

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1518

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Lieselot Tampere

Le 13 avril 2015

**La SUDEP dans le syndrome de Dravet :
Corrélation génotype-phénotype**

Directeur de thèse : Dr Claude CANCES

JURY

Monsieur le Professeur	Yves CHAIX	Président
Monsieur le Professeur	François RIVIER	Assesseur
Madame le Professeur	Charlotte CASPER	Assesseur
Monsieur le Docteur	Claude CANCES	Assesseur
Monsieur le Docteur MCU	Eric BIETH	Suppléant
Monsieur le Docteur	Michel PEDESPAN	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE D. F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophtalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactériol. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

Monsieur Le Professeur Yves Chaix

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Neurologie Pédiatrique

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

J'ai beaucoup appris et j'ai encore beaucoup à apprendre dans votre service. Je suis ravie de pouvoir continuer à me former dans votre service.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude

Au Dr Claude Cancès

Praticien Hospitalier, Neurologie pédiatrique

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de le diriger.

Merci pour ta patience, tes réflexions constructives, et encourageantes y compris à des heures bien tardives. J'ai été ravie de faire ce travail avec toi.

Au Pr Rivier François

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, Neurologie Pédiatrique

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury malgré la distance et vos contraintes. Merci également de m'avoir permis d'accéder à vos dossiers montpelliérains.

Au Pr Casper Charlotte

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Néonatalogie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup appris dans votre service ainsi que pendant les gardes que nous avons pu faire ensemble.

Au Dr E. Bieth

Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier, Service Génétique, Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail.

Vos explications claires ont été d'une grande aide et ont permis de démystifier un peu plus le monde de la génétique.

Au Dr Pedespan Jean-Michel

Praticien Hospitalier, Service de Neurologie pédiatrique, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A tous ceux qui ont apporté leur soutien à ce projet :

Dr Lauwers - Cancès, merci d'avoir in extremis refait une grande partie de mes statistiques.

Dr Agathe Roubertie, merci de m'avoir accueillie dans votre service, mis à disposition les dossiers et avoir patiemment répondu à mes questions.

Au service de Pédiatrie de Bayonne, au Dr Rivera et ces secrétaires qui m'ont complété mes données avec efficacité.

Olivier PATAT, merci pour tes explications patientes et enthousiastes, l'élaboration du schéma, remanié encore et encore..

Dr Samantha Huo Yuong Kai

A tous ceux qui m'ont formé patiemment durant ses 4 années d'internat

Dr Valton et Dr Denuelle pour m'avoir fait découvrir le monde des adultes et l'EEG. Mon passage dans votre service a été une expérience bien enrichissante.

Caroline Hachon Le Camus, Emmanuel, Caroline Karsenty et tous les membres du service de neuropédiatrie merci pour votre patience et votre enthousiasme. Vous avez su me transmettre le virus de la neuropédiatrie et je vous en remercie.

Les autres chefs de cliniques/médecins toujours disponibles, débordants d'énergie et prêts à transmettre leur passion Sophie, Lionel, Maéva, Julie, Raphaëlle, Joëlle Tricoire, Hélène Lopez, Sabine Alcyde, Corinne Assouline et tant d'autres.

Le service d'oncopédiatrie, Anne Isabelle Bertozzi, Geneviève Plat, Marie Pierre Castex, Marlène, Mr Rubie, vous avez accompagné mes premiers pas hésitants d'interne et m'avez beaucoup apporté à tout point de vue.

Aux infirmières, sages femmes, auxiliaires (mention spéciale pour kiki) qui nous accompagnent au quotidien et qui sont des sources inestimables de savoir-faire.

Aux secrétaires, les fées de l'organisation.

A mes futurs collègues de Montauban, qui m'ont accueillie sans même me connaître. J'ai hâte de me joindre à votre équipe.

A mes co-internes, parce qu'à plusieurs on est bien plus forts que tout seul.

Mention spéciale pour Marie, tu n'es non seulement une co-interne mais également relectrice officielle, confidente et surtout une super amie. Nous avons passé de bons moments ensemble, des plus durs aussi et je compte pas te lâcher les baskets d'aussitôt.

A Catie, Coralie, Elodie, Eloïse, Margaux, Caroline, Jeffroy, Cathou, Lucile, Céline, Elisabeth, Jeanne, Aurélie, Barbara et mes autres co-internes.

A Marie et Paul, qui m'ont accompagné avec humour pendant mes 6 mois chez les « grands ».

A Claire alias Claire Banane et Baptiste pour votre bonne humeur légendaire.

A Claire et Damien pour votre gentillesse et votre accueil, y compris les samedi soirs d'astreinte.

A mes fidèles compagnons de route

A ma Coco surtout, toujours là, n'importe quand, n'importe où depuis bientôt 10 ans, j'ai bien de la chance de t'avoir comme amie!

A Sara, on a parcouru bien des chemins ensemble. Notre séjour Indien restera un souvenir inoubliable.

A Samia, pour ta générosité, notre coloc à deux apparts et ton amitié.

A Jenny, Aude, Bérangère, Célia, Pauline, de vraies amies. C'est bien grâce à vous que l'externat reste un aussi bon souvenir. J'espère bien vous revoir très vite, sous les tropiques ou dans le froid.

A Julien, Mélanie, Nono, Sarah, Amandine et tous mes autres co-externes.

A Me Brunschwig pour ma pause musicale du mercredi, que j'attendais avec impatience. Vous m'avez beaucoup appris « musicalement » mais également humainement.

A Marion, même si on se voit pas souvent, tu as été d'un grand soutien lors de mes premiers moments en France.

A bébé Rose, Anne, Mickael, pour votre humour décapant ; aucun stress ne lui résiste. Merci de m'avoir entraîné au cirque plume une morne soirée de février.

A Anthony, pour ton sens de la dérision et ton humour décalé. Bonne chance pour cette nouvelle vie qui t'attend.

A Ethan, Maud, Marie-Laure et Mathieu, pour votre soutien et amour.

A ma famille.

A maman, qui avec une persévérance et courage hors norme, a su éduquer et mener au plus loin ses enfants, et qui vient d'entamer avec brio sa carrière de mamie.

A papa, souvent loin des yeux mais pas du cœur.

A mes sœurs et mon frère : Sofie, Klaas, Katelijn et Astrid que chacun d'entre nous puisse trouver son chemin et qu'on puisse compter les uns sur les autres. Eendracht maakt macht.

A mes amours,

A Yann, car cette thèse c'est aussi ta thèse. Pour ton soutien au quotidien. A notre amour et complicité. A nos aventures passés mais surtout à notre avenir et nos projets les plus fous.

Et bien sûr, à ma petite Adèle, qui me rappelle l'essentiel en toute simplicité, aimer et être aimé.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

1	Résumé.....	20
2	Introduction et contexte scientifique.....	21
2.1	Le syndrome de Dravet :	21
2.1.1	Historique et définition	21
2.1.2	Epidémiologie	22
2.1.3	Evolution.....	23
2.1.3.1	Evolution clinique	23
2.1.3.2	Evolution de l'épilepsie : les crises	23
2.1.3.3	Evolution EEG	25
2.1.3.4	Evolution développementale	26
2.1.4	Les thérapeutiques actuelles.....	28
2.2	La génétique	29
2.2.1	SCN1A : historique ; GEFS+ au SD.....	29
2.2.2	SCN1A : physiopathologie	29
2.2.3	Corrélation génotype/phénotype.	30
2.2.4	Les autres gènes : PCDH19, SCN9A, SCN1B, GBR2A, GABRA1, STXBP1	31
2.3	SUDEP	32
2.3.1	Définition SUDEP	32
2.3.2	Mortalité, SUDEP et SD.....	34
2.3.2.1	L'hypothèse cardiaque.	35
2.3.2.2	L'hypothèse respiratoire :	36
2.3.2.3	L'hypothèse de l'inhibition cérébrale post-ictale.....	37
2.3.3	Prévenir la SUDEP	37
2.3.3.1	Mieux connaître l'ennemi : Le réseau sentinelle mortalité dans l'épilepsie.....	37
2.3.3.2	Contrôler les facteurs de risque.	37
2.3.3.3	Traitements spécifiques :	38
2.3.4	SUDEP et génétique :.....	38
2.4	Place de notre étude	39
3	Matériels et Méthodes.....	40
3.1	Schéma de l'étude	40

3.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	40
3.3	Paramètres étudiés et recueil de données	40
3.4	Critères de jugement.....	42
3.5	Méthodes statistiques.....	43
3.6	Méthode de la recherche bibliographique.....	43
3.7	Ethique	43
4	Résultats.....	45
4.1	Description de la population :	45
4.1.1	Données épidémiologiques	45
4.1.2	Evolution de l'épilepsie	46
4.1.2.1	Première crise.....	46
4.1.2.2	Evolution des manifestations critiques :	47
4.1.2.3	Evolution des données électrophysiologiques :.....	49
4.1.3	évolution clinique et développementale	51
4.1.4	Thérapeutiques utilisées	52
4.1.5	Explorations paracliniques	53
4.2	Analyse génétique :	54
4.2.1	Caractéristiques génétiques.....	54
4.2.2	Statistiques comparatives	60
4.2.2.1	Comparaison enfants mutés /non mutés.....	60
4.2.2.2	Comparaison enfants avec mutation perte de fonction / faux-sens.....	62
4.3	Les décès.....	64
4.3.1	Autopsie :.....	64
4.3.2	Caractéristiques cliniques des enfants décédés :.....	65
4.3.3	Données génétiques :	66
4.3.4	Statistiques comparatives :	67
5	Discussion et ouverture.....	70
5.1	Principaux résultats et comparaison avec les données de la littérature	70
5.1.1	Données générales	70
5.1.2	Symptomatologie épileptique et clinique	71
5.1.2.1	La première crise	71
5.1.2.2	Evolution de l'épilepsie	72

5.1.2.3	L'évolution EEG.....	72
5.1.2.4	Le développement psychomoteur et l'évolution clinique	73
5.1.3	Les thérapeutiques utilisées.....	73
5.1.4	Les examens paracliniques.....	75
5.1.5	L'analyse génétique.....	76
5.1.5.1	Etude comparative	77
5.1.6	Dravet et SUDEP	77
5.1.6.1	Description de la population	77
5.1.6.2	SCN1A et SUDEP	80
6	Propositions et perspectives de travail	81
6.1	Mieux comprendre.....	81
6.2	Mieux informer et prévenir.....	81
7	Conclusion	83
8	Annexes	84
9	références.....	89

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1.	EVOLUTION DU QUOTIENT DE DEVELOPPEMENT ET DE CERTAINS DOMAINES SPECIFIQUES DU DEVELOPPEMENT EN FONCTION DE L'AGE.	27
FIGURE 2.	REPRESENTATION DE LA SOUS UNITE ALPHA DU CANAL SODIQUE VOLTAGE DEPENDANT DE TYPE I, COMPOSEE DE 4 DOMAINES HOMOLOGUES AVEC CHACUN 6 SEGMENTS TRANSMEMBRANAIRES (28).....	29
FIGURE 3.	RISQUE CUMULE DE SUDEP EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT : PLUS L'EPILEPSIE DEBUTE TOT, PLUS LE RISQUE CUMULE DE MORT SUBITE EST IMPORTANT (52).	34
FIGURE 4.	POURCENTAGE DES DECES TOTAUX ET POURCENTAGE DES DECES PAR SUDEP OU ETAT DE MAL (ES) PARMIS DES PATIENTS AVEC SYNDROME DE DRAVET D'APRES PLUSIEURS ETUDES ENTRE 2005 ET 2010 (7).	35
FIGURE 5.	DIFFERENTS GENES NEURO-CARDIAQUES LIES A LA SUDEP AVEC LEUR TAUX D'EXPRESSION (PLUS LE GRIS EST SOMBRE, PLUS LE GENE EST EXPRIME DANS L'ORGANE CIBLE), LEUR PRESENCE DANS LE MODELE ANIMAL SOURIS (MOUSE=M), CHEZ L'HUMAIN (HUMAN=H) OU LES DEUX, ET LEURS CARACTERISTIQUES PHENOTYPIQUES.	39
FIGURE 6.	DIAGRAMME DE FLUX DES DOSSIERS INCLUS.....	45
FIGURE 7.	ANTECEDENTS FAMILIAUX D'EPILEPSIE ET LEUR EFFECTIF.	46
FIGURE 8.	DISTRIBUTION DE L'AGE LORS DE LA PREMIERE CRISE D'EPILEPSIE.....	47
FIGURE 9.	FREQUENCE DES CRISES PAR GROUPE D'AGE.....	49
FIGURE 10.	ANOMALIES A L'EEG EN FONCTION DE L'AGE	50
FIGURE 11.	TROUBLES DU COMPORTEMENT ET LES POURCENTAGES RESPECTIFS	52
FIGURE 12.	PRINCIPAUX MEDICAMENTS A L'INCLUSION ET LEURS POURCENTAGES	52
FIGURE 13.	PRINCIPAUX TRAITEMENTS A L'INCLUSION ET LEUR DOSAGE MOYEN (MG/KG/JOUR)	53
FIGURE 14.	TAUX DE MUTATION SCN1A	54
FIGURE 15.	MUTATIONS SCN1A : TYPE ; LOCALISATION ET MODE DE TRANSMISSION, SCORE DE PATHOGENICITE PREDICTIVE.....	58
FIGURE 16.	MUTATIONS PONCTUELLES DANS LE GENE SCN1A :	59
LOCALISATION DES MUTATIONS EN MODELISANT LA PROTEINE BASE SUR LE TRANSCRIPT NM 001165963 (28 EXONS 2009AA)		59
FIGURE 17.	COMPARAISON DES ENFANTS SANS ET AVEC LA MUTATION SCN1A, RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES).....	61
FIGURE 18.	COMPARAISON DES ENFANTS SELON LE MECANISME DE LA MUTATION (PERTE DE FONCTION OU FAUX SENS), RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES)	63
FIGURE 19.	AGE AU DECES.....	64
FIGURE 20.	TRAITEMENTS DES PATIENTS DECEDES (8 PATIENTS) ET LE NOMBRE DE PATIENTS TRAITES.....	66
FIGURE 21.	POSOLOGIES MOYENNES ET MAXIMALES UTILISEES CHEZ LES ENFANTS DECEDES EXPRIMES EN MG/KG.....	66
FIGURE 22.	MUTATIONS SCN1A DES ENFANTS DECEDES.....	67
FIGURE 23.	COMPARAISON ENFANTS DECEDES / NON DECEDES TOUT AGE.....	68
FIGURE 24.	COMPARAISON DES ENFANTS VIVANTS ET DECEDES, RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES)(NA= NON ANALYSABLE PAR DEFAUT D'EFFECTIFS).	69
FIGURE 25.	SCORE DE RISQUE PREDICTIF DE SD POUR LES ENFANTS PRESENTANT DES CONVULSIONS FEBRILES DANS LA 1 ^E ANNEE DE VIE PROPOSEE PAR HATTORI (13).....	71

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 – SUDEP SAFETY CHECKLIST	84
ANNEXE 2 – RSME : FICHE DE SIGNALEMENT DE DECES LIE A L'ÉPILEPSIE	84
ANNEXE 3 MORT INATTENDUE DU NOURRISSON - PROTOCOLE EXPLORATIONS MEDICALES.....	87
ANNEXES 4 MORT INATTENDUE DU NOURRISSON - PROTOCOLE D'AUTOPSIE.....	88

LISTE DES ABREVIATIONS

CF	Convulsions Fébriles
CF plus	Convulsions Fébriles plus
EEG	ElectroEncéphaloGraphie
EMA	l'Agence Médicale Européenne
EMS	Epilepsie Myoclonique Sévère du nourrisson
EMSF	Epilepsie Myclonique Sévère du nourrisson Frontière
GEFS+ / EGCF+	Epilepsie Généralisée avec Convulsions Fébriles Plus.
ICEGTC	Intractable Childhood Epilepsy with General Tonic-Clonic seizures.
IDEA League	International Dravet Syndrome Epilepsy Action League
ILAE	International League Against Epilepsy
IQR	Intervalle interquartile
l'EFMR	Epilepsy with Mental Retardation limited to Females
LFCE	La Ligue Française Contre l'Epilepsie
MLPA	Multiplexe ligation-dependant probe amplification
PCDH19	ProtoCaDHérine 19
QD	Quotient de Développement
QI	Quotient d'Intelligence
RSME	Le Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie
SAG	Semaines d'âge gestationnel
SAOS	Syndrome d'apnée obstructif du sommeil
SD	Syndrome de dravet
SMEB	Severe Myoclonic Epilepsy in enfance Borderline
SMEI	Severe Myclonic Epilepsy in Infancy
SUDEP	Sudden Unexpected Death in EPilepsy

1 Résumé

La SUDEP est la cause prédominante de décès prématuré parmi les enfants atteints d'un syndrome de Dravet. Plus de 80 % des patients ont une mutation du gène SCN1A, codant un canal sodique voltage dépendant. Nous rapportons une étude multicentrique rétrospective dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques de la population atteints de Dravet dans le Grand Sud-Ouest et d'étudier la survenue de décès ainsi que sa corrélation avec des mutations dans le gène SCN1A. Soixante-dix patients atteints d'un syndrome de Dravet et ayant entre un et vingt-quatre ans ont été inclus. 84% des enfants présentaient une mutation du gène SCN1A. Neuf enfants (13.4%) sont décédés de SUDEP dont 1 SUDEP certaine, 2 SUDEP plus certaines et 6 SUDEP probables. Quatre enfants décédés avaient une mutation du gène SCN1A. Il s'agissait de 3 mutations faux sens et une mutation perte de fonction. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative génotype-phénotype parmi les enfants décédés. Les enfants ayant une mutation perte de fonction semblent présenter le phénotype clinique le plus sévère. Le taux élevée de décès dans notre cohorte incite à tout mettre en œuvre pour mieux comprendre, mieux informer et mieux prévenir la SUDEP. L'ensemble des enfants décédés et mutés par le gène SCN1A devrait être étudié.

Abstract :

SUDEP is a major cause of premature death among patients with Dravet Syndrome (DS). At least 80% of patients with Dravet syndrome have a SCN1A mutation. SCN1A codes the alpha sub-unit of a Voltage-gated sodium channel.

This retrospective, multi-centric cohort studies the evolution of patients having DS and more particularly premature death and SCN1A mutations.

Seventy patients living with DS were included. SCN1A mutation was found in 84% of the patients. Nine patients died prematurely of SUDEP. Four of these patients had a SCN1A mutation, one loss-of-function mutation and three missense mutations. We didn't find a clear genotype-phenotype correlation among these patients, but patients with loss-of-function mutations seemed to have a more severe phenotype.

Considering the high rate of SUDEP among our patients, SUDEP needs to be better understood. Caregivers, families and patients need to be more informed, and everything must be done to prevent SUDEP. All patients who died of SUDEP and had a SCN1A mutation should be studied

2 Introduction et contexte scientifique

2.1 Le syndrome de Dravet :

2.1.1 Historique et définition

Le Syndrome de Dravet (SD) est un syndrome épileptique décrit pour la première fois par le Dr Charlotte Dravet en 1978 (1). Le syndrome de Dravet était initialement connu sous le terme d'épilepsie myoclonique sévère de l'enfant (EMS ou SMEI). Une définition a été établie par la commission de classification et de terminologie de la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE = International League Against Epilepsy)(2) en 1989.

Les critères diagnostiques retenus étaient les suivants :

Syndrome épileptique appartenant au groupe III : Epilepsies et syndromes d'origine indéterminée : focales ou généralisées et ayant les caractéristiques suivantes :

- Antécédents familiaux d'épilepsie ou de convulsions fébriles
- Développement psychomoteur normal avant le début de la maladie
- Convulsions débutant la première année de vie sous forme de convulsions généralisées ou unilatérales fébriles
- Apparition à l'EEG de Pointes-ondes généralisées, de poly-pointes ondes, d'anomalies focales et d'une photosensibilité
- Apparition secondaire de myoclonies et souvent de convulsions partielles
- Retard psychomoteur dès la 2^e année
- Apparition d'une ataxie, d'un syndrome pyramidal ou de myoclonies interictales
- Epilepsie très résistante à tout type de traitement

La progression des connaissances du syndrome et la publication d'observations internationales ont permis rapidement de distinguer des formes atypiques.

On définit ainsi l' EMSF = épilepsie myoclonique sévère de l'enfant frontière(=SMEB). Cette présentation est caractérisé par l'absence de myoclonies et des caractéristiques EEG différentes (absence d'ondes ou pointes généralisées)(3,4).

On distingue également l'épilepsie réfractaire de l'enfant avec prédominance de crises généralisées tonico-cloniques (ICEGTC ou high voltage slow wave-grand mal syndrome). Sa particularité est la présence uniquement des crises généralisées évoluant souvent par salves ou en état de mal.(3,5).

Néanmoins, l'évolution clinique, le pronostique de ces formes atypiques ainsi que le taux de mutation SCN1A est similaire à l'EMS, en faisant plutôt des variantes d'un même syndrome (4). L'ensemble de ses formes ont été redéfini sous forme d'une même dénomination : Le Syndrome de Dravet (6) avec forme typique (Core Dravet syndrome) ou atypique (borderline Dravet syndrome).

Les critères diagnostiques ont été modulés ainsi par C. Dravet en 2011 (7) : épilepsie idiopathique due à l'altération d'un gène (8) avec :

- Histoire familiale inconstante (25-75%) d'épilepsie ou de convulsions fébriles.
- Absence d'antécédent médical personnel au début de la maladie.
- Convulsions débutant la 1^e année sous la forme de convulsions généralisées ou convulsions unilatérales fébriles. Il peut s'agir également de crises focales ou de myoclonies. Les crises ne sont pas toujours fébriles et évoluent souvent jusqu'à un état de mal épileptique.
- Apparition à l'EEG de pointes-ondes généralisées et poly-pointes ondes, d'anomalies focales, d'une photosensibilité précoce possiblement associé à une sensibilité aux patterns.
- Apparition secondaire de convulsions partielles, de myoclonies, d'absences atypiques et d'états d'obnubilations.
- Observation fréquente d'une ataxie, de signes pyramidaux, de myoclonies interictales.
- IRM normale au début de la maladie.
- Retard psychomoteur dès la 2^e 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 ne pouvant être parfois détecté qu'à l'âge scolaire.
- Résistance aux traitements.

2.1.2 Epidémiologie

Le syndrome de Dravet est une pathologie rare et son incidence exacte reste mal connue. Les premières études rapportaient une incidence jusqu'à 1/40 000. Les études plus récentes estiment cette incidence jusqu'à 1/20 000 (9). L'étude la plus récente réalisée parmi la population Suédoise retrouve une incidence de 1/33000 naissances vivantes et une prévalence de 1/45700 enfants de moins de 18 ans (10). Déterminer une incidence exacte n'est pas aisé car le diagnostic de SD reste parfois difficile à poser, particulièrement en cas de forme frontière et son incidence est possiblement sous-estimée.

Certaines études se sont attachées à rechercher l'incidence du syndrome de Dravet parmi un groupe d'enfants ayant présenté des convulsions fébriles post-vaccinales ou encore un état de mal fébrile.

Ainsi, dans l'étude de Verbeek et al. (11), 2,5 % des enfants ayant présenté des convulsions post-vaccinales pendant la 1^e année de vie étaient atteints d'un syndrome de Dravet avec mutation SCN1A. Dans ce groupe de patients, la température corporelle lors de la crise était significativement plus basse et les enfants étaient plus jeunes (4 mois versus 11 mois).

Dans l'étude de Le Gal et al. (12), 10 patients parmi 72 enfants ayant présenté un état de mal avaient un syndrome de Dravet. Parmi les enfants avec un Syndrome de Dravet, l'état de mal survenait préférentiellement avant 18 mois. Le risque d'être atteint d'un syndrome de Dravet augmentait significativement avec le nombre d'état de mal.

Ces données permettent de cerner davantage les enfants à risque de DS. Une étude japonaise a ainsi proposé en 2008 un score prédictif de SD parmi des enfants présentant des convulsions fébriles avant un an (13). Ce score comptabilisait notamment les convulsions ayant débuté avant 7 mois, au moins 5 épisodes de convulsions pendant la 1^e année ou encore la présence de convulsions prolongées de plus de 10 minutes. Un score au-delà de 6 indiquait un risque élevé et une analyse du gène SCN1A était alors fortement conseillée. Des études prospectives plus vastes sont nécessaires pour déterminer la pertinence de ce score.

2.1.3 Evolution

2.1.3.1 Evolution clinique

Il est important de rappeler que les enfants ayant un syndrome de Dravet ont un développement psychomoteur et un examen clinique normal avant le début de la maladie.

Progressivement, il peut apparaître, en même temps que s'installe le retard psychomoteur, une hypotonie, un syndrome ataxique, un syndrome pyramidal ou encore des myoclonies interictales. Ces signes sont inconstants, et leur évolution est variable.

L'ataxie se manifeste essentiellement par une démarche instable et une maladresse. Elle peut s'aggraver ou réapparaître à la suite de crises prolongées, mais a globalement tendance à s'améliorer dans le temps. Elle est présente chez 60 % des patients selon l'étude de C.Dravet (7) chez 12 des 16 patients de plus de 10 ans dans l'étude de Ragona (14). Dans l'étude de Caraballo, uniquement 17% des enfants présentaient une marches instable (15).

Le syndrome pyramidal peut se manifester par des réflexes vifs, mais s'accompagne parfois d'une parésie spastique entravant la marche (1). L'incidence se situe entre 20% et 40% (7,14,15).

Les myoclonies interictales sont des mouvements musculaires brefs intéressant souvent les membres de manière bilatérale et distale ou alors les muscles de la face. Elles ne s'accompagnent pas d'une modification concomitante de l'activité cérébrale à l'EEG (1,9).

D'autres symptômes ont été rapporté , tels des tremblements ou une bradykinésie-rigidité (14).

Certaines études soulignent par ailleurs l'importance des déformations orthopédiques avec essentiellement des scoliose ou des déformations des pieds (16).

2.1.3.2 Evolution de l'épilepsie : les crises

Les crises :

Des crises cloniques, le plus souvent fébriles, prolongées (états de mal), généralisées ou unilatérales à bascule, dominent le tableau clinique la première année. Ces crises se répètent volontiers, avec une durée moyenne de récurrence après la première crise entre 2 semaines et 2 mois. L'âge de début se situe essentiellement entre 5 et 8 mois, mais des formes tardives avec un début après un an, voire jusqu'à 15 mois, ont été rapportées (17).

Le tableau épileptique s'enrichit ensuite progressivement entre 1 an et 4 ans, avec l'apparition d'autres types de crises, définissant la période d'état. Cette 2e phase de la maladie est la plus active et les différents types de crises cohabitent chez un même enfant.

- Les myoclonies apparaissent de manière inconstantes entre 1 et 5 ans. Plus rarement, elles sont inaugurales et apparaissent alors avant l'âge d'un an. Il peut s'agir de myoclonies massives de l'ensemble des muscles provoquant des chutes de l'enfant et des projections d'objets. Elles peuvent être également plus atténuées et intéresser uniquement les muscles axiaux, tête et tronc. La conscience est non altérée pendant les crises, sauf si elles sont très rapprochées. Elles persistent pendant la somnolence mais disparaissent au sommeil lent. Les myoclonies peuvent survenir de manière isolée mais se répètent souvent par salve de 2 à 3 secousses, plusieurs fois par jour. Plus rarement, les myoclonies peuvent persister toute la journée, définissant des états de mal myocloniques (9). Enfin, elles sont souvent photosensibles et s'accompagnent de bouffées de pointes et polypointes ondes généralisées rythmiques à 3hz avec une amplitude plus importante dans les régions frontocentrales et le vertex. Il reste à les distinguer des myoclonies interictales, pendant lesquelles on n'observe pas d'activité critique concomitante.
- Les absences apparaissent à un âge variable entre 4 mois et 12 ans. Elles sont caractérisées par une rupture de contact durant en moyenne entre 3 et 10 secondes. Cette rupture de contact peut être isolée (absence typique) ou s'accompagner de myoclonies des paupières et de la tête (absence atypique). A l'EEG on observe des pointes ondes généralisées irrégulières à 3.5-5hz. La composante myoclonique peut être importante, et il n'est alors pas facile de savoir s'il s'agit d'un accès de myoclonies rapprochées avec suspension de la conscience ou d'une absence atypique.
- Les états d'obnubilations se définissent comme un état d'altération fluctuante de la conscience, parfois associé à des myoclonies peu amples, erratiques. Pendant ces accès, le patient peut parfois répondre et poursuivre des actions simples. L'état peut être momentanément interrompu par une stimulation sensorielle intense. La durée varie de plusieurs heures à plusieurs jours. A l'EEG on observe une activité dysrythmique diffuse de pointes lentes entrecoupés de pointes ondes aiguës et pointes ondes, plus voltée dans les régions frontocentrales et le vertex.
- Les crises focales surviennent dans près de 43 à 78% des cas selon les études (9) entre 4 mois et 4 ans. Il peut s'agir soit de manifestations motrices (crises versives, mouvements cloniques d'un membre ou hémiface), soit d'une symptomatologie plus complexe associant manifestations autonomiques, automatismes oraux, hypotonie, raideur, perte de conscience. Une généralisation secondaire est possible. A l'EEG, les crises motrices unilatérales sont caractérisées par un rythme recrutant à 10 Hz, suivi d'ondes lentes rythmiques 2-3c/s amples au niveau de l'hémisphère controlatéral à l'atteinte clinique. L'hémisphère ipsilatéral à la manifestation clinique présente également des ondes lentes mais moins amples.

- Des crises toniques sont décrites plus rarement. Ces crises sont essentiellement observées durant le sommeil et peuvent s'accompagner d'une composante myoclonique.

Après 5 ans, sauf exception, la maladie épileptique devient moins bruyante. Les crises généralisées essentiellement morphéiques persistent de manière plus ou moins fréquente (18). Ainsi, dans l'étude de Jansen et al., l'ensemble des patients adultes présentait des convulsions généralisées à un rythme hebdomadaire ou plurimensuel. Les myoclonies et absences atypiques auront tendance à disparaître (18).

Les facteurs favorisants :

Un facteur favorisant essentiel est l'élévation de la température corporelle dès 38° au cours d'un épisode infectieux ou encore lors de l'immersion dans un bain chaud. Cette susceptibilité est présente dès les premières crises, et persiste souvent à moindre degré à l'âge adulte. Un état infectieux non fébrile ou une vaccination peuvent également précipiter les crises.

Une photosensibilité peut être présente, mais n'est pas constante durant l'évolution. Cette photosensibilité semble en lien avec l'intensité lumineuse ou l'observation de figures géométriques (pattern). Elle peut être reproduite à l'épreuve de la stimulation lumineuse intermittente, mais il peut exister une discordance entre la réponse à l'épreuve et la gêne constatée dans la vie quotidienne par les patients. Certains enfants peuvent parfois provoquer par simple fermeture/ouverture des yeux les crises. Ce comportement d'autostimulation complique la prise en charge des crises (1).

D'autres facteurs favorisants ont été rapportés comme l'effort physique, des émotions fortes ou encore des stimulations sensorielles. Dans l'observation de Sanchez Carpintero, des crises induites par certaines musiques ont été rapportés (19).

L'identification de ces facteurs permet de mettre en place des stratégies d'éviction contribuant au contrôle des crises.

2.1.3.3 Evolution EEG

Au début de la maladie, l'EEG de veille est normal et le sommeil correctement organisé. On peut observer néanmoins des ondes thêta à 4-5Hz dans les régions centropariétales et le vertex. L'incidence de cette activité thêta augmente au fur et à mesure de l'évolution. On observe rarement des activités paroxystiques en phase intercritique durant la veille ou sommeil, mais il est décrit la présence possible de décharges de pointes ondes généralisées spontanées ou favorisées par la stimulation lumineuse intermittente (20).

Entre 1 an et 5 ans, il apparaît plus d'anomalies à l'EEG. Le rythme de fond reste normal dans près de 50 % des cas. Il peut également se ralentir et s'appauvrir. Le taux d'anomalies intercritiques est fluctuant et évaluer l'incidence n'est pas chose facile en l'absence d'enregistrements EEG/ Vidéo-EEG fréquents et prolongés. Il peut s'agir de pointes ondes ou polypointes ondes généralisées

prédominant dans les régions fronto-centrales survenant de manière isolée ou en bouffée et favorisées par la fermeture/ouverture des yeux. Souvent, il s'y associe également des pointes ou des polypointes rapides focales ou multifocales. Leur localisation n'est pas en lien avec les anomalies critiques. Le sommeil reste bien organisé, sauf en cas de crises nocturnes fréquentes (21).

Au long cours, après 5 ans, le rythme de fond reste normal chez près de 40% des patients. En revanche, la présence d'une activité thêta dans les régions centrales devient plus fréquente. La photosensibilité décroît avec l'âge et les anomalies intercritiques focales ou multifocales se limitent plus souvent au sommeil. Le sommeil reste par ailleurs bien organisé chez environ 70% des patients. Chez quelques patients, il a été rapporté, au cours du sommeil lent, la présence de pointes lentes triphasiques quasi continues dans les régions fronto-centrales (9,22,23)

2.1.3.4 Evolution développementale

Le syndrome de Dravet se déclare chez des enfants ayant un développement psychomoteur normal avant le début de la maladie.

Dès la 2^e année de vie, en revanche, des difficultés développementales s'installent. Les enfants avec une EMS acquièrent la marche et les premiers mots souvent dans les limites de la normale. Dans l'étude de Villeneuve N et al. (22), l'âge d'acquisition de la marche est en moyenne de 16 +/-2 mois, les premiers mots sont acquis à un âge moyen de 20 mois +/-4. Dans l'étude de R.Nabbout (24), Le quotient de développement (QD) avant 2 ans est en moyenne évalué à 79.5.

Entre 1 et 5 ans, le retard psychomoteur s'installe progressivement. Le QI global après 3 ans est en moyenne de 48 dans l'étude de Nabbout R. et al.(24), et de 47.5 après 6 ans dans l'étude de Villeneuve N. et al (22). Il s'agit davantage d'un ralentissement des acquisitions qu'une régression. Ainsi, l'évaluation des QD bruts (non corrélés à l'âge chronologique) ne montre pas de régression (*figure1*). En revanche, la progression est lente et peu importante, creusant ainsi l'écart avec les enfants sains du même âge.

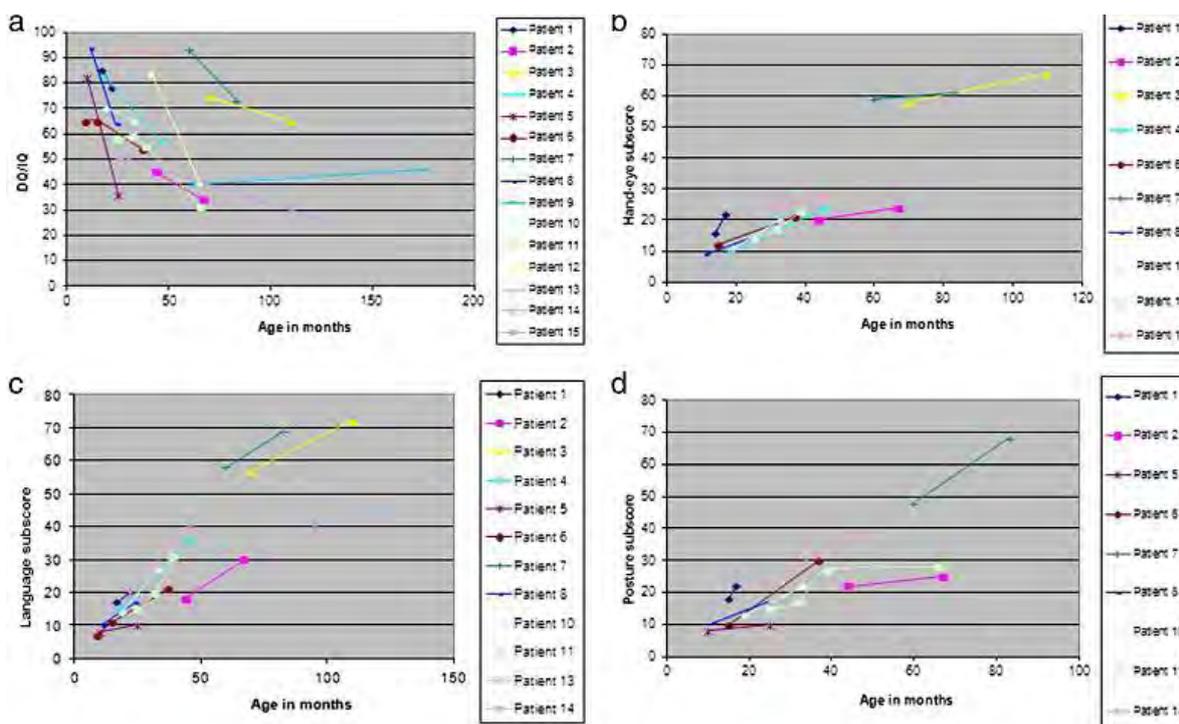


Figure 1. EVOLUTION DU QUOTIENT DE DEVELOPPEMENT ET DE CERTAINS DOMAINES SPECIFIQUES DU DEVELOPPEMENT EN FONCTION DE L'AGE.

Graphique a : diminution progressive globale du QD/QI en fonction du temps.

Graphiques b,c,d : évolution de la coordination mains-yeux, du langage et de la posture en fonction de l'âge montrant une progression lente en fonction du temps (24).

Le profil neuropsychologique est typiquement dissocié parmi les enfants avec SD ; les différents domaines ne sont pas atteints de manière homogène (uniquement évaluable chez les enfants avec $QI > 60$). Ainsi, les difficultés semblent prédominer dans le domaine visuo-spatial (visuo-moteur et visuo-perceptif) avec des performances en langage davantage préservées (essentiellement la compréhension) (25). La prédominance des difficultés dans le domaine exécutif a fait avancer l'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébelleux à l'origine des difficultés (22). Cette hypothèse est confortée par l'observation d'une ataxie chez de nombreux patients atteints d'un syndrome de Dravet (9,14,15)

La sévérité des difficultés cognitives n'est pas homogène et différentes études se sont attachées à chercher des facteurs prédictifs d'évolution péjorative, mais les résultats ne sont pas toujours concordants et tenir compte des différents facteurs de confusion est difficile (traitements potentiellement aggravants, prise en charge rééducative) (26).

Ainsi, si dans plusieurs études l'absence de myoclonie, d'absence atypique ou de crise focale semble prédire une atteinte moins sévère (25,26), un lien direct entre sévérité de l'épilepsie et atteinte cognitive est difficile à établir. L'hypothèse initiale avancée pour expliquer l'évolution cognitivo-comportementale était le modèle d'une encéphalopathie épileptique. L'activité épileptique, en ayant un effet néfaste sur le cerveau en développement, serait de ce fait responsable des difficultés

cognitivo-comportementales. Or, en absence de lien évident linéaire entre sévérité de l'épilepsie et devenir neurocognitif, d'autres facteurs semblent déterminants.

Le facteur génétique semble ainsi jouer un rôle décisif. Des études expérimentales ont étudié l'impact de la mutation génétique sur le développement cérébral chez la souris. Des souris mutés SCN1A ne présentant pas de convulsions avaient également une atteinte de la mémoire spatiale plus sévère, comparée aux souris non mutées (26). Cette hypothèse semble également confortée dans le travail de Nabbout R. et al. (24) où des enfants non mutés présentaient un devenir neuropsychologique meilleur. Néanmoins, le facteur confondant majeur était leur épilepsie également moins sévère.

Après l'âge de 5 ans, le développement psychomoteur semble se stabiliser. A l'âge adulte, la plupart des patients ont un déficit neurocognitif sévère ne permettant pas une vie autonome (16,18).

Le comportement des patients atteints de Dravet est marqué par une hyperactivité, un comportement d'opposition. Ils peuvent présenter également des troubles du spectre autistique à type de fuite du regard, un niveau relationnel pauvre et des stéréotypies manuelles et langagières mais ils ne peuvent pas être considérés comme autiste en tant que tel car ont souvent des capacités communicatives préservées (24,26).

2.1.4 Les thérapeutiques actuelles

Les crises convulsives dans le syndrome de Dravet sont difficilement contrôlables et particulièrement pharmacorésistantes. Une polythérapie est rapidement instaurée. Plusieurs études randomisées ont permis de mettre en évidence l'efficacité du stiripentol en association au Valproate et/ou clobazam dont il potentialise les effets (18). Le stiripentol a obtenu le statut de médicament orphelin et devrait être introduit dès le diagnostic (19), au vu de son efficacité notamment sur les états de mal (20). Le topiramate, le bromide ou encore le régime cétogène font également partie de l'arsenal thérapeutique (19). En revanche le lamotrigine, la carbamazépine et le vigabatrine sont à éviter sous peine d'une aggravation possible des convulsions notamment les myoclonies (19,18).

2.2 La génétique

2.2.1 SCN1A : historique ; GEFS+ au SD

Grâce aux travaux de Scheffer et Berkovic, puis de Escayg dans les années 2000, une relation a pu être établie entre le gène SCN1A et le syndrome GEFS+ (= EGFS+ : épilepsie généralisée avec convulsions fébriles « plus ») (27).

Le syndrome GEFS+ est défini par la présence, chez plusieurs membres d'une même famille, de convulsions fébriles (crises généralisées fébriles entre 3 mois et 6 ans) et de convulsions fébriles « plus » (crises fébriles précoces ou persistantes après 6 ans disparaissant souvent à l'adolescence pouvant être associées à d'autres types de crises : crises généralisées non fébriles, absences, myoclonies, crises atoniques). Le développement neuropsychologique et l'examen neurologique sont dans les limites de la normale (1). Dans certaines de ces familles, il existe des membres ayant un phénotype plus sévère à type d'épilepsie myoclonono-astatique ou syndrome de Dravet.

C'est ainsi que, lorsque le gène SCN1A a été mis en cause dans le GEFS+, Claes et al. (28) ont tenté de retrouver ces mêmes mutations parmi les patients atteints de syndrome de Dravet. L'ensemble des patients testés avaient une mutation SCN1A survenue de novo. Depuis, grâce à des études plus vastes, on estime que 70 à 80% des patients atteints d'EMS portent une mutation SCN1A.

2.2.2 SCN1A : physiopathologie

Le gène SCN1A, situé sur le bras long du chromosome 2, à la position 24.3 (2q24.3), code la sous-unité alpha du canal sodique voltage dépendant de type I (Nav1.1). Cette sous-unité, associées aux sous-unités auxiliaires bêta (gène SCN1B à SCN4B), forme un canal. Ce canal module le courant électrique et l'excitabilité cellulaire grâce au transport du sodium entre le milieu intra et extracellulaire (29). Ce canal est essentiellement présent dans le tissu cérébral et musculaire. Le gène SCN1A fait partie des gènes des canaux sodiques et forme avec les gènes SCN2A, SCN3A, SCN7A, SCN9A un cluster : il s'agit d'un groupe de gènes situés sur un même locus et ayant des fonctions voisines (27).

La protéine est constituée de 4 domaines homologues (DI à DIV) composés chacun de 6 segments transmembranaires (S1 à S6) (figure 2).

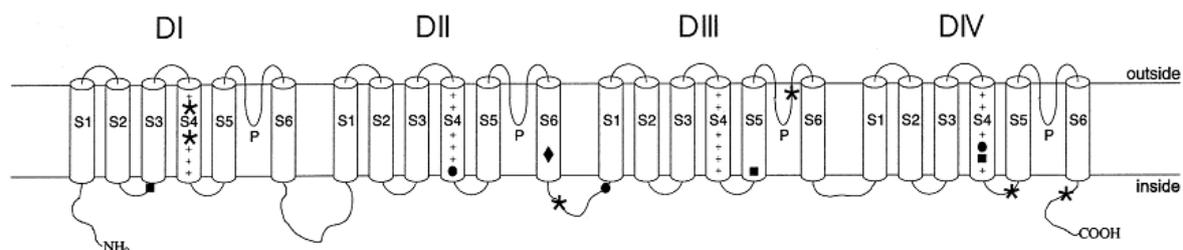


Figure 2. REPRESENTATION DE LA SOUS UNITE ALPHA DU CANAL SODIQUE VOLTAGE DEPENDANT DE TYPE I, COMPOSEE DE 4 DOMAINES HOMOLOGUES AVEC CHACUN 6 SEGMENTS TRANSMEMBRANAIRES (28).

Puisque les premières études retrouvaient essentiellement des mutations pertes de fonction dans le syndrome de Dravet, contrairement aux mutations faux-sens des GEFS+, l'hypothèse physiopathologique d'haplo-insuffisance était avancée. Ainsi, la perte d'expression des canaux sodiques fonctionnels serait à l'origine du « phénotype Dravet » (27). Or, les canaux sodiques ont essentiellement une fonction excitatrice. Il était donc difficile de comprendre comment la perte de ces canaux sodiques pouvait aboutir à une hyperexcitabilité neuronale se traduisant par des convulsions cliniques.

Grâce aux travaux expérimentaux de Yu et Ogiwara, on a pu mettre en évidence que les dysfonctionnements des canaux sodiques concernaient essentiellement les interneurons GABAergiques inhibiteurs. Ainsi, il semblerait que ce soit le défaut d'inhibition de ces interneurons qui soit responsable de l'hyperexcitabilité neuronale dans le syndrome de Dravet (30).

2.2.3 Corrélation génotype/phénotype.

Les mutations SCN1A ont été retrouvées essentiellement dans le syndrome de Dravet et le GEFS +, mais également de manière plus sporadique dans d'autres syndromes épileptiques (syndrome de Doose, encéphalite de Rasmussen, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut) ou syndromes neurologiques (migraine hémiplégique familiale, autisme) (29).

Plus de 600 mutations du gène SCN1A ont été rapportées jusqu'à ce jour (31) et sont consultables via 2 banques de données : <http://www.molgen.vib-ua.be/scn1amutations/> et <http://www.scn1a.info/>

1. Dans les familles GEFS+, le mode de transmission de la mutation est de type autosomique dominant et les mutations sont essentiellement des mutations faux-sens (32).

2. Dans le syndrome de Dravet, près de 80% des patients sont porteurs d'une mutation détectable.

Plusieurs techniques de détection sont utilisées à ce jour : le séquençage classique par la méthode de Sanger, complété si besoin par des méthodes plus quantitatives de type MLPA (multiplex ligation-dependant probe amplification) ou CGH (comparative génome hybridation). Ces techniques permettent de détecter un plus grand nombre de mutations (32).

Il s'agit en général de mutations survenues de novo, mais des cas de mosaïcisme germlinal parental (+/-7%) avec atteinte de plusieurs enfants d'une même fratrie sont décrits (27). Dans certaines familles, une même mutation a pu donner un « phénotype Dravet » et un « phénotype GEFS+ ». Le mécanisme de cette variabilité est multifactoriel (co-facteurs génétiques et environnementaux), mais dans certaines de ces familles, un mosaïcisme somatique a été mis en évidence. Le même mécanisme a été mis en évidence parmi chez des jumeaux monozygotes atteints d'un syndrome de Dravet, avec atteinte variable (27).

Près de 40% à 50% des enfants ont des mutations tronquantes ou perte de fonction, et 40 à 50% des enfants ont des mutations faux-sens (27). Enfin, des microarrangements (petites délétions ou duplications) de plus ou moins grande taille, jusqu'à la délétion complète du gène, ainsi qu'éventuellement des gènes voisins, sont rapportés (33).

Dans 86 % des cas, la mutation concerne un exon, et dans 8.6 % des cas, elle est intronique (29).

Du fait de ces différentes mutations, plusieurs études ont tenté de 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 en termes de type de mutation entre les patients avec un phénotype EMS complet ou avec des phénotypes plus modérés (anciennement SMEB ou ICEGTC).

En revanche, l'existence d'une mutation tronquante dans les syndrome de Dravet semble prédisposer à un âge de début plus précoce de la maladie (34,35).

La localisation de la mutation avait été évoquée afin d'expliquer le degré d'atteinte variable : les régions S4 à S6 était pressenties comme étant les plus fonctionnelles, et donc pouvant aboutir préférentiellement à des phénotypes sévères (36,37). Ces hypothèses n'ont pu être confirmées formellement (29).

Enfin, à ce jour, aucune étude n'a retrouvé de mutations pouvant favoriser la mort subite dans le syndrome de Dravet (SUDEP= sudden unexpected death in epilepsy patients), alors que la SUDEP est une cause de décès majeure dans ce syndrome. Dans l'étude de Sakauchi, uniquement 10 patients sur les 59 patients atteints d'un syndrome de Dravet décédés avaient bénéficiés d'une analyse génétique. Les mutations retrouvées étaient dites dispersées, mais il n'y a pas de résultat détaillé disponible (38).

En 2010, Le Gal et al. (39) rapport le décès d'un enfant de 11 ans atteint d'un syndrome de Dravet et porteur d'une mutation avec changement du cadre de lecture (exon 4, c.504dup A, transcrit NMNM 06920 ou NM 008851).

2.2.4 Les autres gènes : PCDH19, SCN9A, SCN1B, GBR2A, GABRA1, STXBP1

Près de 25 % des patientes n'ayant pas de mutation SCN1A seraient porteuses d'une mutation PCDH19 (protocadhérine 19). PCDH 19 est un gène impliqué essentiellement dans l'EFMR, c'est-à-dire l'Epilepsy with Mental Retardation limited to Females. Le « phénotype Dravet » parmi les patientes avec mutation PCDH 19 comporte cependant quelques caractéristiques propres : une atteinte quasi exclusivement féminine (transmission récessive lié à l'X), une photosensibilité moins importante, un retard mental moins sévère, des crises survenant en général de manière répétée sur une courte période (27,40).

D'autres gènes ont été décrits comme étant responsable ou pouvant moduler un phénotype de SD chez des patients SCN1A négatifs .

Les études de Sing et al. mettent en évidence une potentielle action du gène SCN9A qui pourrait induire ou modifier un syndrome de Dravet (41). Ainsi, ont-ils identifié une mutation SCN9A chez des patients présentant des convulsions fébriles, mais également de manière isolée chez quelques patients SD. Chez certains patients SD, la mutation était présente en association à une mutation SCN1A (31).

Dans une famille avec GEFS+ et mutation GABRG2, un enfant a développé un syndrome de Dravet.

Un patient atteint de SD avec mutation homozygote SCN1B a été décrit (27).

Plus récemment, des mutations des gènes GABRA1 et STXBP1 ont été mis en évidence chez des enfants avec SD (42).

2.3 SUDEP

2.3.1 Définition SUDEP

L'épilepsie est une maladie sévère responsable d'une mortalité plus importante que dans la population générale. Ce risque est évalué jusqu'à 2 à 3 fois supérieur, toutes épilepsies confondues (43).

Dans la population pédiatrique, ce risque est encore plus important : le risque est alors évalué de 3 à 7 fois supérieur à la population générale (44).

Les étiologies de décès prématurés des patients épileptiques sont multiples (morts accidentelles, états de mal, maladie neurologique sous-jacente à l'épilepsie, suicides, complications iatrogènes, SUDEP) (45).

Les morts subites représentent l'étiologie principale des décès liés à l'épilepsie. Ainsi, estime-t-on que les morts subites dans la population adulte épileptique sont responsables de 7.5 à 15 % des décès avec une incidence estimée à 1/500 ou 1/1000 patients-années (46).

Le terme de SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy patients) a été retenu pour désigner ces décès. Dans les années 1990, Nashef et Annegers (47) ont établi les premières définitions. Ces définitions ont été révisées et réunies en 2012 (48).

La SUDEP se définit actuellement comme une mort subite survenant de manière inattendue, chez une personne épileptique, dans des conditions bénignes, sans cause évidente. Cette définition englobe des décès survenant dans des conditions et avec des mécanismes hétérogènes (48).

La présence d'une convulsion, terminale ou non, n'exclue pas le diagnostic de SUDEP car cette information n'est souvent pas disponible (morts subites sans témoins) et le lien de cause à effet n'est pas systématique. Il convient donc de distinguer SUDEP avec convulsion terminale, sans convulsion terminale et convulsion incertaine.

En fonction des informations et des investigations réalisées lors du décès, le diagnostic de SUDEP peut être affirmé avec plus ou moins de certitude : plusieurs catégories ont donc été établies (48).

- On distingue la SUDEP certaine : il s'agit d'une mort subite, inattendue, avec ou sans témoin. Le décès survient pendant des activités normales, bénignes, non traumatiques et en dehors d'une noyade. L'individu est atteint d'épilepsie avec ou sans signe de convulsion terminale, mais il n'y a pas de signe en faveur d'un état de mal. L'examen anatomopathologique ne révèle pas de cause de décès. (Les conditions de réalisation de l'autopsie ne sont pas standardisées. Il s'agit d'éliminer l'existence d'une cause toxicologique ou anatomique au décès.)

- Lorsque le décès répond à la définition de SUDEP certaine, mais que l'examen anatomopathologique n'a pas été réalisé, on distingue la SUDEP probable.
- Parfois, le décès répond à la définition de la SUDEP certaine, mais une cause autre que l'épilepsie a été identifiée, avant ou après le décès, comme ayant pu contribuer en cofacteur au décès. En revanche, ni les observations directes lors du décès, ni l'autopsie n'ont pu établir que ce facteur ait causé le décès. On distingue alors la SUDEP plus certaine ou SUDEP plus probable si absence d'autopsie. On peut citer par exemple un décès qui serait survenu chez un patient avec un QT long et retrouvé mort au réveil, sans que l'examen anatomopathologique ait pu authentifier une défaillance cardiaque.
- On distingue par ailleurs la SUDEP possible ; il s'agit de décès pour lesquels une autre cause a été avancée, mais sans que les investigations aient pu conclure à la cause exacte du décès.
- Enfin, on distingue une catégorie non classifiable lorsque les données sont insuffisantes pour inclure le décès dans une des autres catégories.

L'incidence des SUDEP est variable en fonction du type de population épileptique étudiée. De nombreuses études se sont attachées à rechercher des facteurs de risque de SUDEP (49).

Ainsi, dans une population ayant une épilepsie récente ou en rémission, l'incidence de la SUDEP est significativement plus basse que dans une population avec épilepsie chronique (50).

De même, un âge de début précoce de l'épilepsie augmente le risque cumulé de SUDEP (*figure 3*). Les personnes jeunes, et notamment les enfants, sont les plus exposées au risque de SUDEP. Dans l'étude de Weber (51), ce risque est estimé à 4.3/10 000 patients-années.

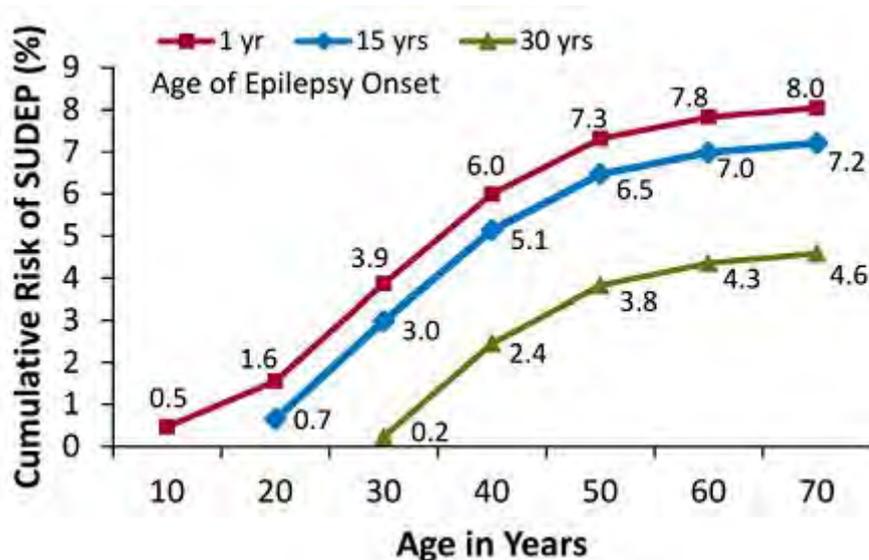


Figure 3. RISQUE CUMULE DE SUDEP EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT : PLUS L'ÉPILEPSIE DÉBUTE TOT, PLUS LE RISQUE CUMULE DE MORT SUBITE EST IMPORTANT (52).

Parmi les autres facteurs identifiés, on distingue (43,49,50) :

- le sexe masculin,
- les épilepsies pharmacorésistantes,
- une polythérapie,
- une augmentation récente des crises,
- un changement récent de traitement,
- une mauvaise observance médicamenteuse avec dosage des thérapeutiques en dessous des seuils thérapeutiques,
- les comorbidités psychiatriques (dépression, traitement anxiolytique),
- un retard mental,
- l'absence de surveillance nocturne,
- la position ventrale lors du coucher.

Dans l'étude de Shankar et al. 2013 (50), une check list a été proposée avec l'ensemble des facteurs de risques identifiés et leur niveau de preuve quant à leur implication dans les SUDEP (cf annexe 1).

2.3.2 Mortalité, SUDEP et SD

Si la mortalité est plus importante parmi les enfants épileptiques, ceci est particulièrement vrai pour les enfants atteints d'un syndrome de Dravet.

D'après une revue de la littérature rapportée par Dravet C. et al., en 2005 la mortalité était estimée à 17.5% parmi les enfants atteints d'un syndrome de Dravet (7). L'étiologie évoquée était alors des états de mal dans 42.3% des cas et des SUDEP dans 15.3% des cas.

Dans l'étude en 2011 de Sakauchi et al. (44), on évaluait à 10 % la mortalité parmi des enfants EMS soignés dans plusieurs centres japonais (623 patients). 53% des cas étaient des SUDEP, 21% des états

de mal et 10 % des noyades. Un patient était décédé d'une hépatite fulminante. Les SUDEP survenaient essentiellement entre l'âge de 1 et 3 ans, et après 18 ans. 65% de SUDEP survenaient durant le sommeil.

L'IDEA league (International Dravet syndrome Epilepsy Action league) est une association internationale de parents qui met à disposition des scientifiques les données cliniques de leurs enfants. En 2011, d'après leur recueil par autoquestionnaire et sur la base du volontariat, parmi 833 individus, 33 (3.9%) enfants étaient décédés, dont 61 % de SUDEP (pas de vérification des dossiers médicaux ou autopsies). L'âge moyen était alors de 4.6 ans (53).

Au cours du temps, le taux de mortalité globale des enfants atteints de SD semble diminuer. En revanche, la proportion des morts subites reste stable (*figure 4*) (7).

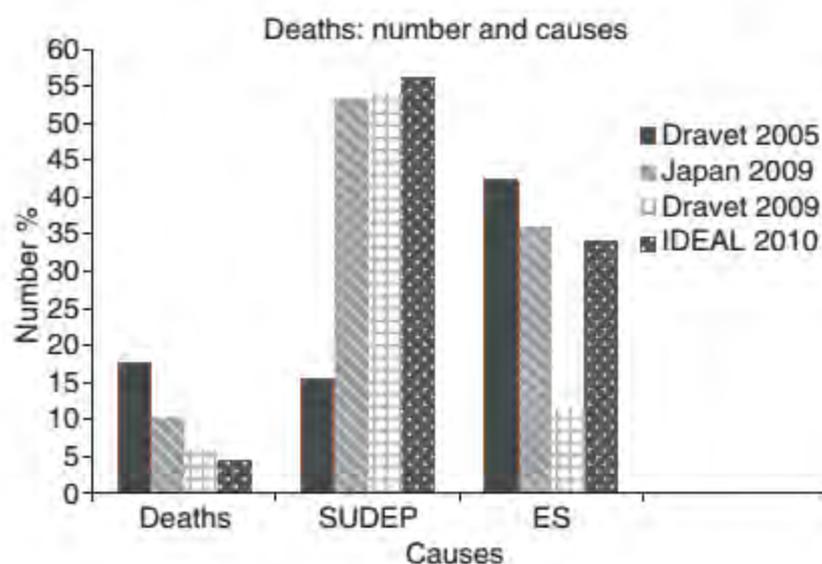


Figure 4. POURCENTAGE DES DECES TOTAUX ET POURCENTAGE DES DECES PAR SUDEP OU ETAT DE MAL (ES) PARMIS DES PATIENTS AVEC SYNDROME DE DRAVET D'APRES PLUSIEURS ETUDES ENTRE 2005 ET 2010 (7).

L'étiologie de la SUDEP et la raison de son incidence particulièrement élevée dans le syndrome de Dravet reste inconnue. Plusieurs études expérimentales ont tenté de mettre en évidence le mécanisme de ces décès.

2.3.2.1 L'hypothèse cardiaque.

Près de 80 % des enfants atteints d'un syndrome de Dravet ont une mutation hétérozygote du gène SCN1A responsable de l'encodage d'un canal sodique voltage dépendant de type I : Na v1.1.

Dans les travaux de Kalume (54), des souris knock-out hétérozygote pour SCN1A ont été étudiées. Chez la souris, les canaux sodiques Nav1.1 sont exprimés au niveau cardiaque et cérébral. Des souris avec mutation hétérozygote des canaux Nav1.1 cérébraux et cardiaques ont été étudiées ainsi que des souris avec mutation sélective au niveau cérébral ou cardiaque. Il en résulte les observations suivantes :

- Les souris décédées l'étaient toujours au décours d'une convulsion généralisée. Cette convulsion n'était pas significativement plus longue qu'une convulsion non létale, mais le nombre de convulsions était plus important chez les souris décédées. Ceci souligne le fait que des convulsions fréquentes sont un facteur de risque de SUDEP, et que les SUDEP surviennent souvent au décours d'une convulsion pas nécessairement prolongée.
- L'étude de la fonction cardiaque révèle l'absence de modification de la commande autonome en période interictale. En revanche, il est noté une diminution de la variabilité de la fréquence et une plus grande prévalence de blocs atrio-ventriculaires en période interictale.
- La survenue d'une bradycardie, puis tachycardie, puis récurrence de la bradycardie, était observée durant des convulsions tonico-cloniques thermo-induites. La durée de la bradycardie était significativement plus longue parmi les souris décédées. Cette bradycardie semble donc jouer un rôle essentiel dans le mécanisme de décès.
- Une suppression de la réponse parasympathique en bloquant ses récepteurs résultait en une absence de bradycardie perictale. La bradycardie perictale, induite par l'excès de stimulation parasympathique, semble donc être un événement clé dans la cascade létale chez la souris Dravet.

Delogu en 2011 (55) a étudié les caractéristiques ECG standard et holter-ECG chez 20 patients atteints d'EMS, en les comparant à d'autres patients épileptiques avec traitement similaire ou sans traitement, ainsi qu'à des sujets sains. Il en résultait une moindre variabilité de la fréquence cardiaque lors du holter-ECG, mais pas d'incidence plus élevée de troubles de la conduction ou de la repolarisation (espace RR, QT corrigé).

2.3.2.2 L'hypothèse respiratoire :

Dans certains cas de SUDEP, toute épilepsie confondue, avec témoins, des difficultés respiratoires à type d'apnée ou hypopnée ont été relevées. De même, des difficultés respiratoires sont souvent observées durant les convulsions, à type d'apnée centrale ou hypopnée.

Il semble donc légitime d'évoquer une possible participation respiratoire dans les mécanismes des SUDEP chez les patients atteints d'un syndrome de Dravet (56,57). Le mécanisme physiopathologique évoqué serait la diminution des canaux sodiques NaV1.1 dans la région du tronc cérébral régulant la respiration.

Cependant, dans les études de Kalume, lors de l'observation des SUDEP chez la souris mutée SCN1A, il n'est pas observé de dépression respiratoire, mais au contraire une hyperventilation (54). D'autres études semblent donc nécessaires pour étayer éventuellement cette hypothèse.

2.3.2.3 L'hypothèse de l'inhibition cérébrale post-ictale.

Selon ce postulat, l'inhibition de l'activité cérébrale au décours de la crise serait responsable secondairement de l'arrêt cardiaque et respiratoire conduisant au décès (57). Ceci s'appuie sur l'observation de cas de SUDEP pour lesquels l'arrêt de l'activité cérébrale objectivé par l'EEG précédait l'arrêt cardiorespiratoire. Dans le syndrome de Dravet, il n'y pas eu pour l'instant d'observations confortant cette hypothèse.

2.3.3 Prévenir la SUDEP ...

2.3.3.1 Mieux connaître l'ennemi : Le réseau sentinelle mortalité dans l'épilepsie.



La ligue française contre l'épilepsie (LFCE) a créé une base de données nationale afin de recenser l'ensemble des décès survenant chez les patients épileptiques : le RSME (Le réseau sentinelle mortalité épilepsie). Ce réseau, au service des professionnels et des familles, permet de récolter les données concernant les décès et les circonstances de survenue de manière précise (*annexe 2*). Ces données sont essentielles pour améliorer nos connaissances sur, entre autre, la SUDEP. Le réseau met également en relation les familles endeuillées entre elles et avec des professionnels, pouvant ainsi aider à la gestion du deuil. Des réseaux similaires se sont constitués dans plusieurs autres pays. Des sites de d'information et de soutien sont mis en place : SUDEPaware ou SUDEP action (58).

2.3.3.2 Contrôler les facteurs de risque.

Parmi les facteurs de risque mis en évidence dans les différentes études, certains peuvent être réduits voire annulés grâce à une prise en charge optimale.

Ainsi, faut-il optimiser le traitement de chaque patient afin d'obtenir une fréquence de crises la plus faible possible. Ceci en utilisant le moins d'antiépileptiques possibles, à des taux sériques thérapeutiques, en prenant soin de vérifier les interactions médicamenteuses. Par ailleurs, si une prise en charge chirurgicale semble envisageable, il faudra que cette opportunité thérapeutique soit discutée le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie (59).

Le patient se doit d'être le plus observant possible et doit bénéficier d'un suivi régulier avec prise en charge de sa pathologie épileptique, ainsi que des possibles comorbidités.

Etant donnée la survenue fréquente des SUDEP au cours du sommeil (60), des conseils de couchage sont établis. Faire dormir le patient sur le dos et non sur le ventre (La SUDEP survient davantage en cas de couchage ventral), privilégier un coussin anti-étouffement (coussin alvéolé qui permet de minimiser les risques d'étouffement comme par exemple proposé sur ce site : www.sleep-safe.co.uk). Dépister et traiter les troubles du sommeil associés, semble également essentiel (SAOS (= syndrome d'apnée obstructif du sommeil),...).

Concernant les dispositifs de surveillance, il est proposé d'équiper éventuellement la chambre d'un babyphone, de dormir dans la même pièce que le patient, voire de mettre en place des dispositifs plus techniques (monitoring ECG/respiratoire). La mise en place de ces dispositifs doit être discutée

avec les familles car ceci peut engendrer une source de stress supplémentaire pour certaines d'entre elles et potentiellement altérer la qualité de vie du patient (49).

2.3.3.3 Traitements spécifiques :

Au vu des différents mécanismes abordés, des stratégies de prévention ont été évoqués et sont pour certaines déjà en cours d'essai.

Sur le plan respiratoire, des traitements en vue de la prévention des apnées post-ictales sont en cours d'essai. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, dont fait partie la fluoxétine, permettraient ainsi de réduire le défaut de transmission sérotoninergique au niveau du tronc cérébral mis en évidence dans ces apnées (57,59). Par ailleurs cette année débutera également l'étude ENALEPSIE visant à évaluer contre placebo, l'effet de l'administration du naloxone au décours immédiat d'une crise généralisée. Le naloxone, qui est un inhibiteur des opioïdes, devrait ainsi contrer les opioïdes endogènes sécrétés au décours d'une crise et potentiellement impliqués dans les apnées post-ictales (58).

Sur le plan cardiologique, un équipement par pacemaker ou défibrillateur a été évoqué en cas de bradycardies postictales ou arythmies cardiaques. Pour l'instant, peu de données cliniques sont disponibles : un malade avec bradycardies post-ictales répétées avait bénéficié d'un pacemaker, mais est tout de même décédé de SUDEP (57).

Dans le cas spécifique du syndrome de Dravet, les travaux de Kalume et al. (54), suggèrent un effet favorable de l'atropine sur les bradycardies post-ictales, semblant jouer un rôle clé dans la SUDEP. Il n'y a pas d'étude clinique dans ce sens pour l'instant, à notre connaissance.

La mise en place de ces différents dispositifs nécessite en premier lieu une information suffisante des familles et des soignants sur la SUDEP. Cette demande d'information est notamment exprimée par l'IDEA League (53). D'après l'étude de Rajesh Ramachandran et al. (61), la plupart des familles souhaitent que cette question soit abordée lors de l'entretien d'annonce diagnostique de la maladie épileptique par le praticien. Les familles estiment préférer être informées de ce risque, même si ceci suscite de l'anxiété et de l'inquiétude. En revanche, la plupart des parents ne souhaitent pas informer l'enfant lui-même.

2.3.4 SUDEP et génétique :

Afin de stratifier au mieux le risque de mort subite parmi les patients épileptiques, et de pouvoir proposer à terme des actions préventives et thérapeutiques en fonction du terrain génétique, des études expérimentales et cliniques ont essayé d'étudier des gènes candidats (62). L'hypothèse d'un dysfonctionnement cardio-respiratoire induite par les convulsions lors des SUDEP, a mené à considérer en premier lieu des gènes neuro-cardiaques (figure 5). Ces gènes sont exprimés soit essentiellement au niveau cérébral et modifient le fonctionnement cardiaque en agissant sur la régulation du SNA (système nerveux autonome), soit au niveau cardiaque et cérébrale et peuvent modifier la commande centrale mais également la commande intrinsèque du fonctionnement cardiaque.

Table 1
Brain–heart expression patterns and associated phenotypes of neurocardiac genes linked with SUDEP.

	Gene	Expression		Phenotypes		
		Brain	Heart	Epilepsy	Arrhythmias	SUDEP
"Brain"genes	<i>KCNA1</i>			h, m	m	m
	<i>SCN1A</i>			h, m	m	h, m
	<i>SCN8A</i>			h, m	m	h
	<i>HCN2</i>			h, m	m	h
	<i>PRRT2</i>			h		h
"Heart"genes	<i>KCNQ1</i>			m	h, m	m
	<i>KCNH2</i>			h	h	h
	<i>SCN5A</i>			h	h, m	h
	<i>RYR2</i>			h, m	h, m	h

Figure 5. DIFFERENTS GENES NEURO-CARDIAQUES LIES A LA SUDEP AVEC LEUR TAUX D'EXPRESSION (PLUS LE GRIS EST SOMBRE, PLUS LE GENE EST EXPRIME DANS L'ORGANE CIBLE), LEUR PRESENCE DANS LE MODELE ANIMAL SOURIS (MOUSE=M), CHEZ L'HUMAIN (HUMAN=H) OU LES DEUX, ET LEURS CARACTERISTIQUES PHENOTYPIQUES.

Il est important de noter que presque tous ces gènes (à l'exception du gène PRRT2) codent des protéines formant des canaux ioniques (62,63).

SCN1A appartient à cette famille de gènes neuro-cardiaques, son implication dans la SUDEP est reconnue. En revanche, peu de publications étudient la corrélation du type de mutation SCN1A et du risque de SUDEP.

2.4 Place de notre étude

La prévalence de la SUDEP est particulièrement élevée parmi les patients avec syndrome de Dravet. Peu d'études recherchant une corrélation génotype-phénotype sont disponibles parmi ces enfants décédés.

Notre étude a pour but d'étudier les patients avec syndrome de Dravet, suivis dans les unités de neurologie pédiatrique du « Grand Sud-Ouest » (Montpellier-Bordeaux-Toulouse). Nous prêterons une attention particulière aux cas de SUDEP et nous rechercherons une corrélation génotype-phénotype parmi ces enfants.

La mise en évidence d'une éventuelle corrélation génotype-phénotype nous permettrait de cibler ces patients de manière plus précise lors de l'établissement de protocoles de prévention de la SUDEP.

3 Matériels et Méthodes

3.1 Schéma de l'étude

Notre étude est une étude française multicentrique, avec analyse rétrospective des dossiers d'enfants atteints d'un syndrome de Dravet, nés entre le 24/11/1990 et le 31/01/2014.

L'analyse intégrait des dossiers des unités de neurologie pédiatrique des CHU de Bordeaux, Montpellier et Toulouse.

3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les dossiers ont été sélectionnés si le diagnostic de syndrome de Dravet avait été posé par les praticiens en charge de l'enfant, ou si la recherche de la mutation SCN1A avait été faite pour les dossiers Montpelliérains. Ils ont ensuite été retenus pour l'analyse s'ils remplissaient les critères d'inclusion et n'avaient aucun critère d'exclusion.

Critères d'inclusion :

- Absence d'antécédent médical personnel notable au début de la maladie.
- Présence pendant la 1^e année de convulsions généralisées ou convulsions unilatérales fébriles ou non fébriles, répétées pouvant évoluer vers des états de mal. Il peut s'agir également de crises focales ou de myoclonies.
- Apparition secondaire de convulsions partielles, de myoclonies, d'absences atypiques ou d'états d'obnubilations.
- IRM normale ou présentant des anomalies aspécifiques.
- Retard psychomoteur dès la 2^e année de vie, menant à une déficience intellectuelle et des troubles de la personnalité.
- Résistance aux traitements.
- Présence d'une mutation du gène SCN1A ou non, si recherchée.

Critères d'exclusion :

- Diagnostic incertain ou diagnostic différentiel envisagé.
- Présence d'une mutation du gène PCDH19.
- Absence de données suffisantes.

Les dossiers litigieux ont été rediscutés entre équipes.

3.3 Paramètres étudiés et recueil de données

Notre étude a pour but d'étudier les patients avec syndrome de Dravet du Grand Sud-Ouest, leur évolution et plus particulièrement la survenue de SUDEP. Une corrélation génotype-phénotype est recherchée parmi ces enfants.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, à l'aide des dossiers informatisés et papier disponibles dans les différents centres. Nous avons recueilli les données de chaque enfant lors de l'inclusion. Devant l'évolution naturelle de la maladie nous avons ensuite analysé les différentes données en regroupant les enfants par groupe d'âge : 0 à 5 ans, 5 à 12 ans et les enfants ayant plus de 12 ans à l'inclusion.

Nous avons recueilli pour chaque enfant, quand l'information était disponible :

- **Les données démographiques :**
 - Age à l'inclusion,
 - Sexe,
 - Centre de recueil,
 - Date de la dernière consultation

- **Les principales caractéristiques de la maladie et de son évolution :**
 - Clinique :
 - Ataxie,
 - Syndrome pyramidal,
 - Développement psychomoteur : selon l'échelle de Gesell, si pas d'évaluation neuropsychologique, selon le WISC IV ou WPPSI, si disponible,
 - Etablissement d'un score développemental corrélant l'âge développemental à l'âge réel lors de l'évaluation. (uniquement réalisé pour les enfants de moins de 12 ans à l'inclusion)
 - Présence de troubles du comportement,
 - L'épilepsie :
 - Antécédents familiaux de convulsions,
 - Age de début des crises et caractéristiques de la 1^e crise,
 - Présence de crises généralisées, d'états de mal, de crises partielles, d'absence atypiques, de myoclonies, ou autre type de crise (âge de début, fréquence à l'inclusion). La fréquence à l'inclusion était exprimé en nombre de crises par mois pour les crises généralisées et en ordre de fréquence journalière / hebdomadaire / mensuelle / rare (<1/mois) ou absent pour les absences, les crises partielles et les myoclonies car leur fréquence avait une variabilité plus large (de plusieurs fois par jour à moins d'une fois par mois). Les états de mal étaient exprimés en nombre total, l'âge de début et du dernier état de mal était relevé si possible.
 - Caractéristiques EEG :
 - Rythme de fond,
 - Présence d'anomalies intercritiques,
 - Analyse éventuelle du sommeil.

L'EEG initial n'avait pas été relevé systématiquement dans notre recueil car n'appartenait pas aux critères initialement retenus . Au cours du travail nous avons tout de même compléter cette information pour un nombre limité de patients car elle nous paraissait intéressante.

- **Les thérapeutiques utilisées :**
 - Nombre total de traitements essayés,
 - Usage de traitements spécifiques : stiripentol, topiramate, régime cétogène,
 - Usage de traitements réputés aggravants : lamotrigine, carbamazépine, autre,
 - Traitement lors de l'inclusion.

- **Le décès éventuel et ses conditions :**
 - SUDEP, certitude du diagnostic,
 - Réalisation d'une autopsie,
 - Conditions du décès (activité, horaire, position),
 - Traitement lors du décès, qualité de l'observance, changement récent de traitement (< 1 mois),
 - Exacerbation récente des crises, fréquence des crises lors du décès,
 - Explorations cardiologiques et respiratoires réalisées chez l'ensemble des patients.

- **L'analyse génétique :**
 - Recherche de mutation SCN1A : si présence, type de mutation, localisation, zygote, mode de transmission.
 - Pour l'ensemble des mutations nous avons consulté la base de données SCN1A, afin de savoir si les mutations retrouvées étaient rapportées. Pour les mutations faux sens non rapportées, nous avons calculé le score de pathogénicité prédictive en utilisant les logiciels sift et polyphen2. Le logiciel polyphen 2 détermine un score allant de 0 à 1, 1 étant le score de pathogénicité maximale. Le logiciel sift détermine un score allant de 1 à 0, le score 0, étant le score de pathogénicité maximale.
 - Ce score a également été calculé chez les enfants décédés ayant une mutation faux sens, même si cette mutation était rapportée dans la base de données.

3.4 Critères de jugement

Critère de jugement principal :

- Présence et type de mutation SCN1A parmi les enfants décédés de SUDEP atteints d'un syndrome de Dravet.

Critères de jugement secondaires :

- Conditions cliniques et thérapeutiques lors du décès des enfants atteinte de SD.

- Evolution des enfants atteints de SD dans les unités de neurologie pédiatrique des CHU du Grand Sud-Ouest, de :
 - Leurs caractéristiques cliniques,
 - Leur terrain génétique
- Recherche d'une corrélation génotype-phénotype entre la présentation clinique et le terrain génétique des enfants atteints d'un syndrome de Dravet dans notre cohorte.

3.5 Méthodes statistiques

Pour les analyses descriptives, nous avons utilisés le logiciel EXCEL et le logiciel SPSS statistics 21.0.

Les variables quantitatives sont exprimées de la façon suivante :

Effectif total (N) de données renseignées,

Effectif absolu = nombre de cas (n) pour la modalité concernée,

Effectif relatif = pourcentage (%=n/N) pour la modalité concernée.

Les variables qualitatives sont exprimées de la façon suivante :

Si elles ont une distribution gaussienne : moyenne (m), écart-type (sd)

Si elles ont une distribution non Gaussienne : médiane (med) intervalle interquartiles (p25-p75) et maximum (max)

Pour les analyses comparatives, nous avons obtenu l'aide du Dr Lauwers- Cances et du Dr Samantha HUO YUNG KAI de l'Unité de Soutien de Méthodologie à la Recherche Clinique (USMR) de l'université Paul Sabatier, Toulouse III.

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher (si les effectifs théoriques sont inférieurs à cinq).

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Mann-Whitney (comparaison entre deux groupes) ou par le test de Kruskal-Wallis (comparaison de plus de deux groupes). Une correction de Bonferroni a été appliquée en cas de comparaison multiple.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

3.6 Méthode de la recherche bibliographique

Les recherches bibliographiques ont été conduites dans la base de données Medline, via le moteur de recherche PubMed, à l'aide des mots clés SCN1A, Dravet syndrome ou SMEI, SUDEP. D'autres mots clés étaient associés en fonction des domaines de recherche (physiopathology, evolution, mortality, epilepsy, PCDH19).

3.7 Ethique

L'ensemble des données a été anonymisé.

Les résultats génétiques ont été recueillis après l'accord des prescripteurs.

Le projet d'étude ne rentrant pas dans le cadre de la recherche biomédicale, de par son caractère rétrospectif, son examen par le comité de protection des personnes n'a pas été nécessaire.

4 Résultats

4.1 Description de la population :

Les dossiers de patients atteints d'un syndrome de Dravet ont été sélectionnés dans les 3 centres référents d'épilepsies rares de l'enfant du Grand Sud-Ouest (Montpellier- Bordeaux- Toulouse). Les patients avec mutation PCDH 19 ont été exclus.

Un total de 70 dossiers de patients atteints d'un syndrome de Dravet avec ou sans mutation SCN1A a été analysé (27 dossiers Bordelais, 17 dossiers Montpelliérains, 26 dossiers Toulousains).

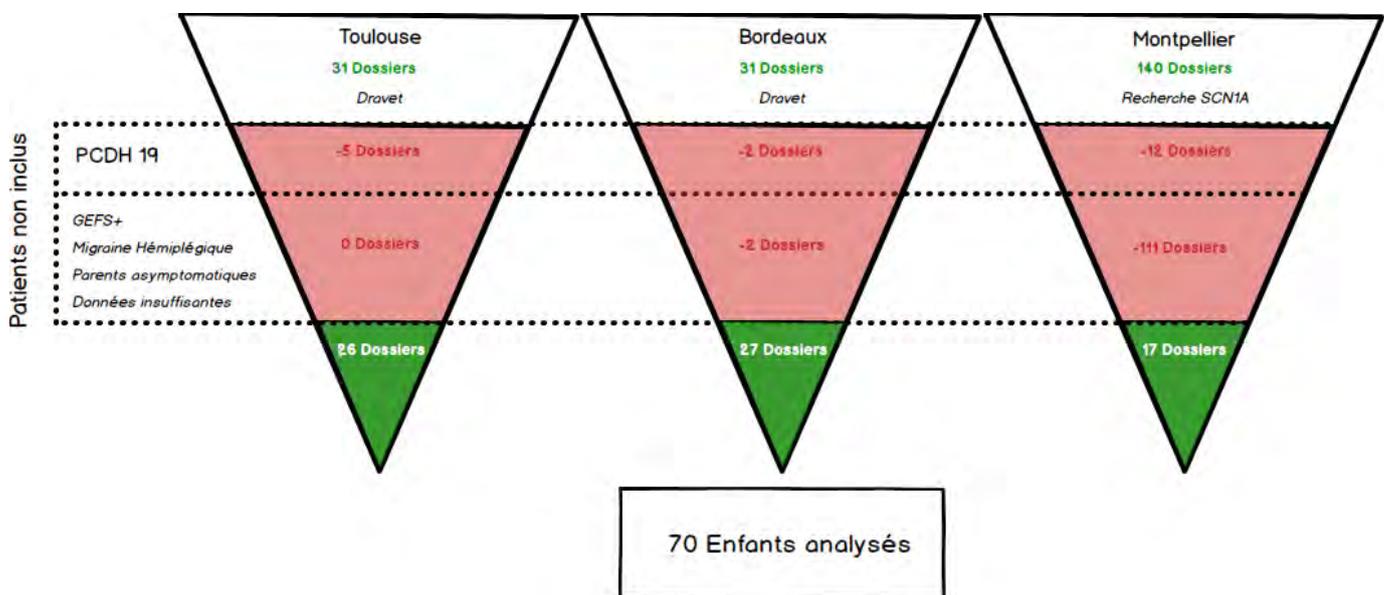


Figure 6. DIAGRAMME DE FLUX DES DOSSIERS INCLUS.

4.1.1 Données épidémiologiques

Le sexe ratio de notre population est de 0.69 soit 41 filles pour 29 garçons.

L'âge médian à l'inclusion était de 7 ans. Les âges extrêmes étaient de 1 an et 24 ans. 23 enfants avaient 5 ans et moins, 31 enfants avaient entre 5 et 12 ans, 16 enfants avaient plus de 12 ans lors de l'inclusion.

Quatre enfants étaient nés prématurément entre 35 et 37 SAG (semaines d'âge gestationnel). Un autre enfant avait été exposé au Valproate de sodium en début de grossesse (dosage inconnu) dans le cadre d'une épilepsie maternelle. Il n'y avait pas d'autre antécédent personnel notable dans notre population.

Des antécédents familiaux étaient présent chez 37% (26/70) des enfants. Il s'agissait soit d'une épilepsie sans précision (12/26), soit de convulsions fébriles simples (6/26), soit de convulsions

fébriles plus (4/26). Quatre enfants avaient un frère ou sœur également atteint d'un syndrome de Dravet (*figure7*). Dans une famille, il était noté un antécédent de mort subite du nourrisson à 13 jours de vie.

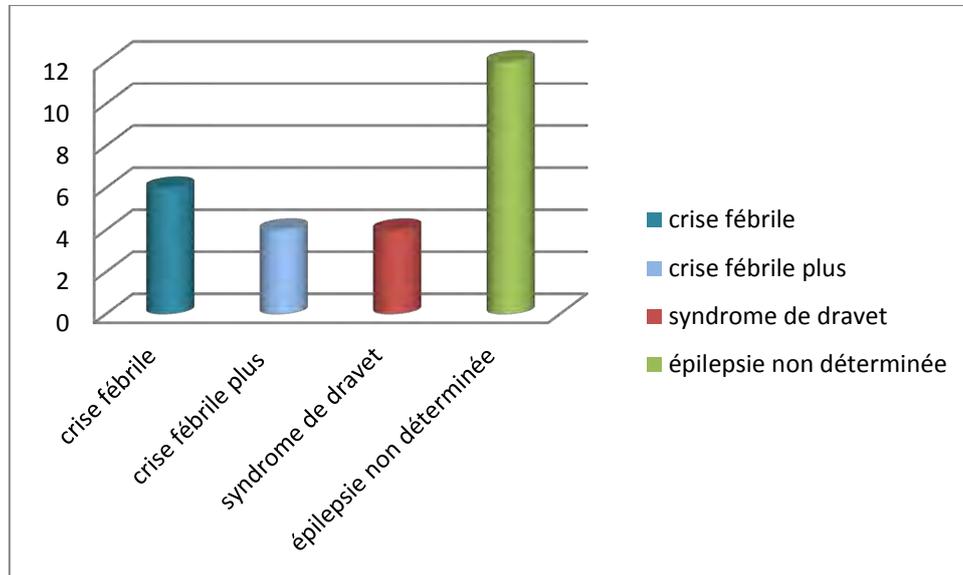


Figure 7. ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ÉPILEPSIE ET LEUR EFFECTIF.

4.1.2 Evolution de l'épilepsie

4.1.2.1 Première crise

L'âge moyen lors de la 1^{ère} crise convulsive était de 6.1 mois (écart-type = 2.88 mois, N=66) (*figure 8*)

Un enfant avait présenté une crise hémicorporelle en contexte d'hypocalcémie à 15 jours. Nous avons considéré cette crise comme crise occasionnelle et nous l'avons exclu de notre évaluation.

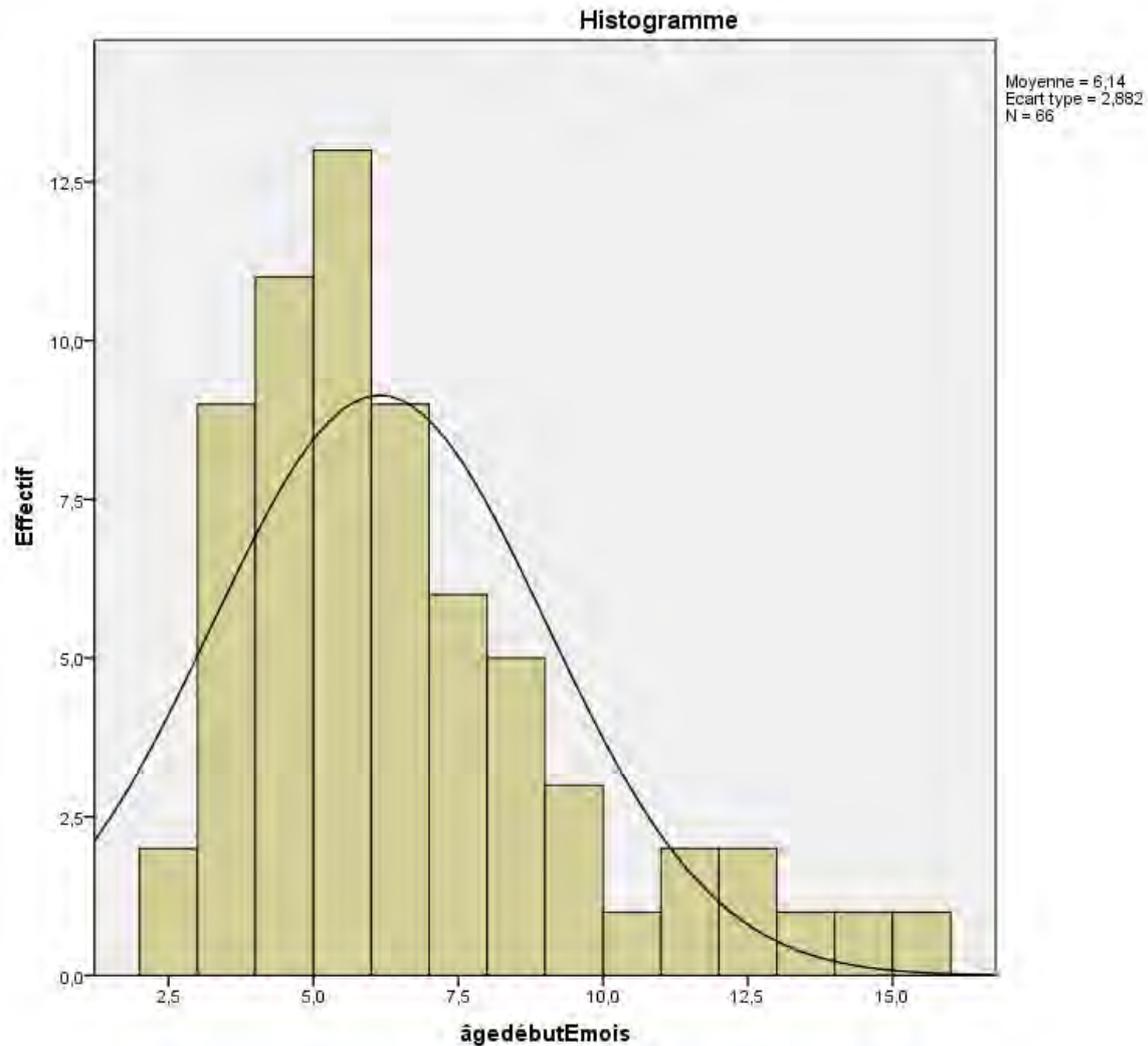


Figure 8. DISTRIBUTION DE L'ÂGE LORS DE LA PREMIERE CRISE D'ÉPILEPSIE

Il s'agissait d'une crise généralisée (40%, 28/70), d'une crise partielle (28.6%, 20/70), d'un état de mal généralisé (20%, 14/70) ou d'un état de mal partiel (9.9%, 7/70). Un enfant a présenté des myoclonies inaugurales.

Les facteurs favorisants retrouvés étaient essentiellement la fièvre (57%, 40/70), un évènement infectieux non fébrile (18.6%, 13/70), l'immersion dans un bain (8.6%, 6/70), ou un vaccin (4.9%, 2/70).

4.1.2.2 Evolution des manifestations critiques :

Dès les premières années de vie, les enfants déclaraient une épilepsie active polymorphe (figure9).

- Tous les enfants présentaient des convulsions généralisées, l'âge médian de début était de 7 mois (N=64, IQR [5 mois ; 10mois]).
- La fréquence moyenne des crises généralisées à l'inclusion était de 1.9 crises par mois tout âge confondu (IQR [0.3 ; 3]). Dans le groupe 0 à 5 ans, la moyenne des crises était de

2.3 crises par mois ; parmi les enfants de 5 à 12 ans, cette moyenne était de 1.6 crises par mois. Pour les enfants de plus de 12 ans, cette moyenne s'élevait à 1.2 crises par mois. La fréquence maximale observée était de 15 crises par mois.

- Les crises partielles étaient présentes chez 92% des enfants avec un âge médian de début à 8 mois (IQR [5 ; 17]). Parmi les enfants de moins de 5 ans, la fréquence de survenue était essentiellement plurimensuelle (22%, 4/18 renseignés) à rare (66%, 12/18). Pour les enfants de 5 à 12 ans, la fréquence était essentiellement rare (76%, 19/25 renseignés) Pour les enfants de plus de 12 ans les crises partielles étaient dites rares chez 88% des enfants (8/9 renseignés).
- La majorité des enfants (90.8% (59/65)) a présenté des états de mal avec un âge de début moyen de 10 mois [écart-type=7.3]. L'âge moyen du dernier état de mal était de 4 ans 9 mois (N=33, valeur maximale =15 ans). Le nombre total (cumulatif) d'états de mal à l'inclusion était en moyenne de 2.8 parmi les enfants de moins de 5 ans, de 3 pour les enfants de 5 à 12 ans et de 4 pour les plus de 12 ans. La valeur maximale était de 10 états de mal chez un même enfant.
- Des myoclonies étaient décrites chez 75 % des enfants (51/68). L'âge de début médian était de 18 mois (IQR [10 ; 36]). Parmi les enfants de moins de 5 ans, la fréquence de survenue était essentiellement pluriquotidienne (21%, 3/14) à plurimensuelle (35%, 5/14). Pour les enfants de 5 à 12 ans, la fréquence était essentiellement plurimensuelle (36%, 7/19) à rare (47%, 9/19). Pour les enfants de plus de 12 ans, la survenue des myoclonies était rare (75%, 9/12).
- Des absences étaient observées chez 74% des enfants (50/68) et pouvaient être associées à des myoclonies des paupières. L'âge de début moyen était de 24 mois (écart-type=14). La fréquence des absences était dite quotidienne (13%, 2/15) à plurimensuelle (27%, 4/15) chez les enfants de moins de 5 ans, plurimensuelle (23.8%, 5/22) ou rare (72 %, 16/22) chez les enfants de 5 à 12 ans, et rare (87.5%, 8/9) chez les plus de 12 ans.
- Chez 3 enfants étaient rapportés des épisodes d'obnubilation, et chez 2 enfants la survenue de crises atoniques avec chutes.

Fréquence des crises	0-5 ans	5-12 ans	> 12 ans
<u>Fréquence des crises généralisées (moyenne par mois)</u>	2,3	1,6	1,2
<u>Etats de mal (moyenne du nbre total par patient)</u>	2,8	3	4
<u>Crises partielles (n=)</u>	18	25	9
Plurihebdomadaires	2 (11%)	0	0
Plurimensuelles	4 (22%)	6 (24%)	1 (11,1%)
Rares	12 (66%)	19(76%)	8 (88.8%)
<u>Myoclonies (n=)</u>	14	19	12
Pluriquotidiennes	3 (21%)	1 (5%)	1(8%)
Plurihebdomadaires	1 (7%)	2 (10.5%)	1(8%)
Plurimensuelles	5 (35%)	7 (36%)	1(8%)
rare	5 (35%)	9 (47%)	9(75%)
<u>Absences atypiques</u>	15	21	9
Pluriquotidiennes	2 (13%)	0	0
Plurihebdomadaires	0	1 (4%)	1 (12%)
Plurimensuelles	4 (27%)	5 (23.8%)	0
rare	9 (60%)	16(72.7%)	8 (87.5%)

Figure 9. FREQUENCE DES CRISES PAR GROUPE D'AGE

Les facteurs favorisant des crises étaient :

- La thermo sensibilité (Température > à 38°) (100% (N=69))
- L'immersion dans le bain (32.9%, 23/69)
- Les infections intercurrentes (27.1%, 19/70)
- Les émotions ou la fatigue (14.5%, 10/70)

Quatre enfants (5.8%) étaient dit sensibles aux stimulations sensorielles (4/70). Chez 38.6% (27/58) des enfants était décrite une photosensibilité clinique avec des comportements d'autostimulations chez 17.1% des enfants (12/70). Chez 37.1 % des enfants une photosensibilité était décrite à l'EEG (26/70).

4.1.2.3 Evolution des données électrophysiologiques :

Premier EEG :

L'EEG de départ intercritique était dit normal chez l'ensemble des enfants pour qui cette information a été relevé (N=30).

A l'inclusion dans l'étude :

- Le rythme de fond était normal chez (46%, 31/67), des enfants tout âge confondue. Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans ces taux étaient respectivement de 52.2%, 45.2% et 35.7%.
- Le rythme de fond était lent pour l'âge chez (42%, 28/67) des enfants. Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans, ces taux étaient respectivement de 39.1%, 48.1% et 28.6%.
- Le rythme de fond était dit mal organisé chez 10.9% (8/67) des enfants tout âge confondue. Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans, ces taux étaient respectivement de 4.3%, 6.5% et 35.7%.
- Chez 43.4% des enfants (30/69), il avait été décrit des anomalies intercritiques. Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans ces taux étaient respectivement de 34.8%, de 41.9% et de 60 %. L'âge moyen d'apparition était de 3 ans (N=19).
- Le sommeil était décrit comme bien organisé chez 64.6% des patients tout âge confondue (42/65). Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans ces taux étaient respectivement de 65.2%, 58.1% et 64.3%.
- Le sommeil était décrit comme mal organisé chez 11% des enfants tout âge confondu. Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans ces taux étaient respectivement de 4.3% , 16.1% et 7.1%.
- Le sommeil était décrit avec majoration ou apparition d'anomalies intercritiques chez 24 % des enfants tout âge confondu (16/65). Pour les enfants de moins de 5 ans, de 5 ans à 12 ans et de plus de 12 ans ces taux étaient respectivement de 17.4%, 25.8% et 26.7%.
- 38.8 % des enfants avaient une photosensibilité décrite à l'EEG (26/67).

Anomalies à l'EEG	< 5 ans	5 à 12 ans	> 12
<u>Rythme de fond (n)</u>	22	31	14
Normal	12 (52,2%)	14 (45,2%)	5 (35,7%)
lent	9 (39,1%)	15 (48,4%)	4 (28,6%)
mal organisé	1(4,3 %)	2 (6,5%)	5 (35,7%)
<u>Anomalies intercritiques</u>	8 (34,8 %)	13 (41,9%)	9 (60%)
<u>Sommeil(n)</u>	20	31	14
Normal	15(65,2%)	18 (58,1%)	9 (64,3%)
mal organisé	1(4,3%)	5(16,1%)	1 (7,1%)
Anomalies intercritiques	4 (17,4%)	8 (25,8%)	4 (26,7%)

Figure 10. ANOMALIES A L'EEG EN FONCTION DE L'AGE

4.1.3 évolution clinique et développementale

Quarante-quatre enfants présentait une ataxie (62.8%, 44/70) et seulement 12.8% (9/70) des enfants présentaient une syndrome pyramidal. Aucun enfant n'a présenté de syndrome extrapyramidal.

Seuls quelques enfants de notre étude ont bénéficié d'une évaluation précise de leur développement psychomoteur. Nous avons établi, à partir des données cliniques disponibles, un score développemental en utilisant l'échelle simplifiée de Gesell afin de déterminer un âge développemental. Nous avons ensuite corrélé cet âge développemental à l'âge chronologique à l'évaluation afin de déterminer un quotient de développement.

La médiane du quotient de développement (QD) était de 72 parmi les enfants de moins de 5ans (n=23 enfants, IQR[50 ; 80]). Pour les enfants de 5 à 12 ans, la médiane du QD était de 60 (n=31, IQR [42;72]). Pour ce groupe d'âge cette valeur est uniquement indicative car l'échelle de Gesell est peu adaptée.

Pour les enfants de plus de 12 ans, l'évaluation du quotient n'était pas possible en utilisant l'échelle de Gesell.

La faible précision de notre mesure n'a pas permis d'analyser d'avantage les profils développementaux notamment pour l'évaluation du langage oral qui paraissait cependant très déficitaire selon les observations cliniques qualitatives.

Un enfant avait bénéficié d'une évaluation par WISC4 à l'âge de 9 ans, évaluant le quotient d'intelligence total (QIT) à 63. Le profil montrait une dissociation des performances verbales et non verbales. Un enfant a eu une évaluation par WPPSI III à l'âge de 5 ans et demi, montrant un QI verbal à 78 et un QI performance à 90.

78.3 % (47/60) des enfants présentaient des troubles du comportement (*figure11*) avec essentiellement :

- une hyperkinésie (38.3%, 23/60),
- des traits autistiques (19.3%, 12/60) (stéréotypies, écholalie, intolérance à la frustration,...)
- des troubles du sommeil (13.3%, 8/60).

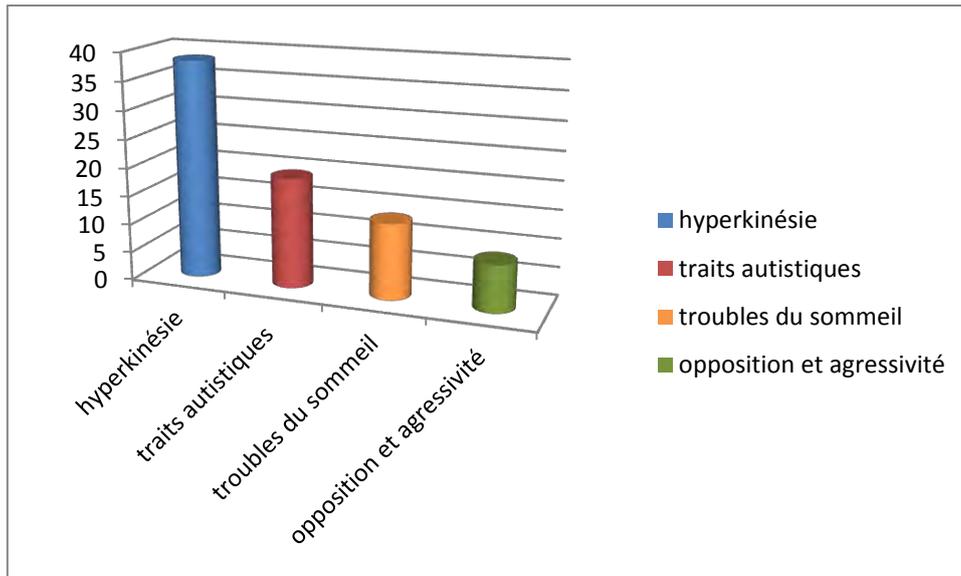


Figure 11. TROUBLES DU COMPORTEMENT ET LES POURCENTAGES RESPECTIFS

4.1.4 Thérapeutiques utilisées

Presque tous les enfants, sauf quatre, avaient une poly-thérapie à l'inclusion (nombre de traitement \geq à 3) composée en moyenne de 3 traitements (minimum = 2 médicaments, maximum = 5 médicaments) (figure12).

Le nombre de traitements essayés pour chaque enfant était en moyenne de 4.1 (écart-type = 2.3) parmi les enfants de moins de 5 ans, de 4.4 (écart-type = 2.9) pour le groupe d'enfants âgés de 5 à 12 ans, et de 7 parmi les enfants de plus de 12 ans (écart-type = 4.3). Les données étaient insuffisantes pour 8 enfants.

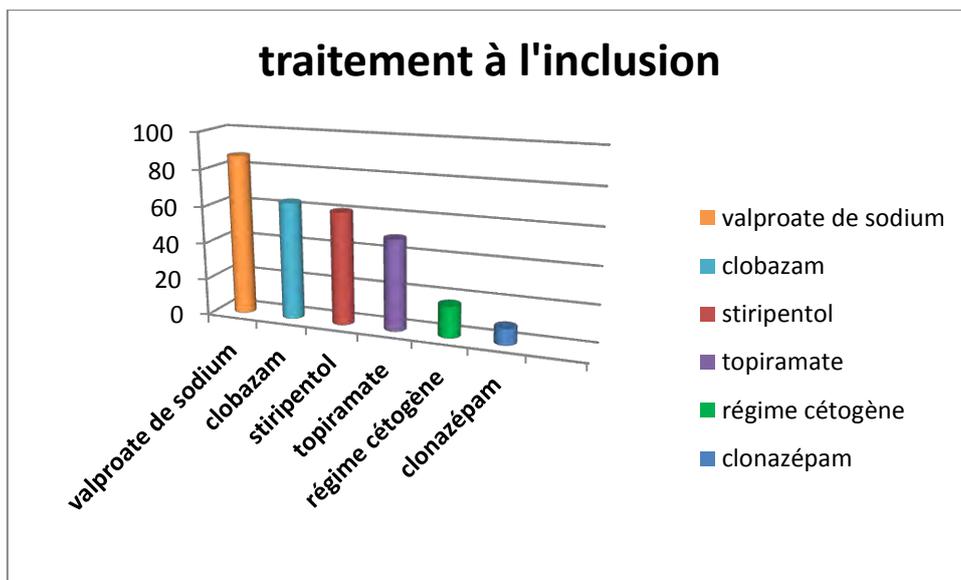


Figure 12. PRINCIPAUX MEDICAMENTS A L'INCLUSION ET LEURS POURCENTAGES

60% des enfants avaient un traitement par stiripentol (42/60) soit associé au valproate et clobazam (83%, 35/42) soit associé au valproate seul(12%, 5/42) ou clobazam seul(5%, 2/42). Le dosage moyen était de 39mg/kg (écart-type = 9). L'âge médian d'introduction était de 18 mois (âge minimum =5 mois, âge maximum =7 ans). Six enfants présentaient des effets secondaires à type de troubles du sommeil (16%, 6/37) et chez 5 % (2/37) des enfants il s'y associait également une agitation.

Trente-quatre enfants avaient un traitement par topiramate (48.6%, 34/70). Le dosage moyen était de 3mg/kg/j (écart-type = 1.89). Les effets secondaires rapportés étaient essentiellement une anorexie ou troubles alimentaires (14.7%, 5/34), des perturbations du bilan hépatique (8 %, 3/34) ou des troubles du comportement (5.8%, 2/34).

Les dosages moyens des principales thérapeutiques utilisées sont indiqués dans le tableau suivant :

Traitement à l'inclusion	dosage moyen (mg/kg)	écart -type
valproate de sodium	22,37	6,98
clobazam	0,377	0,15
stiripentol	39,03	9,7
topiramate	3,03	1,8
lamotrigine	2,25	1

Figure 13. PRINCIPAUX TRAITEMENTS A L'INCLUSION ET LEUR DOSAGE MOYEN (MG/KG/JOUR)

Parmi les autres thérapeutiques utilisées, on notait l'éthosuximide (3), le bromide (3), zonisamide(1), l'oxcarbazépine (1), la carbamazépine (5 enfants avaient été traité, mais ne l'étaient plus lors de l'inclusion).

13 enfants avaient eu un traitement par lamotrigine. Chez 9 enfants le traitement était dit aggravant notamment sur les myoclonies. Deux enfants avaient présenté des troubles du sommeil, un enfant une éruption, un enfant une neutropénie concomitante. Deux enfants décédés avaient un traitement par lamotrigine lors du décès.

4.1.5 Explorations paracliniques

24 enfants ont eu une exploration cardiaque. 6 enfants ont eu un holter seul (9.6%, 6/62), 3.2 % des enfants ont eu un ECG seul (2/62), 4.8 % ont eu une échographie cardiaque seule (4.8%), 19.3% un holter et échographie cardiaque (12/62), 13 % ont eu un ECG et un échographie cardiaque (8/62).

La plupart des explorations étaient normales, chez un enfant a été mis en évidence la persistance d'un canal artériel. Un enfant avait un intervalle QT corrigé à la limite de la normale (450ms). Parmi les enfants décédés, seulement 2 enfants avaient eu une exploration cardiaque comportant une échographie et un holter. Ces examens étaient dits normaux.

L'IRM ne relevait pas d'anomalie chez la majorité des enfants (N=33). Chez 2 enfants, il était noté une atrophie parenchymateuse et un enfant avait une agénésie du corps calleux isolée.

4.2 Analyse génétique :

4.2.1 Caractéristiques génétiques

Les analyses du gène SCN1A ont été réalisées par séquençage de la région codante du gène (26 exons) en 30 amplicons (Nav1.1, référence : A8093548.1, GenelD : 6323).

Une mutation du gène SCN1A a été identifiée chez 84 % (59/70) des enfants, 7 % des enfants étaient non mutés (5/70). La recherche n'avait pas été réalisée chez 9% des enfants (6/70). (figure 14)

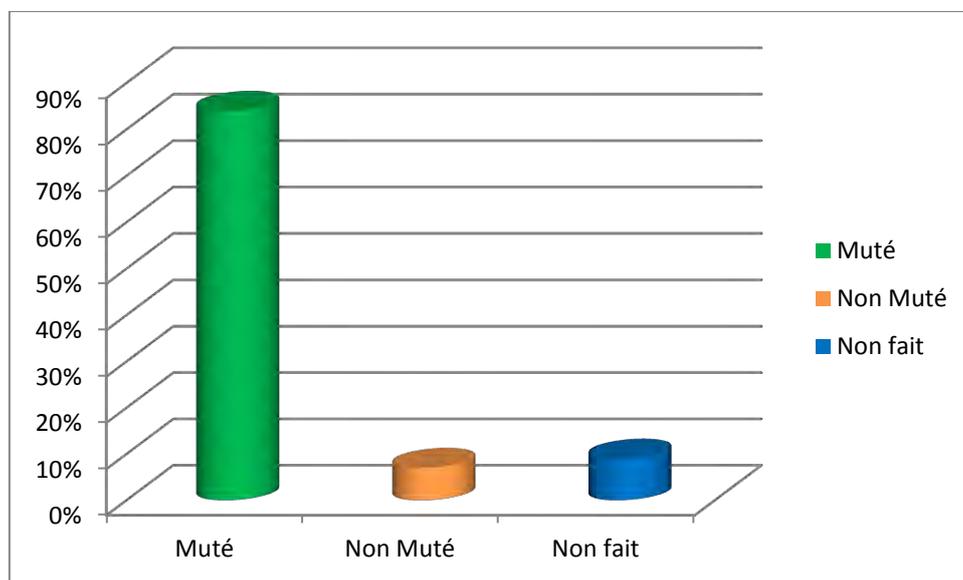


Figure 14. TAUX DE MUTATION SCN1A

Trente-deux enfants soit 59% (32/54) des enfants avaient une mutation perte de fonction déterminée à partir des prédictions biochimiques (conséquence transcriptionnelle ou traductionnelle). Uniquement 8 des mutations pertes de fonction n'étaient pas rapportées dans la base de données SCN1A (25%).

Il s'agissait soit de :

- codons stop (14/32)
- mutations dite indel décalantes ou non décalantes (9/32) (indel= insertions, délétions de petite taille)
- mutations entraînant un défaut d'épissage des sites canoniques (8/32)
- délétion complète du gène (1/32).

Le nombre de patients portant une mutation faux-sens était de 21 enfants soit 39% (21/54). Après consultation de la database SCN1A, neuf mutations faux sens n'étaient pas rapportées soit 42.8%

(9/21). Nous avons pour ces mutations vérifiées leur score de pathogénicité prédictive en utilisant les algorithmes de prédiction sift et polyphen 2 : le score était dit délétère ou probablement délétère dans 8 cas avec des scores polyphen 2 avoisinants le 1, et des scores sift avoisinants le 0. Pour un enfant la pathogénicité n'était pas confirmée avec un score polyphen 2 à 0.013 et un score sift à 0.06. Dans un cas la mutation trouvée avait été également décrite chez un enfant ayant un syndrome de Panyatopoulos atypique (*figure 15, 16*).

Un enfant était porteur d'une mutation intronique profonde.

Chez 5 enfants, le mécanisme de la mutation était non connu.

Les mutations étaient majoritairement localisées dans les exons (44 patients soit 76%). Neuf patients avaient une mutation intronique.

1 enfant était porteur, en plus de sa mutation prédite délétère d'un variant non décrit comme pathologique transmis par sa mère (variant c.4568T>c (p.Ile1523Thr).

Les mutations retrouvées étaient toutes présentes à l'état hétérozygote.

Le mode de transmission était de novo dans la plupart des cas. 6 enfants (11%, 6/54) avaient un parent asymptomatique porteur de la mutation à l'état mosaïque somatique. Cinq enfants avaient un frère ou une sœur porteur de la même mutation.

Deux familles ont pu bénéficier d'un diagnostic prénatal pour une nouvelle grossesse avec recherche de la mutation identifiée chez leur enfant malade. Les 2 enfants à naître n'étaient pas atteints de la mutation.

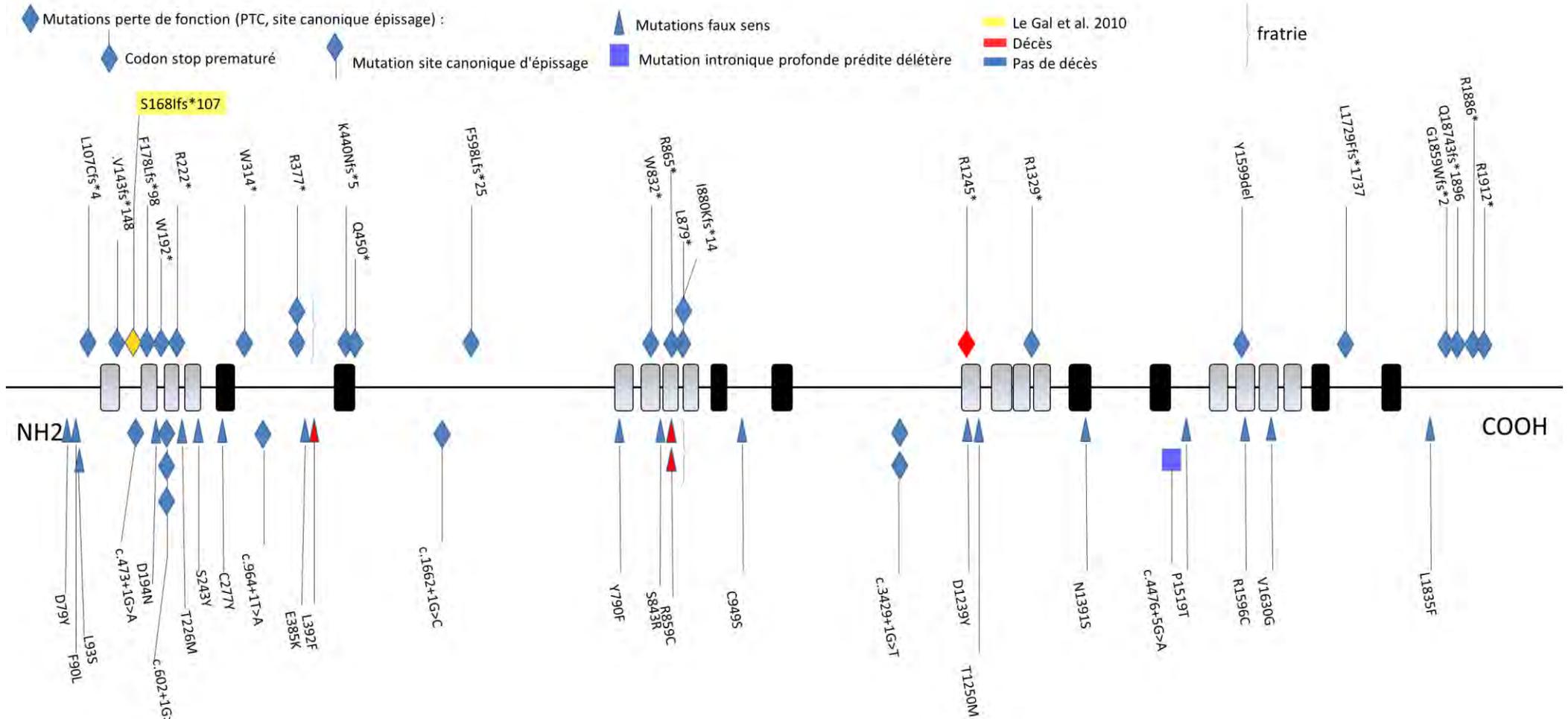
SCN1A	mutation décrite courrier	mutation regroupement	type	localisation	SCN1A database	polyphen 2	sift	mut fam	lien parenté
oui	faux sens	fs	c.2575C>T ; p.(Arg859Cys)	exon 14	connue	probably damaging 1,000	damaging score 0	oui	sœur jumelle
oui	faux sens	fs	c.2575C>T ; p.(Arg859Cys)	exon 14	connue	probably damaging 1,000	damaging score 0	oui	sœur jumelle
oui	faux sens	fs	c.268T>C ; p.(Phe90Leu)	exon 2	non rapportée	probably damaging 0,980	damaging, score 0	oui	mère mosaïque somatique
oui	faux sens	fs	c.2369A>T ; p.(Tyr790Phe)	exon 13	rapportée dans panayatopoulos atypique	probably damaging 0,994	damaging, score 0	non fait	
oui	faux sens	fs	c.2529C>G ; p.(Ser843Arg)	exon 14	connue			non	
oui	faux sens	fs	c.4889T>G ; p.(Val1630Gly)	exon 26	non rapportée	probably damaging 0,999	damaging, score 0	de novo	
oui	faux sens	fs	c.1176A>T ; p.(Leu392Phe)	exon 9	non rapportée	probably damaging 0,999	damaging, score 0	de novo	
oui	faux sens	fs	c.677C>T ; p.(Thr226Met)	exon 5	connue			en cours	
oui	faux sens	fs	c.4555C>A ; p.(Pro1519Thr)	exon 24	connue			pas de données	
oui	faux sens	fs	c.5503C>T ; p.(Leu1835Phe)	exon 26	connue			de novo	
oui	faux sens	fs	c.1153G>A ; p.(Glu385Lys)	exon 8	non rapportée	probably damaging 0,997	damaging, score 0	de novo	
oui	faux sens	fs	c.4786C>T ; p.(Arg1596Cys)	exon 25	connue			oui	frère
oui	faux sens	fs	c.278T>C ; p.(Leu93Ser)	exon 2	non rapportée	probably damaging 0,999	damaging, score 0	de novo	
oui	faux sens	fs	c.728C>A ; p.(Ser243Tyr)	exon 6	connue			de novo	
oui	faux sens	fs	c.830G>A ; p.(Cys277Tyr)	exon 6	non rapportée	probably damaging 0,999	damaging, score 0	de novo	
oui	faux sens	fs	c.235G>T ; p.(Asp79Tyr)	exon 1	non rapportée	probably damaging 1,000	damaging, score 0	oui	mère mosaïque somatique
oui	faux sens	fs	c.3715G>T ; p.(Asp1239Tyr)		connue			de novo	
oui	faux sens	fs	c.3749C>T/p.Thr1250Met	exon 19	non rapportée	score 0,013	score 0,06	non fait	
oui	faux sens	fs	c.41722A>G, p,Asn1391Ser	exon 21	connue			de novo	
oui	faux sens	fs	c.2846G>C ; p.(Cys949Ser)	exon 15	connue			de novo	
oui	indel non décalante	pf	c.4796-4798del ; p.(Tyr1599del)	exon 25	non rapportée			en cours	

oui	faux sens	fs	c.580G>A ; p.(Asp194Asn)	exon 4	connue			non fait	
oui	intronique profond	ip	c.4476+5G>A	intron 23	non rapportée			de novo	
oui	Codon stop	pf	c.1129C>T ; p.(Arg377*)	exon 8	connue			oui	sœur +mère (mosaïque somatique)
oui	Codon stop	pf	c.1129C>T ; p.(Arg377*)	exon 8	connue			oui	frère + mère (mosaïque somatique)
oui	anomalie d'épissage	pf	c.3430-1G>T	intron 16	connue			en cours	
oui	Codon stop	pf	c.3985C>T ; p.(Arg1329*)	exon 20	connue			non fait	
oui	Codon stop	pf	c.2495G>A ; p.(Trp832*)	exon 14	connue			pas de données	
oui	délétion totale	pf	délétion totale du gène					en cours	
oui	Codon stop	pf	c.2584C>T ; p.(Arg865*)	exon 14	connue			de novo	
oui	Anomalie d'épissage	pf	c.1662+1 G>C	intron 10	connue			non fait	
oui	Anomalie d'épissage	pf	c.473+1G>A	intron 3	connue			de novo	
oui	Codon stop	pf	c.3733C>T ; p.(Arg1245*)	exon 19	connue			de novo	
oui	indel décalante	pf	c.429_430delGT ; p.(V143fs148*)	exon 3	connue			de novo	
oui	indel décalante	pf	c.5186_5187insT ; p.(Leu1729Phefs*1737)	exon 26	Connue			de novo	
oui	codon stop	pf	c.5734C>T ; p.(Arg1912*)	exon 26	Connue			oui	père mosaïque somatique 30%
oui	codon stop	pf	c.664 C>T ; p.(Arg222*)	exon 5	Connue			de novo	
oui	épissage	pf	c.3429+1G>T	intron 16	non rapportée			de novo	
oui	indel décalante	pf	c.1794delT ; p.(Phe598Leufs*25)	exon11	non rapportée			de novo	
oui	indel décalante et variant	pf	mut c.322delC ; p.(Leu107cysfs*4) et variant c.4568T>c ; p.(Ile1523Thr)	exon 2 et 24	non rapportée			de novo	variant hérité de sa mère asymptomatique
oui	indel décalant	pf	c.5574dupT ; p.(Gly1859Trpfs*2)	exon 26	Connue			de novo	
oui	codon stop	pf	c.2635delC ; p.(Leu879*)	exon 15	Connue			de novo	

oui	indel décalant	<i>pf</i>	<i>c.1320_1329del ; p.(Lys440Asnfs*5)</i>	exon 9	non rapportée			en cours	
oui	Codon stop	<i>pf</i>	<i>c.1348C>T ; p.(Gln450*)</i>	exon 9	Connue			de novo	
oui	anomalie d'épissage	<i>pf</i>	<i>c.602+1G>A</i>	intron 4	Connue			de novo	
oui	codon stop	<i>pf</i>	<i>c.534_535delCT ; p.(Phe178leufs*98)</i>	exon 4	non rapportée			oui	père mosaïque somatique
oui	anomalie d'épissage	<i>pf</i>	<i>c.602+1G>A</i>	intron 4	Connue			de novo	
oui	indel décalante	<i>pf</i>	<i>c.5526_5668del143 ; p.(Gln1843fs *1896)</i>	exon 26	Connue			de novo	
oui	indel décalante	<i>pf</i>	<i>c.2639delT ; p.(Ile880Lysfs*14)</i>	exon15	Connue			de novo	
oui	codon stop	<i>pf</i>	<i>c.575G>A ; p.(trp192*)</i>	exon 4	Connue			de novo	
oui	codon stop	<i>pf</i>	<i>c.5656C>T ; p.(Arg1886*)</i>	exon 26	Connue			de novo	
oui	Anomalie d'épissage	<i>pf</i>	<i>c.964+1T>A</i>	intron 6	non rapportée			de novo	
oui	codon stop	<i>pf</i>	<i>c.942G>A ; p(.Trp314*)</i>	exon 6	non rapportée			en cours	
oui	Anomalie d'épissage	<i>pf</i>	<i>c.602+1G>A</i>	intron 4	connue			de novo	

Figure 15. MUTATIONS SCN1A : TYPE ; LOCALISATION ET MODE DE TRANSMISSION, SCORE DE PATHOGENICITE PREDICTIVE.

Légende : *pf*= perte de fonction , *fs*= faux sens, enfant vivant = noir, enfant décédé= rouge et caractères gras



Mutations pointuelles dans le gène SCN1A chez 53 patients atteint de syndrome de Dravet

Figure 16. MUTATIONS PONCTUELLES DANS LE GENE SCN1A :

LOCALISATION DES MUTATIONS EN MODELISANT LA PROTEINE BASE SUR LE TRANSCRIPT NM 001165963 (28 EXONS 2009AA)

4.2.2 Statistiques comparatives

4.2.2.1 Comparaison enfants mutés /non mutés

Afin d'évaluer si les enfants avec mutation du gène SCN1A avaient une évolution plus sévère, nous avons comparé les enfants avec et sans mutation (*figure 17*).

Nous avons comparé la fréquence des crises, la présence d'éventuelles anomalies à l'EEG, le développement psychomoteur et les caractéristiques cliniques.

Le nombre de crises généralisées est significativement plus important parmi les enfants mutés ; ainsi la médiane de la fréquence est de 1 parmi les enfants mutés et de 0.3 parmi les enfants non mutés ($p=0.039$). Le nombre d'enfants faisant des états de mal était plus élevé parmi les enfants mutés que parmi les enfants non mutés (92.9% versus 60%) mais cette différence était non significative ($p=0.07$). L'ensemble des autres analyses ne permet pas de mettre en évidence de différence significative

	SCN1A- (N =6)	SCN1A+ (N =59)	P value
Nombre de traitements antiépileptiques	median=5 [4-5]	median=5.5 [5-7]	0,089
Fréquence des crises			
<u>Fréquence des crises généralisées par mois (médiane, IQR)</u>	median=0.3 [0-0.5]	median=1 [0.3-3]	0,039
<u>Etats de mal (n, nombre moyen de crises par groupe, écart-type)</u>	3 (60%) moyen=4.7(2.1)	52 (92.9%) moyen=3.9(2.2)	0,07 0.57
<u>Crises partielles (n)</u>	n=6 (100 %)	n=50 (90.9 %)	1
Plurihebdomadaires	0	2 (4.5%)	
Plurimensuelles	1 (16.7%)	9 (20.5%)	
Aucune/Rares	5 (83.3%)	33 (75 %)	1
<u>Absences atypiques (n)</u>	4 (66.7%)	41 (71.9%)	1
Pluriquotidiennes	0	2 (5.3%)	
Plurihebdomadaires	0	2 (5.3%)	
Plurimensuelles	0	6 (15.8%)	
Aucune/rares	3 (100%)	28 (73.7%)	1
<u>Myoclonies (n)</u>	n=3 (60)	n=44(75.9)	0,59
Pluriquotidiennes	0	5 (12.8%)	
Plurihebdomadaires	0	3 (7.7%)	
Plurimensuelles	2 (66.7%)	10 (25.6%)	
Aucune/rares	1 (33.3%)	21 (53.8%)	0.62
Anomalies à l'EEG			
<u>Rythme de fond</u>	n=5	n=57	0,835
Normal	2(40%)	26 (45.6%)	
lent	3(60%)	23 (40.4%)	
Mal organisé	0	8 (14%)	
<u>Anomalies intercritiques</u>	n=3(50%)	n=26 (44.1%)	1
<u>Sommeil</u>	5	56	0,793
Normal	3 (60%)	36 (64.3%)	
Mal organisé	1 (20%)	6 (10.7%)	
Anomalies intercritiques	1 (20%)	14 (25%)	
Quotient de développement	59 (19.5%)	58.6 (21.3%)	0,965
Ataxie	2 (40%)	35 (63.6%)	0,362
Syndrome pyramidal	0	8 (14.5%)	1

Figure 17. COMPARAISON DES ENFANTS SANS ET AVEC LA MUTATION SCN1A, RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES)

4.2.2.2 Comparaison enfants avec mutation perte de fonction / faux-sens

Nous avons également souhaité comparer les enfants en fonction de leur mécanisme de mutation, en distinguant les enfants avec mutation faux-sens et perte de fonction (*figure 18*).

Nous avons comparé la fréquence des crises, les caractéristiques cliniques, le développement psychomoteur, les éventuelles anomalies EEG.

Le nombre d'états de mal était significativement plus important en cas de mutation perte de fonction : en moyenne, les enfants avec une mutation perte de fonction présentaient 4 états de mal alors que les enfants avec des mutations faux-sens en présentaient 3 ($p=0.014$). Les patients avec mutation perte de fonction essayaient plus de traitements (6.4 versus 5.2, $p=0.0247$). ils présentaient par ailleurs plus de myoclonies (84.4% versus 57.1%, $p=0.0278$) et avaient un rythme de fond plus souvent lent (53% versus 23.8%, $p=0.072$) ou mal organisé (18.8% versus 4.8%). Le Quotient de développement était par ailleurs plus faible parmi les enfants porteurs d'une mutation perte de fonction (QD moyen = 45 versus 70, $p=0.0216$).

	Perte de fonction (N=32)	Faux-sens (N=21)	P value
Nombre de traitements antiépileptiques (moyenne, écart-type)	6.4 (1.7)	5.2 (1.6)	0,025
Fréquence des crises			
Crises généralisées /mois (médiane, IQR)	median=2 [0.5-4]	median=0.5 [0.3-1.5]	0,07
Etats de mal nbre (médiane, IQR)	median=4 [3-6]	median=3 [1-4]	0,001
Crises partielles	n=27 (90 %)	n=19 (90.5 %)	1,000
Plurihebdomadaires	1 (4.3%)	1(5.9%)	
Plurimensuelles	7 (30.4%)	1 (5.9%)	
Aucune/Rares	15 (65.2%)	15 (88.2%)	0.13
Absences atypiques	n=20(62.5%)	n= 17(81%)	0.15
Pluriquotidien	0	1(6.7)	
Plurihebdo	2 (10.5%)	0	
Plurimensuel	2 (10.5%)	4 (26.7%)	
Aucune/rare	15 (78.9%)	10 (66.7%)	0.23
Myoclonies	n=27 (84.4%)	n=12 (57.1%)	0.028
Pluriquotidien	4 (16%)	1 (9.1%)	
Plurihebdo	2 (8%)	1 (9.1%)	
Plurimensuel	6 (24%)	3 (27.3%)	
Aucune/rare	12 (52%)	6 (54.5%)	1
Anomalies à l'EEG			
Rythme de fond	n=32	n=21	0,007
Normal	9 (28.1%)	15 (71.4%)	
lent	17 (53.1%)	5 (23.8%)	
Mal organisé	6 (18.8%)	1 (4.8%)	
Anomalies intercritiques	n=18 (56.3%)	n=7 (33.3%)	1,000
Sommeil	n=5	n=56	0,79
Normal	3 (60%)	36 (64.3%)	
Mal organisé	1 (20%)	6 (10.7%)	
Anomalies intercritiques	1 (20%)	14 (25%)	
Quotient de développement (médiane, écart-type)	Median=45 [36.5-71]	Median=70 [58-75]	0,022
Ataxie	19(63.3)	12(60)	0,82
Syndrome pyramidal	5(16.7)	2(10)	0,69

Figure 18. COMPARAISON DES ENFANTS SELON LE MECANISME DE LA MUTATION (PERTE DE FONCTION OU FAUX SENS), RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES)

4.3 Les décès

Neuf enfants sont décédés dans notre cohorte soit 13.4% (9/67). Trois enfants avaient été perdus de vue. Cinq enfants étaient pris en charge à Toulouse, 4 enfants à Bordeaux, aucun décès n'a été constaté à Montpellier.

L'âge médian de décès était de 3 ans 3 mois, (IQR [2 ans 9 mois ; 5 ans 11 mois]). Les âges extrêmes étaient de 1.5 ans et de 10.5 ans (*figure 19*).

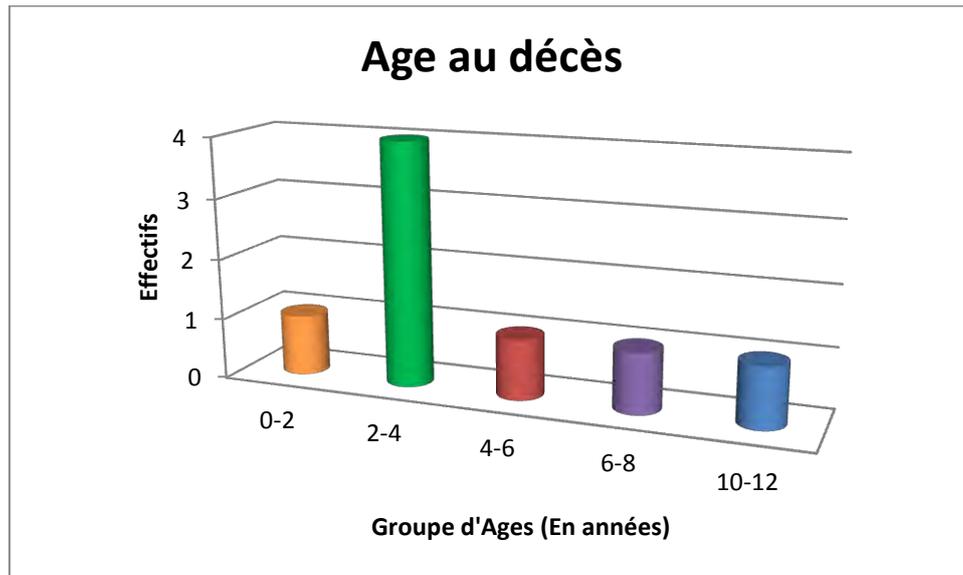


Figure 19. AGE AU DECES

Tous les enfants sont décédés sans témoin. Le décès est survenu lors du sommeil pour tous les enfants : il n'y avait pas de dispositif de surveillance pour 4 enfants (information manquante pour les 5 autres enfants). Le décès a été constaté par l'entourage au matin pour 8 enfants ou après la sieste pour un enfant. L'ensemble des enfants était dans le lit lors du décès. Un enfant était positionné sur le ventre : cette information est manquante pour les autres enfants.

L'ensemble des enfants est décédé de manière inattendue et les décès répondaient aux critères de la SUDEP : mort subite, inattendue, avec ou sans témoin. Le décès est survenu pendant des activités normales, bénignes, non traumatiques et en dehors d'une noyade. L'individu est atteint d'épilepsie avec ou sans signe de convulsion terminale, mais il n'y a pas de signe en faveur d'un état de mal.

4.3.1 Autopsie :

Trois enfants ont bénéficié d'une autopsie scientifique avec analyse des organes macroscopique et microscopique, prélèvements toxicologiques, virologiques, bactériens.

Deux enfants ont eu un examen anatomopathologique de l'encéphale : les enfants n'avaient pas d'anomalie structurelle, pas de lésion inflammatoire. En revanche, on notait chez les deux enfants

des lésions d'allure ischémiques, évaluées comme récentes pour un des enfants (non précisé pour l'autre enfant).

Chez un enfant, une atteinte inflammatoire hépatique modérée a été identifiée, d'origine très probablement virale, car chez ce même enfant la PCR entérovirus était positive. Une origine médicamenteuse a été débattue et finalement rejetée car les lésions n'étaient pas similaires à celles observées lors des hépatites médicamenteuses (enfant traité par lamotrigine et valproate de sodium)

Chez un autre enfant, une hypertrophie du ventricule gauche a été identifiée, qui n'était pas présente lors de l'échographie cardiaque dont avait bénéficié l'enfant 3 jours auparavant. L'étiologie de cette hypertrophie ventriculaire reste inconnue. Ce même enfant avait des lésions pulmonaires œdémateuses évoquant un processus hypoxique respiratoire terminal.

Un enfant présentait une morsure de langue faisant suspecter une crise convulsive précédant le décès.

Les dosages médicamenteux post-mortem relevaient un taux de valproate de sodium évalué à 68mg/l et une lamotriginémie inférieure au seuil détectable (données disponibles pour un seul enfant).

Au vu de ces résultats d'autopsie et des données cliniques, nous avons classé un enfant dans la catégorie SUDEP certaine, 2 enfants dans la catégorie SUDEP plus certaine et 6 enfants dans la catégorie SUDEP probable.

4.3.2 Caractéristiques cliniques des enfants décédés :

La médiane des crises généralisées chez les enfants décédés était de 1 à 2 crises par mois (IQR [0.75 ; 4]). Quatre enfants avaient eu une exacerbation de crises dans le mois précédant le décès : deux de ces enfants avaient été hospitalisés pour exacerbation des crises ou état de mal au courant du mois précédant le décès. Le délai médian de consultation avant le décès était de 4 mois et demi (IQR [1 mois, 15 mois]).

Tous les enfants avaient au moins une bithérapie. Le nombre moyen de traitement était de 3. Le traitement lors du décès n'était pas connu pour un enfant. Aucun enfant n'avait de problème d'observance avéré. Cependant, un enfant n'avait pas pris son traitement le soir du décès du fait d'un endormissement précoce. 4 enfants avaient eu un changement thérapeutique dans les 3 mois précédant le décès. Un enfant avait présenté une altération de l'état général et une ataxie attribuées à la phénytoïne un mois avant le décès. L'arrêt progressif du traitement avait permis de résoudre la symptomatologie.

Les antiépileptiques utilisés étaient le valproate, le clobazam, le stiripentol, le topiramate, la lamotrigine, le clonazépam et le phénobarbital (*figure 20*).

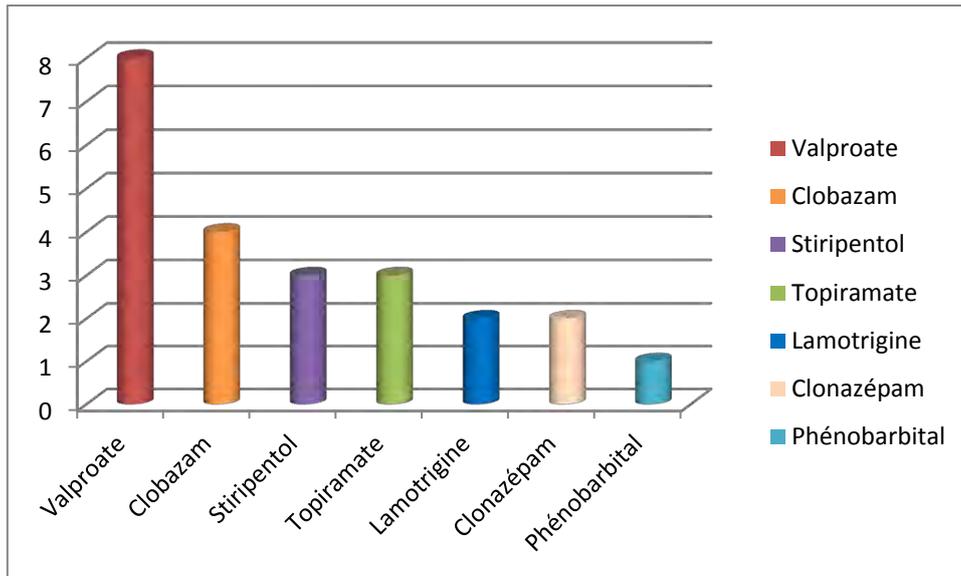


Figure 20. TRAITEMENTS DES PATIENTS DECEDES (8 PATIENTS) ET LE NOMBRE DE PATIENTS TRAITES.

Les posologies médicamenteuses utilisées respectaient les recommandations d'usage (figure 20,21). Les posologies du valproate et du clobazam étaient adaptées en cas d'utilisation concomitante du stiripentol.

	Posologie moyenne	Posologies maximales
Valproate	28	40
Clobazam	0,6	1
Stiripentol	40	50
Topiramate	2	5,5
Lamotrigine	1,3	1,35
Clonazépam	1,8	1,8
Phénobarbital	5	5

Figure 21. POSOLOGIES MOYENNES ET MAXIMALES UTILISEES CHEZ LES ENFANTS DECEDES EXPRIMES EN MG/KG

4.3.3 Données génétiques :

Uniquement 4 enfants décédés ont eu une analyse du gène SCN1A. Les quatre enfants étaient mutés. Deux enfants étaient des sœurs jumelles homozygotes : elles portaient la même mutation, survenue de novo. Le premier enfant est décédé à l'âge de 3 ans et demi, le deuxième enfant à l'âge de 10 ans et 1 mois.

Il y avait 3 mutations faux-sens et une mutation perte de fonction. L'ensemble des mutations se trouvaient dans les exons. Elles étaient localisées dans les domaines I, II, III (figure 16). Parmi les 2 mutations faux sens retrouvées, une mutation n'était pas rapportée dans la base de données SCN1A. Les scores de pathogénicité prédictive étaient dits délétères en utilisant les deux algorithmes (sift, polyphen2) (figure 15, figure 22).

Mutation	type	localisation	zygotie	Transmission	Mut familiale
Perte de fonction	c.3733C>T/p.Arg1245X	exon 19	hétérozygote	de novo	
Faux- sens	c.1176A>T/p.Leu392Phe	exon 9	hétérozygote	de novo	
Faux- sens	c.2575C>T/p.Arg859Cys	exon 14	hétérozygote	de novo	Sœur jumelle
Faux- sens	c.2575C>T / p.Arg859Cy	exon 14	hétérozygote	de novo	Sœur jumelle

Figure 22. MUTATIONS SCN1A DES ENFANTS DECEDES

4.3.4 Statistiques comparatives :

Afin d'évaluer la sévérité de la maladie épileptique, nous avons comparé les enfants décédés et non décédés en terme de fréquence des crises en ajustant au groupe d'âge. Les enfants décédés ne présentaient pas significativement plus de crises généralisées, d'états de mal, ou de crises partielles. De même, il n'avait pas plus d'anomalies EEG (rythme de fond, anomalies intercritiques, sommeil).

Cependant, on notait des absences atypiques plus fréquentes parmi les enfants décédés que parmi les enfants non décédés. Ainsi, parmi les enfants décédés, 66.6% présentaient des absences plurimensuelles, alors que 75% des enfants non décédés présentaient des absences rares ou pas d'absences ($p=0.049$). Cette différence était non significative lorsque l'on corrèle à l'âge.

Par ailleurs, les enfants décédés n'avaient pas de retard psychomoteur plus important, ni de troubles comportementaux plus fréquents.

Il y avait une différence significative en nombre de traitements essayés parmi les enfants décédés tout âge confondu (médiane 4.5 versus 5 $p=0.01$), mais cette différence était non significative lorsque l'on corrèle à l'âge. Les antiépileptiques potentiellement aggravants n'étaient pas plus utilisés parmi les enfants décédés (carbamazépine, lamotrigine).

En revanche, le nombre d'enfants traités par stiripentol était significativement plus élevée parmi les enfants non décédés de moins de 5 ans, le nombre d'enfants traité était alors de 13 (81%) versus 0, ($p=0.001$). L'usage du topiramate n'était pas significativement différent.

Enfin, les enfants décédés n'avaient pas de différence significative en termes de type de mutation retrouvée. Le nombre de mutation perte de fonction parmi les enfants décédés et non décédés était respectivement de 1 versus 30. Le nombre de mutation faux sens était de 3 versus 17 ($p=0.286$). La localisation des mutations n'était pas significativement différente. (figure 23,24)

	Décès (N=9)	Vivants (N =58)	P value
Nombre de traitements antiépileptiques essayés	median=4.5 [4-5]	médian=5 [5-7]	0.01
Traitement par lamotrigine	2(22.2%)	11(19.2%)	1
Traitement par carbamazépine	0	1(1.72%)	1
Traitement par gardénil	0	2(3.45%)	1
Traitement par stiripentol	3(33.3%)	37(63.79%)	0.142
Traitement par topiramate	3(33.3%)	30(51.72%)	0.476
Fréquence des crises			
<u>Crises généralisées (/mois)</u>	median=2 [0.5-3.5]	median=1 [0.25-3]	0,48
<u>Etats de mal (nombre cumulatif)</u>	median=2 [1-4]	median=4 [3-6]	0,1071
<u>Crises partielles</u>	n=6	n=46	
Plurihebdomadaires	0	2 (4.35)	
Plurimensuelles	3 (50%)	8 (17.4%)	
Aucune/Rares	3 (50%)	35 (75.1%)	0.314
<u>Absences atypiques</u>	N=6	N=37	
Pluriquotidiennes	0	2 (5.4%)	
Plurihebdomadaires	0	2 (5.4%)	
Plurimensuelles	4 (66.7%)	4 (10.8%)	
Aucune/rares	2 (33.3%)	29 (78.4%)	0.049
Anomalies à l'EEG			
<u>Rythme de fond</u>	n=8	n=56	0.664
Normal	5 (62.5%)	24 (42.8%)	
lent	3 (37.5%)	24 (42.8%)	
Mal organisé	0	8 (14.29%)	
<u>Anomalies intercritiques</u>	n=9	n=58	0.172
<u>Sommeil</u>	n=7	n=55	0.451
Normal	4 (57.1%)	36 (65.45%)	
Mal organisé	0	6 (10.9%)	
Anomalies intercritiques	3 (42.8%)	13 (23.6%)	
Quotient de développement	77.5	71	0.2328
SCN1A	n=4	n=53	1
Type de mutation	n=4	n=47	
Perte de fonction	1	30	0.286
Faux sens	3	17	

Figure 23. COMPARAISON ENFANTS DECEDES / NON DECEDES TOUT AGE

Figure 24.

	Tout âge	5 ans et moins]5 - 12 ans]
SCN1A	1,000		
Type de mutation	0,286		
Localisation exon	0.499		
Fréquence des crises			
Crises généralisées (/mois)	0,481	0,172	0,746
Etats de mal (/mois)	0,107	0,706	0,158
Crises partielles	0,314	0,286	1,000
Absences atypiques	0,049	0,182	0,140
Quotient de développement	0,127	0,233	0,516
Troubles comportementaux	1,000	1,000	1,000
Anomalies à l'EEG			
Rythme de fond	0,664	1,000	0,676
Anomalies intercritiques	0,172	0,351	1,000
Sommeil	0,451	1,000	0,218
Nombre de traitements antiépileptiques	0,011	0,054	0,601
Traitement par lamotrigine	1,000	0,065	NA
Traitement par gardénil	1,000	NA	NA
Traitement par carbamazépine	1,000	1,000	NA
Traitement par stiripentol	0,142	0,001	0,532
Traitement par topiramate	0,476	0,162	1,000

Figure 25. COMPARAISON DES ENFANTS VIVANTS ET DECEDES, RECAPITULATIF DES RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES (P-VALUES)(NA= NON ANALYSABLE PAR DEFAUT D'EFFECTIFS).

5 Discussion et ouverture

5.1 Principaux résultats et comparaison avec les données de la littérature

5.1.1 Données générales

Nous avons décrit une population de 70 patients atteints d'un syndrome de Dravet.

Le sexe ratio était de 0.69, soit 41 filles pour 29 garçons. Dans la littérature, ce sexe ratio est variable, parfois plutôt en faveur des garçons (15,64), certaines études montrent un nombre équivalent (5,23) voire également un excès de filles (14). Nous n'avons pas d'explication évidente à cette majorité de filles dans notre population, ce d'autant que nous avons exclu les enfants avec une mutation PCDH19 qui concerne presque uniquement les filles. Au vu de la littérature, il ne semble pas y avoir un sexe prédisposant davantage au syndrome de Dravet.

La plupart des enfants de notre cohorte ne présentaient pas d'antécédent personnel particulier. Un enfant avait été exposé au valproate de sodium (VPA) en début de grossesse. L'exposition in utero au valproate de sodium peut être responsable de malformations (cardiaques, orthopédiques, hépatiques, anomalies de fermeture du tube neural), d'une dysmorphie et de difficultés neurocognitives (troubles autistiques, déficience intellectuelle). Un risque augmenté de convulsions ou de syndrome de Dravet n'est pas décrit et cet enfant avait un développement psychomoteur considéré comme normal avant les premiers symptômes de la maladie (65,66).

Dans la littérature, divers antécédents sont retrouvés chez 20 à 40 % des enfants : il s'agit alors de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, de détresse respiratoire néonatale transitoire, d'hydramnios (9,14). Des cas sporadiques de Dravet associé à d'autres pathologies comme la neurofibromatose, un syndrome de Rud ou une cardiopathie congénitale ont été décrits (9). Malgré des antécédents personnels pour certains enfants, il est important de souligner que le développement psychomoteur est considéré comme normal pour l'ensemble des enfants avant le début de la maladie. Ce critère fait partie intégrante de la définition (7).

36% des enfants de notre étude avaient des antécédents familiaux d'épilepsie. L'existence d'antécédents familiaux de convulsions fébriles ou d'épilepsie est souvent décrite dans les cohortes de patients atteints de SD. Sa prévalence varie de 25 à près de 70% (7,9). Dans l'étude de Singh et al., 11 des 12 probands étudiés avaient des antécédents familiaux d'épilepsie, 39 personnes apparentées présentaient une épilepsie. Il s'agissait essentiellement de convulsions fébriles, de convulsions fébriles plus (patients ayant des convulsions fébriles précoces avant 3 mois ou persistantes après 6 ans ou ayant des convulsions généralisées non fébriles associées) ou d'épilepsie non classifiée. Un enfant avait un frère également atteint d'un syndrome de Dravet. Deux enfants avec soit un syndrome myoclonique astatique, soit un syndrome de Lennox Gastaut étaient également décrits (41).

5.1.2 Symptomatologie épileptique et clinique

5.1.2.1 La première crise

L'âge de la 1^e crise était en moyenne de 6.2 mois : ceci est en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature. Les premières crises débutent la plupart du temps dans la première année, essentiellement entre 5 et 8 mois (7,9,13). Plus rarement, l'épilepsie débute après un an : ainsi, dans l'étude de Kearney, un enfant présentait sa première convulsion à 13 mois, un autre à 16 mois (67). Dans notre étude, l'âge maximal de la 1^e convulsion était de 15 mois.

La première crise était essentiellement généralisée dans 41% des cas, partielle chez 29 % des enfants, et d'emblée prolongée dans 30.3% des cas (état de mal généralisé : 20.3%, état de mal partiel : 10.1%). Dans l'étude de Hattori, les crises hémicorporelles ou longues étaient significativement plus importantes durant la 1^e année de vie parmi les enfants atteints de SD en comparaison avec des enfants présentant des convulsions fébriles non atteints de SD (13). Ainsi, dans le score prédictif proposé, le fait de faire une crise fébrile hémicorporelle longue dans la 1^e année de vie était considéré comme un facteur de risque de SD (*figure 25*). Ceci semble en accord avec nos observations cliniques.

Table 3. A proposed risk score for a screening test	
Predictive risk factors	Risk score
Clinical score	
Onset \leq 7 months	2
Total number of seizures \geq 5	3
Hemiconvulsion	3
Focal seizure	1
Myoclonic seizure	1
Prolonged seizure	3
Hot water-induced seizure	2
Genetic score	
SCN1A missense mutation	1
SCN1A truncated mutation	2

Figure 26. SCORE DE RISQUE PREDICTIF DE SD POUR LES ENFANTS PRESENTANT DES CONVULSIONS FEBRILES DANS LA 1^e ANNEE DE VIE PROPOSE PAR HATTORI (13)

La fièvre n'était pas constante lors du premier épisode convulsif dans notre série (74% patients fébriles) et un enfant a présenté des myoclonies inaugurales. Dans la définition révisée par le Dr C. Dravet en 2011, il est précisé que cette première crise peut effectivement être non fébrile, focale ou myoclonique. Ceci ne doit donc pas faire écarter le diagnostic (7). Dans la cohorte de patients présentée par Carabello et al., 75.5% des patients étaient fébriles et 24.5% des patients présentaient un épisode infectieux ou avaient été vaccinés peu de temps avant la 1^e crise convulsive (15).

5.1.2.2 Evolution de l'épilepsie

C'est l'évolution de l'épilepsie avec l'apparition des crises récidivantes et polymorphes qui permettra d'orienter le diagnostic.

Dans l'étude de Le Gal et al., réalisée parmi des enfants ayant présenté des états de mal âgé de 1 mois à 16 ans, les états de mal récidivants et la survenue d'un état de mal avant 18 mois était des facteurs prédictifs significatifs de SD (12). Dans notre série, l'âge moyen de survenue du premier état de mal était de 10 mois avec un écart-type de 7.3 mois. Les enfants présentaient essentiellement des états de mal les premières années de vie avec un âge moyen lors du dernier épisode évalué à 4 ans 9 mois. Cependant, la survenue des états de mal n'était pas exclue au-delà, particulièrement lors des épisodes infectieux ou fébriles. Dans l'étude de Carabello et al., cette même susceptibilité persistante était noté (15).

Dans notre série, les différents types de crises sont apparus progressivement au cours des premières années. Ainsi, en moyenne, les crises partielles apparaissaient à l'âge de 8 mois, les myoclonies à 18 mois et les absences à 24 mois.

Les myoclonies étaient présentes chez près de 75 % des enfants : ceci est en accord avec les données de la littérature qui rapportent des pourcentages allant de 53 à 73% (14,15).

Les absences sont rapportées chez 73% des enfants dans notre série : les données de la littératures rapportent des taux très variables allant de 28% (15) à près de 93 % (1). Ceci peut être probablement expliqué en partie par le fait que ces crises sont plus difficilement repérables et ne sont pas toujours rapportées par les parents lors des consultations en absence d'interrogatoire orienté.

L'épilepsie était essentiellement active lors des 5 premières années de vie comme en témoigne les fréquences de crises décroissantes en fonction des groupes d'âge. Ceci est également en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature. Cependant, la plupart de nos patients adolescents ou jeunes adultes, n'étaient pas libre de crises. Dans les rares séries de patients adultes, on note la persistance essentiellement de crises généralisées survenant préférentiellement la nuit, de manière souvent hebdomadaire ou mensuelle (17,18).

5.1.2.3 L'évolution EEG

L'EEG initial, lorsqu'il était réalisé au décours du premier évènement, était dit normal. Progressivement, apparaissent de manière inconstante et parfois fluctuante, des modifications de l'EEG. Ainsi, l'âge moyen d'apparition des anomalies intercritiques était de 3 ans. Le tracé de sommeil était dit mal organisé chez 11 % des enfants avec majoration des anomalies intercritiques chez 42% des enfants. Le rythme de fond était dit lent pour l'âge ou mal organisé pour respectivement 42 % et 11.9% des enfants. Dans l'étude de Specchio et al., 22 enfants ont été suivi pendant 5 ans à partir du diagnostic : 77.3% des enfants présentaient des anomalies EEG à la fin de la période d'étude et la photosensibilité était rapporté parmi 41% des enfants (21). Ce taux s'élève à 35% dans notre série.

5.1.2.4 Le développement psychomoteur et l'évolution clinique

Près de 63 % des patients de notre cohorte présentaient une ataxie et 13 % des signes pyramidaux lors de l'inclusion. Dans la littérature, l'incidence de ces signes est respectivement de 60% et 20% (9). Si ces signes semblent s'installer progressivement au cours de la première décennie, une amélioration est décrite avec le temps dans la littérature (9,15,16).

Evaluer le développement psychomoteur des enfants atteints de SD est difficile dans des études observationnelles rétrospectives. En effet, ces enfants n'ont que peu d'évaluations psychométriques ou neurodéveloppementales standardisées, d'autant plus que les échelles standard ne sont pas toujours applicables. Dans notre cohorte, on observe un QD médian de 72 pour les enfants de 0 à 5 ans. Une valeur indicative de 56 a été retrouvée parmi les enfants de 5 à 12 ans. Nos données de QD de chaque enfant doivent cependant être prises avec réserve, du fait de la réalisation d'une évaluation rétrospective approximative, les données étant parfois fragmentaires dans les observations cliniques. Celles-ci paraissent cependant en accord avec les données de la littérature. Il est important de souligner que des études précises mettent en évidence que ces enfants ne régressent pas, mais présentent une progression en réalité très lente de leurs acquisitions. L'écart se creuse ainsi progressivement avec des enfants du même âge (22,24). A l'âge adulte, la plupart des patients ne peuvent vivre de manière autonome (16,18).

Près de 73 % des enfants de notre série présentaient des troubles du comportement : il s'agissait essentiellement d'une hyperkinésie, de traits autistiques et de troubles du sommeil. Ceci est en accord avec les données de la littérature (24,68).

Ainsi, les caractéristiques sémiologiques des patients de notre série semblent similaires aux données de la littérature. Les divers items sélectionnés pour décrire la sémiologie électroclinique et générale avaient pour objectif de s'assurer de l'homogénéité de la cohorte étudiée, et de l'absence de données aberrantes, pouvant être sujet à critique. La concordance des données ci-dessus avec la littérature témoigne fidèlement des principales phases d'évolution connues dans le SD.

5.1.3 Les thérapeutiques utilisées

Les crises convulsives dans le syndrome de Dravet sont difficilement contrôlables et particulièrement pharmacorésistantes. Une polythérapie est rapidement instaurée.

Ainsi, le nombre de traitements utilisés dans notre cohorte était en moyenne de 3 par patients à l'inclusion.

Le valproate de sodium était le médicament le plus utilisé. Ce médicament est souvent utilisé comme thérapeutique de première ligne et est instauré la plupart du temps avant le diagnostic de SD devant des crises convulsives, fébriles ou non, précoces et récidivantes (69). Il est associé aux benzodiazépines la plupart du temps en période aiguë, lors des crises en intrarectal, intrabuccal ou intranasal (70,71), voire en préventif. Le clobazam est alors préférentiellement proposé (72) : dans notre étude, plus de 60% des patients avaient un traitement par clobazam. Ces deux traitements peuvent permettre une réduction de la fréquence et de la durée des crises, mais leur effet reste la

plupart du temps modeste et insuffisant (73). Très rapidement les praticiens se tournent vers d'autres thérapeutiques.

Le stiripentol était utilisé chez près de 60% de nos patients soit en association avec le valproate et le clobazam (85%), soit avec le valproate seul, ou le clobazam seul. Dans l'étude européenne d'Aras et al.(68), l'usage du stiripentol était de 42 % parmi la population totale, alors que parmi la population présentant plus de 4 convulsions par mois, ce pourcentage était de 51 %. En considérant uniquement les enfants pris en charge en France, ce taux était de 55%. L'association valproate, clobazam et stiripentol était la plus utilisée, et est considérée comme le « gold standard ».

Le stiripentol est un médicament à utiliser en association avec d'autres antiépileptiques. Cette molécule a le statut de médicament orphelin obtenu par l'Agence Médicale Européenne (EMA) avec comme seule indication le syndrome de Dravet. Le stiripentol agit comme modulateur des récepteurs GABAergiques et inhibe le Cytochrome P450 hépatique. De ce fait, 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 (73). Il potentialise, notamment l'augmentation d'un dérivé du clobazam, le norclobazan, et en augmente ainsi son efficacité. Le stiripentol semble très efficace sur la diminution des crises et notamment les états de mal. Dans l'étude de Nguyen Thanh et al., 46 enfants traités par valproate, clobazam et stiripentol ont été suivis pendant une durée moyenne de 2.9 ans : le traitement apportait une diminution significative de la fréquence et de la durée des crises chez près de 65% des enfants avec une réduction de 54% des états de mal (74). Deux études randomisées contre placebo en France et Italie, avaient trouvé un taux de réponse de 71% et 67% contre 5% et 9 % dans le groupe placebo (73,75). Le stiripentol semble efficace, plus particulièrement chez le jeune enfant de moins de 2 ans. L'âge moyen d'introduction dans notre cohorte était de 18 mois avec comme âges extrêmes d'introduction 5 mois et 7 ans. Dans les autres cohortes l'âge médian d'introduction était évalué à 20 mois (74). 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 (73).

Le topiramate était utilisé chez près de 50% des patients de notre étude, alors que dans l'étude européenne d'ARAS, ce taux était de 44 %. Le taux d'efficacité rapportée pour le topiramate est de près de 55% dans la littérature (76).

Le régime cétogène était proposé chez près de 12% des enfants de notre population. Dans l'étude européenne, ce taux était de 17%, jusqu'à 27% parmi les enfants avec plus de 4 convulsions par mois (68). Dans l'étude de Dressler et al., le taux de réponse était estimé à 70% à 3 mois, et à 60% à 12 mois. Le régime cétogène semble donc avoir une véritable place dans l'arsenal thérapeutique. Cependant, le maintien du régime au long cours est souvent difficile, du fait de son caractère restrictif et contraignant (77). L'utilisation d'un régime moins strict, de type Atkins, pourrait probablement représenter une alternative (78).

Trois patients de notre cohorte étaient traités par bromide. Le bromide semble efficace essentiellement dans la prévention des états de mal selon une étude rétrospective Japonaise (75) et était proposé chez près de 7% dans l'étude européenne (68).

Treize enfants de notre cohorte avaient été traités par lamotrigine et ce traitement était aggravant chez 9 enfants. La plupart de ces enfants avaient eu ce traitement avant la pose du diagnostic. Ceci est en accord avec l'étude européenne où 35% des enfants avaient essayés la lamotrigine, mais la lamotrigine ne faisait plus partie de leur schéma thérapeutique (68). Dans la plupart des cas, la lamotrigine n'est pas une bonne option thérapeutique car aggrave la symptomatologie. Ainsi, dans l'étude multicentrique de Guerrini et al., près de 80% des 20 patients étaient dits aggravés par le l'usage de la lamotrigine (79). Cependant, récemment Dalic et al. ont fait part de 3 observations, deux adultes et un enfant qui semblaient améliorés par la lamotrigine (80). Ces données récentes restent cependant très marginales, ne modifiant pas à l'heure actuelle les recommandations de non utilisation de cette molécule chez les patients avec SD. Les données de notre cohorte vont également dans le sens de cette recommandation.

La carbamazépine a été utilisé chez 5 patients de notre cohorte. Ce taux était de 34% dans la cohorte Européenne d'ARAS et al. (68). Tout comme la lamotrigine, il semble aggraver la symptomatologie clinique et ne fait pas partie de l'arsenal recommandé (75).

Si le « Gold standard » actuel reste la trithérapie clobazam, valproate de sodium et stiripentol, on note que d'autres médicaments émergent dans l'arsenal thérapeutique, comme le topiramate ou le régime cétoène ou le bromide. Des essais étudiant ces nouvelles thérapeutiques devraient se développer dans les années à venir, pour déterminer leur efficacité potentielle, la chronologie d'introduction, voire des sous-groupes de patients avec SD dit meilleurs répondeurs. Ainsi, la place du topiramate comme alternative au stiripentol pourrait être évaluée dans la population des épilepsies myocloniques sévères de l'enfant frontière ou SMEB. La faible incidence de cette catégorie de SD rend cependant une étude prospective difficilement réalisable.

5.1.4 Les examens paracliniques

Seulement 30 enfants sur 70 ont bénéficié d'une imagerie par IRM dans notre étude. Le diagnostic étant évoqué cliniquement et confirmé sur le plan génétique. De plus, souvent cet examen ne révèle pas d'anomalie spécifique. Dans notre étude, 3 enfants avaient une atrophie et un enfant une agénésie du corps calleux. Dans l'étude de Striano et al., 58 patients atteints d'un syndrome de Dravet ayant eu une IRM ont été étudié : une atrophie corticale était présente chez 8 patients. D'autres anomalies étaient relevées comme une atrophie cérébelleuse, un hypersignal de la substance blanche, trois dilatations ventriculaires, une sclérose hippocampique et une dysplasie corticale (81). Aucune donnée évolutive de l'iconographie a pu être relevée, en absence de répétition de cet examen. Il est donc difficile de disposer de données objectives, en particulier pour mieux appréhender l'évolution de cette atrophie cérébrale.

Des explorations cardiaques ont été réalisées chez 24 enfants. Seulement une persistance du canal artériel a été retrouvée et un enfant avec un intervalle QT limite. Cependant, si les holters réalisés dans notre série montraient un rythme sinusal, la variabilité du rythme n'a pas été analysé de manière spécifique et nécessiterait vraisemblablement une relecture. En effet, dans l'étude de Delogu et al., les enfants ne semblaient pas présenter d'avantage de troubles du rythme mais il a été noté une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (55).

En absence de symptôme cardiaque repéré jusqu'à présent chez les patients atteints de SD, il n'existe pas de recommandation d'exploration cardiaque systématique dans cette affection. Les explorations réalisées dans notre série ont été motivées essentiellement dans le but de rechercher des facteurs de risque de SUDEP, mais sans base scientifique connue à ce jour. Si ce n'est l'hypothèse expérimentale qu'une bradycardie post-ictale prolongée pourrait participer au mécanisme du décès dans la SUDEP comme observée dans les études expérimentales chez la souris de Kalume et al (54). La question de leur réalisation à titre systématique, voire répétée dans le temps reste donc posée.

5.1.5 L'analyse génétique

Nous avons volontairement exclu les enfants présentant une mutation PCDH19. En effet, cette population quasi exclusivement féminine ne présente pas exactement la même évolution (27,40). Dix-neufs patients ont été exclus de notre étude avec une disparité en fonction des centres. Ainsi le nombre de patients PCDH19 est plus important à Montpellier que dans les autres centres. Cette répartition peut être liée à notre mode de sélection, à partir des données génétiques, différent entre Montpellier et les autres centres.

Cinquante-neuf enfants, soit près de 83 % de notre population, présentaient une mutation du gène SCN1A : ceci est en accord avec les données de la littérature récentes qui retrouvent des taux de mutation similaires jusqu'à 88 voire 90 % (10,68,82).

Dans notre population, il s'agissait essentiellement de mutations perte de fonction (59%) ou de mutations faux-sens (39%). Alors que dans les GEFS+, ce sont presque uniquement des mutations faux-sens qui sont répertoriées (82), dans le syndrome de Dravet le spectre génotypique est plus large. Notre répartition est en accord avec ce qui est trouvé dans l'étude de Depienne et al., avec 42% de mutations faux-sens et 58% de mutations perte de fonction (23% de mutations non-sens ou codon stop, 13% de mutations affectant le site d'épissage des sites canoniques et 19 % de mutation avec changement du cadre de lecture par indel décalantes)(32).

Les mutations étaient essentiellement de novo, mais 9 enfants avaient un parent transmetteur ayant un mosaïcisme somatique. Deux enfants étaient issus de la même fratrie. Ce mode de transmission a été décrit dans l'étude de Depienne et al., ou 13 sur 19 familles ayant une histoire familiale de GEFS+, avaient un cas index porteur d'un syndrome de Dravet (27,32). Par ailleurs, dans la littérature, un mosaïcisme germinale a été relevé chez près de 7% des parents (27). Ceci permet donc de souligner qu'un conseil génétique est important pour ces familles. Les parents devraient systématiquement pouvoir bénéficier d'une analyse génétique et un conseil génétique prénatal avec recherche de la mutation chez le fœtus lors d'une future grossesse devrait être systématiquement proposé. Dans notre cohorte, deux couples avaient bénéficié d'un tel dispositif pour leur enfant à naître, aucun des enfants n'était atteint.

5.1.5.1 Etude comparative

Nous avons souhaité comparer les enfants avec et sans mutation SCN1A. Les enfants mutés présentaient des crises généralisées de manière significativement plus fréquente et semblaient présenter également des états de mal plus fréquemment même si cette différence n'est pas significative. Les deux groupes ne semblent donc pas exactement similaires, et le fait d'être porteur d'une mutation SCN1A semble prédisposer à un phénotype plus sévère.

Dans notre étude, nous avons trouvé une différence significative entre les enfants avec mutations perte de fonction et les enfants avec mutation faux-sens, en terme de nombre d'états de mal, de nombre de traitements essayés et de QD. Les enfants avec une mutation perte de fonction semblent donc présenter une maladie plus sévère. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'une mutation perte de fonction altère de manière plus importante la protéine qu'une mutation faux-sens.

L'étude de Zubéri et al. a étudié près de 273 mutations SCN1A parmi des patients présentant des phénotypes Dravet, FS+ ou GEFS+. Il en résultait que d'avantage de patients avec mutations perte de fonction présentaient un syndrome de Dravet, et que parmi les enfants avec syndrome de Dravet, les enfants ayant une mutation perte de fonction avaient un âge de début des myoclonies et absences atypiques plus élevées (35).

Ceci rejoint nos observations, les enfants avec mutations pertes de fonction semblent avoir une maladie plus sévère.

De même, dans l'étude de Marini et al., les enfants ayant un phénotype SMEI ou SMEB débutaient leur épilepsie (crises généralisées) significativement plus tôt en cas de présence d'une mutation perte de fonction (83).

Dans la littérature, les corrélations génotype-phénotypes ne semblent pas toujours linéaires et des domaines restent à explorer comme notamment le rôle de la localisation des mutations et l'identification et l'effet de certains facteurs modulateurs (34).

5.1.6 Dravet et SUDEP

5.1.6.1 Description de la population

Dans notre étude, 9 enfants sont décédés, soit 13.4 % de notre population. L'ensemble de nos décès répondait aux critères de SUDEP avec un degré de certitude allant de SUDEP certaine (1 cas), SUDEP plus certaine (2 cas), à SUDEP probable (6 cas).

L'incidence des décès parmi les enfants avec syndrome de Dravet est préoccupante. Si le taux global de décès a diminué au cours des années (de 17% à moins de 5%), le taux de SUDEP reste stable. Ceci est probablement en lien avec une meilleure prise en charge des états de mal, grand pourvoyeur de décès dans les autres études (7). Il peut sembler cependant étonnant que nous n'ayons pas de décès lié à d'autres étiologies dans notre cohorte. On ne peut exclure qu'un biais de sélection ait eu lieu et que certains enfants soient décédés d'un état de mal ou de ses complications avant que le diagnostic de SD ait pu être posé.

L'âge médian lors du décès était de 3 ans 3 mois. La plupart des enfants sont décédés avant 6 ans. Une explication probable est que l'épilepsie dans le syndrome de Dravet est particulièrement active au cours des 5 premières années de vie. Plusieurs études semblent penser que le *primum movens* dans la SUDEP est la survenue d'une crise convulsive (59). Il est plus aisé de comprendre pourquoi les enfants avec une épilepsie déstabilisée ou subissant une recrudescence récente des crises sont plus sujets à la SUDEP. Quatre enfants dans notre étude avaient eu une recrudescence récente de leurs crises.

Cependant, il est important de souligner que, d'une part la SUDEP ne semble pas lié à la longueur de la crise (54), et que d'autre part, certains enfants décèdent malgré une stabilité clinique apparente de leur épilepsie. Trois enfants dans notre cohorte avaient une épilepsie dite stable. La fréquence moyenne de crises était évaluée à 1 à 2 crises par mois. Un enfant était libre de crises depuis près de 13 mois et n'avait pas bénéficié d'une modification thérapeutique récente.

Lorsque nous comparons les enfants décédés et non décédés, la différence de nombre de crises et d'anomalies électriques n'est significative que pour les absences atypiques tout âge confondu, même s'il semble exister une tendance à un nombre plus élevé de crises chez les enfants décédés. On peut donc supposer que certains enfants meurent effectivement alors qu'ils ont une épilepsie plus active, ce qui est identifié clairement comme un facteur de risque (84). Cependant d'autres SUDEP surviennent possiblement hors événement ictal initiateur.

On peut remarquer que l'ensemble de nos patients est décédé lors du sommeil : pour un seul enfant la position lors du décès était connue (ventrale). Plusieurs études retrouvent ces facteurs favorisant (sommeil et position ventrale) et ont tenté de les expliquer (78). D'une part, le sommeil est une activité prolongée au cours du nyctémère ; d'autre part, des modifications physiologiques accompagnant le sommeil peuvent potentiellement favoriser la survenue de mort subite (régulation du système autonome cardio-respiratoire). De plus, la population épileptique présente souvent une perturbation du sommeil (SAOS = syndrome d'apnée obstructif du sommeil, sommeil de mauvaise qualité, fractionné, avec changement de stade du sommeil fréquent) (60). Enfin, la survenue de crises nocturnes fréquentes ajoutée à ces différents facteurs favorisant, peut expliquer cette fréquence élevée de SUDEP lors du sommeil (71). La position ventrale lors du couchage a déjà été mise en cause dans la mort subite du nourrisson, sans que son mécanisme ait été complètement élucidé. Ainsi, lors de la modification des conditions de couchage des nourrissons du ventre sur le dos, une diminution significative de décès a été constatée, y compris en ajustant aux autres facteurs de risque. Depuis plusieurs années, les recommandations aux parents mettent en avant la nécessité de coucher les enfants sur le dos (85,86). Nous pouvons supposer que la SUDEP et la mort subite du nourrisson partagent un certain nombre de mécanismes communs, et que la position ventrale augmente le risque de SUDEP, comme elle augmente le risque de mort subite. Dans la SUDEP, on peut par ailleurs supposer l'implication d'un phénomène d'étouffement survenant lors d'une crise, lorsque l'enfant est positionné sur le ventre. Afin de minimiser ce risque des coussins spécifiques alvéolés sont disponibles (www.sleep-safe.co.uk). Il n'y a pas à notre connaissance d'étude disponible ayant évalué l'efficacité de ce dispositif.

Seulement 3 enfants ont eu une autopsie dans notre étude. Dans la littérature, le nombre d'autopsies reste également faible (87). Or, ces données apportent des informations précieuses; elles permettent de porter le diagnostic de SUDEP avec le plus de précision possible et de contribuer à la compréhension des mécanismes de survenue. Une autre difficulté résulte dans l'absence d'homogénéisation des conditions de l'autopsie. Dans la définition révisée de la SUDEP (48), ces modalités n'ont volontairement pas été définies, car très différentes en fonction des praticiens et des techniques utilisées, en constante évolution. Des recommandations HAS ont été émises pour l'autopsie dans la mort subite du nourrisson: notre protocole local est basé sur ces recommandations établies en février 2007 (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_533467/fr/prise-en-charge-en-cas-de-mort-inattendue-du-nourrisson-moins-de-2-ans)(annexe 2).

Un enfant avait une hypertrophie ventriculaire gauche découverte lors de l'autopsie et non présente lors de l'échographie cardiaque réalisée 3 jours auparavant. Il n'a pas été mis en évidence dans la littérature d'anomalie cardiaque structurale associée au SD, ni aux morts subites parmi les patients atteints de SD (44). L'étiologie de cette hypertrophie et son implication dans le mécanisme du décès reste non élucidée.

L'effet potentiel délétère de certains antiépileptiques et de leurs interactions nécessite également d'être abordé. Le nombre moyen d'antiépileptiques administrés lors du décès était de trois. Les principaux médicaments administrés étaient le valproate de sodium (100%), le stiripentol (37.5%) et le clobazam (80%), à des posologies moyennes respectives de 28, 40 et 0.6 mg/kg.

Deux enfants avaient un traitement en cours par lamotrigine à une posologie moyenne de 1.3mg/kg.

La lamotrigine est réputée potentiellement aggravante dans le syndrome de Dravet (79) et l'implication de la lamotrigine dans la SUDEP a été débattue. Quelques études ont fait part d'un risque augmenté de SUDEP parmi les patients traités par lamotrigine. Ainsi, dans l'étude de Hesdorffer et al. en 2011, un odds ratio de 1.89 [1.22-2.84] avait été trouvé lors d'une méta-analyse comportant 4 études (88). Cependant, ces données n'étaient pas ajustées au nombre de crises convulsives. Depuis, la reprise de ces données ajustées au nombre de crises convulsives et l'ajout de nouvelles données ont permis de mettre en évidence que ce n'est pas la lamotrigine seule qui est un facteur de risque, mais bien la fréquence des crises convulsives (84,89,90). Il en est de même pour le nombre d'antiépileptiques utilisés: ajusté à la fréquence des convulsions, le nombre d'antiépileptiques utilisés n'est pas un facteur de risque de SUDEP mais plutôt le reflet d'une maladie épileptique difficile à contrôler (84).

Dans notre étude l'imputabilité de la lamotrigine dans la survenue de SUDEP chez deux enfants semble donc faible, ce d'autant que les taux sériques post-mortem étaient en dessous du seuil thérapeutique. L'évaluation réalisée pour chacun de ces patients par le service de pharmacovigilance n'a pas retenu de lien de causalité.

Plusieurs études ont émis l'hypothèse que la présence de taux sériques en dessous des seuils thérapeutiques était un facteur de risque de SUDEP (46,91). Cependant, la fiabilité des taux sériques des antiépileptiques post-mortem n'est pas formellement établi. De plus, afin d'être considéré comme facteur de risque à part entière, ce facteur nécessiterait d'être ajusté à des facteurs de

confusion comme le nombre de crises. Néanmoins, il semble important d'obtenir des seuils thérapeutiques suffisants et une observance satisfaisante car ces deux facteurs contribuent à un meilleur contrôle des crises et donc très probablement à minimiser le risque de SUDEP (87).

Dans notre étude, le stiripentol était significativement plus utilisé parmi les enfants non décédés de moins de 5 ans. Cette donnée n'était plus significative lorsque l'on considérait l'ensemble de la population. Nous pouvons néanmoins supposer que, du fait de son efficacité avérée sur la réduction des crises, il diminue ainsi le risque de SUDEP (75).

5.1.6.2 *SCN1A et SUDEP*

Seulement quatre enfants sur les 9 enfants décédés ont eu une analyse SCN1A. L'ensemble de ces 4 patients étaient porteur d'une mutation : 3 mutations faux sens et une mutation provoquant un stop prématuré. Deux enfants étaient porteurs d'une même mutation : il s'agit de 2 sœurs jumelles homozygotes décédées à 6.5 années d'écart. Les mutations sont localisées dans les 3 premiers domaines homologues et ne se localisent pas préférentiellement dans les segments transmembranaires formateur du canal (S5, S6) ou dans le segment S4 (voltage sensible), zones réputées pour être les plus fonctionnelles (35). Lorsque nous comparons les enfants mutés décédés et non décédés, nous n'avons pas relevés de différence significative en termes de type de mutation ou localisation.

Notre nombre prédominant de mutations faux-sens parmi les enfants décédés mutés peut sembler étonnant. En effet, les enfants avec mutation faux-sens semblent présenter une épilepsie moins active au vu de nos résultats comparatifs et on pourrait donc s'attendre à ce que ces enfants décèdent moins de SUDEP. Deux d'entre eux avaient un tableau clinique et évolutif compatible avec un SMEB, et un avait été classé, à tort, dans un cadre d'épilepsies généralisées idiopathiques, avant la mise en évidence de la mutation. On peut donc supposer que certaines SUDEP ne soient pas strictement liées à un événement critique. Des mécanismes autres, non strictement neurologiques, paraissent plausibles, en lien avec le rôle des canaux sodiques dans d'autres organes. Cette hypothèse est soutenue par le fait que le gène SCN1A appartient aux gènes dits neuro-cardiaques, avec une expression cérébrale mais également myocardique, pouvant expliquer des mécanismes extra-neurologiques des SUDEP (63).

Dans la littérature, peu de données sont disponibles sur les mutations SCN1A impliquées dans le décès parmi des patients atteints de SUDEP. L'article de Le Gal et al. rapporte un enfant présentant un SD, décédé de SUDEP, et porteur de la mutation exon 4, c.504dup. (39). Cette mutation n'a pas été retrouvée parmi nos enfants (*figure 16*). Nous n'avons pas trouvés d'autre étude rapportant le génotype parmi des enfants décédés de SUDEP et atteints d'un SD. Dans l'étude de Sakauchi et al. seulement 10 patients sur les 59 patients atteints d'un syndrome de Dravet décédés, avaient bénéficiés d'une analyse génétique. Les mutations retrouvées étaient dites dispersées, mais il n'y avait pas de résultat détaillé publié (44).

6 Propositions et perspectives de travail

Le taux de décès dans notre étude souligne l'importance de mettre tout en œuvre pour mieux comprendre, mieux informer et mieux prévenir la SUDEP. Identifier de manière plus précise un facteur génétique semble important dans ce contexte. Les mutations du gène SCN1A dans le syndrome de Dravet sont vraisemblablement impliquées dans la SUDEP. Notre analyse n'a pas permis d'établir une corrélation génotype-phénotype précise dans le cadre des SUDEP parmi des enfants atteints d'un syndrome de Dravet. Mais le faible nombre de patients mutés décédés limite l'analyse des données, et de ce fait les possibilités de mettre en évidence une telle corrélation.

6.1 Mieux comprendre

Il est important de mener des études plus vastes et de rassembler les cas de SUDEP avec mutation SCN1A par des études nationales et internationales.

Ainsi, tous les enfants ayant un phénotype clinique de Dravet devraient pouvoir bénéficier d'une analyse du gène SCN1A. Ces analyses se sont perfectionnées ces dernières années et permettent maintenant, grâce à différentes techniques, d'identifier un nombre important de mutations.

De plus, lorsqu'un enfant ayant un phénotype Dravet décède et n'a pas pu bénéficier auparavant de cette analyse génétique, elle devrait pouvoir être proposée systématiquement en post-mortem.

D'autre part, afin de répertorier le maximum de mutations, il serait intéressant d'étudier les SUDEP collectées par des réseaux de type RSME ou portées à la connaissance des laboratoires de diagnostic génétique. A l'extrême, la réalisation d'un génotypage SCN1A, couplé à d'autres marqueurs génétiques impliqués dans les troubles du rythme cardiaque, chez tous les enfants ayant présenté une mort subite inexplicée, ayant eu ou non une épilepsie antérieure, pourrait permettre de mieux connaître l'implication des canaux sodiques NaV1.1 dans le mécanisme d'un décès inexplicé chez un nourrisson.

6.2 Mieux informer et prévenir

Une action préventive doit également être réalisée. Une réflexion commune avec l'élaboration de recommandations sur les précautions et la surveillance des enfants avec épilepsie doit être menée.

Certaines études ont établi une liste de facteurs favorisant la SUDEP, classés en facteurs modifiables et non modifiables (50). Porter ces données à la connaissance du maximum de personnes et élaborer des stratégies pour diminuer au mieux les facteurs favorisant modifiables est indispensable.

Notre rôle de soignant est de pouvoir informer et accompagner au mieux les familles. Quelques études ont interrogé les familles sur leurs attentes vis-à-vis des informations sur la SUDEP. Les familles souhaitent être informées du risque de SUDEP chez leur enfant (92,93). Ils ne souhaitent en revanche pas toujours que la fratrie et l'enfant soient informés. Une grande importance est attachée aux modalités d'annonce. Les parents interrogés souhaitaient que le risque de SUDEP soit abordé dès l'annonce diagnostic de syndrome de Dravet par le neurologue référent, et étaient sensibles au

soutien et à l'aide apportée par le personnel paramédical lors de cet annonce (61). Un dispositif d'annonce formalisé, réfléchi et organisé en équipe semble donc être une nécessité.

Ce type de dispositif est déjà mis en place dans beaucoup de services d'oncologie pédiatrique et dans centres de références des maladies neuromusculaires, et devrait pouvoir se généraliser à l'ensemble des autres services qui font face à des maladies graves, incurables et potentiellement létales.

Enfin, les parents notaient que l'information au préalable sur le risque de SUDEP leur permettait de diminuer leur sentiment de culpabilité en cas de SUDEP, tout en permettant également, pour certains parents, d'améliorer leur adhérence aux soins.

La rédaction d'un document d'information comportant un ensemble de recommandations sur les précautions et la surveillance des enfants avec épilepsie pourrait prolonger le travail réalisé au cours de cette étude.

7 Conclusion

Plus de 80 % des patients atteints d'un syndrome de Dravet ont une mutation du gène SCN1A, codant un canal sodique voltage dépendant (NaV1.1).

La principale cause de décès parmi les enfants atteints d'un syndrome de Dravet est la mort subite ou SUDEP. Alors qu'au cours du temps, le nombre de décès secondaires aux états de mal et le nombre de décès accidentels diminue, le taux de SUDEP reste stable. Tout mettre en œuvre pour mieux comprendre, mieux informer et prévenir la SUDEP est donc primordial.

Dans notre population, 13.4% soit 9 patients sont décédés, tous répondant aux critères diagnostiques de la SUDEP. Quatre enfants décédés étaient porteurs d'une mutation SCN1A, les autres n'avaient pas bénéficié d'une recherche génétique. Trois patients présentaient une mutation faux sens et un patient une mutation perte de fonction. Toutes les mutations étaient exoniques et situées dans les domaines I, II, III. Elles n'atteignaient pas préférentiellement les domaines S4, S5 et S6, paraissant être les domaines les plus fonctionnels.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de type de mutation et localisation des mutations parmi les enfants décédés ou non décédés. Les enfants décédés semblaient présenter davantage d'absences atypiques. Cette différence n'était pas significative pour les autres types de crises ou critères cliniques. En revanche, dans notre cohorte, les patients avec mutation perte de fonction semblaient présenter une épilepsie plus sévère et des répercussions neuro-développementales plus marquées, que les enfants avec mutation faux sens.

A ce jour, le mécanisme de la SUDEP reste inconnu. Plusieurs études expérimentales ont avancé des hypothèses de dysfonctionnement cardiaque, respiratoire ou cérébral et émis de possibles thérapies ciblées. Les études épidémiologiques ont, quant à elles, mis en évidence des facteurs de risque, dont certains peuvent être influencés par une prise en charge optimale. Ainsi, un patient avec une épilepsie bien équilibrée, ayant des traitements dans les intervalles thérapeutiques adéquats et bénéficiant d'un suivi régulier minimise le risque de décès. De même, un couchage sur le dos et l'existence d'un dispositif de surveillance est corrélé à une incidence de SUDEP plus faible.

D'autres études multicentriques, étudiant spécifiquement les situations de SUDEP, devraient permettre de mieux apprécier la corrélation génotype SCN1A et SUDEP. La connaissance d'un éventuel génotype à risque permettrait de proposer des mesures préventives de SUDEP plus ciblées.

Prévenir les familles de patients atteints d'un syndrome de Dravet du risque de SUDEP semble une nécessité, au vu des demandes des associations de parents. Le risque de SUDEP devrait être abordé, lors d'un des temps de l'annonce diagnostique avec le praticien référent. Le soutien d'infirmières d'annonces ou de psychologues devrait être systématique, contribuant ainsi à délivrer une information la plus complète et précise possible.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Le président du JURY
F. VIVES
FRYCHAIK
Neurologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants
CHU TOULOUSE

8 Annexes

Annexe 1 – SUDEP Safety checklist

Static factors	evidence	present /absent
Male sex	Descriptive studies commonly found, but not replicated in controlled studies.	
Duration of epilepsy (15-30years)	Suggested by several studies, but not after multiple logistical regression analysis for seizure frequency	
Unclear treatment history	Reported finding	
Primary generalised epilepsy (in men only)	Few studies small numbers	
Intellectual disability	Limited evidence	
Modifiable factors		
Severity of seizures	Not quantified in studies	
Number of AEDs	Has been reported (not universally) as an independent risk factor (after correction for seizure frequency)	
Compliance issues	Implied by finding of variable AED hair strand levels in SUDEP group of controls. Not collected AED last 3 months (Ridsdale et al 2011).	
Frequent AED prescribing changes	Implied by finding of variable AED hair strand levels in SUDEP vs. group of controls	
Sub therapeutic AED levels	Not found to be a factor in most studies	
Lamotrigine	Hesdorffer et al study on combining the data of the 4 case control studies in SUDEP	
Carbamazepine	Small number of studies have implicated as independent risk factor	
Reported alcohol problem	Ridsdale et al 2011: associated with overall increase in mortality	
Treatment for depression	Ridsdale et al 2011: associated with overall increase in mortality	
Anxiolytic medication	Nilsson et al 1999	
Moderate risk-static factors		
Younger age	Commonly found in descriptive studies, but biases exist. In controlled studies 70-80% less than 45 yrs old.	
Moderate risk-modifiable factors		
No surveillance at night	Several studies independent risk factor	
Prone position	Several studies independent risk factor	
Failed assessment for epilepsy surgery	Higher SUDEP incidence if no surgery cf successful VNS	
Established risk-static factor		
Early onset of epilepsy	Several controlled studies suggest increased risk. 8 fold increased risk age 0-15 reported in one controlled study (cf >45yrs)	
Established risk-modifiable factor		
High seizure frequency esp. convulsive seizures	Several descriptive and large case control studies, but not all found increased risk	

SUDEP Safety Checklist Version 1.0 dated 11th September 2012

Annexe 2 – RSME : Fiche de Signalement de Décès Lié à l'Epilepsie

Etat épilepsie : Pharmaco-Résistante Pharmaco-Sensible En rémission sous traitement Recul insuffisant

Nombre de crises généralisées (ou secondairement généralisées) au cours des 3 derniers mois : / mois

Nombre de crises partielles au cours des 3 derniers mois : / mois

Horaire habituel des crises : Plutôt la Nuit Plutôt le Jour Les deux NSP

Y a-t-il eu un bilan de diagnostic de l'épilepsie (EEG, IRM)? Oui Non

Si oui, établissement : année : Neurologue :

Y a-t-il eu un bilan d'opérabilité de l'épilepsie? Réalisé Non réalisé Non indiqué

Si oui, établissement : année : Neurologue :

Chirurgie de l'épilepsie : Réalisée Non réalisée

Traitement en cours au moment du décès : Oui Non . Si oui, lister **TOUS LES MEDICAMENTS** incluant psychotropes, contraceptifs oraux...

Nom commercial + Dosage	Posologie	Générique?	Si générique, laboratoire(s)
1.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>
2.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>
3.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>
4.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>
5.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>
6.....	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>

Y a-t-il eu un changement récent (au cours des 3 derniers mois) de traitement et/ou de posologie ?

Oui Non . Si oui, préciser date et changement :

Prise d'une contraception orale ? Oui Non Si oui précisez :

Observance des traitements (sur le dernier mois) : Bonne Moyenne Mauvaise Inappréciable

Le traitement a-t-il été correctement pris au cours des dernières 24h? Oui Non NSP

ANTECEDENTS

Antécédents familiaux :

Cardiaques : Oui Non NSP Si oui, préciser (TdR, Insuff Card...) :

Mort subite : Oui Non NSP lien de parenté :

Autres antécédents contributifs (Apnée sommeil, patho. neurologiques, psychiatriques) :

Antécédents personnels :

Cardiaques : Oui Non NSP Si oui, préciser (TdR, Insuf Card, anomalies ECG) :

Retard mental : Oui Non NSP Si oui, Léger Modérée Sévère

Troubles dépressifs : Oui Non NSP

Troubles anxieux : Oui Non NSP

Troubles sommeil : Oui Non NSP Si oui, préciser (Apnées du sommeil...) :

Consommation d'alcool :

Occasionnelle Modérée (≤ 2 conso./j) Excessive Dépendance Non NSP

Tabagisme : Occasionnel ≤ 10 cig/j Gros fumeur Ancien fumeur Non fumeur NSP

Consommation de drogues : Occasionnelle Dépendance Non NSP

Autre antécédents contributifs :

Date de la dernière consultation auprès d'un neurologue :

INFORMATIONS VOUS CONCERNANT

Nom : Prénom : Ville d'exercice :

@ : (ou cachet du praticien)

J'ai informé la famille du patient de l'existence du réseau (Objectifs, recueil de données...)

NEUROLOGUE PATIENT

Médecin : Etablissement : Service :

@ : ☎ : Date : Signature du médecin :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Explorations médicales

Ces investigations comprennent :

Un examen clinique complet	<ul style="list-style-type: none"> • Poids, taille, PC • Température corporelle • FO
Des examens biologiques qui seront prélevés avec les mêmes précautions d'asepsie que chez un enfant vivant	<ul style="list-style-type: none"> • 2 hémocultures faites sur 2 ponctions différentes • NFS, plaquettes • CRP, • Ponction lombaire • Prélèvement d'humeur vitrée (ionogramme, taux de sucre, peptide C, éventuellement toxiques) • ECBU par sondage • Bactériologie : sur prélèvements nez, pharynx, trachée (si possible après réintubation), selles • Virologie : IF sur nez, pharynx, trachée (VRS, influenza, parainfluenza, adénovirus) et PCR (entérovirus), selles • Toxicologie¹ : sang, urines, liquide gastrique, bile, cheveux avec racines, chambre antérieure de l'œil prélevés de façon conservatoire • Sérum pour profil des acyl carnitines plasmatiques • En cas d'orientations particulières (suspicion de maladie génétique) : culture de peau, recherche génétique de QT long en cas d'antécédents dans la fratrie ou les ascendants proches, prélèvement fait lors du test de Guthrie à la naissance à se procurer auprès du GREPAM²
Des examens radiologiques faits et interprétés par un radiologue pédiatre	<ul style="list-style-type: none"> • Crâne : F + P • Rachis : F + P • Bassin : F • Quatre membres de face • Radio thorax • Ou bien si possible TDM ou IRM corps entier
Une imagerie cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> • TDM ou • IRM <p>(choix de l'examen en fonction des possibilités)</p>
Des prélèvements à conserver	<ul style="list-style-type: none"> • Sang, sérum, LCR et urines congelés • Sang sur papier buvard

Protocole d'autopsie : prélèvements histologiques

Histologiques Extrait de Rambaud C, Imbert MC. Protocole d'autopsie d'une mort subite du nourrisson (MSN). Ann Pathol 1993;13(2):131-4.

Toutes les lésions macroscopiques doivent être prélevées, y compris les lésions cutanées et osseuses et ce quel que soit leur siège.

Les prélèvements systématiques sont faits et numérotés toujours de la même façon, après fixation en formol à 10 %.

- 1 - œsophage : 1A : prélèvement vertical de toute la longueur de l'œsophage
 1B : jonction oeso-cardiale
 1C : carrefour aéro-digestif supérieur
- 2 - voies respiratoires supérieures (cf. fig. 1) :
 2a - épiglote : 1 prélèvement sagittal
puis des sections transversales du larynx et de la trachée :
 2b - larynx sus-glottique
 2c - glotte
 2d - larynx sous-glottique
 2E1- trachée au niveau de la thyroïde
 2E2 - trachée sous la thyroïde
 2E3 - bifurcation trachéale, avec les ganglions inter-trachéobronchiques
- 3 - thymus : 1 prélèvement
- 4 - cœur (cf. fig.2) :
* 2 sections transversales des ventricules droit et gauche :
la première à leur tiers inférieur :
 4a - partie antérieure
 4b - partie postérieure
la deuxième à leur tiers supérieur :
 4c - partie antérieure
 4d - partie postérieure
- * 4e - 1 prélèvement transversal du septum entre les deux niveaux précédents (si prélèvement trop gros pour tenir dans une seule cassette : on dédouble en 4e1 = septum antérieur et 4e2 = septum postérieur)
* puis 2 prélèvements sagittaux du septum passant par le sillon auriculo-ventriculaire, les oreillettes et l'origine des gros vaisseaux :
 4f - partie antérieure du septum
 4g - partie postérieure du septum

Il est important de bien échantillonner le ventricule droit (notamment à ses jonctions avec le septum) donc si besoin rajouter un prélèvement qui lui sera exclusivement consacré.

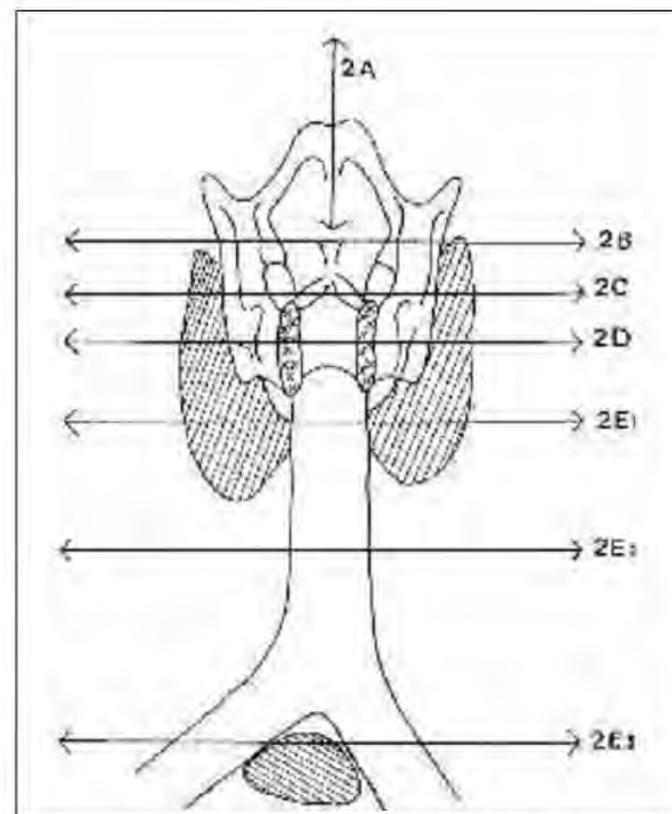


Fig 1 : Prélèvements des voies respiratoire

9 références

1. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey Eurotext; 2010. 624 p.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Aug;30(4):389–99.
3. Dravet C, Bureau M, Dalla Bernardina B, Guerrini R. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:1–2.
4. Guerrini R, Oguni H. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:10–2.
5. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain J Neurol*. 2003 Mar;126(Pt 3):531–46.
6. Engel J, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796–803.
7. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53 Suppl 2:1–6.
8. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1052–7.
9. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3–9.
10. Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Mar 13;
11. 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. *PloS One*. 2013;8(6):e65758.
12. Le Gal F, Lebon S, Ramelli GP, Datta AN, Mercati D, Maier O, et al. When is a child with status epilepticus likely to have Dravet syndrome? *Epilepsy Res*. 2014 May;108(4):740–7.
13. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):626–33.
14. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev*. 2010 Jan;32(1):71–7.
15. Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S231–8.

16. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:44–9.
17. Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2012 Sep;16 Suppl 1:S5–8.
18. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2224–6.
19. Sanchez-Carpintero R, Patiño-Garcia A, Urrestarazu E. Musicogenic seizures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jul;55(7):668–70.
20. Bureau M, Dalla Bernardina B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:13–23.
21. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, Japaridze N, Striano P, Carotenuto A, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. *J Child Neurol*. 2012 Apr;27(4):439–44.
22. Villeneuve N, Laguitton V, Viellard M, Lépine A, Chabrol B, Dravet C, et al. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav EB*. 2014 Feb;31:143–8.
23. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):1961–7.
24. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:176.
25. Chieffo D, Battaglia D, Lettori D, Del Re M, Brogna C, Dravet C, et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2011 Jun;95(1-2):86–93.
26. Auvin S. Should we still consider Dravet syndrome an epileptic encephalopathy? *Epilepsy Behav EB*. 2014 Jul;36:80–1.
27. De Jonghe P. Molecular genetics of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53 Suppl 2:7–10.
28. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001 Jun;68(6):1327–32.
29. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev*. 2009 Feb;31(2):114–30.
30. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Kalume F, Burton KA, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci*. 2006 Sep;9(9):1142–9.
31. Michelle B, Pierre G, Charlotte D. Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent - 5eme edition. John Libbey Eurotext; 2013. 667 p.

32. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet.* 2009 Mar;46(3):183–91.
33. Davidsson J, Collin A, Olsson ME, Lundgren J, Soller M. Deletion of the SCN gene cluster on 2q24.4 is associated with severe epilepsy: an array-based genotype-phenotype correlation and a comprehensive review of previously published cases. *Epilepsy Res.* 2008 Sep;81(1):69–79.
34. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:24–9.
35. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, Reavey E, Duncan J, Forbes GH. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology.* 2011 Feb 15;76(7):594–600.
36. Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol.* 2004 Apr;30(4):236–43.
37. Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res.* 2006 Aug;70 Suppl 1:S223–30.
38. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:50–4.
39. Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C, Mund MT, Morris M, Malafosse A, et al. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1915–8.
40. Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, Tarantino P, Conti P, Labate A, et al. PCDH19 mutations in female patients from Southern Italy. *Seizure.* 2015 Jan;24:118–20.
41. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia.* 2001 Jul;42(7):837–44.
42. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Møller RS, Hjalgrim H, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology.* 2014 Apr 8;82(14):1245–53.
43. Scorza FA, Cavalheiro EA, Scorza CA, Nejm MB, Ryvlin P. More children with epilepsy are dying suddenly. *Epilepsy Behav EB.* 2014 Aug;37:75–6.
44. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Jun;52(6):1144–9.
45. Grønberg S, Uldall P. Mortality and causes of death in children referred to a tertiary epilepsy center. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2014 Jan;18(1):66–71.
46. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav EB.* 2009 Feb;14(2):280–7.
47. Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. *Seizure.* 1999 Sep;8(6):347–52.
48. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Feb;53(2):227–33.

49. Shankar R, Jalihal V, Walker M, Laugharne R, McLean B, Carlyon E, et al. A community study in Cornwall UK of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a 9-year population sample. *Seizure*. 2014 May;23(5):382–5.
50. Shankar R, Cox D, Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure*. 2013 Dec;22(10):812–7.
51. Weber P, Bubl R, Blauenstein U, Tillmann BU, Lütschg J. Sudden unexplained death in children with epilepsy: a cohort study with an eighteen-year follow-up. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005 May;94(5):564–7.
52. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1479–85.
53. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:95–101.
54. Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, Yu FH, Oakley JC, Scheuer T, et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2013 Apr;123(4):1798–808.
55. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, Dravet C, De Nisco A, Saracino A, et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:55–8.
56. Terra VC, Cysneiros R, Cavalheiro EA, Scorza FA. Sudden unexpected death in epilepsy: from the lab to the clinic setting. *Epilepsy Behav* EB. 2013 Mar;26(3):415–20.
57. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):201–7.
58. picot M-C, faucanié M, Rheims S. Les SUDEP en France. *Les Cahiers d’Epilepsies*. volume 5 n°1. 2015 Mar;15–9.
59. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia*. 2013 May;54 Suppl 2:23–8.
60. Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011 Aug;15(4):237–46.
61. Ramachandranair R, Jack SM, Meaney BF, Ronen GM. SUDEP: what do parents want to know? *Epilepsy Behav* EB. 2013 Dec;29(3):560–4.
62. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* EB. 2014 Sep;38:172–9.
63. Tu E, Bagnall RD, Dufrou J, Semsarian C. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2011 Mar;21(2):201–8.
64. Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev*. 1992 Sep;14(5):299–303.

65. ROBERT-GNANSIA E. Embryofoetopathie au valproate [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR&diseaseGroup=valproate+syndrome
66. états de connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. Available from: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52
67. Kearney JA, Wiste AK, Stephani U, Trudeau MM, Siegel A, RamachandranNair R, et al. Recurrent de novo mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol*. 2006 Feb;34(2):116–20.
68. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: Results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Feb 6;44C:104–9.
69. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014 Sep;57(9):384–95.
70. Mittal R. Recent advances in febrile seizures. *Indian J Pediatr*. 2014 Sep;81(9):909–16.
71. Camfield P, Camfield C. Are febrile seizures an indication for intermittent benzodiazepine treatment, and if so, in which cases? *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2014 Oct 9;
72. Sattar S, Saha SK, Parveen F, Banu LA, Momen A, Ahmed AU, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam. *Mymensingh Med J MMJ*. 2014 Oct;23(4):676–85.
73. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:72–5.
74. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentaol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2002 Nov;9(11):1120–7.
75. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d' Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1638–42.
76. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spanò M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*. 2002 Mar;49(1):45–8.
77. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:81–9.
78. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:37–41.
79. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998 May;39(5):508–12.
80. Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, Scheffer I. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Feb;57(2):200–2.

81. Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, Madia F, Gennaro E, Paravidino R, et al. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1092–6.
82. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2009 May;50 Suppl 5:20–3.
83. Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1678–85.
84. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):249–52.
85. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1341–67.
86. Schnitzer PG, Covington TM, Dykstra HK. Sudden Unexpected Infant Deaths: Sleep Environment and Circumstances. *Am J Public Health*. 2012 Jun;102(6):1204–12.
87. Sillanpää M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Aug;28(2):249–55.
88. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1150–9.
89. Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, Bester N, Hammer A, Irizarry M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):135–40.
90. Hesdorffer DC, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. Potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):113–9.
91. Zhuo L, Zhang Y, Zielke HR, Levine B, Zhang X, Chang L, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: Evaluation of forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int*. 2012 Nov 30;223(1-3):171–5.
92. Donner E, Buchhalter J. Commentary: It's time to talk about SUDEP. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1501–3.
93. Gayatri NA, Morrall MCHJ, Jain V, Kashyape P, Pysden K, Ferrie C. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):777–82.

La SUDEP dans le syndrome de Dravet : Corrélation génotype-phénotype

RESUME EN FRANÇAIS :

La SUDEP est la cause prédominante de décès prématuré parmi les enfants atteints d'un syndrome de Dravet. Plus de 80 % des patients ont une mutation du gène SCN1A, codant un canal sodique voltage dépendant. Nous rapportons une étude multicentrique rétrospective dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques de la population atteints de Dravet dans le Grand Sud-Ouest et d'étudier la survenue de décès ainsi que sa corrélation avec des mutations dans le gène SCN1A. Soixante-dix patients atteints d'un syndrome de Dravet et ayant entre un et vingt-quatre ans ont été inclus. 84% des enfants présentaient une mutation du gène SCN1A. Neuf enfants (13.4%) sont décédés de SUDEP dont 1 SUDEP certaine, 2 SUDEP plus certaines et 6 SUDEP probables. Quatre enfants décédés avaient une mutation du gène SCN1A. Il s'agissait de 3 mutations faux sens et une mutation perte de fonction. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative génotype-phénotype parmi les enfants décédés. Les enfants ayant une mutation perte de fonction semblent présenter le phénotype clinique le plus sévère. Le taux élevée de décès dans notre cohorte incite à tout mettre en œuvre pour mieux comprendre, mieux informer et mieux prévenir la SUDEP. L'ensemble des enfants décédés et mutés par le gène SCN1A devrait être étudié.

TITRE EN ANGLAIS : SUDEP in Dravet syndrome : Genotype–phenotype associations

SUDEP is a major cause of premature death among patients with Dravet Syndrome (DS). At least 80% of patients with Dravet syndrome have a SCN1A mutation. SCN1A codes the alpha sub-unit of a Voltage-gated sodium channel.

This retrospective, multi-centric cohort studies the evolution of patients having DS and more particularly premature death and SCN1A mutations.

Seventy patients living with DS were included. SCN1A mutation was found in 84% of the patients. Nine patients died prematurely of SUDEP. Four of these patients had a SCN1A mutation, one loss-of-function mutation and three missense mutations. We didn't find a clear genotype-phenotype correlation among these patients, but patients with loss-of-function mutations seemed to have a more severe phenotype.

Considering the high rate of SUDEP among our patients, SUDEP needs to be better understood. Caregivers, families and patients need to be more informed, and everything must be done to prevent SUDEP. All patients who died of SUDEP and had a SCN1A mutation should be studied.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Syndrome de Dravet, SCN1A, SUDEP, corrélation génotype-phénotype

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de Thèse : Dr Cancès Claude