

Un syndrome de Dravet observé à l'hôpital de Moramanga

Dravet syndrome in Moramanga Hospital

Ratovonjanahary FRE¹, Andriatahina TN¹, Rakotondrainibe T², Rasaholiarison NF², Rabesandratana N³

1. Service de Pédiatrie, CHR D Moramanga.
2. Service de Pédiatrie, CHU Befelatanana
3. Service de Pédiatrie, CHU Androva Majunga

* Auteur correspondant : RATO VONJANAHARY Fitia Rotsirotsy Elsa

fitiarotsirotsy@gmail.com

RESUME

Introduction : Le syndrome de Dravet, anciennement appelé Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson, est une entité épileptique complexe rare, caractérisée par des crises polymorphes et pharmaco-résistantes associées à une installation progressive de troubles cognitifs, de la personnalité et de troubles moteurs. Il est dû à la mutation ou à la délétion du gène *SCN1A* du chromosome 2 dans 80% des cas.

Observation : Un nourrisson de 16 mois, féminin, de nationalité malagasy, hospitalisé plusieurs fois depuis l'âge de 5 mois pour des crises convulsives polymorphes fébriles. La crise était le plus souvent hémicorporelle à bascule et de durée allant de quelques minutes à quelques heures. Les périodes anté et postnatale étaient sans particularité. Le développement psychomoteur était globalement normal jusqu'à l'âge de 9 mois. La tomodensitométrie cérébrale était normale. L'électroencéphalographie standard avait montré un tracé perturbé par une surcharge en éléments lents généralisés, sans activité épileptique et sans enregistrement de crises. L'enfant a été mis sous Valproate de sodium mais aucun contrôle de la crise n'a été obtenu. L'évolution était marquée par un retard psychomoteur après le 9^{ème} mois de vie et l'apparition secondaire d'une ataxie.

Conclusion : Le cas de cette patiente répond aux critères diagnostiques de syndrome de Dravet. Il s'agit du 1^{er} cas décrit à Madagascar. Le bilan génétique doit être réalisé chaque fois qu'un syndrome de Dravet est suspecté et chaque fois qu'il est disponible pour mieux accompagner la famille.

Mots clés : épilepsie, nourrisson, génétique, pharmaco- résistante

ABSTRACT

Introduction : Dravet syndrome or Severe Myoclonic Epilepsy of Infants, is a rare complex epileptic entity, characterized by the presence of polymorphic seizures and drug resistant, associated with a progressive installation of cognitive, personality and motor disorders. It is due to a mutation or deletion of the *SCN1A* gene of the chromosome 2 in 80%. cases.

Case : Here is a case of a 16 months old malagasy girl, hospitalized many times since she was 5 months old for febrile polymorphic seizures. Seizures were located in the hemibody lasting for few minutes to some hours. Ante and post natal periods had no particularity. Psycho-motor development was normal until the age of 9 months old. The Computed Tomography scan was normal. The standard electroencephalogram showed a perturbed recording with a lot of generalized slowing and without epileptic activity. The baby was put under Sodium Valproate drug but there was no seizures control. The evolution was marked by a psycho-motor development delay after 9 months old with the appearance of a secondary ataxia.

Conclusion : The case of this patient respond to the diagnosis criteria of Dravet Syndrome. It is the first case described in Madagascar. The genetic investigation should be done whenever Dravet syndrome is suspected and whenever it is available, to support the family in a better way.

Keywords: epilepsy, genetic, infant, drug-resistant

INTRODUCTION

Le syndrome de Dravet, anciennement appelé Epilepsie Myoclonique Sévère du Nourrisson (EMSN) est une entité épileptique complexe rare caractérisée par la présence de crises polymorphes et pharmaco-résistantes associées à l'installation progressive de troubles cognitifs, trouble de la personnalité et des troubles moteurs. Elle représente 5% des épilepsies débutant dans la 1^{ère} année de vie [1]. C'est une maladie génétique rare dont la prévalence est évaluée entre 1/30.000 à 1/40.000 avec une légère prédominance masculine. La base moléculaire correspond à des altérations ou délétions du gène SCN1A dans 70 à 90% des cas [2]. Un cas d'un nourrisson de 16 mois présentant un syndrome de Dravet est rapporté dans cette observation.

OBSERVATION

Un nourrisson âgé de 16 mois, de genre féminin et de nationalité malagasy, était hospitalisé au service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Référence de District (CHRD) de Moramanga au mois de décembre 2018 pour un état de mal convulsif fébrile. Il est né à terme par opération césarienne pour une présentation transversale. Il avait une bonne adaptation cardio-respiratoire et un poids de naissance de 2600 g. Les périodes anté et postnatale étaient sans particularité. Il était correctement vacciné selon le programme national de vaccination. Le développement psychomoteur était globalement normal jusqu'à l'âge de 9 mois puis est resté stationnaire. Il n'y avait pas eu de consanguinité.

Il s'agissait du 3^{ème} enfant d'une fratrie de 3. Les aînés étaient en bonne santé apparente. Il y avait une notion d'épilepsie chez l'oncle maternel mais dont le type n'a pas pu être précisé.

La 1^{ère} crise de la patiente remontait vers l'âge de 3 mois et demi, elle était décrite comme une clonie palpébrale brève associée à une clonie de la main droite, dans un contexte apyrétique, mais n'alertant pas les parents. La 2^{ème} crise était à 5 mois de vie où elle a été hospitalisée pour la première fois. Il s'agissait d'une convulsion hémicorporelle gauche dans un contexte fébrile. Elle débutait par une clonie palpébrale, suivie d'une déviation de la bouche, clonie du membre supérieur et enfin du membre inférieur, sans notion de perte de connaissance. A partir de l'âge de 6 mois, la crise se répétait toutes les 2 semaines à 1 mois, déclenchée surtout par une fièvre modérée (aux alentours de 38,5°C), de durée variant de 5 minutes à quelques heures (3 heures au maximum). La crise était le plus souvent hémicorporelle mais dont le côté atteint variait d'une crise à l'autre, elle était toujours suivie d'un sommeil profond. Au réveil, l'hémicorps concerné semblait être faible et récupérait progressivement pendant quelques heures. Parfois, elle se présentait avec d'autres manifestations soit sous forme de crises tonico-cloniques généralisées avec perte de contact soit sous forme de crises d'absence, associées à une fièvre ou non. Il n'y avait pas de notion de myoclonies.

L'enfant a été hospitalisé à plusieurs reprises par la suite. L'examen clinique de la dernière hospitalisation à l'âge de 16 mois (décembre 2018) retrouvait en phase postcritique, un enfant endormi, présentant une désaturation

très importante à l'air ambiant, un discret déficit moteur droit. Au réveil, il semblait être en bon état général avec un bon contact et une bonne interaction. Il ne présentait plus de signes de focalisation neurologique. Il disait papa-dada mais n'associait pas encore 2 mots. Il faisait quelques pas latéraux mais avec une certaine difficulté. La démarche était ataxique. Il attrapait les objets avec les 2 mains et une difficulté au niveau de la préhension a été remarquée. La pince pouce index était acquise. Il y avait une légère hypotonie périphérique. La tonicité axiale était correcte. L'examen des paires crâniennes était sans particularité. Les réflexes ostéotendineux étaient vifs. Le périmètre crânien, le poids, la taille étaient normaux pour son âge. Il n'y avait pas de syndrome dysmorphique. L'examen des autres appareils était tous sans particularité.

Le bilan biologique initial réalisé tel que la NFS (Numération Formule Sanguine), le bilan rénal et quelques bilans métaboliques comme l'ionogramme sanguin, la glycémie, la calcémie, la magnésémie et la protidémie étaient tous normaux. La tomodensitométrie cérébrale réalisée à 8 mois de vie était normale en dehors d'un élargissement de l'espace sous arachnoïdien et un contrôle scannographique n'a pas pu être fait. L'électroencéphalographie standard à 14 mois de vie avait montré un tracé perturbé par une surcharge en éléments lents généralisés, sans activité épileptique et sans enregistrement de crises. Le caryotype et le bilan génétique à la recherche de délétions du gène SCN1A n'ont pas été réalisés faute de disponibilité dans le pays.

La patiente était mise sous Valproate de sodium dès l'âge de 7 mois avec une posologie

de 30mg/kg/j. La persistance de la crise, la surveillance de la transaminasémie et le dosage de la dépakinémie avaient permis d'augmenter progressivement sa posologie jusqu'à 40mg/kg/j mais aucun contrôle de la crise n'a été obtenu malgré une bonne observance thérapeutique. Le diagnostic du Syndrome de Dravet était alors retenu.

Une association thérapeutique avec le Topiramate a été prévue selon la recommandation dans le Syndrome de Dravet mais non encore réalisée faute de disponibilité. Une éducation des parents à utiliser du diazépam en intrarectal à chaque crise a été faite. D'autres mesures associées telles qu'une éviction de lumières excessives ainsi que les consignes de surveillance ont été données et expliquées aux parents.

DISCUSSION

Le Syndrome de Dravet est une entité épileptique complexe caractérisée par des crises polymorphes et pharmaco-résistantes associées à une installation progressive de troubles cognitifs et de la personnalité [1]. Elle a été décrite pour la première fois en 1978 par le docteur Charlotte Dravet.

C'est une maladie rare dont la prévalence mondiale est évaluée à 1/20.000 à 40.000 avec une légère prédominance masculine. Pour les pays développés, la prévalence à la naissance a été fortement augmentée due au fait que la majorité des syndromes de Dravet soupçonnés bénéficie toujours de bilan génétique. Aux Etats Unis, l'incidence est de 1/15700 [3].

En Afrique, l'incidence réelle de cette maladie reste encore méconnue [4]. A Madagascar, il s'agit du premier cas décrit.

Les premières crises apparaissent généralement vers 5 à 6 mois de vie et le plus souvent au moment d'un pic fébrile [1]. Selon une étude faite en Chine en 2013 récapitulant les signes cliniques précoces du syndrome de Dravet, deux tiers des patients présentaient deux crises ou plus induites par la fièvre en 24 heures [5]. Cependant, des crises apyrétiques ou des myoclonies focales peuvent survenir au début de la maladie mais sont suivies de crises fébriles. Elles sont souvent prolongées, allant de 10 minutes jusqu'à un état de mal [1,6]. Les crises sont surtout hémicloniques, le côté atteint pouvant varier d'une crise à l'autre, mais elles peuvent être aussi myocloniques ou tonico-cloniques [1,5]. Le développement psychomoteur, l'EEG, l'imagerie cérébrale et le caryotype sont normaux entre les épisodes et durant la première année de vie. Le diagnostic peut être suspecté très tôt devant des crises prolongées (supérieures à 10min), unilatérales à bascule et des crises généralisées en contexte de subfébrilité [1]. Il n'y a pas de tracé électroencéphalographique spécifique dans le Syndrome de Dravet. L'électroencéphalogramme (EEG) au réveil et au sommeil est généralement normal et les anomalies paroxystiques sont rarement enregistrées [7], comme dans le cas observé. L'imagerie cérébrale est habituellement normale [1]. Le cas de la patiente observée répond donc aux critères cliniques du Syndrome de Dravet confirmé par l'absence d'anomalie tomodensitométrie cérébrale contrastant avec le caractère hémicorporelle de la crise permettant

d'ailleurs de le différencier avec le Syndrome Hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie (HHE) [8]. Les épilepsies du nourrisson avec myoclonies restent toujours les principaux diagnostics différentielles telles que l'épilepsie myoclonostatique, les épilepsies myocloniques progressives et les épilepsies au cours des encéphalopathies fixées [1,9]. Il faut savoir aussi le différencier des autres épilepsies graves du nourrisson et de l'enfant telles que le syndrome de West et le syndrome de Landau-Kleffner. En effet le syndrome de West est une épilepsie sévère du nourrisson dont le début survient souvent avant l'âge de 1 an et est caractérisé par la triade : spasmes - régression psychomotrice - hypersarythmie à l'EEG [1]. Par contre, le syndrome de Landau Kleffner est une encéphalopathie épileptique affectant surtout l'enfant de 2 à 8 ans caractérisée une triade : aphasia acquise – anomalies centro-temporo-pariétales à l'EEG avec des convulsions polymorphes et un trouble secondaire du comportement [9]. Les convulsions fébriles simples sont rapidement écartées devant le caractère précoce, prolongé, volontiers unilatéral et le plus souvent avec une très faible élévation de la température.

La présence d'antécédents familiaux d'épilepsie ou de crises fébriles a aussi été notée dans la littérature mais la relation entre l'anomalie génétique n'est pas encore bien établie [10].

Le syndrome de Dravet est dû à une altération ou à une délétion du gène du canal sodique voltage dépendant (SCN1A) du chromosome 2q24.3 [6]. Ce gène code pour la fabrication d'une protéine qui est la « sous-unité

alpha du canal sodium voltage-dépendant » et qui contribue à la propagation de l'influx nerveux. Dans le syndrome de Dravet, le dysfonctionnement de ce canal ou son absence est à l'origine de l'épilepsie et du retard de développement. Il s'agit dans 95% d'une mutation de novo [6]. Des mutations de ce gène existent aussi dans d'autres formes d'épilepsie, mais elles ne sont pas du même type. Selon la littérature, 50% des porteurs du gène SCN1A, présentent le Syndrome de Dravet, les 50% restants peuvent présenter d'autres types d'épilepsies ou peuvent être des porteurs sains [11]. D'autres gènes ont été aussi mis en évidence par Steel D et al comme SCN2A, SCN8A, SCN9A, SCN1B, PCDH19, GABRA1, GABRG2, STXBP1, HCN1, CHD2 et KCNA2 [12].

Le diagnostic de syndrome de Dravet doit être envisagé et un test de dépistage d'une mutation du gène SCN1A doit être effectué le plus tôt possible chez un nourrisson présentant deux épisodes ou plus de convulsions fébriles complexes au cours de la première année de vie [5]. Malheureusement, le bilan génétique n'a pas pu être réalisé pour le cas observé.

Ce syndrome est peu sensible aux antiépileptiques. Le contrôle complet des crises n'est pas un objectif réaliste de la prise en charge. Le but du traitement est d'éviter les crises prolongées. Les traitements de fond les plus efficaces sont le valproate, le stiripentol, le clobazam et le topiramate. Il n'y a pas de consensus pour le choix des antiépileptiques, ni de stratégie particulière; de plus le traitement varie en fonction de l'évolution de l'épilepsie [1]. Une récente étude a montré l'efficacité du

stiripentol sur la réduction de la fréquence de la crise, du recours à un traitement de secours et de la fréquence des consultations à l'hôpital mais il doit être toujours associé au clobazam ou au valproate ou même les deux [13]. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que certains médicaments antiépileptiques ne trouvent pas leur efficacité ou peuvent même aggraver cette affection : carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital [1,5]. Un diagnostic précoce du Syndrome de Dravet aidera donc les cliniciens à prescrire plus efficacement des médicaments antiépileptiques pour améliorer le pronostic. Outre le traitement médicamenteux, comme dans toutes les encéphalopathies épileptiques, le régime cétoène a aussi trouvé son efficacité au cours du Syndrome de Dravet [14]. Selon la littérature, le Syndrome de Dravet est associée à une fréquence élevée de mort subite inexplicée dans l'épilepsie (SUDEP ou *Sudden Unexpected Death in epilepsy*) [1,15].

L'évolution à long terme du syndrome de Dravet est marquée, d'une manière générale, après la première année de vie, par une stabilisation voire une diminution de la fréquence des crises. Les crises se poursuivent dans l'enfance, mais à une fréquence plus ou moins élevée et généralement, bien que persistantes à l'adolescence et à l'âge adulte, elles deviennent moins importantes à partir de l'adolescence [5]. L'évolution cognitive peut être marquée par l'apparition d'un retard mental sévère. Le langage peut être acquis mais souvent fruste. La démarche reste ataxique. Les adultes sont rarement autonomes dans leur vie quotidienne [1]. Il est nécessaire donc d'accompagner non seulement l'enfant mais surtout la famille.

CONCLUSION

Le Syndrome de Dravet est une maladie rare et grave affectant le nourrisson. Il s'agit du 1^{er} cas décrit à Madagascar. Il y a certainement d'autres cas mais non connus du fait de l'hétérogénéité clinique, du manque de personnel qualifié et de données locales, rendant l'orientation un peu difficile. Il faut y penser chez les nourrissons qui ont eu au moins deux crises convulsives fébriles prolongées ou polymorphes avant l'âge d'un an. La prise en charge concerne aussi bien l'enfant que la famille. Ainsi, la description du 1^{er} cas de ce Syndrome permet d'élargir nos connaissances sur cette maladie rare qui était encore méconnue.

REFERENCES

1. Milh M, Villeneuve N. Epilepsies graves de l'enfant : diagnostic électroclinique et étiologique, principes de prise en charge. Paris:Masson;2013.
2. Parihar S, Ganesh R. The SCN1A gene variant and epilepsies encephalopathy. The journal of Human Genetics.2013;58,573–80.
3. Yvonne WW, Joseph S, Sharon S, Daniel M, Miriam H, Eileen M. Incidence of Dravet Syndrome in a US population. PEDIATRICS.2015;136(5).
4. Célestin KK. Epilepsies et crises épileptiques aiguës chez l'enfant en Afrique Subsharienne : défis et espoirs. The Pan African Medical Journal.2016;23:58.
5. Xiaojing XA, Yuehua ZA, Huihui SB, Xiaoyan LA, Xiaoling YA. Early clinical features and diagnosis of Dravet Syndrome in 138 chinese patients with SCN1A mutations. Brain Dev 2013;36(8):676-81
6. Martin P, Oriana C, Barbara OJ, Alexander C, Ludwig G. Dravet syndrome : a new causative SCN1A mutation. Clinical Case reports.2017;5(5):613-5.
7. Michelle B, Bernardo DB. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. Epilepsia. 2011;52 Suppl 2:13–23.
8. Dong WK, Byung CL, Ki JK, Jong HC, Ran Lee, Sang KL. Low incidence of SCN1A genetic mutation in patients with hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy syndrome. Epilepsy Research.2013;106,440-5.
9. William B. Childhood Epilepsy.USA;2004:70-86.
10. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. Epilepsia.2011;52(Suppl. 2):3–9.
11. Valentina C, Sara C, Davide M, Elena P, Laura G, Carla M. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrom in infants with SCN1A. American Academy of Neurology.2017;88:1037–44.
12. Steel D, Joseph DS, Sameer MZ, Andreas B. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. Epilepsia.2017;58(11):1807–16.
13. Elaine CW, Linda L, David NF, Joseph S, Russell PS, Richard PM. Stiripentol in Dravet syndrome : Results of a retrospective. U.S. study. Epilepsia.2013;54(9):1595–604.
14. Suvasini S, Manjari T. Ketogenic Diet in Epileptic Encephalopathies. Epilepsy Research and Treatment.2013;2013:1-5.
15. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I et al. Altération de l'électrophysiologie cardiaque et SUDEP dans un modèle de syndrome de Dravet. PLoS One.2013;8(10).