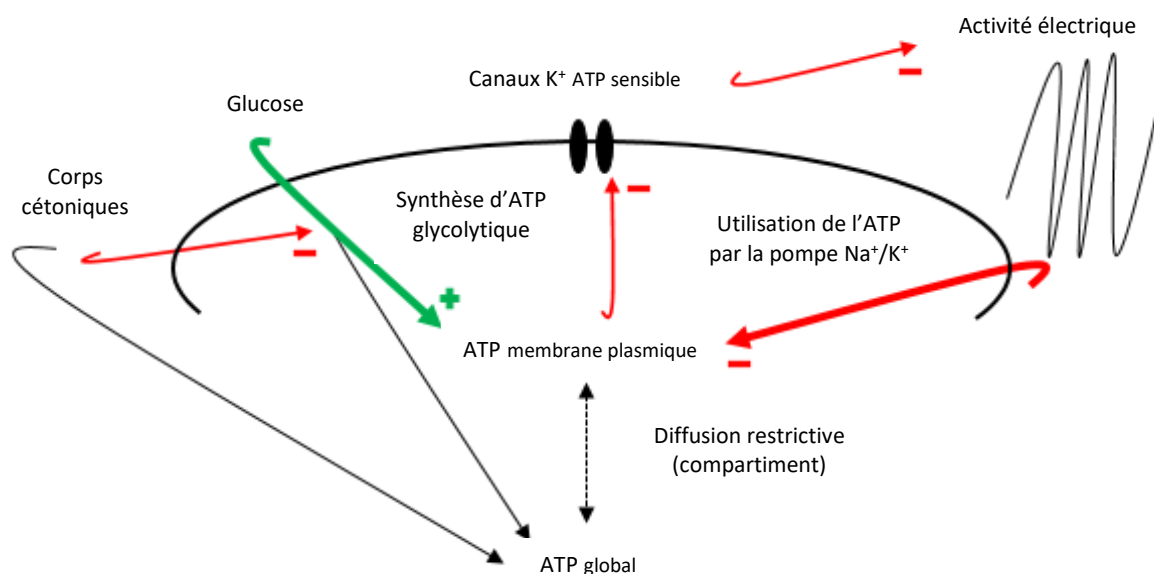


Figure 15 : Schéma du mécanisme hypothétique mettant en lien les effets connus du métabolisme des corps cétoniques sur la glycolyse, les effets de la glycolyse sur les canaux K^+_{ATP} et les effets de l'activité de la pompe Na^+ sur les canaux K^+_{ATP} , d'après (74)

➤ **Mécanisme n°4** : réduction de la glycolyse

Une caractéristique essentielle du régime cétogène est une réduction relative de la glycolyse et une augmentation des sources de carburants non glucosidiques par l'oxydation des acides gras et des corps cétoniques, qui alimentent finalement le cycle de Krebs (75). Cette restriction glycolytique est considérée comme un mécanisme important des propriétés antiépileptiques du régime cétogène. En effet, la première observation clinique à l'appui de cette notion est l'inversion rapide du contrôle des crises lors de l'ingestion de glucides ou de glucose chez les patients suivant un régime cétogène.

Des tentatives ont été faites pour imiter l'activité antiépileptique du régime cétogène en utilisant des inhibiteurs glycolytiques tels que le 2-désoxy-D-glucose (2-DG) qui a induit une réduction des poussées épileptiformes sur des coupes d'hippocampe à la suite d'administration de molécules pro-convulsivantes.

Le fructose-1,6-bisphosphate (FBP) inhibe également la glycolyse en détournant le métabolisme du glucose vers la voie des pentoses phosphates et procure des effets antiépileptiques. Il a été démontré que le FBP protégeait les rats de l'apparition de crises convulsives après administration de pilocarpine (molécule pro-convulsivante).

➤ **Mécanisme n°5** : acides gras polyinsaturés, des médiateurs de l'action anti-convulsivante du régime cétogène

Les taux d'acides gras polyinsaturés, de type linoléique, acide arachidonique et acide docosahexaénoïque, sont augmentés au niveau plasmatique et au niveau cérébral chez les patients placés sous régime cétogène.

Or, ces acides gras polyinsaturés auraient une action inhibitrice au niveau des canaux sodiques voltage-dépendant et au niveau des canaux calciques de type L, retrouvés dans l'hippocampe (76). Cela expliquerait donc l'action anti-convulsivante de ces substrats, inhibant les canaux sodiques et calciques, comme plusieurs molécules anti-convulsivantes.

➤ **Mécanisme n°6** : activation des récepteurs à l'adénosine

Des études récentes ont impliqué l'adénosine, un modulateur inhibiteur puissant, reconnu pour son activité antiépileptique dans l'action du régime cétogène (75). L'adénosine produit ses effets antiépileptiques par l'activation des récepteurs inhibiteurs de l'adénosine A1 sur les neurones excitateurs. L'adénosine est synthétisée par hydrolyse de l'ATP dans les neurones.

Sachant que le régime cétogène augmente les niveaux d'ATP, il semble logique que la synthèse et la libération d'adénosine soit également améliorées.

Une expérience utilisant des souris sauvages ($A1 R^{+/+}$), hétérozygotes ($A1 R^{+/-}$) ou homozygotes ($A1 R^{-/-}$) par rapport au gène codant pour les récepteurs de l'adénosine $A1$, soumises à un régime cétogène durant 3 semaines a permis d'observer une abolition des crises chez les souris $A1 R^{+/+}$, une diminution d'environ 50 % des crises chez les souris $A1 R^{+/-}$ et à une absence de changement chez les souris $A1 R^{-/-}$. Après analyse par western-blot, il a été découvert que le régime cétogène réduisait l'expression de l'adénosine kinase, enzyme responsable du catabolisme de l'adénosine (77).

V.1.2.1.7. Le régime cétogène en pratique

En 2009, une directive de consensus des experts pour la prise en charge des enfants sous thérapie diététique cétogène a été publiée. Près de dix ans après sa rédaction, une mise à jour a été nécessaire au vu des nouvelles recherches et des résultats (65).

Pour rappel, les thérapies diététiques cétogènes peuvent traiter efficacement l'épilepsie chez les individus de la petite enfance à l'âge adulte. Aujourd'hui, il existe des preuves démontrant que les enfants de moins de deux ans constituent un groupe d'âge idéal pour commencer un régime cétogène. Selon les recommandations, un régime cétogène doit être commencé chez les enfants après l'échec de deux médicaments antiépileptiques mais dans le cas de certains syndromes épileptiques tels que le **SD**, il peut être envisagé et débuté plus tôt.

Avant le démarrage d'une thérapie diététique cétogène, une rencontre avec l'équipe médicale et des diététiciens est fortement recommandée. Les objectifs sont d'identifier le(s) type(s) de crises, d'exclure les troubles métaboliques qui sont une contre-indication à la mise en place de ce type de régime et d'évaluer les potentielles comorbidités (calculs rénaux, hypercholestérolémie, acidose métabolique chronique, ...). De plus, il est primordial de discuter avec les parents afin qu'ils comprennent l'importance de leur rôle dans la mise en œuvre de ce régime notamment en ce qui concerne la préparation des repas qui doivent être dépourvus de glucides, le coût des aliments et des suppléments, et les effets secondaires potentiels. Cet entretien est indispensable à la bonne compréhension de l'intérêt d'un tel régime. Enfin, la réalisation d'un EEG et d'une IRM sont indispensables pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale.

A ce jour, il existe 4 principales thérapies diététiques cétogènes. Les deux premières, les plus anciennes, comprennent le régime cétogène classique (à base de triglycérides à longue chaîne) et le régime à base de triglycérides à chaîne moyenne. Ils sont mis en place à l'hôpital par un diététicien et un neurologue. Plus récemment, deux nouvelles thérapies diététiques ont été développées : le régime modifié d'Atkins et le traitement à faible index glycémique. Ils sont mis en place en ambulatoire et sont moins stricts puisqu'ils ne nécessitent pas de pesée précise des ingrédients alimentaires. Le choix du régime doit être individualisé en fonction de la situation de la famille et de l'enfant, plutôt que de l'efficacité perçue. Selon ce consensus, il est recommandé pour les enfants de moins de 2 ans de commencer avec un régime cétogène classique (4:1).

Comme dit précédemment, la mise en place d'un régime cétogène classique se déroule en milieu hospitalier dans le but de pouvoir surveiller de près l'enfant mais aussi pour permettre aux parents de comprendre comment calculer et peser les aliments, surveiller l'acétose et gérer le régime une fois de retour à la maison. Auparavant, une restriction calorique et hydrique était demandée avant de débiter le régime mais aujourd'hui, elle n'est plus recommandée car aucune preuve n'a pu mettre en avant un quelconque avantage. Pendant les 24 à 48 premières heures, le glucose sérique est surveillé périodiquement. Les repas sont ensuite généralement augmentés tous les jours d'un tiers ou d'un demi-intervalle calorique jusqu'à ce que les repas complets soient tolérés, tout en maintenant le rapport du régime cétogène constant. A l'inverse, on peut démarrer avec un taux de calories complet et c'est le *ratio* qui augmente chaque jour (1:1, 2:1, 3:1, 4:1). Dans ce cas, le but est de permettre à l'enfant de s'habituer à la concentration croissante des graisses.

En raison des quantités limitées de fruits, de légumes, de céréales enrichies et d'aliments contenant du calcium, une supplémentation est essentielle, en particulier pour les vitamines du groupe B. Des multivitamines et des produits minéraux sans glucide doivent être utilisés. La nourriture du régime cétogène étant insuffisante en vitamine D et en calcium et, associée à la preuve d'une diminution des taux de vitamine D chez les enfants atteints d'épilepsie, une supplémentation en vitamine D et calcium semble indispensable.

Evidemment comme pour tout traitement, pharmacologique ou non, un suivi régulier est nécessaire. Dans le cas d'une thérapie diététique cétogène, l'enfant doit être vu à la clinique dans le mois qui suit la mise en place du régime pour s'assurer que le régime est mis en œuvre correctement et pour fournir un soutien à la famille. Ensuite, il doit être revu à 3, 6, 9 et 12

mois avec des contacts téléphoniques fréquents entre deux rendez-vous. Pour un enfant de moins de 1 an, les contacts doivent être encore plus fréquents. Ce suivi permet de réaliser des ajustements du régime et/ou de la posologie des médicaments antiépileptiques associés dans le but de réduire les effets secondaires et d'améliorer le contrôle des crises. Après un an d'utilisation du régime, les visites peuvent s'espacer à une tous les 6 mois.

Concernant le suivi biologique, les parents doivent vérifier le taux de cétones dans les urines à l'aide de bandelettes plusieurs fois par semaine et de préférence à différents moments de la journée afin de s'assurer de la bonne conduite du régime. De plus, à chaque rendez-vous, un examen complet avec une mesure précise du poids et de la taille et des analyses de laboratoires sont recommandées. On doit retrouver au moins une NFS avec les plaquettes, un profil hépatique et rénal, le taux de lipides à jeun, le calcium, la vitamine D et le magnésium. Les taux de cholestérol et de triglycérides à jeun augmentent généralement à court terme et doivent être surveillés, sachant qu'ils reviennent souvent à leur niveau initial après 9 à 12 mois de régime. Peuvent être aussi vérifiés les profils sériques de carnitine (libres et totaux), les taux de sélénium et les taux de calcium et de créatinine dans les urines.

Enfin, le moment et la méthode d'arrêt du régime cétogène sont souvent individualisés en fonction de la réponse du patient. Il a été convenu que le régime cétogène devait être utilisé pendant au moins 3 mois pour permettre une évaluation juste de l'efficacité avant d'envisager son arrêt. En effet, en cas d'échec, il est recommandé d'envisager son arrêt après 3 mois. Chez les enfants avec une réduction des crises supérieure à 50 %, les thérapies diététiques cétogènes sont souvent interrompues après environ 2 ans. Cependant, chez les enfants chez lesquels le contrôle des crises est presque complet (réduction de plus de 90 % des crises) et dont les effets secondaires sont faibles, elles peuvent être poursuivies pendant plusieurs années avec réévaluation à chaque visite du bénéfice et des risques. Si une interruption est envisagée, elle se déroule de façon progressive sur 1 à 3 mois avec en parallèle la réintroduction d'aliments normaux et d'un nombre de calories illimité jusqu'à la perte de la cétose. Avant tout arrêt chez les enfants sans crise, un EEG de routine doit être réalisé.

V.1.2.1.8. Effets secondaires

Les effets secondaires sont en lien avec les changements métaboliques résultant de ce régime atypique (65). Ils peuvent être répartis en deux groupes, les effets secondaires à court terme, et les effets secondaires à long terme.

Les effets secondaires à court terme, bien connus des médecins, sont les suivants :

- Hypoglycémie, nécessitant un contrôle de la glycémie durant les 48 premières heures
- Signes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, vomissements, constipation)
- Risque de déshydratation
- Somnolence en début de traitement

Les effets secondaires à long terme sont moins connus des médecins car ils dépendent de la tolérance des enfants et de la durée du régime. Ils apparaissent à partir de 3 mois de traitement et on peut distinguer :

- Hyperlipidémie
- Ralentissement de la croissance
- Calculs rénaux
- Problèmes osseux

Le soutien psychologique des familles, tout comme l'information des complications et de leur prévention, sont ainsi indispensables pour la poursuite du régime.

V.1.2.1.9. Alternatives au régime cétogène classique

Devant les difficultés liées à la rigueur du régime cétogène classique, de nouveaux régimes ont progressivement été mis en place. Il s'agit de la Diète à Triglycérides à Chaîne Moyenne (DTCM) (78), du régime modifié d'Atkins (79) et du traitement à faible Index Glycémique (80). Leur mécanisme se base toujours sur la création d'un état de cétose. Cependant, la composition de ces nouveaux régimes est plus permissive ce qui permet de faciliter l'adhérence au traitement, tout en ayant des résultats aussi prometteurs que ceux obtenus avec le régime cétogène classique ([Table 10](#)).

	Diète à Triglycérides à Chaîne Moyenne (DTCM)	Régime modifié d'Atkins	Traitement à faible Index Glycémique	Régime cétogène classique
But	Améliorer l'appétence du régime cétogène classique en apportant plus de glucides tout en conservant la cétose			
Ration cétogène	71 % de lipides 10 % de glucides 19 % de protéines	65 % de lipides 16 % de glucides 19 % de protéines	60 % de lipides 20 % de glucides 20 % de protéines	90 % de lipides 3 % de glucides 7 % de protéines
Avantages	• Mieux accepté par les enfants et les parents • Appétence améliorée • Portions plus grandes • Effets secondaires moindres	• Régime facile et rapide à mettre en place • Pas d'hospitalisation • Possible adhésion de toute la famille	• Plats plus facile à préparer • Pas d'hospitalisation • Possible adhésion de toute la famille	
Inconvénients	• Régime plus onéreux car aliments plus coûteux • Contre-indication chez les enfants sous Acide Valproïque : risque hépatique • Médecins peu formés	• Régime difficile à tenir sur le long terme • Effets secondaires : ↗ taux de cholestérol, ↗ urémie	• Régime malgré tout toujours restrictif • Effets secondaires : constipation, perte de poids • Traitement récent donc peu utilisé	

Table 10 : Comparaison des différentes alternatives au régime cétogène classique (78), (79), (80)

En conclusion, même si le régime cétogène est connu depuis très longtemps, son utilisation est devenue importante seulement depuis une dizaine d'années. Son efficacité a été plusieurs fois prouvée alors que le mécanisme exact demeure énigmatique. Aujourd'hui, de nombreuses études sont en cours afin de clarifier le fonctionnement de ce régime cétogène dans le but de le rendre légitime et ainsi, de faire en sorte qu'il ne soit plus un traitement de dernière ligne.

V.1.2.2. La stimulation du nerf vague

Les techniques de stimulation cérébrale sont devenues une alternative intéressante pour le traitement des épilepsies réfractaires aux traitements médicamenteux comme c'est le cas chez certains enfants atteints du **SD**.

V.1.2.2.1. Généralités

Près d'un tiers des patients épileptiques présentent une épilepsie réfractaire aux traitements médicamenteux. Dans 80 % des cas, l'ablation chirurgicale du foyer épileptogène est impossible. Pour ces patients, la thérapie par stimulation du nerf vague (SNV) apparaît comme une alternative. Cette thérapie est utilisée depuis 1988 aux Etats-Unis et depuis 1996 en France (81).

En France, Demipulse 103 et Demipulse 104 sont les générateurs pour système de stimulation du nerf vague inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Ils sont indiqués chez l'enfant ou l'adulte atteint d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en EEG) invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue (82).

Le mécanisme d'action est encore mal élucidé. Toutefois, des hypothèses proposent qu'une stimulation à haute fréquence permette de désynchroniser l'activité cérébrale par activation des fibres à vitesse de conduction lente. Lors de crises, la stimulation des afférences vagales sur le cortex pourrait inhiber ou raccourcir les décharges. L'effet à long terme de la SNV serait dû à des modifications des activités noradrénergiques et sérotoninergiques ce qui aurait pour conséquence une élévation du seuil épileptogène (81).

Les principaux effets indésirables sont une toux, une rugosité de la voix et une gêne locale. En général, ils sont transitoires (81).

V.1.2.2.2. Réalisation de la SNV

Il s'agit d'un dispositif médical implantable stérile, semblable à un pacemaker, constitué d'un générateur d'impulsions électriques implanté en sous-cutané sous la clavicule gauche, d'électrodes enroulées autour du nerf vague gauche et d'un tunnélisateur qui relie le générateur aux électrodes ([Figure 16](#)). L'implantation se fait sous anesthésie générale. L'intervention dure environ 1 heure (83).

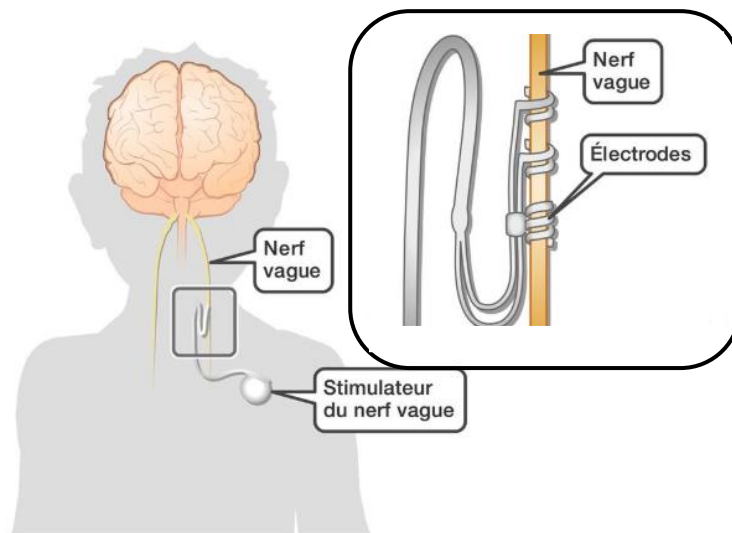


Figure 16 : Schéma de l'installation du SNV (83)

V.1.2.2.3. SNV et épilepsie

En 2009, une étude ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité de la thérapie par SNV sur la fréquence, l'intensité et la durée des crises d'épilepsie et d'étudier son effet sur la qualité de vie des patients a été réalisée dans le service de neurologie du CHU de Nancy (81). Elle incluait 27 patients chez lesquels avait été implanté un stimulateur du nerf vague.

Tout d'abord, les résultats concernant l'efficacité du traitement c'est-à-dire sa capacité de réduction de la fréquence des crises nous informent qu'après un an de traitement par SNV, 5 patients (soit 18 %) ont été considérés comme répondeurs puisque la réduction de la fréquence des crises était supérieure à 50 %. Certes, en terme de fréquence de crises, l'efficacité du traitement par SNV ne s'avère que partielle, mais il existe d'autres effets bénéfiques non négligeables. En effet, ce traitement peut permettre une diminution de l'intensité et la durée des crises. Une réduction de ces deux paramètres a été observée chez 7 patients (soit 26 %).

Ensuite, les résultats concernant la qualité de vie des patients depuis l'implantation du dispositif nous informent que chez 10 patients elle est améliorée, notamment le moral (chez 7 patients), la concentration (chez 6 patients) et la nervosité (chez 5 patients).

Ainsi, la thérapie par SNV dans le traitement des épilepsies réfractaires semble être une alternative intéressante de dernière ligne pour des patients réfractaires aux médicaments. Elle peut permettre, dans certains cas, de réduire les crises d'épilepsie en termes de fréquence, de durée ou d'intensité et/ou d'augmenter la qualité de vie des patients en améliorant le moral, l'humeur et la concentration.

V.1.2.3. La radiochirurgie par Gamma Knife

Comme dit précédemment, l'ablation chirurgicale du foyer épileptogène est impossible dans 80 % des cas mais dans les 20 % restants certains patients vont être éligibles à une technique chirurgicale appelée la radiochirurgie par Gamma Knife. Son but est de détruire la région responsable de l'épilepsie, sans ouvrir le crâne (acte non invasif), par irradiation des lésions de petite valeur (3 cm maximum) à l'aide de rayons γ (84).

Étant donné sa technicité, cette opération s'adresse principalement aux patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante avec un foyer épileptogène localisé (épilepsie unifocale) et qui peut être enlevé sans risque de provoquer un déficit neurologique (trouble du langage, paralysie, ...).

L'inconvénient principal de cette technique chirurgicale est le temps avant d'avoir une réelle efficacité. En effet, il faudra attendre au moins 1 an pour voir s'atténuer ou disparaître l'épilepsie.

V.1.3. Perspectives thérapeutiques

Aujourd'hui, en parallèle des différentes solutions thérapeutiques présentées précédemment, des nouvelles sont envisagées (60). Quelles sont-elles ?

V.1.3.1. Le cannabidiol

Le potentiel thérapeutique du cannabis dans le traitement de l'épilepsie est connu depuis des siècles. Ces dernières années, un regain d'intérêt s'est manifesté vis-à-vis des composés issus de cette plante, appelés phytocannabinoïdes. Plus précisément, le cannabidiol (CBD) s'est révélé être le plus prometteur en tant qu'anti-convulsivant.

En 2018, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le premier médicament composé d'un ingrédient actif dérivé de la marijuana pour traiter les formes rares et graves d'épilepsie. Il s'agit d'une solution orale à base de CBD commercialisée sous le nom d'EPIDIOLEX® (85). En France, ce médicament n'a pas encore obtenu l'AMM donc son utilisation est soumise à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. De plus, ce médicament nécessite une prescription hospitalière ne pouvant être rédigée que par des médecins spécialistes en neurologie et en neuro-pédiatrie.

V.1.3.1.1. Mécanisme d'action

Le genre *Cannabis* comprend principalement les espèces *sativa* et *indica*. Les deux principaux composés neuro-actifs du cannabis sont le tétrahydrocannabinol (THC), substance psychoactive c'est-à-dire qui provoque des effets psychotropes, et le cannabidiol (CBD), substance non psychoactive.

Dans l'organisme, le THC se lie à deux récepteurs de la membrane couplés à une protéine G, appelés récepteurs cannabinoïde de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). A l'inverse, le CBD n'active pas les récepteurs CB1 et CB2 ce qui explique probablement son manque d'activité psychotrope. Cependant, le CBD interagit avec de nombreux autres systèmes de signalisation, il s'agit d'un médicament à « cibles multiples ». On retrouve entre autre le récepteur 5-HT_{1a} (récepteur à la sérotonine), le récepteur transitoire potentiel du canal de l'ankyrine de type 1 (TRPA1) et les récepteurs transitoires potentiels des canaux vanilloïdes de type 1 (TRPV1) et de type 2 (TRPV2) (86).

V.1.3.1.2. Indications

L'EPIDIOLEX® est indiqué, chez des patients âgés de 2 ans et plus, en association avec d'autres traitements antiépileptiques et en adjuvant au clobazam, dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels dans le syndrome de Lennox-Gastaut et le **SD**.

Pour démontrer son efficacité sur la réduction de la fréquence des crises, un essai en double aveugle et contrôlé par *placebo* a été réalisé sur 120 enfants et jeunes adultes atteints du **SD** et de crises convulsives bien médicamentées. Ils ont soit reçu une solution orale de CBD à une dose de 20 mg/kg/jour soit un *placebo* en association avec leur traitement antiépileptique habituel. Tout d'abord, il a été observé une diminution de la fréquence mensuelle des crises convulsives passant de 12,4 à 5,9 avec le CBD par rapport à une diminution de 14,9 à 14,1 avec

le *placebo*. Ainsi, le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des convulsions était de 43 % avec le CBD contre 27 % avec le *placebo*. Enfin, il a été observé une absence de crises convulsives chez 5 % des patients du groupe CBD contrairement à 0 % pour ceux du groupe *placebo* (87).

V.1.3.1.3. Posologie

Concernant son mode d'administration, l'EPIDIOLEX® est administré par voie orale à l'aide de la pipette fournie avec le médicament. Celle-ci, graduée en mL, permet de délivrer de façon précise la dose que seul le médecin peut déterminer en fonction du poids du patient et de sa tolérance ainsi que l'heure à laquelle cette dose doit être prise ([Table 11](#)). De plus, il est recommandé de prendre cette solution buvable au cours d'un repas et tous les jours à la même heure.

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Posologie journalière recommandée
	Semaine 1	A partir de la semaine 2	
Patient tolérant le traitement	2,5 mg/kg/prise (2 fois/jour) Soit 5 mg/kg/j	Augmentation par paliers de 5 mg/kg/j à intervalle de semaine (2 fois/jour) Soit 10 mg/kg/j	10 mg/kg/prise (2 fois/jour) Soit 20 mg/kg/j
Patient tolérant moins bien le traitement		Augmentation par paliers de 2,5 mg/kg/j à intervalle de 1 semaine (2 fois/jour) Soit 7,5 mg/kg/j	

[Table 11](#) : *Recommandations d'adaptation de la posologie de l'EPIDIOLEX® (88)*

V.1.3.1.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants :

- Jaunissement de la peau ou blanc des yeux étant le signe d'une élévation des enzymes hépatiques conduisant à explorer la possible présence d'une atteinte hépatique
- Idées suicidaires, irritabilité, agressivité
- Fièvre, somnolence, fatigue
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée, vomissement
- Eruption cutanée, démangeaisons

Selon l'essai clinique précédent, il a également été démontré qu'une diarrhée, des vomissements, une fatigue, une fièvre, une somnolence et des troubles de la fonction

hépatique étaient des évènements indésirables survenus plus fréquemment dans le groupe CBD que dans le groupe *placebo*. Par conséquent, un plus grand nombre de patients ont interrompu l'essai avant son terme dans le groupe CBD que dans le groupe *placebo* (87).

V.1.3.1.5. Contre-indications

Les principales contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité au cannabidiol et/ou à l'huile de sésame
- Troubles hépatiques
- Grossesse

V.1.3.1.6. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les molécules suivantes :

- Inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés tels que le kétoconazole, macrolides tels que la clarithromycine ou l'érythromycine) et du CYP2C19 (inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole) qui sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques du CBD et d'exposer le patient à un risque plus élevé d'effets indésirables
- Autres médicaments susceptibles d'entraîner un effet de somnolence (ex : BZD)

V.1.3.1.7. Surveillance

L'administration de ce médicament implique une surveillance basée sur les points suivants :

- Efficacité du traitement
- Fonction hépatique avec contrôle biologique des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et de la bilirubine totale à l'initiation, à 1, 3 et 6 mois de traitement puis de façon périodique ou en fonction de la clinique. Cette surveillance doit être renforcée en cas d'association au valproate de sodium (DEPAKINE®)

V.1.3.2. La fenfluramine

Selon un rapport, la fenfluramine qui est un dérivé de l'amphétamine et qui a été initialement développée comme coupe-faim, présenterait un potentiel antiépileptique pour réduire le taux de convulsions chez les patients atteints du **SD** (89).

Lorsque la fenfluramine était utilisée chez l'adulte souffrant d'obésité en tant que coupe-faim, elle était associée à un risque accru de problèmes cardiaques et d'hypertension artérielle pulmonaire ce qui a conduit à son retrait du marché.

En parallèle, dans les années 1980, des premiers rapports ont commencé à démontrer l'utilité potentielle de la fenfluramine dans l'épilepsie notamment lorsque des chercheurs ont testé son utilisation dans certains troubles neurologiques tels que l'épilepsie photosensible auto-induite.

L'activité antiépileptique de la fenfluramine semble faire intervenir les récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1D} et 5-HT_{2C} (et éventuellement 5-HT_{2A}). Ce serait une élévation des taux de sérotonine cérébrale qui serait à l'origine d'une inhibition de l'épilepsie.

Tout d'abord, en 1996, des chercheurs ont traité un groupe de 11 enfants institutionnalisés atteints d'épilepsie réfractaire et de crises convulsives auto-induites, dont la plupart étaient des crises photosensibles. Les doses quotidiennes de fenfluramine ajoutées à leur traitement antiépileptique ont permis de maîtriser complètement les crises épileptiques chez 7 patients et de réduire de plus de 75 % la fréquence des crises épileptiques chez 4 patients au cours d'un suivi médian de 5 ans. Certains de ces patients présentaient quelques caractéristiques typiques observées chez les patients atteints du **SD** et il a été prouvé que 5 patients sur 11 portaient une mutation dans le gène *SCN1A*. Par la suite, ces 5 patients ont été inclus dans un autre groupe de 12 patients présentant un **SD** confirmé. La fenfluramine a été ajoutée à leur traitement antiépileptique pour une durée moyenne de 11,3 ans. La plupart de ces patients ont connu une réduction du nombre de crises et 7 patients n'ont plus eu de crises pendant une moyenne de 6,6 ans.

Ensuite, en 2011, un deuxième groupe de patients atteints du **SD** a reçu de la fenfluramine pendant une période médiane de 1,5 an avec une dose moyenne de 0,35 mg/kg/jour. Dans les trois premiers mois de traitement par la fenfluramine, la fréquence des crises a diminué en moyenne de 75 %, passant de 15 à 1,5 crises par mois. Cet avantage a été maintenu chez 6 patients traités pendant au moins 1 an.

Ces premiers résultats ont incité la mise en place de deux essais de phase III, randomisés et contrôlés par *placebo*. Ces essais ont testé ZOGENIX®, une solution liquide de fenfluramine à faible dose appelée ZX008, comme nouveau traitement pour le **SD**. Au total, 119 enfants et jeunes adultes, âgés de 2 à 18 ans et atteints du **SD**, ont été randomisés pour recevoir un *placebo* ou le ZX008. Les patients ont reçu l'une des deux doses suivantes : ZX008 à

0,2 mg/kg/jour ou 0,8 mg/kg/jour pendant 14 semaines. La dose quotidienne a été administrée en deux fois par jour. Les patients sous ZX008 à 0,2 et 0,8 mg/kg/jour ont présenté respectivement une diminution de 33,7 % et de 63,9 % de la fréquence mensuelle des crises motrices par rapport au groupe *placebo*. Une réduction de plus de 50 % de la fréquence mensuelle des crises convulsives a été observée chez 70 % des patients du groupe ZX008 à 0,8 mg/kg/jour et chez 41 % des patients du groupe ZX008 à 0,2 mg/kg/jour contre 7,5 % des patients du groupe *placebo*.

Les examens cardiaques avant et pendant le traitement par ZX008 n'ont révélé aucun signe d'hypertension artérielle pulmonaire.

Ces observations suggèrent un profil bénéfice/risque positif pour l'utilisation de la fenfluramine à faible dose chez les enfants et les jeunes adultes traités pour le **SD**. Mais, à ce jour en France, cette potentielle nouvelle thérapeutique n'est pas disponible.

V.1.4. Prévention des crises

Pour rappel, les crises épileptiques peuvent être déclenchées par des facteurs externes. On retrouve principalement des variations de la température corporelle, des stimulations visuelles, des efforts physiques et des émotions (27).

En effet, chez les enfants atteints du **SD**, une légère variation de la température corporelle, comme par exemple lors de la prise d'un bain chaud, peut déclencher une crise puisque le seuil de sensibilité à ces variations de température est très bas. Chez ces enfants, une surveillance rapprochée de la température est importante pour, si besoin, administrer un médicament antipyrétique. De plus, chez certains enfants, des stimulations lumineuses ou visuelles déclenchent des crises. Ce phénomène est appelé la photosensibilité. Une lumière intermittente, une luminosité ambiante ou encore des patterns c'est-à-dire toutes sortes de motifs tels que des formes géométriques, des pointillés, des rayures, ... peuvent engendrer une crise. Ces stimulations lumineuses et visuelles sont malheureusement des *stimuli* présents partout dans la vie quotidienne ce qui crée des situations difficiles à maîtriser pour les parents. Aujourd'hui, l'unique solution pour les enfants atteints de ce phénomène de photosensibilité est le port de lunettes de soleil. Parfois, un phénomène d'autostimulation comme la simple fermeture des yeux peut aussi provoquer une crise. Enfin, un effort physique comme le fait de courir et/ou de sauter ou encore des émotions fortes comme l'excitation ou la frustration peuvent aussi déclencher des crises.

Tous ces facteurs susceptibles d'entraîner l'apparition d'une crise épileptique sont essentiels à connaître pour les enfants eux-mêmes mais aussi par toutes les personnes au contact de l'enfant comme les parents et les différents aidants afin de prévenir leur présence. Tous les enfants ne vont pas être sensibles à l'ensemble de ces facteurs, c'est donc avec l'expérience que les situations délicates pourront être connues. Il est alors recommandé de tenir un carnet des différentes crises épileptiques en précisant la présence ou non d'un facteur déclenchant.

V.2. Traitement des manifestations secondaires

Comme dit précédemment, le **SD** ne se réduit pas à la manifestation de crises épileptiques. Connaissant les troubles associés dont ces enfants souffriront tôt ou tard, il est primordial d'agir le plus tôt possible pour prévenir leur apparition. En effet, une fois que le diagnostic de **SD** est confirmé et que les crises sont stabilisées de manière plus ou moins satisfaisante, les parents s'inquiètent généralement du développement de leur enfant. Il est important de les informer de l'impact de la maladie sur le développement. Les parents doivent être conscients de la très probable détérioration du développement psychomoteur (cf. VI.2) de leur enfant afin d'apprendre à gérer cet aspect du syndrome (90).

Dans un premier temps, il est important d'évaluer le développement psychomoteur de ces enfants grâce à des échelles adaptées à leur âge (échelle Brunet-Lézine par exemple) dès le diagnostic posé, même s'il semble normal. Cette échelle, la plus utilisée en France, est composée d'items qui ont pour but d'évaluer les compétences de l'enfant en s'intéressant à quatre domaines du développement (la posture, les coordinations oculomotrices, la sociabilité et le langage). A partir de cette évaluation, on va pouvoir d'un côté déceler les domaines où apparaît un retard ou un manque dont les parents ne sont pas encore conscients et, d'un autre côté de proposer les stimulations adéquates pour favoriser les progrès. Chez le tout-petit, il s'agit de jeux le plus souvent. Par la suite, ce sont la kinésithérapie et/ou la psychomotricité qui tenteront de diminuer les troubles de la motricité, et l'orthophonie qui aura pour but de limiter le retard de langage. Ces séances ont aussi pour but d'aider les parents à comprendre l'évolution de leur enfant en pointant bien évidemment les manques mais aussi les points positifs sur lesquels ils doivent s'appuyer.

Dans un deuxième temps, l'insertion dans un groupe d'enfants, d'abord à la crèche puis à l'école maternelle, est un facteur décisif pour la socialisation, le langage, l'apprentissage des règles et le respect de l'autorité. Il faut savoir que la compréhension des enfants est bien

meilleure que leur expression verbale et que ces enfants sont tout à fait capables de s'adapter au milieu scolaire dans la mesure où ils y sont acceptés. En effet, la difficulté provient du risque de crise à l'école. Ce risque doit être envisagé clairement avec les responsables de l'école grâce à la mise en place d'un protocole d'intervention. De plus, chaque enfant doit avoir reçu les vaccinations légales car ces enfants sont plus sensibles aux infections que les autres. Malheureusement, ces vaccinations ne protègent pas des infections banales des voies respiratoires supérieures, qui peuvent être sources de fièvre et donc de potentielles crises convulsives. Certains parents refusent la scolarisation en raison de ce risque qui peut être un réel obstacle.

Dans un troisième temps, lorsque le retard cognitif et les troubles du comportement deviennent évidents, l'enfant doit bénéficier de procédures d'assistance scolaire. Cependant, la scolarité en milieu ordinaire peut rarement être poursuivie au-delà des classes primaires. Par conséquent les enfants doivent bénéficier d'une institution spécialisée capable de s'adapter à leurs capacités cognitives, où ils vont surtout essayer d'apprendre à devenir autonomes dans la vie quotidienne, ce qui n'est pas toujours possible. Pour les enfants plus grands et les adolescents, des activités extrascolaires à leur niveau peuvent aussi favoriser la socialisation et leur épanouissement telles que la danse, la musique, la peinture, l'équitation, avec les précautions et la surveillance requises pour tous les enfants ayant régulièrement des crises épileptiques.

On peut également retrouver chez ces enfants un sommeil perturbé, un retard à l'endormissement ou encore des réveils nocturnes, soit en raison des crises qui rompent les cycles normaux entraînant des sommeils postcritiques dans la journée, soit en raison des médicaments qui favorisent la somnolence diurne. Il est possible d'essayer de pallier ces difficultés par un ajustement des prises médicamenteuses et, parfois à l'aide d'inducteurs du sommeil comme la mélatonine.

L'alimentation peut aussi poser un problème, là encore en relation avec la maladie elle-même ou avec les médicaments, dont certains sont anorexigènes tels que le topiramate ou le stiripentol. Il faut en tenir compte dans la prescription.

Enfin, lorsque des modifications posturales semblent survenir, l'avis d'un spécialiste notamment un orthopédiste est nécessaire afin de mettre en place une kinésithérapie et éventuellement des orthèses (semelles plantaires, corset, ...) pour en éviter l'aggravation, sachant qu'il n'existe pas de traitement curatif.

Dans tous les cas, quelle que soit la sévérité des crises et du handicap, une prise en charge précoce avec un programme de rééducation psychomotrice adapté aux capacités de l'enfant permettent de limiter les déficits des enfants atteints du **SD** et de leur assurer un meilleur épanouissement personnel. De plus, il semble important et bénéfique de ne pas oublier de les considérer comme des enfants et pas seulement comme des enfants malades.

VI. Evolution de la maladie

Le **SD** est un syndrome épileptique présent tout au long de la vie de chaque patient atteint. Les premiers signes sont la survenue de crises épileptiques chez un nourrisson en développement normal. Puis, ce syndrome va affecter le développement cognitif, moteur et comportemental de chaque enfant.

VI.1. Crises d'épilepsie

Les crises d'épilepsie du **SD** évoluent en fonction de l'âge avec trois étapes distinctes (91).

Tout d'abord, la première crise d'épilepsie survient généralement entre le 4^{ème} et le 8^{ème} mois de vie et est déclenchée par une fièvre légère (< 38,5 °C). C'est une crise clonique, généralisée, initialement hémiclonique mais pouvant se généraliser à l'ensemble du corps. Elle est souvent prolongée et peut parfois se transformer en état de mal épileptique. Au cours des semaines et des mois suivants, l'enfant aura d'autres crises, fébriles ou afebriles, malgré l'utilisation de médicaments antiépileptiques.

Ensuite, entre 1 et 5 ans, la fréquence des crises augmente. Elles peuvent survenir avec ou sans fièvre et comprennent souvent des états de mal épileptiques. Les crises hémicloniques alternées c'est-à-dire passant d'un côté du corps à l'autre sont les plus caractéristiques. D'autres types de crises peuvent apparaître tels que des crises myocloniques, des absences atypiques et des crises focales. Finalement, au cours de cette phase, les crises convulsives sont souvent très fréquentes, intenses et prolongées, entraînant de multiples hospitalisations.

Enfin, à partir du milieu de l'enfance soit vers l'âge de 5 ans et jusqu'à l'adolescence, les crises s'améliorent progressivement, avec une réduction et parfois une disparition des crises focales, des absences atypiques et des crises myocloniques. Les crises convulsives fébriles persistent généralement, bien que le nombre d'épisodes fébriles ait tendance à diminuer. Ces crises convulsives se déroulent surtout au début ou à la fin de la nuit. Dans la majorité des cas, l'état de mal épileptique est beaucoup moins fréquent.

VI.2. Développement psychomoteur et cognitif

Comme pour les crises épileptiques, l'évolution du développement psychomoteur et cognitif peut être divisée selon trois étapes (91).

Tout d'abord, au cours de la première année de vie soit au moment de l'apparition des premières crises, le développement psychomoteur est généralement normal.

Ensuite, après la deuxième année de vie, on observe souvent un ralentissement général du développement. Des troubles intellectuels et comportementaux, dont la gravité est variable d'un enfant à l'autre, apparaissent. Un déficit de l'attention et une hyperkinésie caractérisée par un état d'hyperactivité plus ou moins permanent sont les premiers signes et les plus constants chez les enfants. Par la suite, la parole et le langage sont touchés. L'acquisition de nouveaux mots et la capacité à les associer sont retardées. Souvent les phrases sont très courtes voire inexistantes. La compréhension de la parole chez ces enfants est meilleure que leur expression verbale, cette dernière étant altérée par la dysarthrie c'est-à-dire un trouble de l'articulation. La plupart des autres domaines du développement de l'enfant sont également progressivement affectés comme les fonctions motrices globales et fines avec une ataxie, une maladresse et/ou une altération de la coordination oculomotrice. De plus, ces enfants sont têtus et obstinés. Leurs problèmes de communication favorisent une frustration et rendent ainsi les interactions sociales difficiles. Cependant, ces manifestations varient d'un patient à l'autre et certains peuvent ne présenter qu'un développement légèrement retardé jusqu'à l'âge scolaire. Mais, à ce moment-là, se révèlent des difficultés d'apprentissage, de lecture et d'écriture et leurs compétences d'apprentissage sont très lentes.

Enfin, environ après l'âge de 5 ans, les troubles cognitifs ont tendance à se stabiliser. Le développement peut continuer très lentement ou parfois redémarrer s'il y a eu des périodes de régression. Cependant, les progrès sont lents et hétérogènes et le quotient intellectuel (QI) continue de diminuer. La déficience intellectuelle permanente varie de modérée à sévère, en fonction de l'évolution du développement au cours des années précédentes. La communication reste souvent difficile. La plupart des enfants sont capables de parler après l'âge de 6 ans mais conservent un faible niveau linguistique. La compréhension reste toujours meilleure que l'expression verbale. Certaines fonctions linguistiques comme l'articulation tendent à s'améliorer. L'attention visuelle, l'intégration motrice visuelle, la perception visuelle ainsi que les fonctions exécutives sont les capacités les plus altérées. Par conséquent, les compétences de coordination oculomotrice sont limitées. Les compétences graphiques sont faibles et les patients ne sont pas intéressés par le dessin. Les patients ont une capacité sociale altérée en partie à cause de traits autistiques. Malgré la persistance d'opposition comportementale, l'attention augmentera et l'hyperkinésie diminuera voire disparaîtra,

laissant la place à la lenteur et à un comportement répétitif. Par exemple, ces enfants peuvent rester plusieurs heures devant un dessin animé qui repasse en boucle.

VI.3. Evolution à long terme : adolescent puis adulte

Sur la base de l'expérience clinique d'un certain nombre de médecins experts, une prise en charge précoce et appropriée du **SD** semble donner de bons résultats en ce qui concerne l'évolution à long terme et l'espérance de vie (92).

Le taux de mortalité des patients atteints de tous types d'épilepsie est plus élevé que dans la population générale. La mortalité liée au **SD** est estimée à 10-15 %, la plupart des décès se produisant chez l'enfant ou le jeune adulte. Les causes varient et incluent des infections, des accidents (tels que des chutes ou des noyades), mais sont principalement des états de mal épileptiques et des raisons inexplicables comme le SUDEP.

Cependant, la majorité des enfants atteints du **SD** vivent jusqu'à l'âge adulte.

A l'âge adulte, presque tous les patients présenteront un handicap qui peut s'exprimer par des mouvements lents, un langage lent et pauvre, parfois sans prononcer de phrases, voire une dysarthrie qui s'aggrave après 40 ans. Bien que les crises soient moins fréquentes que pendant l'enfance, les patients adultes atteints du **SD** ont encore des crises, qui sont principalement de type tonico-clonique généralisée survenant la nuit. Les problèmes intellectuels et de coordination empêchent une vie autonome. Les troubles moteurs touchent également les adultes atteints du **SD**, tels que l'ataxie, les tremblements et une certaine maladresse. La plupart des patients dépendent d'autres personnes pour les aider dans de nombreuses activités de la vie quotidienne (ex : s'habiller, se brosser les dents, ...). Beaucoup ont du mal à marcher avec un affaissement de l'arche du pied, une cyphoscoliose et une démarche particulière semi-accroupie appelée « crouch gait ». Parfois, certains auront besoin d'un fauteuil roulant pour leur mobilité.

VII. Retour sur deux cas rencontrés

Après avoir présenté le **SD** de façon théorique, nous allons relater des exemples afin de mieux comprendre le vécu des patients. Pour cela, nous allons nous intéresser à deux patientes en commençant pour chacune par les présenter ainsi que leur histoire par rapport à la maladie *via* la description de la première crise d'épilepsie, le diagnostic, la prise en charge aussi bien médicamenteuse que les diverses aides complémentaires pour diminuer le handicap futur et enfin l'évolution.

VII.1. Cas clinique n°1

Le premier cas que je souhaite vous présenter est celui d'une jeune femme s'appelant Ashley. Elle est née le 5 mai 1997 et a donc aujourd'hui 22 ans. Elle mesure 1m58 et pèse 46 kg.

Son histoire familiale est assez difficile. En effet, les parents d'Ashley se sont séparés lorsqu'elle avait 2 ans. Son père était au chômage et sa mère aide-soignante. Ensuite, sa Maman a eu 3 autres enfants. Depuis la séparation de ses parents, Ashley et son Papa n'étaient plus en contact et ce dernier s'est suicidé en 2015. Par rapport aux antécédents familiaux, on ne connaît presque rien sur son Papa, si ce n'est qu'il présentait des troubles psychiatriques non étiquetés et qu'il était alcoolique. Du côté de sa Maman, on peut citer un diabète non insulino-dépendant de type 2 et de l'asthme.

Concernant Ashley, je n'ai malheureusement pas eu beaucoup d'informations sur son enfance si ce n'est qu'elle était suivie dans un centre de protection maternelle et infantile (PMI). C'était une enfant plutôt calme. Depuis sa naissance, tous les médecins ont caractérisé Ashley de bébé dit « pensif » c'est-à-dire un bébé dans son monde, sans réaction (que ce soit par rapport à des moments de joie ou de colère), ne s'intéressant pas aux autres. Après la maternelle, Ashley a été scolarisée dans un institut médico-éducatif (IME) car elle n'aurait pas réussi à suivre et à s'adapter aux autres enfants du même âge dans une école classique, du fait de son retard de langage et de ses troubles du comportement. Depuis septembre 2017, elle réside dans un foyer de vie la semaine et rentre chez sa Maman le week-end et pendant les vacances scolaires.

N'ayant pas réussi à récolter beaucoup d'informations sur son enfance, il est difficile de décrire précisément comment a débuté la maladie. Cependant, il a été rapporté par sa Maman une première crise d'épilepsie vers l'âge de 9 mois dont le contexte est inconnu. Par la suite,

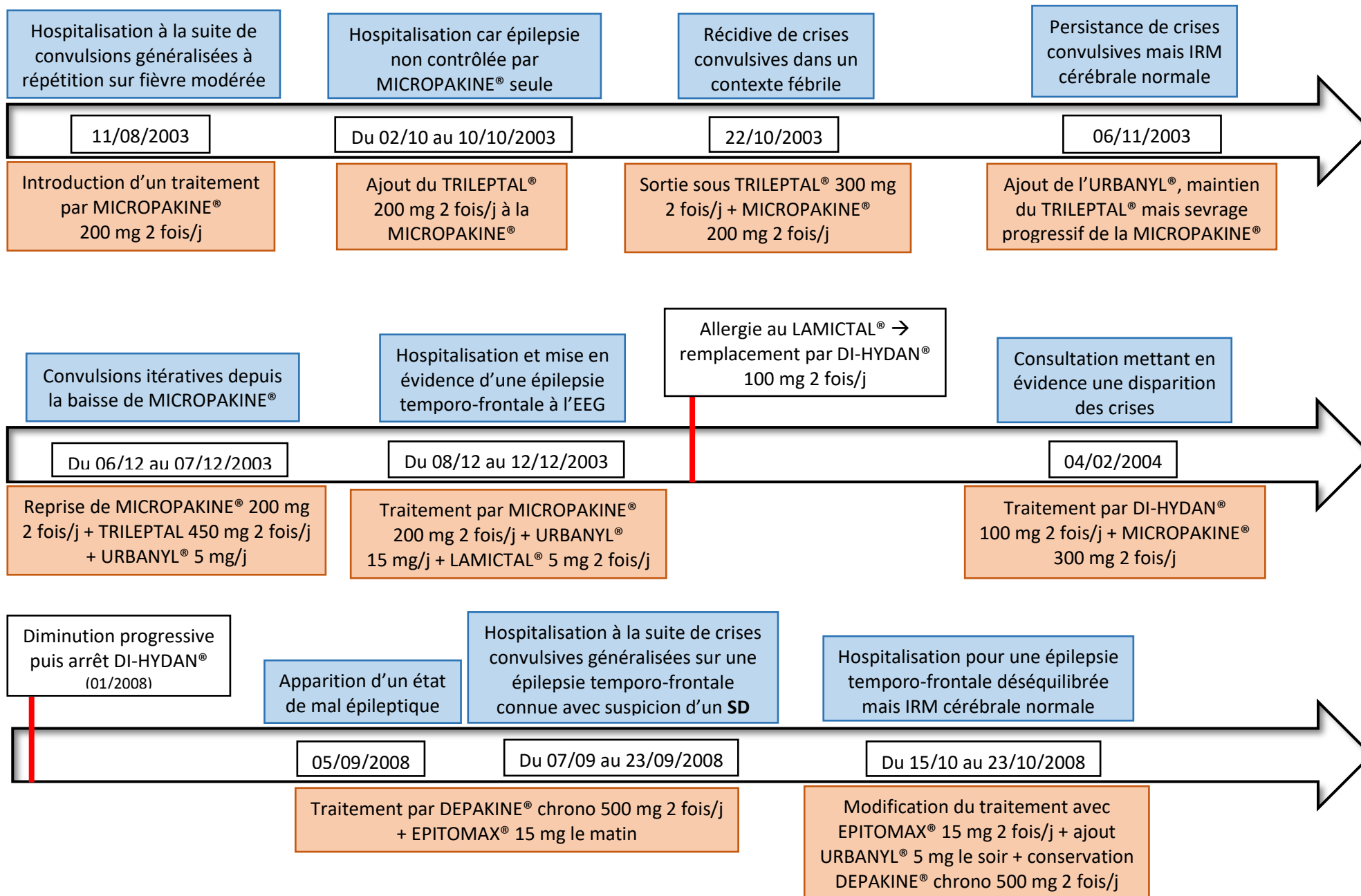
d'autres crises se sont déroulées jusqu'à l'âge de 2 ans environ, suivies d'un moment de répit d'environ 3 ans. La fréquence et le type de crises épileptiques sont malheureusement inconnus. Ensuite, vers l'âge de 5 ans, les crises épileptiques ont repris, elles sont devenues continues et fréquentes. En parallèle, lors de son entrée en maternelle (vers l'âge de 3 ans), des questions vis-à-vis de son comportement à l'école et du début de retard psychomoteur se sont posées. De plus, comme chez la plupart des enfants atteints de ce syndrome, on retrouve des troubles du comportement de type opposition et rapidement la relation entre Ashley et sa Maman est apparue conflictuelle. C'est à ce moment-là qu'une interrogation sur un possible trouble épileptique a été évoquée.

Pour mieux comprendre son histoire, je vais présenter de façon chronologique les différentes étapes ayant amené à la suspicion d'un **SD** chez cette patiente et les différents traitements mis en place. Comme indiqué par la suite, Ashley est une jeune femme avec une enfance rythmée par de nombreuses hospitalisations et par une fréquence de changement de traitement élevée ([Figure 17](#)).

Aujourd'hui, en 2019, le traitement d'Ashley est identique à celui de 2016 c'est-à-dire :

- DIACOMIT® : 2 g par jour répartis en deux prises (1 g matin et 1 g soir)
- EPITOMAX® : 65 mg le matin et 15 mg le soir
- URBANYL® : 5 mg le soir
- TEGRETOL® : 400 mg par jour répartis en deux prises (200 mg matin et 200 mg soir)

En effet, cette association TEGRETOL®, EPITOMAX® et DIACOMIT® a permis une bonne stabilisation de l'épilepsie chez Ashley. Certes, lors d'une consultation en décembre 2017, il a été rapporté qu'Ashley présentait encore quelques crises mais moins d'une par semaine, toujours longue, avec pâleur et toujours au premier plan une hypertonie plus ou moins accompagnée de clonies multiples. Or, depuis son arrivée au foyer de vie en septembre 2017, les infirmières n'ont recensé qu'une seule crise ce qui est en faveur d'une épilepsie stabilisée et contrôlée. De plus, Ashley ne présente pas d'effets secondaires handicapants, seule une légère constipation a pu être mise en évidence.



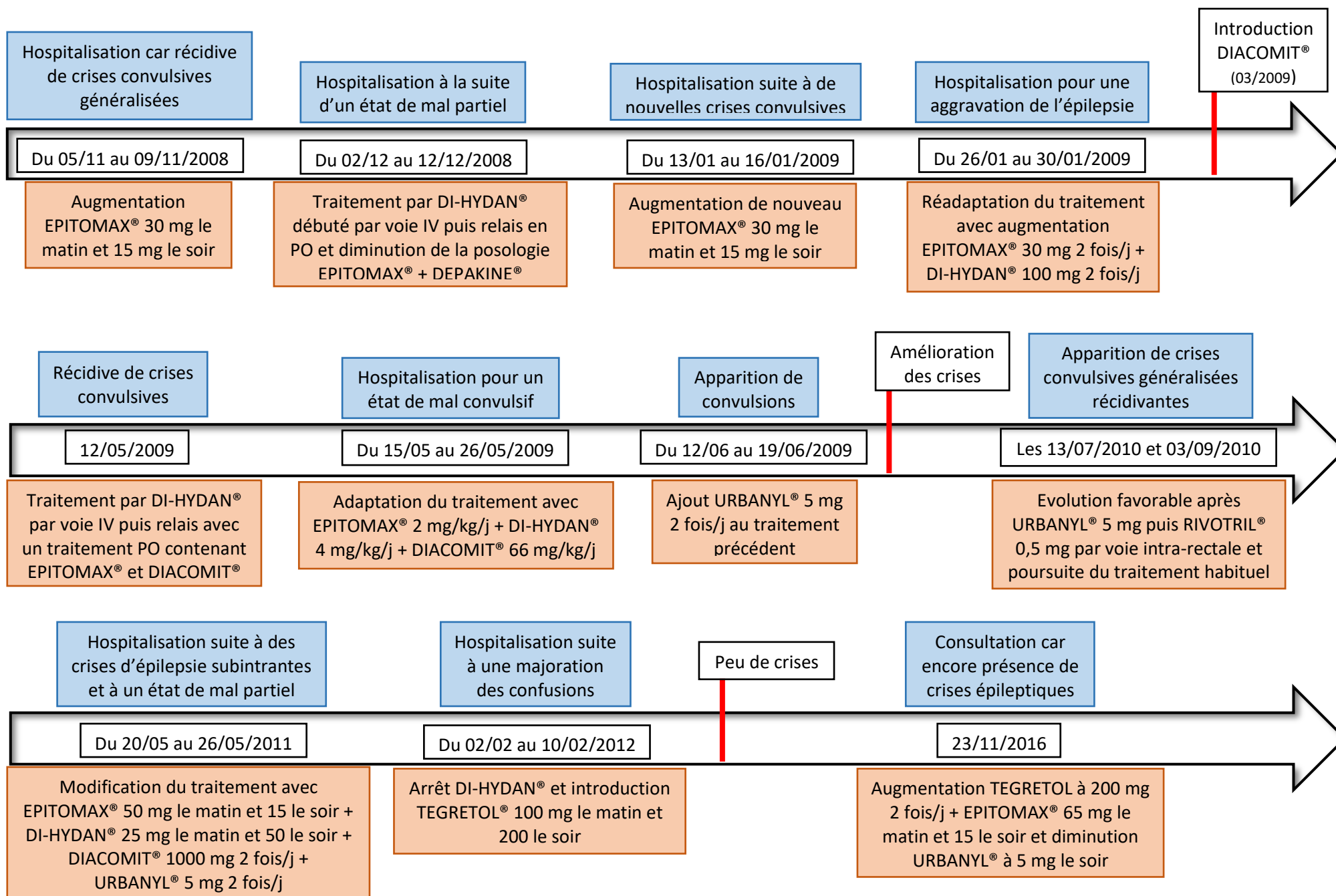


Figure 17 : Histoire de la maladie chez Ashley

En parallèle des crises épileptiques, Ashley présente véritablement un retard psychomoteur. C'est une patiente qui ne parle pas beaucoup, qui semble comprendre les ordres simples mais moins bien les ordres complexes. L'infirmière qui s'occupe d'Ashley au foyer de vie m'a expliqué qu'une conversation avec elle est impossible car elle ne fait quasiment aucune phrase ; ce ne sont que des mots qui sont parfois peu compréhensibles car elle présente des troubles de l'articulation (dysarthrie). Ceci provoque un handicap intellectuel profond et peut renforcer certains troubles du comportement tels qu'une opposition ou une agressivité du fait qu'elle ne réussit pas à bien se faire comprendre. Par rapport à ces troubles, Ashley a bénéficié de séances de psychomotricité et surtout d'orthophonie qui lui étaient très profitables puisqu'elle étendait son langage phrasé. Malheureusement, sa Maman n'a pas poursuivi les démarches pour continuer ces séances donc, à ce jour Ashley ne bénéficie plus de ses aides. Le foyer de vie essaie régulièrement de relancer la Maman pour remettre en place ses séances car Ashley aurait un véritable potentiel d'amélioration.

Elle présente également des troubles du sommeil à type de réveils nocturnes et de difficultés à l'endormissement. En effet, il est rapporté qu'elle attend toujours que chaque résident du foyer soit couché pour y aller elle aussi. La présence de l'URBANYL® dosé à 5 mg le soir a pour but de l'aider à s'endormir.

Comme autre trouble, elle présente des troubles orthopédiques et notamment une tendance à l'attitude scoliotique. Les médecins encouragent à vérifier son bon positionnement et à mettre en place, si possible, des séances de natation. Pour le moment, elle dispose de semelles orthopédiques réalisées sur-mesure par un podologue.

Quant au diagnostic de **SD**, le neuro-pédiatre qui suit Ashley a demandé une étude de son dossier auprès du centre de référence des épilepsies rebelles. A ce jour, il indique uniquement que l'hypothèse génétique est celle retenue. Etant toujours en attente des résultats, le diagnostic de **SD** n'est pas écarté car de nombreux éléments font penser à une telle hypothèse épileptique, tels que la longueur des crises et les stéréotypies manuelles. A l'inverse, les différentes EEG réalisées ont plutôt mis en évidence une épilepsie temporo-frontale et les IRM cérébrales n'ont montré aucune anomalie. Toutes ces observations laissent planer un doute sur la présence ou non d'un **SD** chez Ashley.

Enfin, concernant son suivi, elle doit réaliser des analyses biologiques (NFS et bilan hépatique) et a des rendez-vous chez son neurologue environ tous les 6 mois.

A ce jour, malgré une absence de diagnostic confirmé de **SD**, Ashley est une jeune femme avec un syndrome épileptique stabilisé depuis maintenant 2 ans puisqu'elle n'a plus souffert d'aucune crise d'épilepsie ce qui sous-entend que la stratégie thérapeutique mise en place semble être la meilleure possible. Cependant, les troubles associés et notamment les troubles du langage sont responsables d'un véritable handicap chez cette jeune femme qui ne parvient quasiment pas à communiquer avec les autres et dont la socialisation est très limitée. Des séances d'orthophonie seraient indispensables pour elle.

VII.2. Cas clinique n°2

Le deuxième cas que je souhaite vous présenter est celui d'une petite fille s'appelant Léane. Elle est née le 20 décembre 2014 et a donc aujourd'hui bientôt 5 ans. Elle mesure 1m08 et pèse 19,5 kg.

Par rapport aux antécédents familiaux, aucun élément significatif n'est retrouvé du côté paternel. Cependant, du côté maternel, on retrouve un terrain allergique avec notamment un eczéma sévère chez l'oncle de Léane et une épilepsie généralisée débutant vers l'âge de 10 ans chez un cousin germain.

Concernant Léane, elle est enfant unique. Avant l'apparition des premières crises d'épilepsie, elle ne présentait qu'un eczéma sévère depuis l'âge de 3 mois. De plus, c'était une enfant avec un bon développement psychomoteur puisqu'elle a souri à 3 mois, s'est tenue assise à 5 mois, se déplaçait à 4 pattes dès ses 8 mois, s'est tenue debout à 11 mois, a commencé à faire quelques pas avec appuis et a prononcé quelques syllabes vers l'âge d'1 an. C'est une enfant curieuse. A ce jour, elle est scolarisée dans une école maternelle en moyenne section.

Contrairement à Ashley, j'ai eu l'opportunité de rencontrer la Maman de Léane ce qui m'a permis de récolter de nombreuses informations sur son enfance et notamment sur le début la maladie. Léane a eu sa première crise d'épilepsie à 5 mois de vie. Pour être précis, c'était fin juin 2015, il faisait chaud et Léane était chez son Papi avec sa Maman. Cette crise, de type tonico-clonique, a duré environ 45 minutes puis s'est transformée en état de mal épileptique ce qui a nécessité l'appel au SAMU. Par la suite, ces crises se sont répétées tous les mois à partir de septembre. Puis, en novembre 2015, une crise épileptique à la suite d'une pneumopathie sévère a conduit Léane en réanimation pendant 2 semaines où elle a été mise dans un coma artificiel. Au fil du temps, d'autres types de crises sont apparus, notamment des absences. Elles sont fréquentes et se caractérisent par le fait que Léane ne réagit plus à aucune

stimulation et qu'elle a littéralement « les yeux dans le vide ». De plus, sa Maman a remarqué dans 80 à 90 % du temps la présence systématique de facteurs déclenchants parmi lesquels on peut citer une fièvre, la présence d'une infection, une fatigue importante ou encore un changement brusque de température (ex : épisode soudain de fortes chaleurs, prise d'un bain trop chaud).

À la suite des hospitalisations successives à l'automne 2015 et, sachant que la première crise avait eu lieu avant l'âge de 1 an, que les crises se répétaient dans le temps, qu'elles étaient systématiquement liées à un état fébrile, une recherche génétique dans le cadre d'une suspicion de **SD** a été proposée aux parents dans le but de confirmer le diagnostic. De plus, après la première année de vie, les troubles associés tels que des problèmes de motricité fine (ex : s'habiller, écrire, dessiner), une démarche ataxique et des troubles du langage ont commencé à apparaître.

Pour mieux comprendre son histoire, je vais présenter de façon chronologique les différentes étapes ayant amené à la découverte d'un **SD** chez cette patiente et les différents traitements mis en place. Comme indiqué par la suite, Léane est une petite fille avec un début de maladie précoce (dès l'âge de 5 mois) et de nombreuses hospitalisations successives mais, avec une prise en charge optimale ayant pour conséquence une diminution rapide du nombre et de la fréquence des crises ([Figure 18](#)).

Aujourd'hui, en 2019, le traitement de Léane est le suivant :

- MICROPAKINE® 400 mg par jour répartis en deux prises (200 mg matin et 200 mg soir)
- DIACOMIT® : 250 mg le matin et 500 mg le soir
- URBANYL® 10 mg par jour répartis en deux prises (5 mg matin et 5 mg soir)

En effet, cette association MICROPAKINE®, DIACOMIT® et URBANYL® a permis de stabiliser l'épilepsie et de réduire la durée des crises. Certes, Léane présente encore des crises plus ou moins régulières tous les mois, environ 1 à 2 par mois suivant les périodes, mais elles sont plus courtes. Ce sont principalement des absences qui sont observées. Cependant, divers effets indésirables sont rapportés par ses parents, notamment une perte d'appétit avec sélection des aliments, des troubles du sommeil et de l'attention, une perte d'équilibre et une irritabilité.

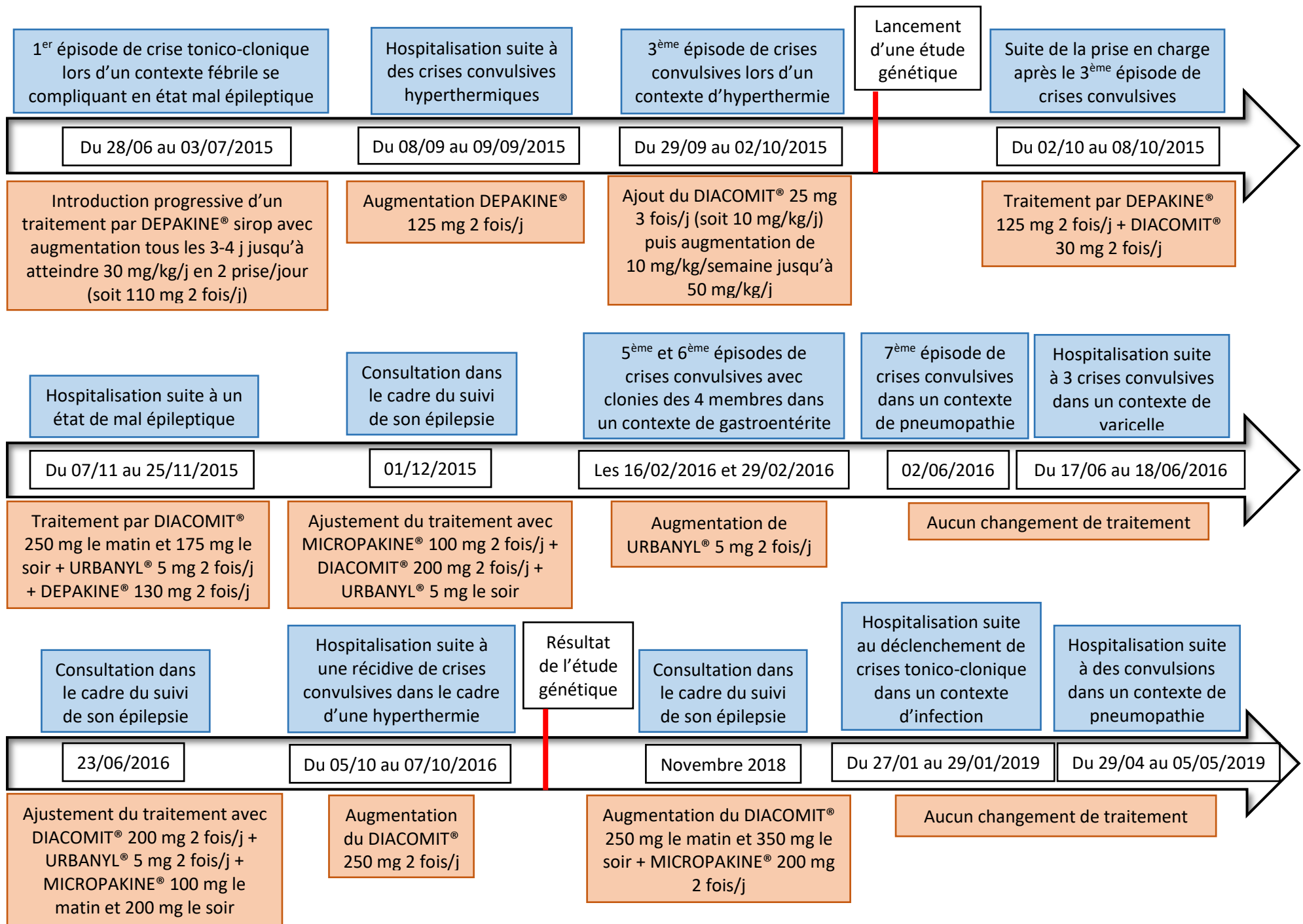


Figure 18 : Histoire de la maladie chez Léane

En parallèle des crises épileptiques, Léane présente divers troubles.

Tout d'abord, si l'on s'intéresse au langage, à la communication et aux relations et interactions avec les autres, on remarque que Léane est une petite fille souriante mais peu coopérative. Elle sait parfaitement adapter la relation à l'autre selon la situation dans laquelle elle se trouve et/ou selon la personne avec laquelle elle doit interagir. Souvent, elle cherche un échange avec l'autre mais son langage reste parfois incompréhensible malgré le fait qu'elle utilise une plus grande diversité de mots depuis qu'elle a commencé ses séances d'orthophonie. De plus, l'articulation est toujours compliquée ce qui peut l'amener à répéter sans cesse les mêmes mots. De ce fait, les supports visuels sont essentiels pour l'aider à communiquer.

Ensuite, concernant ses fonctions psychiques et cognitives, Léane semble mieux comprendre les consignes simples mais, cette compréhension est aléatoire probablement à cause d'un manque de concentration et d'attention. De plus, elle est consciente de son retard ce qui implique souvent un refus de situation susceptible de la placer en situation d'échec. Elle préfère répéter les activités qu'elle connaît.

Concernant ses fonctions motrices et sa mobilité, Léane a une hypotonie axiale ce qui provoque une déambulation nonchalante et une attitude en hyperlordose. En effet, le pas n'est pas déroulé et il y a une hypotonie des muscles releveurs des pieds. De plus, elle a typiquement une démarche ataxique. Elle présente aussi des troubles de l'équilibre s'associant à un manque d'attention et à une faible prise en compte du danger ce qui engendre de nombreuses chutes. Quant à la motricité fine, elle est également compliquée.

Enfin, si l'on s'intéresse à son comportement, son attention et sa concentration, ses capacités en termes de prise de décision et de centres d'intérêt, Léane aime contrôler et a une intolérance à la frustration. Pour essayer de limiter ce phénomène, les activités réalisées lors des séances d'éducation alternent des activités imposées et des activités choisies (ex : jeux avec des règles, jeux en groupe). Son temps de concentration est variable selon l'activité, par exemple la manipulation d'objets est une activité qui la motive donc sa concentration sera meilleure.

Par rapport à ces troubles, Léane est suivie 3 fois par semaine dans une structure spécialisée appelée le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) où un kinésithérapeute, une psychomotricienne, une orthophoniste et une éducatrice de jeunes enfants se relaient auprès d'elle. Après évaluation des capacités de l'enfant, un projet d'accompagnement a été élaboré

puis mis en pratique. Actuellement, celui de Léane comprend deux séances éducatives, une séance d'orthophonie et une de psychomotricité par semaine.

Elle présente également des troubles du sommeil à type de réveils nocturnes.

Concernant le diagnostic de **SD**, la recherche génétique a débuté en octobre/novembre 2015 à la suite d'une succession de crises épileptiques. Elle a permis de mettre en évidence dans le gène *SCN1A* une mutation qui est en cause chez 70 à 80 % des patients atteints de ce syndrome. Plus précisément, Léane est hétérozygote pour la mutation c.2436del (p.Ala813Glnfs*5) dans l'exon 14 du gène. Il s'agit d'une mutation *de novo* puisqu'après analyse aucune mutation n'a été retrouvée chez ses parents. Pour la Maman, le diagnostic confirmé de **SD** a été un soulagement. En effet, une fois le diagnostic posé, le traitement déjà mis en place a pu être ajusté et surtout, sa Maman a pu commencer à se renseigner vraiment sur la pathologie. De plus, le fait d'avoir un diagnostic clair a été primordial pour la reconnaissance par la maison départementale des personnes en situation de handicap (MDPH) et la prise en charge par le CAMSP.

Un autre critère du diagnostic peut-être un profil particulier visualisé par EEG. Cependant, pour Léane, les EEGs n'ont rien permis de mettre en évidence.

Concernant le suivi de la maladie, Léane consulte au moins une fois par an à l'hôpital Necker à Paris une neuro-pédiatre spécialiste du **SD** et tous les 6 mois à l'hôpital Clocheville de Tours la neuro-pédiatre qui la suit depuis fin 2015 notamment pour refaire l'ordonnance du DIACOMIT®. Par rapport aux examens biologiques, seule une prise de sang avec NFS et un contrôle du bilan hépatique est demandée tous les 6 mois.

A ce jour, grâce au diagnostic confirmé de **SD** et à la mise en place rapide d'un traitement adapté, la vie de Léane et de ses parents est meilleure. En effet, son traitement a véritablement permis de diminuer la fréquence et la durée des crises puisqu'on ne compte qu'une à deux crises par mois souvent résolutive rapidement et sans l'aide de médicaments. De plus, connaissant le futur handicap lié à cette maladie, ses parents ont pu réaliser diverses démarches dans le but de prévenir ou au moins de limiter les troubles associés (troubles du comportement, retard de langage et troubles psychomoteurs) ce qui aura forcément un impact positif pour l'avenir de Léane.

Conclusion

Le **SD** est une maladie neurologique, génétique, dont la cause la plus connue est la mutation du gène *SCN1A* codant pour la sous-unité α du canal sodique voltage dépendant neuronal Nav1.1. Même si les crises d'épilepsie restent la première expression, cette maladie a de multiples conséquences sur les fonctions cognitives, motrices, relationnelles des patients, mais également sur la qualité de vie de leur famille. Tous ces éléments nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et impliquent donc de nombreux professionnels de santé (médecins généralistes, neuro-pédiatres, psychomotriciens, orthophonistes, psychologues).

Son pronostic à long terme reste défavorable malgré des progrès dans le traitement. Les crises persistent et les patients, à de rares exceptions, deviennent des adultes handicapés et dépendants. Il est donc essentiel que le diagnostic soit fait le plus précocement possible, afin d'établir un traitement approprié et de mettre en place tous les moyens d'aide à l'enfant et à ses parents.

Le traitement repose depuis de nombreuses années sur les médicaments antiépileptiques car ils sont bien connus et relativement bien tolérés. Cependant, d'autres options thérapeutiques connues depuis longtemps comme le régime cétogène ou nouvelles sur le marché comme le cannabidiol sont des nouveaux espoirs pour les enfants et leurs parents.

Grâce à la comparaison entre le vécu des deux patientes que j'ai pu rencontrer, plusieurs constats peuvent être mis en avant.

D'abord, les connaissances sur l'existence du **SD** semblent meilleures ces dernières années. En effet, un **SD** chez un enfant ayant eu sa première crise d'épilepsie avant l'âge d'1 an, avec présence quasi-systématique d'un état fébrile, d'une durée longue, se transformant en état de mal épileptique et de type tonico-clonique est aujourd'hui le premier diagnostic évoqué.

Ensuite, les connaissances plus nombreuses sur l'origine de cette maladie ont permis d'orienter la recherche sur des gènes bien spécifiques associés au **SD** tel que le gène *SCN1A*. Cependant, ce n'est pas le seul responsable de cette maladie et à l'inverse une mutation de celui-ci ne doit pas être systématiquement associée à un **SD**. Un diagnostic chez les parents peut être proposé dans le cadre d'une future grossesse.

Enfin, il a été mis en évidence l'intérêt d'un diagnostic précoce pour l'avenir de l'enfant atteint de ce syndrome. En effet, contrairement à Ashley, Léane a pu avoir rapidement un traitement

efficace permettant de diminuer la fréquence et la durée des crises notamment grâce à l'introduction du DIACOMIT®. De plus, elle a pu bénéficier très tôt d'aides afin de prévenir et de limiter les futurs troubles du langage, psychomoteurs et relationnels.

Malgré tout, un travail très important reste à accomplir afin de faire connaître le **SD**. Bien que les associations de patients atteints du **SD** organisent tous les ans au mois de novembre une rencontre nationale, l'officine me semble être un lieu très intéressant pour relayer les actions nationales de santé publique car le pharmacien est le professionnel de santé de proximité.

De plus, la mise à disposition d'une plaquette d'information destinée aux pharmaciens d'officine pourrait être un bon moyen pour faire connaître cette pathologie. Cette plaquette pourrait rappeler les différents facteurs responsables du déclenchement d'une crise et l'intérêt de les prévenir afin que le pharmacien puisse relayer ses informations auprès des parents et des personnes en contact avec l'enfant (nounou, maîtresse, ...), rappeler le protocole d'urgence en cas de crise et insister sur la nécessité d'une bonne observance du traitement et d'une prise en charge non médicamenteuse pour les troubles neurologiques associés.

Bibliographie

1. **Tampere L.** La SUDEP dans le syndrome de Dravet : Corrélation génotype-phénotype. Thèse pour le diplôme en docteur en médecine (pédiatrie). 2015; 1-93. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/850/1/2015TOU31518.pdf>
2. Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie. Recherches et Perspectives, Lettre d'information. 2009; 1-8. Disponible sur : <http://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2013/12/recherches-et-perspectives-mai-2009.pdf>
3. Orphanet. Le syndrome de Dravet, Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN). Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2011; 1-15. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>
4. **De Jonghe P.** Molecular genetics of Dravet syndrome. Dev Med Child Neurol. 2011;53 Suppl 2:7-10. Review.
5. **Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Møller RS, Hjalgrim H, Cook J, Geraghty E, O'Roak BJ, Petrou S, Clarke A, Gill D, Sadleir LG, Muhle H, von Spiczak S, Nikanorova M, Hodgson BL, Gazina EV, Suls A, Shendure J, Dibbens LM, De Jonghe P, Helbig I, Berkovic SF, Scheffer IE, Mefford HC.** GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome, Neurology. 2014; 8;82(14):1245-53.
6. Genetics Home Reference. *PCDH19* gene. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PCDH19>. Date de dernière mise à jour : 12 novembre 2019
7. Genetics Home Reference. *GABRA1* gene. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GABRA1>. Date de dernière mise à jour : 12 novembre 2019
8. Genetics Home Reference. *STXBP1* gene. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/STXBP1>. Date de dernière mise à jour : 12 novembre 2019
9. **Dravet C.** Dravet syndrome history. Dev Med Child Neurol. 2011; 1-6. 2011;53 Suppl 2:1-6.
10. **Al-Baradie RS.** Dravet syndrome, what is new ? Neurosciences (Riyadh). 2013;18(1):11-7.
11. **Dravet C, Bureau M, Dalla Bernardina B, Guerrini R.** Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. Epilepsia. 2011; Suppl 2:1-2. Review
12. **Guerrini R, Oguni H.** Borderline Dravet syndrome : A useful diagnostic category ? Epilepsia. 2011; 52 Suppl 2:10-2.
13. **T. Fujiwara et al.** Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. 2003; 126(Pt 3):531-46.
14. **Verbeek NE, van der Maas NAT, Jansen FE, van Kempen MJA, Lindhout D, Brilstra EH.** Prevalence of SCN1A-Related Dravet Syndrome among Children Reported with Seizures following Vaccination : A Population-Based Ten-Year Cohort Study. 2013; ;8(6):e65758 : 1-9.

15. TeachMeAnatomy. Ultrastructure of Nerves. Disponible sur : <https://teachmeanatomy.info/the-basics/ultrastructure/nerves>. Date de dernière mise à jour : 22 décembre 2017
16. Inserm - La science pour la santé. Épilepsie. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>. Date de dernière mise à jour : 1 mars 2018
17. Wikipedia. Synapse. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Synapse&oldid=160069843>. Date de dernière mise à jour : 3 octobre 2019
18. **Rusconi R, Scalmani P, Cassulini RR, Giunti G, Gambardella A, Franceschetti S, et al.** Modulatory Proteins Can Rescue a Trafficking Defective Epileptogenic Nav1.1 Na⁺ Channel Mutant. 2007; 27(41):11037-46.
19. **Gourfinkel-An I.** Le gène *SCN1A* : de la recherche à la pratique clinique - The *SCN1A* gene : from research to clinical practice. 2006; 1-5. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/11845.pdf>
20. Au-delà du canal ionique - Le blogue de la commission génétique ILAE. *PCDH19* - Voilà ce que vous devez savoir | Au-delà du canal ionique. Disponible sur : <http://epilepsygenetics.net/the-epilepsiome/pcdh19-this-is-what-you-need-to-know/>. Date de dernière consultation : 25 avril 2019
21. **Ville D.** Le gène *PCDH19* : le regard du neuropédiatre. Disponible sur : [https://studylibfr.com/doc/1140507/le-gene-pcdh--19---le-regard-du-neuropédiatre](https://studylibfr.com/doc/1140507/le-gene-pcdh--19---le-regard-du-neuropediatre). Date de dernière consultation : 26 septembre 2019
22. **Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al.** Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in *PCDH19* Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. 2009; 5(2):e1000381: 1-12.
23. Genetics Home Reference. *SCN1A* gene. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SCN1A>. Date de dernière mise à jour : 12 novembre 2019
24. **Escayg A, Goldin AL.** Sodium channel *SCN1A* and epilepsy : mutations and mechanisms. 2010; 51(9):1650-8. Review
25. **Krahn M.** Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques. 2010-2011; 1-16. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique26/site/html/cours.pdf>
26. **Mathews GC.** A Possible Explanation for the Paradox of Hyperexcitability and Epilepsy in "Loss of Function" Voltage-Gated Sodium Channel Mutations. 2007; 7(2):54-55.
27. **Dravet C, Auvin S.** Biocodex®. Les 20 premières questions sur le syndrome de Dravet. 2017; 1-59. Disponible sur : http://tmp.dravet-syndrome.com/wp-content/themes/infinite/upload/Dravet_Syndrome_French.pdf

28. Collège des Enseignants de Neurologie. Sémiologie des crises épileptiques. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>. Date de dernière consultation : 19 avril 2019
29. **Connolly MB.** Dravet Syndrome : Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 3:S3-8. Review.
30. **Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al.** Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017; 68:18-34.e3.
31. **Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, et al.** The clinical utility of an *SCN1A* genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(2):154-61.
32. **Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, Guerrini R.** The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011; 52 Suppl 2:24-9. Review.
33. **Miller IO, Sotero de Menezes MA.** *SCN1A* Seizure Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®;. 2007; 1993-2019 [updated 2019].
34. Collège des Enseignants de Neurologie. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>. Date de dernière consultation : 9 octobre 2019
35. **Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM.** ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521.
36. International League Against Epilepsy. SYNDROME DE DRAVET. Disponible sur : <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/dravet-eeg.html>. Date de dernière mise à jour : 5 novembre 2019
37. International League Against Epilepsy. FEBRILE SEIZURES PLUS, GENETIC EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS. Disponible sur : <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/fbp-overview>. Date de dernière mise à jour : 5 novembre 2019
38. International League Against Epilepsy. EPILEPSY WITH MYOCLONIC-ATONIC SEIZURES. Disponible sur : <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-myoclonic-atic-videos.html>. Date de dernière mise à jour : 5 novembre 2019
39. International League Against Epilepsy. SYNDROME DE GASTAUT DE LENNOX. Disponible sur : <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/lgs-eeg.html>. Date de dernière mise à jour : 5 novembre 2019
40. Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacomédicale. Anti-épileptiques : Les Points essentiels. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par->

specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels. Date de dernière mise à jour : 4 novembre 2019

41. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 8 juin 2016. Valproate de sodium. 1-25. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf
42. VIDAL. - DEPAKINE. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/depakine_200_mg_ml_sol_buv-4886.htm. Date de dernière mise à jour : 11 octobre 2019
43. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 7 septembre 2016. 1-6. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15444_URBANYL_PIS_RI_avis2_CT15444.pdf
44. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 21 septembre 2016. 1-23. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15100_LIKOZAM_PIC_INS_Avis3_CT15100.pdf
45. VIDAL - URBANYL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/urbanyl-17057.htm>. Date de dernière mise à jour : 16 janvier 2019
46. VIDAL - LIKOZAM. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/likozam-167798.htm>
47. **Depaulis A.** ECHOSCIENCES Grenoble. Le GABA : un neurotransmetteur bien excitant ! Disponible sur : <https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/le-gaba-un-neurotransmetteur-bien-excitant>. Date de dernière consultation : 6 novembre 2011
48. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 6 juin 2007. 1-11 Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16193_DIACOMIT_PIS_RI_Avis2_CT16193.pdf
49. VIDAL - DIACOMIT. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/diacomit-19428.htm>. Date de dernière mise à jour : 16 janvier 2019
50. **Chiron C, Dulac O.** The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 2:72-5. Review.
51. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 27 septembre 2017. 1-5. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16155_EPITOMAX_PIS_RI_Avis1_CT16155.pdf
52. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit - EPITOMAX®. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229570.htm>. Date de dernière mise à jour : 20 septembre 2013
53. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 17 décembre 2014. 1-24. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13699_ZONEGRAN_PIC_EI_Avis2_CT13699.pdf

54. VIDAL - ZONEGRAN. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/zonegran-69066.htm>. Date de dernière mise à jour : 1 novembre 2019
55. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 17 avril 2013. 1-7. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12792_KEPPRA_avis1_RI_CT12789.pdf
56. VIDAL - KEPPRA. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/keppra-65421.htm>. Date de dernière mise à jour : 14 juin 2019
57. BioLegend. Synaptic Vesicle Exocytosis. Disponible sur : <https://www.biologend.com/en-us/bio-bits/synaptic-vesicle-exocytosis>. Date de dernière consultation : 27 septembre 2019
58. VIDAL - VALIUM ROCHE. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/valium_roche-17219.htm. Date de dernière mise à jour : 22 mai 2019
59. VIDAL - BUCCOLAM. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/buccolam-109996.htm>. Date de dernière mise jour à : 30 janvier 2019
60. **Ville D.** Les médicaments du syndrome de Dravet. 2017; 1-23. Disponible sur : <http://www.dravet.fr/wp-content/uploads/2018/03/m%C3%A9dicaments-Dravet-03-11-17.pdf>
61. **Chipaux M, Villeneuve N, Sabouraud P, Desguerre I, Boddaert N, Depienne C, Chiron C, Dulac O, Nabbout R.** Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure*. 2010; 19(3):190-4.
62. Orphanet. Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson. Urgences. 2008; 1-7. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Dravet-frPro10307.pdf
63. **Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL.** Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs*. 2016;18(3):197-208. Review.
64. **Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O.** Lamotrigine and Seizure Aggravation in Severe Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(5):508-12.
65. **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggioni P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society.** Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 21;3(2):175-192.
66. **Wheless JW, Sankar R.** Treatment Strategies for Myoclonic Seizures and Epilepsy Syndromes with Myoclonic Seizures. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 11:27-37. Review.
67. **Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD.** Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. 2006; 28(9):566-71.

68. **Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N.** Ketogenic Diet in Patients with Dravet Syndrome. *Epileptic Disord.* 2006; 8(2):151-5.
69. **Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH.** The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6):500-6.
70. **Sablonnière B, Association nationale des professeurs et maîtres de conférences biochimistes des UFR médicales.** CHIMIE, BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - UE1 (2e édition), Livre Collection PAES-1^{re} année Santé, 2010. Omniscience
71. **Likhodii S, Nylen K, Burnham WM.** Acetone as an Anticonvulsant. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 8:83-6. Review.
72. **Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I.** Ketosis and Brain Handling of Glutamate, Glutamine and GABA. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 8:73-5. Review.
73. **Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS.** The glutamate/GABA-glutamine cycle : aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006; 98(3):641-53.
74. **Ma W, Berg J, Yellen G.** Ketogenic Diet Metabolites Reduce Firing in Central Neurons by Opening KATP Channels. *J Neurosci.* 2007; 27(14):3618-25.
75. **Rogawski MA, Löscher W, Rho JM.** Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6(5). pii: a022780. Review.
76. **Borges K.** Mouse models: The ketogenic diet and polyunsaturated fatty acids. *Epilepsia*;49 Suppl 8:64-6. Review.
77. **Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, Geiger JD, Aronica E, Boison D.** A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. *J Clin Invest.* 2011; 121(7):2679-83. d
78. **Liu YC.** Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia.* 2008 ; 49 Suppl 8:33-6. Review.
79. **Kossoff EH, Dorward JL.** The Modified Atkins Diet. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 8:37-41. Review.
80. Epilepsy Foundation. Low Glycemic Index Treatment. Disponible sur : <https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/dietary-therapies/low-glycemic-index-treatment>. Date de dernière consultation : 15 septembre 2019
81. **Albertini L, Bonneville A, Georget S, Labrude M.** Intérêt de la thérapie par stimulation du nerf vague dans les épilepsies réfractaires - étude au centre hospitalier universitaire de Nancy. 2009. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/interet_de_la_therapie_par_stimulation_du_nerf_vague_dans_les_epilepsies_refractaires_etude_au_centre_hospitalier_universitai_280677/article.phtml

82. Haute Autorité de Santé. Commission nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé - Avis du 22 avril 2014. Demipulse 103 et Demipulse 104, générateurs pour système de stimulation du nerf vague. 1-13. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4607_DEMIPULSE%20\(modele%20103%20et%20104\)_22_avril_2014_\(4607\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4607_DEMIPULSE%20(modele%20103%20et%20104)_22_avril_2014_(4607)_avis.pdf)
83. AboutKidsHealth. Stimulation du nerf vague pour l'épilepsie. Disponible sur : <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2103&language=French>. Date de dernière mise à jour : 4 février 2010
84. Allo docteurs. Épilepsie : quelles origines, quels traitements ? Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/epilepsie/epilepsie-quelles-origines-quels-traitements_777.html. Date de dernière mise à jour : 11 février 2019
85. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM). EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/EPIDYOLEX-nbsp-100-mg-ml-solution-buvable>. Date de dernière mise à jour : 2 août 2019
86. **Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D.** Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55(6):791-802. Review.
87. **Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group.** Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(21):2011-2020.
88. Greenwich Biosciences. Dosage et calculatrice - EPIDIOLEX® (cannabidiol). Disponible sur : <https://www.epidioxhcp.com/dosing-and-calculator>. Date de dernière consultation : 6 octobre 2019
89. **Polster T.** Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019; 91:99-102.
90. **Dravet C.** Plus qu'une épilepsie, une maladie : le syndrome de Dravet. 2013; 1-18. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-contraste-2013-2-page-177.htm>
91. Biocodex®. Dravet syndrome evolution and life expectancy. Disponible sur : <https://pro.dravet-syndrome.us/course>. Date de dernière consultation : 8 octobre 2019
92. **Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, Woodward C, Davis MB, Smith SJ, Cross JH, Appleton RE, Yendle SC, McMahon JM, Bellows ST, Jacques TS, Zuberi SM, Koepp MJ, Martinian L, Scheffer IE, Thom M, Sisodiya SM.** Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*. 2011; 134(Pt 10):2982-3010.

Résumé

Le Syndrome de Dravet (**SD**), maladie neurologique génétique liée à une perte d'expression de canaux sodiques essentiels à la transmission d'informations entre les neurones, entraîne une hyperexcitabilité neuronale. Le gène le plus fréquent mis en cause est le gène *SCN1A* codant pour la sous-unité α d'un canal sodique voltage-dépendant exprimé dans le cerveau. C'est une pathologie rare car on estime le nombre de nouveaux cas à 1 sur 40 000 naissances.

Les symptômes sont communs à tous les patients et assez spécifiques. Le premier signe est l'apparition d'une première crise épileptique particulière, apparue dans la première année de vie, de type tonico-clonique, associée à un état fébrile (fièvre, contexte infectieux, ...), longue, touchant la moitié du corps puis se généralisant, pouvant se transformer en état de mal épileptique. Vers l'âge de 2 ans, on retrouve l'apparition de symptômes neurologiques variés (retard de langage, troubles du comportement et troubles moteurs).

Le diagnostic, moins tardif qu'auparavant, repose sur les caractéristiques particulières des crises épileptiques et la mise en évidence d'une mutation dans le gène *SCN1A* grâce à un test génétique. A cela peut s'ajouter la réalisation d'EEG et l'imagerie cérébrale. C'est l'association de ces critères qui peut aboutir à la confirmation d'un **SD**.

Les médicaments antiépileptiques restent le choix thérapeutique de 1^{ère} intention, ils sont bien connus et efficaces en diminuant le nombre et la fréquence des crises. D'autres options et espoirs thérapeutiques, anciens comme le régime cétogène ou nouveaux comme le cannabis thérapeutique, sont de plus en plus utilisés surtout chez les enfants souffrant de nombreuses crises insuffisamment contrôlées par les médicaments antiépileptiques classiques.

La présentation du vécu de deux patientes montre que les connaissances scientifiques sur le **SD** se sont développées ces dernières années, même si tous les professionnels de santé ne le connaissent pas encore. Cependant le pharmacien d'officine, par son rôle d'écoute et de soutien, pourrait intervenir pour orienter les familles vers les différents acteurs de santé ayant un rôle dans la prise en charge (neuro-pédiatre, orthophoniste, psychomotricien, ...), pour rappeler les règles afin de prévenir les crises (éviter les bains chauds, ...) et s'il y a crise, revoir le protocole d'urgence. Ces actions favoriseraient un diagnostic plus précoce et permettraient d'éduquer les parents et les enfants dans le but de leur apporter des solutions pour une bonne qualité de vie et un avenir meilleur.

Mots clés : Syndrome de Dravet, gène *SCN1A*, crise épileptique, prise en charge thérapeutique

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, je fais le serment :

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,*

***De ne dévoiler à personne** les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,*

***De faire preuve** de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,*

***De coopérer** avec les autres professionnels de santé*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels*

***Que les Hommes m'accordent leur estime** si je suis fidèle à mes promesses. **Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)** de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Le Syndrome de Dravet (**SD**), maladie neurologique génétique liée à une perte d'expression de canaux sodiques essentiels à la transmission d'informations entre les neurones, entraîne une hyperexcitabilité neuronale. Le gène le plus fréquent mis en cause est le gène *SCN1A* codant pour la sous-unité α d'un canal sodique voltage-dépendant exprimé dans le cerveau. C'est une pathologie rare car on estime le nombre de nouveaux cas à 1 sur 40 000 naissances.

Les symptômes sont communs à tous les patients et assez spécifiques. Le premier signe est l'apparition d'une première crise épileptique particulière, apparue dans la première année de vie, de type tonico-clonique, associée à un état fébrile (fièvre, contexte infectieux, ...), longue, touchant la moitié du corps puis se généralisant, pouvant se transformer en état de mal épileptique. Vers l'âge de 2 ans, on retrouve l'apparition de symptômes neurologiques variés (retard de langage, troubles du comportement et troubles moteurs).

Le diagnostic, moins tardif qu'auparavant, repose sur les caractéristiques particulières des crises épileptiques et la mise en évidence d'une mutation dans le gène *SCN1A* grâce à un test génétique. A cela peut s'ajouter la réalisation d'EEG et l'imagerie cérébrale. C'est l'association de ces critères qui peut aboutir à la confirmation d'un **SD**.

Les médicaments antiépileptiques restent le choix thérapeutique de 1^{ère} intention, ils sont bien connus et efficaces en diminuant le nombre et la fréquence des crises. D'autres options et espoirs thérapeutiques, anciens comme le régime cétogène ou nouveaux comme le cannabis thérapeutique, sont de plus en plus utilisés surtout chez les enfants souffrant de nombreuses crises insuffisamment contrôlées par les médicaments antiépileptiques classiques.

La présentation du vécu de deux patientes montre que les connaissances scientifiques sur le **SD** se sont développées ces dernières années, même si tous les professionnels de santé ne le connaissent pas encore. Cependant le pharmacien d'officine, par son rôle d'écoute et de soutien, pourrait intervenir pour orienter les familles vers les différents acteurs de santé ayant un rôle dans la prise en charge (neuro-pédiatre, orthophoniste, psychomotricien, ...), pour rappeler les règles afin de prévenir les crises (éviter les bains chauds, ...) et s'il y a crise, revoir le protocole d'urgence. Ces actions favoriseraient un diagnostic plus précoce et permettraient d'éduquer les parents et les enfants dans le but de leur apporter des solutions pour une bonne qualité de vie et un avenir meilleur.

Mots clés : Syndrome de Dravet, gène *SCN1A*, crise épileptique, prise en charge thérapeutique