

Alliance syndrome de Dravet

Veille Scientifique sur le Syndrome de Dravet – 9 articles

par **Gisèle Alcaraz / Inserm.**

19/05/2019

Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey.

Jonathan D. Campbell, Melanie D. Whittington, Chong H. Kim, Gina R. VanderVeen, Kelly G. Knupp, Arnold Gammaitoni.

Epilepsy and Behavior, **80**, 2018.

Objectif: L'objectif de cette étude était de décrire et de quantifier l'impact de la prise en charge d'un enfant atteint du syndrome de Dravet (DS) sur les accompagnants. Nous avons interrogé les accompagnants dans un seul établissement comptant une grande population de patients atteints de DS. Les domaines de l'enquête comprenaient le temps passé / la difficulté à accomplir les tâches de soins (Oberst Caregiving Burden Scale, OCBS); la qualité de vie liée à la santé des accompagnants (EuroQoL 5D-5L, EQ-5D); et l'impact sur le travail ou l'activité (questionnaire sur la productivité et les déficiences liées aux activités, WPAI). Des questions de l'Enquête nationale sur la santé (NHIS) ont été incluses pour évaluer les défis logistiques associés à la coordination des soins médicaux. Résultats: Trente accompagnants primaires ont répondu au sondage. Le transport, les soins personnels et les tâches ménagères supplémentaires étaient ce qui prenait le plus de temps pour les accompagnants; L'organisation des services de garde, la communication et la gestion des problèmes de comportement présentait la plus grande difficulté. Les conséquences ayant le plus d'impact sur les aidants (0 = aucun, 5 = extrême) étaient l'anxiété et/ ou la dépression (70% des répondants ≥ légers problèmes, 34% ≥ modérés) et l'inconfort et/ ou la douleur (57% des répondants ≥ légers problèmes, 23% ≥ modérés). Le score moyen d'une échelle visuelle d'évaluation de l'état de santé général (0 = décès; 100 = état de santé parfait) était de 67 (allant de 11 à 94). Les répondants ayant obtenu un score supérieur à 65 étaient deux à quatre fois plus susceptibles de rapporter une implication en temps importante et une gestion difficile des problèmes de comportement de l'enfant et de l'assistance à la marche, suggérant que les enfants DS souffrant de troubles moteurs ou neurodéveloppementaux graves ont un impact particulièrement important sur la santé du soignant. Sur la WPAI, 26% des aidants ont manqué 1 jour de travail la semaine précédente, 43% d'entre eux ont rapporté un impact substantiel (≥ 6, échelle = 1-10) sur la productivité au travail; 65% ont déclaré avoir changé d'emploi, quitté un emploi ou perdu un emploi en raison de leurs responsabilités en matière de prestation de soins. Les réponses au sondage national de santé ont indiqué des charges logistiques bien au-delà du

cercle familial; Au cours de la dernière année, 50% des aidants ont fait au moins 10 visites en consultation externe avec leur enfant atteint de DS. En conclusion, la prise en charge des patients atteints de DS exerce un fardeau physique, émotionnel et temporel sur les aidants. Les services de soutien pour les familles DS représentent encore un besoin non satisfait qui devrait être pris en compte dans le traitement du DS.

Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study.

Kenneth A Myers; Paul Lightfoot; Shekhar G Patil; Helen J Cross; Ingrid E Scheffer

Developmental Medicine & Child Neurology. 2018.

Le but de l'étude est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du stiripentol en tant que médicament antiépileptique pour les personnes atteintes du syndrome de Dravet. La fréquence des crises généralisées tonico-cloniques, les crises focales, l'état de mal épileptique et les événements indésirables ont été enregistrées. Quarante et un patients ont commencé le stiripentol, avec un âge médian à l'inscription de 5 ans et 7 mois (intervalle 11mo-22ans) et une durée médiane de traitement de 37 mois (intervalle 2-141mo). Vingt patients sur 41 présentaient une réduction à long terme supérieure ou égale à 50% de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques. La fréquence des crises focales a diminué de plus de 50% chez 11 des 23 patients à long terme. La fréquence de l'état de mal épileptique a été réduite de 50% ou plus chez 11 patients sur 26. Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'anorexie, la perte de poids, la sédation et les changements de comportement. Un patient avait une aggravation de l'absence et des crises myocloniques. Un autre a développé une pancréatite récurrente à la co-administration de valproate. Le stiripentol améliore la fréquence des crises à long terme chez environ 50% des patients atteints du syndrome de Dravet, lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'une polythérapie non restreinte. L'utilisation à long terme semble sûre. Chez plus de 40% des patients, les épisodes d'état de mal épileptique diminuent nettement après l'initiation du stiripentol.

Apport de l'article : Cet article montre une fréquence de l'état de mal épileptique réduite chez 40% des patients atteints du syndrome de Dravet après l'initiation du stiripentol. Le stiripentol est efficace pour les crises tonico-cloniques et focales généralisées. Le stiripentol peut être utilisé en toute sécurité avec une gamme de médicaments antiépileptiques. La fréquence de l'état de mal épileptique est réduite chez 40% des patients atteints du syndrome de Dravet après l'initiation du stiripentol. Le stiripentol est efficace pour les crises tonico-cloniques et focales généralisées.

Mosaicism of de novo pathogenic SCN1A variants in epilepsy is a frequent phenomenon that correlates with variable phenotypes.

Iris M de Lange; Marco J Koudijs; Ruben Slot; Boudewijn Gunning; Anja CM Sonsma; Lisette JJM van Gemert; Flip Mulder; Ellen C Carbo; Marjan JA van Kempen; Nienke E Verbeek; Isaac J Nijman; Robert F Ernst; Sanne MC Savelberg; Nine VAM Knoers; Eva H Brilstra; Bobby PC Koeleman.

Epilepsia. 2018 ;

Les phénotypes provoqués par les variants pathogènes de novo de SCN1A sont très variables, allant des patients sévèrement atteints de syndrome de Dravet à des crises d'épilepsie fébrile plus modérées. Le déterminant le plus important de la sévérité de la maladie est le type de variant, avec des variants qui provoquent une perte complète de fonction de la protéine SCN1A (sous-unité α du canal sodique neuronal Nav1.1) détectée presque exclusivement chez les patients atteints du syndrome de Dravet. Cependant, même dans le syndrome de Dravet, la sévérité de la maladie varie grandement, et par conséquent d'autres modificateurs de la maladie doivent exister. Une meilleure prédiction de la gravité de la maladie est très nécessaire dans la pratique quotidienne pour améliorer le conseil, soulignant l'importance d'identifier les facteurs modificateurs dans ce groupe de patients. Nous avons évalué 128 participants avec des variants de novo, SCN1A pathogènes pour déterminer si le mosaïcisme, causé par une mutation postzygotique (intervenant sur l'embryon après la fécondation), est un modificateur majeur dans l'épilepsie liée au SCN1A. Le mosaïcisme a été étudié par ré-analyse des variants pathogènes de SCN1A en utilisant des sondes individuelles à inversion moléculaire et un séquençage de nouvelle génération avec une couverture élevée. Les résultats sur le plan du développement ont été classés en fonction des données disponibles sur le quotient intellectuel et le fonctionnement à l'école/ l'éducation. Le mosaïcisme était présent pour 7,5% des variants de SCN1A pathogènes de novo chez les patients symptomatiques. Si on considère seulement les participants avec des variants tronqués, les participants mosaïques sont moins gravement affectés que les participants non-mosaïques (distribution des scores de développement, Mann-Whitney U, $P = 0,023$). La mutation postzygotique est un phénomène courant dans les épilepsies liées au SCN1A. Les participants avec mosaïcisme ont en moyenne des phénotypes plus doux, suggérant que le mosaïcisme peut être un modificateur majeur des maladies liées au SCN1A. La détection du mosaïcisme a des implications importantes pour le conseil génétique et les techniques de séquençage profond en lecture unique sont disponibles pour effectuer ces diagnostics

Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome.

Stéphane Auvin; Mohamed Jeljeli; Béatrice Desnous; Nadia Soussi-Yanicostas; Pascal Dournaud; Ghislaine Sterkers.

Epilepsia. 2018.

Le syndrome de Dravet (DS) est un syndrome épileptique réfractaire. La vaccination est le déclencheur de la première crise dans environ 50% des cas et la fièvre reste un déclencheur de crises pendant l'évolution de la maladie. Nous avons comparé les réponses cytokiniques in vitro à un vaccin combiné (DTPP HépatiteB) avec adjuvant à l'aluminium chez des enfants atteints de DS et à des enfants contrôles sains appariés selon le sexe et l'âge. Nous avons quantifié la réponse cytokiniques des cellules mononucléaires du sang périphérique et des monocytes par des dosages in vitro sur les surnageants de cultures de ces cellules. Un panel de 5 cytokynes a été analysé ; nous avons trouvé que la réponse au vaccin est biaisée vers un profil pro-inflammatoire dans le DS avec un phénotype M1 des monocytes. En effet, en ce qui concerne les cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique, une cytokyne pro-inflammatoire (TNF- α) est présente en niveaux plus élevés dans les surnageants de culture des patients, et des cytokynes anti-inflammatoire (IL-10 et après stimulation in vitro par le vaccin, IL-13) sont diminuées. En ce qui concerne les monocytes, qui ont pu être purifiés pour 5 patients, on note un relargage spontané de IL-1b et IL-6 chez les patients, et après stimulation par le vaccin, une production accrue de IL-1b, IL-6, et TNF- α dans le DS, mais de IL-10 chez les contrôles sains. La réponse envers le vaccin dans les monocytes DS, lorsqu'on soustrait le relargage spontané, est donc orientée vers un profil pro-inflammatoire (IL-1b, IL-6, et TNF- α) associé à une réponse IL-10 contre-inflammatoire. Les monocytes sont composés de sous-populations différentes incluant les populations M1 et M2 ; Bien que les monocytes / macrophages M1 soient des cellules inflammatoires puissantes qui produisent des niveaux élevés de cytokines IL-1b, IL-6 et TNF- α , les monocytes / macrophages M2 produisent de faibles niveaux de ces réponses pro-inflammatoires. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que les monocytes / macrophages sont déplacés en faveur d'un phénotype pro-inflammatoire M1 dans le DS.

Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence.

Emily Stockings; Dino Zagic; Gabrielle Campbell; Megan Weier; Wayne D Hall; Suzanne Nielsen; Geoffrey K Herkes; Michael Farrell; Louisa Degenhardt.
Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2018.

Cet article est une méta-analyse de la littérature sur les cannabinoïdes comme traitements adjuvants de l'épilepsie résistante au traitement. La recherche systématique de Medline, Embase et PsycINFO a été menée en octobre 2017. Les résultats portaient sur les effets suivants : réduction de 50% des crises épileptiques, liberté totale des crises; amélioration de la qualité de vie (QoL). La tolérance et l'innocuité ont été évaluées par les retraits des études, la survenue d'effets secondaires (ES) et d'effets secondaires graves (ESG). Trente-six études ont été identifiées: 6 essais contrôlés randomisés (ECR), 30 études observationnelles. L'âge moyen des participants était de 16,1 ans (intervalle de 0,5 à 55 ans). Les études ont été classifiées suivant une échelle de qualité, avec le grade le plus élevé attribué aux études en double aveugle et contrôle placebo, et le grade le plus faible attribué aux reports de cas uniques ou aux protocoles souffrant de biais expérimentaux. L'article synthétise les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des cannabinoïdes comme traitement d'appoint aux anti-épileptiques conventionnels dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante. Dans de nombreux cas, il y avait déjà des preuves empiriques que les cannabinoïdes réduisent la fréquence des crises chez certains patients, améliorent d'autres aspects de la qualité de vie des patients et sont généralement bien tolérés avec des effets secondaires légers à modérés. On peut être beaucoup plus confiants à propos de cette déclaration dans le cas des enfants que dans le cas des adultes, parce que les « randomized controlled trials (RCT) » récents, plus grands, et bien conduits ont été réalisés chez les enfants et les adolescents. Dans les études où il y avait un plus grand contrôle expérimental sur le type et le dosage de cannabinoïde utilisé, il y avait des preuves que l'utilisation adjuvante de CBD a réduit la fréquence des crises, notamment chez les enfants et adolescents résistants aux traitements, et les patients étaient plus susceptibles de parvenir à une liberté de crises complète. Il a été suggéré que les avantages de l'ajout de CBD pourraient être plus élevés lorsque les patients utilisaient également du clobazam, cependant le clobazam et le CBD sont tous deux métabolisés par la voie du cytochrome P450 et les éventuelles interactions pharmacocinétiques de ces deux médicaments doivent encore être complètement caractérisées. D'autres études en double aveugle, randomisées avec un placebo ou un contrôle actif sont nécessaires pour renforcer cette conclusion. Les études qui n'étaient pas des RCT vont sensiblement dans le même sens et suggèrent que les cannabinoïdes peuvent réduire la fréquence des crises. Dans la plupart de ces études, les produits et les doses de cannabinoïdes étaient moins bien contrôlés, et les résultats ont été basés sur

l'auto-évaluation (souvent par les parents). Ces études fournissent des preuves de qualité inférieure comparé aux RCT en raison du risque de biais de sélection dans les populations étudiées, et d'autres faiblesses dans la conception de l'étude. Il y avait également dans ces études à haut risque de partialité des indices suggérant que des proportions plus élevées de participants déclaraient des réductions de fréquence des crises, et des proportions plus faibles déclarant des effets secondaires. Dans les RCT, et la plupart des non-RCT, les cannabinoïdes ont été utilisés comme adjuvant de thérapies existantes plutôt que comme une intervention autonome, donc à l'heure actuelle il y a peu de preuves pour recommander les cannabinoïdes en remplacement des AED standard.

Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.

Orrin Devinsky, Anup D. Patel, Elizabeth A. Thiele, Matthew H. Wong, Richard Appleton, Cynthia L. Harden, Sam Greenwood, Gilmour Morrison, and Kenneth Sommerville.

Neurology 2018;0:e1-e8.

Cet article rapporte un essai contrôlé, randomisé pour évaluer la tolérance et la pharmacocinétique d'une préparation de cannabidiol purifié (CBD) chez des patients Dravet, pour 3 doses biquotidiennes (5, 10, or 20 mg/kg/d, respectivement 10, 8 et 9 patients) versus placebo (7 patients). L'essai se compose d'une ligne de base de 3 semaines, 4 semaines de traitement à la dose considérée, 10 jours en biseau et une période de suivi de 4 semaines. Les patients qui ont complété l'essai ont pu être par la suite traités de manière ouverte. Les dosages sanguins pour la détermination de la pharmacocinétique sont faits en début et en fin de traitement pour le CBD, ses métabolites 6-OH-CBD, 7-OH-CBD, et 7-COOH-CBD, et pour les AEDs associés (AEDs; clobazam et son métabolite N-desmethyloclobazam [N-CLB], valproate, levetiracetam, topiramate, et stiripentol). Les tests de tolérabilité du traitement comprenaient des examens cliniques, des examens physiques, la mesure des signes vitaux, l'ECG, la description des complications, la mesure de la fréquence des crises, et les pulsions suicidaires.

Trente-deux patients (94%) ont complété l'étude. La mesure du CBD et de ses métabolites est comme attendu proportionnelle à la dose, et le CBD n'affecte pas le niveau des autres AEDs sauf pour le stiripentol. Les effets aderses les plus courants sont la fièvre, la somnolence, une diminution de l'appétit, la sédation, les vomissements, l'ataxie et des comportements anormaux. Six patient prenant à la fois le CBD et du valproate ont présenté des transaminases élevées ; aucun n'a présenté les signes cliniques d'une maladie hépatique iatrogène et tous se sont rétablis. Aucun autre signe clinique n'a été noté. Globalement, le CBD est bien toléré bien que présentant plus d'effet aderses que les autres anti-épileptiques.

Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients.

L. Margari, A. R. Legrottaglie, A. Vincenti, G. Coppola, F. F. Operto, M. Buttiglione, A. Cassano, N. Bartolomeo, M.A. Marigiò.

Pediatric Neurology 2018.

Dans une cohorte de 120 patients, les auteurs montrent que 3 single nucleotide polymorphisms (SNP, variations d'un seul nucléotide), (rs6730344A/C, rs6732655A/T, rs10167228A/T) présents dans les introns- la partie non codante du gène SCN1A- sont associés à une plus grande fréquence de résistance aux AEDs, alors qu'aucun des SNP présents dans les exons ne semble associé à une résistance aux drogues.

Seizure Freedom in Patients with Dravet Syndrome with Contraceptives: A Case Report with Two Patients.

Jan Lotte, Stefan Grothe, Gerhard Josef Kluger.

Neuropediatrics 2018.

Les propriétés anticonvulsivantes des neurostéroïdes, et en particulier de la progestérone, sont connues, bien que les contraceptifs oraux tendent généralement à accroître la fréquence des crises chez les femmes épileptiques. Cet article rapporte le cas de 2 patientes Dravet que la prise de contraceptifs a libéré des crises. La première patiente a reçu un oestro-progestatif oral pour traiter une hypermenorrhée, la seconde un implant purement progestatif à visée contraceptive. La portée thérapeutique de cette observation reste à confirmer.

The clinical outcome and neuroimaging of acute encephalopathy after status epilepticus in Dravet syndrome

Xiaojuan Tian, Jintang Ye, Qi Zeng, Jing Zhang, Xiaoling Yang, Aijie Liu, Zhixian Yang, Xiaoyan Liu, Xiru Wu, Yuehua Zhang.

Developmental Medicine & Child Neurology, 2018.

Cette étude évalue l'impact clinique et de neuroimagerie chez 35 patients Dravet (15 garçons et 20 filles) avec une histoire d'encéphalopathie aigue après status epilepticus (coma >24h). L'âge moyen de l'encéphalopathie était 3 ans et 1 mois et le durée du status epilepticus était de 40 minutes à 12 heures. Tous les patients sauf 1 avaient une fièvre élevée à la survenue du status epilepticus. Le coma a duré de 2 à 20 jours. Douze patients sont morts et 23 ont survécu avec une régression neurologique massive. Le suivi moyen a été de 2 ans et 1 mois. La neuroimagerie de 20 des 23 survivants en phase de récupération montre des degrés divers d'atrophie corticale avec ou sans lésions sous-corticales. Cette étude confirme l'effet dévastateur du status epilepticus, même si les patients n'ont plus par la suite que peu ou pas de crises.