

Echanges après les conférences des Professeurs Rima Nabbout et Patrick Van Bogaert.

[Est-ce qu'il faut prendre la concentration en oxygène en cas de dépression respiratoire ?](#)

Pr Patrick Van Bogaert (**Pr P VB**). Non. Ce n'est pas quelque chose que vous pouvez faire à domicile.

[Il y a des outils maintenant, pour le faire à la maison.](#)

Pr P VB. Les médicaments donnés – benzodiazépines- n'entraînent pas de dépression respiratoire. Le risque est très faible que la prise de médicaments provoque une dépression respiratoire qui nécessiterait une intubation.

Pr Rima Nabbout (**Pr RN**). Pour continuer dans le même sens, je veux souligner que la mesure de la saturation n'est fiable que dans des situations extrêmes. Les petits systèmes utilisés à domicile peuvent donner des faux positifs ou ne pas répondre quand on a une vraie désaturation. Quand on donne du Buccolam ou du Valium, ce qui est vraiment important c'est de surveiller l'enfant, de rester près de lui, même si les risques sont minimes. La consigne vaut pour la crèche et pour l'école. Il faut détecter la dépression respiratoire avant la désaturation. Si vous voyez que la respiration change, avant la désaturation, il faut appeler le 15 et que le médecin du 15 soit averti que vous allez donner une seconde dose. Méfiance sur les objets connectés ! Il ne faut pas accorder aux machines plus qu'elles peuvent vous donner. Surveiller l'enfant 10 à 15 minutes après la crise.

[Y-a-t-il d'autres facteurs que les 2 doses successives qui peuvent conduire à la nécessité d'intuber ?](#)

Pr P VB. Ce peut être la crise persistante par elle-même. Est-ce l'absence de réponse au médicament, qui entraîne une crise persistante, ou un effet indésirable du médicament ? Il peut s'agir d'une combinaison des 2 facteurs.

Pr RN. Le transport et la durée du transport peuvent jouer. Si la crise dure, si on observe des signes respiratoires et que le transport sera long, on peut être contraint de décider l'intubation.

[A propos de la thérapie génique, le fait qu'on soit en phase 2 signifie-t-il que des enfants ont déjà été inclus ? Si oui, quelles sont les perspectives de traitement et quels sont les délais pour que nos enfants soient traités ?](#)

Pr P VB. Oui, en phase 2, des enfants ont été traités mais c'est un tout petit échantillon. On attend que les résultats de la phase 2 soient positifs pour passer à la phase 3 où on passe en multicentrique, à plus grande échelle. Quels sont les centres qui seront inclus ? Seront-ils français ? On n'en sait rien.

Pr RN. La France a toujours participé aux essais thérapeutiques, entre autre pour le stiripentol, le cannabidiol, la fenfluramine. Nous faisons **tout** pour qu'il y ait une ou deux centres en France pour la phase 3 de la thérapie génique mais ce n'est pas encore acté.

De nombreuses réactions nous arrivent à propos des traitements d'urgence. Elles montrent qu'il y a une grande variabilité dans les réponses aux divers médicaments : le Buccolam ne fonctionne pas pour ma fille, est-ce normal ? Le Valium agit plus vite que le Buccolam...etc.

Pr P VB. Les études montrent des effets obtenus à l'échelle du groupe et ce qui est vrai pour le groupe ne n'est pas nécessairement pour l'individu. Les recommandations, c'est d'essayer en première ligne le midazolam mais il est clair qu'il y a des enfants qui répondent mieux au Valium. Dans ces cas-là, on ne dit pas aux parents : « c'est le midazolam ou rien ». Il y a la théorie mais à côté, il y a la pratique qui enrichit la théorie.

Pr RN. Il faut nous dire ce que vous, parents, vous constatez car c'est avec ces informations qu'on peut ajuster les traitements. Il y a les grandes indications et, à côté, les réponses individuelles. On est dans l'ère des 5 ou 6 P. Que sont-ils ? **P**rédiction, **P**révention, **P**ersonnalisation, **P**articipation. La médecine d'aujourd'hui est basée sur ces 4 P. Vient s'ajouter la **P**récision et le 6^e P c'est...la **P**assion.

En pré hospitalier, est-ce qu'il faut donner une 2e dose complète ou est-ce qu'il y a une exception pour un médicament ?

Pr RN. Dans le cas d'un traitement pré hospitalier, la 2^e dose doit être une demi-dose, sauf pour le midazolam. Les recommandations datent de 2018, publiées conjointement avec la société de réanimation de langue française et la société d'urgence de langue française.

Pr PVB. Pour l'état de mal épileptique, on recommande une première dose de benzodiazépine et, si ça ne marche pas on recommande une deuxième dose et, de mémoire, j'aurais tendance à dire que c'est la même posologie. Dans l'état de mal épileptique, le Rivotryl (1mg) est injecté et ce qu'on préconise, c'est d'injecter du Rivotryl une deuxième fois avec, en plus, un antiépileptique à action rapide. On aura le choix entre la Dépakine, le Keppra. Dans d'autres situations, à l'hôpital, sans être en réanimation mais avec un patient un peu fragile, il faudra faire attention à cette deuxième injection. Si on n'a pas de quoi ventiler la personne, on ne va peut-être pas injecter une dose complète. Ceci serait particulièrement valable pour un sujet âgé. Si vous avez un patient syndrome de Dravet qui fait des crises à répétition, vous dites : je vais essayer du Buccolam. Les recommandations vont être d'injecter une première dose mais on se permet d'utiliser une deuxième dose, même hors état de mal. Cela va dépendre du poids, de la configuration de chaque enfant. Vous avez peut-être vous aussi l'expérience d'avoir dû injecter une deuxième dose de 10 mg sur un total de 20 mg et que ça c'est très bien passé. A l'inverse, vous pouvez avoir l'expérience que

votre enfant a eu de gros problèmes de vigilance et que, plus jamais, vous ne réinjecterez une deuxième dose. Cela va dépendre de la discussion que vous aurez avec votre pédiatre, pour savoir quelle dose vous vous autorisez. Chez l'adulte, il n'y a pas d'indication AMM pour l'utilisation du Buccolam. Si on le fait, c'est hors AMM. Un autre point est qu'on se rend compte que cette fameuse dose de 10 mg est un peu faible. J'ai entendu dire qu'il y avait une dose de 15 mg en préparation. A l'avenir, si le 10 ne marche pas, on aura le 15 mg.

Notre fils est suivi par un médecin urgentiste qui nous propose de donner une demi dose, par exemple 5 mg de Buccolam au lieu de 10mg et parfois, ça passe. Si non, on peut lui donner sans danger la deuxième dose. Et c'est la même chose pour la Valium ? Je voudrais savoir ce que vous en pensez.

Pr RN. Je vais vous donner un exemple. Si j'ai mal à la tête, je peux prendre 250 mg de Doliprane et, si ce n'est pas suffisant, reprendre 250 mg à la suite. Dans le cas de votre enfant, il faut être très vigilant. S'il ne répond pas aux 5mg, il faut pouvoir lui donner très rapidement la dose supplémentaire. Vous avez essayé et ça a marché dans votre cas. Très bien. Mais je ne généraliserais pas. Le risque de continuer la crise est plus important que les effets secondaires.

Pour revenir sur les effets à longue durée des traitements de fond, on parlait de redonner une dose ou pas, quand on a oublié. J'ai un cas concret : notre fille fait souvent des états de mal en fin de journée, à l'approche de l'heure où on lui donne ses médicaments. Ensuite, elle est en phase post critique. Nous, on a la « fixation » de lui donner le traitement à 19 h sauf qu'elle est complètement KO et qu'elle ne peut pas avaler. Donc, on pose systématiquement une sonde nasale. Du coup, je voulais savoir si on ne pouvait pas simplement attendre et passer à la dose du matin ?

Pr P VB. Est-ce vous qui posez la sonde nasale ?

Non. C'est le personnel de l'hôpital.

Pr P VB. S'il y a sonde nasale, il n'y a aucun problème à administrer le traitement. Dans ce cas, nous préférons poursuivre les traitements au rythme habituel et de ne pas partir dans un arrêt du traitement. D'autant que la sonde nasale permet de donner toutes les molécules, ce qui n'est pas vrai en intraveineuses, où on ne peut pas administrer le cannabidiol, la fenfluramine ou le topiramate.

Pr RN. Je suis tout à fait d'accord. Le premier point important à considérer est : est-ce qu'elle dort jusqu'au matin après avoir fait sa crise ? Est-ce que la phase post critique et le sommeil s'enchaînent ? Le second point : est-ce qu'il ne faudrait pas avancer un peu le traitement si cela se reproduit souvent ? On avance, on décale. Cela, on le fait souvent. Chaque individu est différent et le métabolisme du médicament peut être très variable. Il est fréquent qu'on fractionne les doses.

Notre fille a 8 ans. Dès qu'elle fait des crises, elle a tendance à avoir des problèmes respiratoires, ce qui nous oblige à appeler le SAMU. Elle se retrouve sous oxygène. Est-ce que, en attendant le SAMU, on aurait intérêt à avoir un système d'oxygène à la maison ? Certains parents l'ont. Nous l'avons déjà demandé, personne ne veut nous le prescrire en disant que c'est dangereux. On a un appareil pour l'apnée du sommeil. On

se demandait si le fait de lui mettre le masque pouvait lui apporter quelque chose en attendant les secours ?

Pr RN. Non. Je vous propose d'attendre les secours car, finalement, les secours arrivent vite.

Ce n'est pas sûr. Il est arrivé qu'on nous dise : « vous êtes sûrs que vous ne paniquez pas ? Mettez le téléphone à côté de la bouche qu'on entende ». Je peux vous assurer qu'on n'appelle pas pour rien ! On a un oxymètre, elle est à 80. Il y a du temps perdu. C'est problématique parfois.

Pr RN. Est-ce qu'elle est bleue ?

Elle ne devient pas bleue mais elle commence à avoir la peau marbrée.

Pr RN. A 80 de saturation, on est bleu. Si le SAMU constate un vrai problème, il met de l'oxygène. Il le fait à chaque fois qu'il constate que votre enfant n'est pas bien. Si le SAMU constate à plusieurs reprises que votre enfant a besoin d'oxygène, il doit faire un rapport à votre médecin traitant en mettant la cause qui justifie de besoin d'oxygène. Le SAMU et votre médecin traitant peuvent prendre 10 minutes pour acter ce point. Il faut qu'il y ait une vraie discussion sur ce besoin car le but n'est pas de vous laisser en difficulté.

Entre deux prises de benzodiazépine, est-ce qu'il y a un temps incompressible ? En d'autres termes, quel temps respecter entre 2 demi-doses ?

Pr RN. 5 minutes entre 2 prises.

La question est plutôt : une personne fait une crise de 5 minutes. On donne une dose. Et 1 heure après, elle refait une dose de 5 minutes. Est-ce qu'on peut redonner une dose ?

Pr RN. Le type de molécule est important. Ce n'est pas la même chose avec le Valium qu'avec le Buccolam. Le Buccolam a un avantage, c'est que son élimination est plus rapide, donc il offre une possibilité plus rapprochée de donner une autre dose. La demi-vie du Buccolam est de 3 à 4 heures et, à partir de 6 heures, il n'en reste presque plus.

Compte-tenu de la demi-vie du Buccolam, est-ce que 3 à 4 heures après la prise est un temps incompressible, parce que le médicament est encore actif ? Donc, on ne redonne pas de deuxième dose. Ou, peut-on redonner une dose, par exemple, si une crise survient 2 heures après la précédente ?

Pr RN. Oui. Rappelez-vous la courbe d'élimination du médicament. Elle montre qu'on est loin du pic de l'effet maximum. Selon les cas, il faut trouver un équilibre : donner une molécule qui s'élimine assez vite pour pouvoir répéter les prises ou donner une molécule qui a un effet plus durable pour espérer que la deuxième crise n'arrive pas.

Serait-il possible d'évoquer la fiche « patient remarquables » qui facilite l'intervention du SAMU ?

Pr RN. La fiche de « patient remarquable » a été initiée, à l'origine, pour les patients en soin palliatifs puis par le SAMU, en particulier pour les situations demandant des soins crescendo. Puis elle a été étendue pour des patients avec des protocoles d'urgence. Il

faut un protocole d'urgence bien rédigé. Oui, il faut faire cette fiche « patient remarquable ». Le grand problème de ces fiches, c'est leur mise à jour. Ce serait intéressant, l'année prochaine, d'inviter quelqu'un du SAMU. On ferait une table ronde avec un réanimateur, un SMURISTE, un urgentiste, un neuropédiatre.

Je reviens sur la question de l'oxygène. J'ai de l'oxygène à la maison parce que ma fille cyanosait systématiquement à chaque crise. Je me pose la question suivante : puisque j'ai de l'oxygène à la maison, est-ce que ce serait utile d'en donner en début de crise ?

Pr P VB. Non ! La question est : est-ce que l'oxygène va vraiment arriver dans les poumons ? Quand il y a blocage respiratoire à cause de la crise l'inspiration est insuffisante et l'oxygène ne va pas jusqu'aux poumons.

Pr RN. Et quand les médicaments, dans des cas rarissimes, donnent des blockpnées, ce n'est pas l'oxygène fourni par le masque de la PMI ou par la sonde qui va changer la donne.

Est-ce qu'il est possible qu'un enfant ressente des effets indésirables dus à un traitement très longtemps après avoir commencé ce traitement ? Par exemple, ma fille prend 4 antiépileptiques, dont la fenfluramine et le stiripentol. Depuis peu, elle a arrêté de s'alimenter, alors qu'on n'a pas augmenté les doses. Est-ce qu'il est possible que les effets indésirables apparaissent tardivement ?

Pr P VB. Non, ce n'est probablement pas directement la cause. Mais il y a deux grandes règles pour ces effets indésirables. La première est qu'ils sont indéniablement liés à la dose (plus la dose est forte, plus les effets indésirables sont marqués). La deuxième, c'est la polythérapie, qui augmente les effets indésirables. Ce qui semble le cas pour votre enfant, avec 4 antiépileptiques. Cela dit, il y a des effets indésirables non spécifiques qui peuvent être liés à autre chose que les médicaments.

Pr RN. Il existe chez les enfants des problèmes de comportement alimentaire qui vont être exagérés par les médicaments. Dans le Syndrome de Dravet, les troubles vont moins vers la polyphagie que vers la sélectivité et la diminution de l'appétit.

En tant que parent d'un patient adulte, je voudrais rassurer les parents des jeunes enfants. Nous sommes encore dans des états d'urgence mais, avec le temps, on arrive à une personnalisation du traitement. On lui administre encore du Buccolam mais, avec l'âge, les crises se sont modifiées. Il s'agit maintenant de séries de crises. Le neurologue nous a dit de donner un Buccolam une première fois et, au bout de 20 minutes, de redonner un autre Buccolam. Par contre, pas plus de 2 en 24h. Donc, en fonction de l'âge, le traitement peut changer. Nous même, on devient « parents experts ». Notre fils a eu une période où, après une première crise d'une minute, il en faisait une seconde, 5 minutes après la première. On lui donnait du Buccolam après la deuxième crise et ça s'arrêtait. Maintenant, on ne lui donne le Buccolam qu'en cas de 3^e crise, car au bout de la 2^e, ça s'arrête tout seul. A-t-on raison de lui donner du Buccolam fréquemment ? On ne veut pas qu'il y ait accoutumance.

Pr P VB. Ce que vous avez mis en lumière, c'est que le traitement évolue avec l'âge. Donc, il faut adapter le traitement à un individu particulier et l'adapter aussi au cours de sa vie.

[Ma question concerne les neuropédiatres et leur répartition sur le territoire.](#)

Pr RN. Je vais répondre en disant, d'abord, un immense merci au Professeur Patrick Van Bogaert qui enseigne la neuropédiatrie et qui nous a rejoints. Il est l'exemple type d'un collègue qui a quitté son pays d'origine pour répondre à des besoins qui étaient importants dans une autre région. On pourrait parler aussi des neurologues, car il n'y a pas seulement des besoins en neuropédiatrie. C'est dramatique aujourd'hui. Par exemple, dans une bande de territoire qui va de la Manche jusqu'au bas de la Normandie, il y a quelques personnes compétentes mais le nombre est totalement insuffisant face aux besoins. Patrick peut parler de son expérience à Nantes, où il essaie de monter un travail collectif. Il y a des difficultés dans beaucoup de régions. Et ce n'est pas que dans les hameaux, c'est aussi dans les grandes villes. Il faut que les patients fassent entendre leurs voix, avec les sociétés savantes. Je ne veux pas être pessimiste, ce sont des politiques de santé locales. On n'a pas beaucoup de moyens. On forme des gens. Maintenant, la neuropédiatrie est devenue une option, une spécialité à part entière. Il existe un diplôme de spécialisation. On croise les doigts et on espère que ça va s'améliorer.

[Combien de neuropédiatres sont formés chaque année ?](#)

Pr RN. Avant l'option, on estimait qu'ils étaient une quarantaine. Avec l'option, nous misons sur une soixantaine. C'est ce que nous avons présenté au ministère. Aujourd'hui, tous les postes ne sont pas fournis mais on espère que ça va aller crescendo.

Anne-Sophie Hallet (**ASH**). Le problème est le même pour les neurologues traitant les adultes. Le Professeur Vincent Navarro, à la Pitié Salpêtrière, nous a demandé un projet de soutien qu'on a fait au nom d'ASD et de la fédération pour témoigner qu'il fallait donner des moyens supplémentaires en neuro adultes à la Pitié.

[Est-ce que les neuropédiatres peuvent travailler en réseau pour que les informations de Nantes, Rennes ou Paris soient recoupées ?](#)

ASH. C'est ce qui est fait.

[Quand on va avec notre enfant Dravet, la pédiatre ou la neuro de Rennes, elle ne sait pas ce qui se fait à Paris. Il faut que les parents soient informés dans chaque région.](#)

ASH. Il y a le PNDIS, le réseau, l'Association. Cette année, il y a également le renouvellement de tous les centres de référence et de compétences. C'est la première année où on a autant de demandes de courriers. Il y avait énormément de nouveaux centres qui disaient : on veut travailler avec vous. Ce travail va être mené au sein de l'Association.

Pr RN. Au centre de référence, il y a un réseau mais, clairement, ce réseau n'arrive pas à rejoindre toutes les régions. On a au moins 2 grandes réunions de discussions de cas. Les différents centres sont avertis et des besoins et des protocoles. Mais clairement, encore une fois, il existe des besoins auxquels on ne répond pas.

Echanges après les conférences du Professeur Sylvain Rheims (Pr SR).

La SUDEP intervient en période post crise mais peut-elle survenir en dehors des périodes de crises ?

Pr SR. Non. Toutes les données publiées (99,9%) dans la littérature montrent que les patients décèdent après qu'il y ait eu une crise.

Une question en deux temps. La SUDEP est due à un arrêt cardiaque. Dans un des schémas que vous avez présentés, malgré la réanimation, la SUDEP a été confirmée. Est-ce qu'il y a toujours réanimation, tentative de relance du cœur ?

Pr SR. Dans la SUDEP, le *primum novens*, c'est l'arrêt respiratoire qui entraîne l'hypoxémie. L'arrêt cardiaque est secondaire à l'hypoxémie, au manque d'oxygène dans les tissus liés au fonctionnement du cœur. Est-ce qu'il y a la combinaison d'une souffrance cardiaque qui rendrait la personne plus sensible à l'effet de l'hypoxémie ? On ne sait pas. Ce qu'on sait, avec certitude, c'est que la respiration s'arrête d'abord. Pour répondre plus précisément à votre question, l'étude que j'ai présentée concerne onze patients décédés en milieu hospitalier. Il y a aussi dix patients qui ont fait un arrêt respiratoire mais qui ne sont pas décédés. On les appelle « near SUDEP ». Ce qu'on constate, c'est que tous les patients qui ne sont pas décédés ont eu une réanimation cardiorespiratoire très précoce, le personnel étant alerté immédiatement. Des patients qui font un arrêt cardiorespiratoire au sortir d'une crise et qui sont réanimés vont s'en sortir. Peut-on pour autant dire que les patients décédés auraient survécus s'ils avaient eu une réanimation cardiorespiratoire ? Je n'en sais rien. Au regard d'une des hypothèses que j'ai évoquée, on peut penser qu'un nombre non négligeable de ces patients SUDEP auraient pu être réanimés, mais personne n'en a la preuve.

La deuxième partie de ma question : en cas de suspicion de SUDEP, avant l'arrivée du SAMU, est-ce qu'on n'a pas, nous parents, la possibilité d'avoir un défibrillateur à la maison ?

Pr SR. Je ne suis pas certain que le problème principal soit un défibrillateur. Vous avez sans doute eu, pour la majorité d'entre vous, une formation au massage cardiaque. C'est la principale question qui se pose. Se concentrer sur un défibrillateur ne résout pas le problème. Si on s'en tient à l'hypothèse que le mécanisme crucial c'est : la respiration s'est arrêtée, la concentration d'oxygène dans le sang a diminué, pourquoi défibriller un cœur sain ? Si le tissu cardiaque n'a plus d'oxygène, le cœur ne repartira pas. Il faut mieux se concentrer sur les mesures de réanimation apprises au cours de secourisme, y compris le bouche-à-bouche.

Il existe d'autres facteurs qui peuvent entraîner l'apnée centrale, par exemple l'obésité. Est-ce que ça peut être un facteur aggravant ?

Pr SR. On n'en sait rien. Ca fait partie des questions qui sont posées. Pas vraiment dans le syndrome de Dravet car l'obésité n'y est pas courante mais dans d'autres formes d'épilepsie. Chez l'adulte, l'obésité est associée aux risques de faire des apnées

du sommeil. Est-ce que le fait de faire des apnées du sommeil modifie un peu le fonctionnement des centres du cerveau qui contrôlent la respiration? Est-ce un facteur de risque de SUDEP ? C'est une question qui est posée à laquelle je ne peux pas répondre.

Pour les personnes hospitalisées, y avait-il quelque chose à faire par rapport aux apnées centrales ?

Pr SR. Dans l'étude que je vous ai présentée, les cas ont été rassemblés ces 20 dernières années, époque où, nous-mêmes, dans nos services, n'avions sans doute pas fait l'effort pédagogique nécessaire. Diverses situations peuvent se présenter. Il y a des unités avec vidéo EEG qui, malheureusement, n'ont pas une infirmière qui peut intervenir immédiatement au lit du patient, 24 h sur 24. Je plaide coupable car c'est le cas de mon service. Le temps qu'une infirmière arrive de l'autre bout du service il peut s'écouler plusieurs minutes et il ne peut pas y avoir intervention pendant la crise. Certains de ces décès sont dus au fait que les anomalies sont survenues la nuit et n'ont pas été détectées car, à l'époque, on avait moins de moyens de détection. Je parle d'effort pédagogique : l'infirmière a bien vu qu'il y avait une crise, elle est intervenue mais, en fait, ce patient n'était pas monitoré comme dans les unités de soins continus. L'infirmière a vu un coma, quelques mouvements respiratoires anormaux, elle a pensé à une phase post critique standard. Mais, malheureusement, ce n'était pas le cas. Ce sont des situations dramatiques qui restent la grande crainte de qui dirige une unité de vidéo EEG.

Est-ce qu'il ne serait pas bon de faire suivre un patient atteint du syndrome de Dravet, surtout quand il devient adulte, par un cardiologue ou un pneumologue, pour détecter certaines fragilités qui auraient pu apparaître du fait de la fréquence ou de la gravité des crises ? Ces éventuelles pathologies pourraient provoquer des SUDEP.

Pr SR. Pour l'instant, on n'en sait rien. Sur le plan cardiaque, chez l'adulte, il n'y a pas de trouble du rythme cardiaque spécifique qu'un cardiologue pourrait détecter. Sur le plan respiratoire, dans le cas de patients présentant des déformations orthopédiques entraînant une gêne respiratoire, ça vaut le coup d'en discuter avec des collègues spécialisés, pour le confort des malades. De toute façon, s'il existe des troubles respiratoires pendant le sommeil, je ne sais pas si ça peut entraîner une SUDEP mais ça peut entraîner une somnolence et, éventuellement, une déstabilisation de l'épilepsie. Dit autrement, il n'y a aucune justification scientifique pour dire qu'il faut un suivi cardiologique et respiratoire. Par contre, si vous avez l'impression que, la nuit, il se passe quelque chose, vous pouvez en parler avec le neurologue qui suit votre enfant qui devient adulte. Vous pouvez lui demander si ça ne vaudrait pas la peine d'enregistrer son sommeil. Quand nous avons un patient chez qui on suspecte des apnées du sommeil, nous l'envoyons dans un service spécialisé pour les enregistrements du sommeil. Et s'il y a apnées du sommeil, on décide avec le service de la possibilité d'un appareillage.

Echanges après les conférences des Professeurs Stéphane Auvin (Pr SA) et Vincent Navarro (Pr VN) et du Docteur Lisa Ouss (Dr LO).

L'inflammation est-elle responsable uniquement des crises ou de la maladie ? Pourrait-on utiliser des immunosuppresseurs comme les TNF α pour bloquer complètement l'inflammation ?

Pr SA. On ne peut pas penser que l'inflammation est la cause de la maladie. On a suffisamment de données scientifiques pour savoir que le variant pathogène affectant SCN1A est le responsable de la maladie. Mais peut-être que le variant pathogène sur SCN1A, à l'intérieur des cellules immunitaires, font qu'elles ont un profil modifié. On guette toutes les publications scientifiques dans ce domaine. Quand on met des inhibiteurs des canaux sodiques sur des monocytes normaux en culture et qu'on regarde quelle est la capacité de leur réponse inflammatoire, on constate qu'elle est moindre. Donc, il y a peut-être quelque chose autour du dysfonctionnement SCN1A qui fait qu'il y a plus d'aspects pro inflammatoires. C'est conceptuel mais je crois plutôt que c'est la goutte d'eau qui fait déborder le vase - le problème c'est que le vase déborde souvent- plutôt que le vase soit plein. On a aussi fait des études au niveau du vécu : la crise, la fièvre, la chaleur... Je vous le dit amicalement : vous êtes tous fièvrophobes ! Si on pouvait, au-delà des traitements quotidiens, trouver quelque chose qui empêche la goutte d'eau de faire déborder le vase trop souvent, ce serait bien ! Dans le choix des molécules immunitaires, c'est beaucoup trop tôt pour formuler la moindre hypothèse. Nos données chez l'homme ne sont qu'observationnelles. On ne peut pas démontrer de relations de cause à effet chez l'humain aujourd'hui, ce ne serait pas éthique. Est-ce que les souris Dravet ont vraiment des macrophages pro inflammatoires ? Et quand on baisse le pro inflammatoire de leurs macrophages, ces souris font-elles moins de crises ? Dans ce cas, on pourrait envisager des choses mais il faut aussi que la balance bénéfique risque soit favorable. Si le but est de supprimer un excès de crises pendant un rhume ou un accès fébrile, est-ce que ça justifie qu'on accepte des effets secondaires au quotidien ?

Une question zoom pour le professeur Navarro : a-t-on remarqué une influence des hormones sur les crises à l'âge adulte ?

Pr VN. On a globalement une influence des hormones chez les jeunes femmes Dravet ou celle souffrant d'autres formes d'épilepsie. Avant les règles, il y a une chute de la progestérone qui favorise les crises. Il y a une relative variabilité de cette sensibilité à la chute du taux hormonal. Cela peut inciter, d'une façon générale, à prescrire un traitement hormonal progestatif en continu. Il est intéressant d'en discuter avec le gynécologue.

Vous avez parlé de l'âge adulte, c'est assez flou. A quel âge nos Dravet deviennent-t-ils adultes, d'un point de vue médical ? Est-ce plus de 15 ans, 18 ans, 20 ans ? Et pour rebondir sur la question suivante, quelles sont vos recommandations sur la contraception pour limiter l'impact du cycle hormonal chez nos Dravet ?

Pr SA. C'est quoi être adulte ? Je ne le sais pas. La réponse peut être différente à un moment ou à un autre. Le passage enfant adulte, vous allez y être confronté au moment où vous passerez d'une structure médicosociale enfants à une structure médicosociale adulte ; au moment où le SAMU vous conduira à un hôpital d'adultes plutôt que d'enfants. Avant que le camion vous conduise à un hôpital pour adultes, quoi que vous lui ayez dit, il faudrait faire la démarche de rencontrer le neurologue pour connaître l'équipe où votre enfant grandissant sera suivi. Cette transition doit se préparer à l'avance. Cela dépend un peu des systèmes de santé, des régions, de la disponibilité des services. Pour le reste, il y a des domaines où vos enfants vont connaître des changements, comme n'importe quel enfant. A la puberté, les centres d'intérêt vont changer : sexualité, attirance pour d'autres personnes, avec des amitiés particulières. Ces changements liés à la puberté peuvent arriver assez tôt, vers 12 ans ou être plus tardifs, vers 14/15 ans. A propos des contraceptifs, il n'y a pas d'étude sur le Dravet. Mais quand on regarde les publications, on voit que ce n'est pas toujours de la meilleure efficacité d'utiliser les traitements hormonaux pour contrôler les crises liées au cycle.

Pr VN. Il n'y a pas un âge stricte, 15 ou 18 ans, pour que votre enfant soit suivi en milieu adulte. Ca dépend aussi de la relation que vous avez avec votre neuropédiatre et quand les choses vont bien, il n'y a aucune urgence. Pour les contraceptifs, il faut prévoir une consultation avec un gynécologue et penser aux interactions médicamenteuses. Certains médicaments peuvent dégrader la contraception et l'inverse est vrai : le taux de médicament antiépileptique peut être modulé par la contraception.

Pr SA. Par chance, beaucoup des interactions qu'on vient d'évoquer se produisent avec des médicaments qui sont contre indiqués pour le Dravet, par exemple le Tégrétol, qui rend inefficace la contraception. La concentration du Lamictal dans le sang a tendance à baisser avec les médicaments contraceptifs.

Pr RN. Pour la contraception, les patients Dravet et ceux avec encéphalopathie développementale et épileptique ont une consultation chez l'endocrinologue-gynécologue entre l'âge de 12 et 14 ans. On essaie de la faire systématiquement. Pas tant pour faire une contraception chez les filles que pour discuter de cette problématique en milieu pédiatrique, sans attendre de le faire en milieu adulte. Le vrai point de la transition enfant-adulte, dans les hôpitaux pédiatriques comme Necker ou Robert Debré, c'est d'assurer la suite des soins dans les autres hôpitaux (urgence, soins intensifs, orthopédie etc.). Avec l'équipe de la Pitié – merci Vincent, Isabelle – on a pu organiser les choses de façon systématique, pas dans l'urgence.

[Quid des immunoglobulines pour répondre aux processus inflammatoires de Dravet. On n'en n'a très peu parlé.](#)

Pr SA. Pour les cures d'immunoglobulines, le degré d'évidence est probablement le plus faible du plus faible ! Je sais que ça défrise quand je dis ça, pas chez vous mais chez mes collègues car il y a des gens qui continuent à le proposer. Les immunoglobulines ne sont pas anti inflammatoires. Elles vous protègent de ce qu'avaient eu les gens qui ont donné leurs immunoglobulines, donc, vous avez une immunité acquise par procuration. La balance bénéfico-risque, je ne suis pas certain

qu'elle soit aussi bonne que ça. L'autre problématique, dans les épilepsies en général, c'est que certaines d'entre elles sont immunes ou auto immunes. Dans ce cas, on utilise les immunoglobulines dans le quotidien car c'est absolument nécessaire, parce qu'il y a des autoanticorps etc.

Pr RN. Sans revenir sur ce qu'a dit Stéphane, il y a des équipes qui utilisent les immunoglobulines pour le syndrome de Dravet pour donner une immunité par procuration à des enfants en bas âge qui font beaucoup d'infections ou beaucoup d'état de mal. Sachant cela, une collègue de Bordeaux va reprendre tous les cas où des enfants ont eu des immunoglobulines en France, pour essayer de mieux comprendre la situation. Y a-t-il un signal quelque part ? En restant prudent sur l'interprétation des informations rétrospectives, mais il faut le faire.

Une question sur les acquisitions à l'âge adulte. Est-ce que ça se poursuit en continu ? Est-ce que ça plafonne et vers quel âge ? Y a-t-il au contraire un déclin cognitif comme on le voit chez les patients qui prennent des psychotropes et des antiépileptiques depuis longtemps ?

Pr VN. Je ne peux pas bien répondre à la question. On manque d'une bonne approche et d'une échelle d'évaluation qui devrait s'étendre sur plusieurs années. En fait, l'âge de prise en charge des patients est varié. Tous n'ont pas 18 ans et certains arrivent après une errance médicale. Ils ont déjà 20 ans et plus. Notre impression est qu'on n'a pas de dégradation progressive. On a beaucoup de possibilité de modulation en jouant sur les traitements. On a régulièrement des bonnes surprises en arrêtant ou en allégeant un traitement parce que la sédation est moindre. Il faut pouvoir faire des tests réguliers sur des patients stabilisés.

Ma question est pour le Docteur Ouss. Vous vouliez évoquer plus spécifiquement les troubles psychiatriques...

Dr LO. C'est difficile de faire le point en 20 minutes. J'ai essayé de traiter les plus importants : dépression, hyperactivité avec déficit de l'attention... Ce qui est le plus gênant, ce sont les troubles sociaux émotionnels.

Je parle en tant que maman d'un jeune homme de 30 ans. Je crois que 30 % des parents de l'Association ont de jeunes adultes. Il y a des problèmes psychiatriques qui s'intensifient avec l'âge. Des comportements qui nous dépassent. Je pensais que vous alliez en parler. C'est au-delà de la dépression et de l'anxiété. Nos enfants se mettent à faire des choses qu'on ne comprend pas. Mon fils, ça fait 3 ans que je ne le reconnais plus.

Dr LO. De quels types de comportements parlez-vous ?

Mon fils a 30 ans. Il est traité depuis qu'il est petit avec Dépakine et Epiteo. A partir de 25 ans, il a plongé dans une fatigue terrible. D'un seul coup, il y a 2 ans, après ne pas avoir dormi de nuit, il s'est mis à parler tout seul du matin au soir en déambulant dans la maison. Jusque-là, il était plutôt du genre à être assis sur le canapé à jouer à la Playstation. J'ai eu l'impression de ne plus avoir le même enfant. Je sais que, dans la salle, d'autres parents ont vécu la même chose et je voulais parler en leur nom.

Dr LO. Premièrement, je ne vois pas de patients adultes. Deuxièmement, cette maladie n'intéresse pas les psychiatres pour adultes. Troisièmement, on ne peut comprendre ces troubles que si on en fait une analyse fine : est-ce qu'il y a des éléments de type dépressif, hallucinatoires ? Après, on entre dans des comorbidités psychiatriques assez classiques. Moi, ce que je sais, c'est que quelques patients avec la mutation PCDH19 présentent des phénomènes hallucinatoires avec hallucinations acoustico-verbales qui, tout à coup, basculent et changent de comportement du tout au tout. Il est possible que dans le syndrome de Dravet il y ait ce genre de troubles. Je n'ai rien trouvé de publié sur ce sujet. Dans ce cas-là, il faudrait trouver un psychiatre qui fasse une analyse assez classique. Vos enfants ont le droit d'avoir toutes les autres maladies. Hélas, les psychiatres pour adultes méconnaissent les problèmes de l'épilepsie, les comorbidités, les thérapeutiques. Ces troubles sont très sous-estimés. Ils mériteraient d'être pris en charge par les psychiatres comme pour n'importe quel patient.

ASH. C'est un chantier pour l'Association.

Pr RN. On en parlait ce matin avec le Pr Vincent Navarro. Nous avons déjà quelques pistes avec des gens qui souhaitent s'impliquer. Ce sont des gens qui ont commencé à s'impliquer dans la psychiatrie des pathologies rares. Notre espoir, c'est que ces gens ont commencé à travailler sur quelques syndromes d'origine génétique (mais ne concernant pas l'épilepsie). On pourrait organiser des rendez-vous avec une trentaine de patients, vus sur 6 mois. Lisa apporterait beaucoup, ayant déjà fait un travail formidable au près de patients avec des encéphalopathies épileptiques. On pourrait analyser les cas ensemble et surtout trouver des solutions car la recherche pour la recherche ne suffit pas.

Pr VN. Dans les maladies neurologiques, avant de dire que c'est psychiatrique, notre attitude est de trouver différentes explications. On va refaire un EEG, un scanner pour savoir s'il n'y a pas un hématome. On va faire une prise de sang pour savoir s'il n'y a pas un taux de sodium anormalement élevé. On va se poser la question d'un éventuel surdosage des médicaments. Donc, se demander *a priori*, s'il n'y a pas une cause neurologique à ces troubles.

Il est écrit, d'une manière générale, que ça ne sert à rien de refaire EEG et IRM puisqu'on connaît la maladie. Moi, je me heurte à ça. Je voudrais refaire un IRM. On me dit « niet ».

Dr LO. Moi, je vous ai décrit des choses qui sont publiées ou que j'ai constatées. Après, 1% de la population fait des décompensations psychotiques. On a le droit d'avoir plusieurs maladies.

Pr RN. Encore une fois, ce que dit Vincent est majeur, à tout âge. Mais on a vraiment été sous le choc de cette expérience avec 2 patientes avec PCDH19. Elles ont eu un bilan correct mais des traitements complètement inadaptés et surtout aucun accompagnement et pas d'analyse des signaux d'alerte.

ASH. Pour rebondir sur ce que vous avez dit, c'est vraiment un axe de travail qu'on veut mettre en place dans l'association. Je ne peux pas vous dire que ce sera en place l'année prochaine mais ce sera un axe majeur pour les années à venir.

Faut-il faire diagnostiquer nos enfants en CE1 ? Question zoom d'une maman à qui on a dit que son enfant n'était pas autiste, n'avait pas de troubles autistiques car il n'avait pas été diagnostiqué comme tel au CRA.

Dr LO. Faut-il faire diagnostiquer mon enfant ? Oui. Au CRA, j'aimerais bien (CRA : Centre de Recherche de l'Autisme, un dans chaque région). Mais le problème c'est que les enfants que j'ai vus et qui avaient été diagnostiqués au CRA étaient déclarés non autistes pour la plupart. Le diagnostic est erroné et jusqu'à récemment, dans la 4^e version de la grande classification des troubles psychiatriques, on considère qu'on ne peut pas avoir 2 diagnostics principaux, c'est-à-dire autisme plus autre chose. On pouvait mentionner de ce qu'on appelle les « traits autistiques » accompagnant des maladies. Maintenant, on a droit à des comorbidités. D'où l'intérêt de pouvoir décrire de manière précise des phénotypes, pour éviter de passer à côté. Quand on sait que c'est un trouble du spectre de l'autisme, ça change énormément de choses par rapport à la compréhension et à l'accompagnement. Alors j'essaie de travailler avec les CRA pour éviter « ça n'est pas un autisme, c'est une épilepsie avec un retard mental et des particularités comportementales ». Le nombre de fois où j'ai cette conclusion ! Alors que normalement les CRA, qui sont de niveau 3, devraient diagnostiquer de manière claire ces choses-là. Nous sommes très peu nombreux à être sensibilisés à la question et à être formés. D'où l'intérêt de développer des outils spécifiques. Mais les outils pour l'autisme, ça ne leur fait pas peur d'avoir des troubles du développement intellectuel. Il faut être formés et insister sur les particularités phénotypiques. Dans la cohorte qu'on en entrain de réévaluer, c'est très important de voir ce qui change dans l'expression des troubles parce qu'on sait que dans les troubles du spectre de l'autisme il y a assez souvent des phénomènes psychotiques et délirants qui peuvent intervenir à l'âge adulte. Peut-être pourra-t-on découvrir que c'est une forme de comorbidité qui existe plus souvent qu'on ne l'avait évaluée et peut-être que cette collaboration sera importante. Les études catamnestiques, qui consistent à évaluer la situation dans le temps, avec 3 ou 4 points sont fondamentales. On en a besoin.

Comment les thérapeutes, par exemple les orthophonistes, peuvent-ils aider s'ils ne connaissent pas le syndrome de Dravet ?

AEL Je voudrais en profiter pour vous présenter un des projets qu'on mène à l'Association. On organise au moins une fois par an des tables rondes en visio pour les parents, les proches, les grands parents, parfois les frères et sœurs. On met en place aussi une table ronde pour les professionnels qui s'occupent de vos enfants. On accueille maîtresses, orthophonistes, psychomotriciens, éducateurs, AESH, personnels de crèche, nounous etc. Le Professeur Auvin prend le temps de présenter le syndrome de Dravet et de répondre aux questions. C'est un long temps d'échange. Vous pouvez inviter des professionnels à ces rencontres. C'est accessible à tout le monde grâce à la visio.

Pour confirmer ce que dit le Dr Ouss, ma fille a été diagnostiquée « traits autistiques » grâce à l'Association, en 2013. Puis maintenant « autiste ». Je peux vous dire que ça l'a sauvée. Elle a eu des accompagnements. Avant, j'étais demandeuse près de psychiatres qui écartaient le diagnostic de l'autisme. Pour mon aînée, je confirme ce qu'a dit le Dr Ouss. Elle a des hallucinations et il n'y a pas eu de prise en charge

spécifique. Sa neurologue m'a adressée à un psychiatre et, là, elle a eu un traitement inapproprié et elle a perdu un an. Je voulais arrêter le traitement mais les médecins disaient : il faut attendre l'effet. Elle a perdu la notion du temps, elle se levait la nuit, allait dans la douche. Une information qui peut aider l'Association : il y a, à l'hôpital Ste Anne, une unité de neuropsychiatrie et de recherches qui dit que les personnes qui ont des maladies neuro développementales, s'ils n'ont pas une prise en charge spécifique, développent des maladies psychiatriques à l'âge adulte. Ma fille aînée est suivie dans ce service.

Merci pour ce témoignage.

Ma fille a été dans un CRA. En fait, ils n'ont pas confirmé l'autisme. A partir du moment où un compte-rendu CRA a été fait, est-ce qu'il faut aller au-delà ou pas ?

Dr LO. Je pense que oui. Un : pour la reconnaissance MDPH ; deux : au niveau du ciblage des professionnels ; trois : au niveau de la compréhension des troubles. Après, si les CRA ne veulent pas confirmer, je pense qu'il faut continuer dans l'évaluation. A nous aussi de former nos collègues, psychiatres pour adultes et gens des CRA.