



RECHERCHES ET PERSPECTIVES

LA LETTRE D'INFORMATION DE LA FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE

MAI 2009

ÉDITORIAL

Pendant vingt ans, Claire Cachera a accompagné avec une formidable efficacité le développement de la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie.

Par un travail inlassable, elle a porté la fonction de secrétaire général à un haut niveau. Au début de l'année, Claire a annoncé au Conseil d'administration qu'elle souhaitait passer le témoin et nous regretterons son dévouement et son énergie. Le conseil a donc accueilli un nouveau membre, le professeur Pierre Thomas, chef du service neurologie au CHU de Nice.

C'est encore une façon de rendre hommage à Claire que d'évoquer, dans ce numéro, le projet GRENAT qui lui tient tellement à cœur.

Dès 1984, plusieurs jeunes neurologues souhaitaient disposer d'un outil permettant de travailler en réseau à des études « multicentriques » (en collaboration) sur l'épilepsie au travers de données regroupées dans une base unique et servant à des études cliniques. C'est désormais chose faite ou plutôt largement avancée grâce au soutien de l'industrie pharmaceutique et de la Fondation sur les plans juridiques et administratifs.

Soixante-neuf médecins exerçant majoritairement dans des centres hospitaliers universitaires nourrissent une base de données regroupant plus de 3 700 malades.

C'est déjà beaucoup et c'est peu. La Fondation encourage GRENAT à franchir une nouvelle étape du côté des médecins libéraux notamment et à déboucher sur de premières études collectives : vécu de la maladie (troubles psycho-sociaux et cognitifs), évolution de certains syndromes, recherche de facteurs pronostiques, efficacité comparée de nouvelles molécules, ...

Voilà un beau projet que nous aiderons à atteindre sa maturité.

Bernard Esambert
Président de la Fondation

INTERVIEW

Dans la continuité du précédent numéro de Recherches et Perspectives consacré au Centre de Référence pour les épilepsies rares, nous abordons une des pathologies prises en charge dans ce Centre, le syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson). Le Docteur Charlotte Dravet a bien voulu répondre à nos questions.

RÉSEAU

LE GROUPE REGISTRE ÉPILEPSIE NATIONAL GRENAT

GRENAT (Groupe Registre Épilepsie National) est un réseau de médecins impliqués dans le suivi des patients atteints d'épilepsie. Créé en 2004, il propose le premier registre français informatisé consacré à l'épilepsie. Ce registre, en facilitant la communication entre praticiens, a pour but d'améliorer la prise en charge des patients et de faciliter l'élaboration de projets scientifiques, médicaux et sociaux pour répondre aux questions encore en débat concernant les aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques des épilepsies.

Dans les pages suivantes, nous présentons les objectifs et la méthode du GRENAT et deux médecins adhérents à ce réseau, le docteur Stéphane Auvin de l'hôpital Robert Debré à Paris et le docteur Dominique Rosenberg de l'hôpital Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand nous font partager leur expérience.



Le Réseau GRENAT



Le réseau GRENAT (Groupe Registre Epilepsie National) porté par l'Observatoire de l'Epilepsie¹ et la FFRE réunit des médecins, neurologues, neuropédiatres ou tout autre praticien impliqués plus particulièrement dans le suivi des patients souffrant d'épilepsie autour de la constitution d'un registre national informatisé et anonyme des patients.

Les objectifs du GRENAT:

- Contribuer à la prise en charge des patients épileptiques par la mise à disposition du médecin d'un dossier informatique simple d'utilisation. Ce dossier permet au praticien de gérer toutes informations utiles au suivi des patients : type de crise, syndrome, traitement en cours, maladies associées, résultats d'examen EEG ou d'imagerie cérébrale etc.
- Proposer une méthode qui permette d'harmoniser le recueil des informations médicales et scientifiques de façon à constituer une base commune de données qui puisse déboucher sur des études de cohortes².
- Promouvoir le travail en réseau d'équipes concernées par l'épilepsie mais dispersées sur le territoire français afin de faciliter la communication et l'élaboration de projets communs scientifiques, médicaux, sociaux.

- Accueillir la réalisation d'études dans le domaine de l'épilepsie dans des conditions conciliant rigueur scientifique et respect de l'éthique.
- Améliorer le recensement des pathologies orphelines (épilepsies rares) en favorisant le recrutement de patients dispersés sur l'ensemble du territoire.

La méthode du GRENAT :

- Chaque médecin adhérant au GRENAT dispose d'un registre personnel auquel il accède par un outil informatique simple à utiliser. Après avoir obtenu l'accord du patient, celui-ci est identifié par une fiche signalétique comportant un nombre restreint de paramètres essentiels et par une fiche de suivi.
- Le registre personnel du médecin est localisé dans un espace privatif informatisé auquel seul le médecin peut accéder via un code internet qui lui est propre.

- Une partie des données peut être extraite de chaque registre personnel pour alimenter un registre national sous une forme respectant l'anonymat des patients.
- Chaque médecin peut être à l'origine d'une étude. Le projet est soumis pour acceptation à une commission composée des membres du GRENAT et de la FFRE et éventuellement d'experts extérieurs. L'auteur de l'étude fait ensuite appel à collaboration afin de créer un réseau de confrères participant à son étude sur la base du registre national.

¹ L'Observatoire de l'Epilepsie est une association créée en 1994 par la FFRE qui regroupe des médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients épileptiques.

² Cohorte : groupe d'individus atteints d'une même pathologie et suivis dans le temps à partir d'une date donnée. Les études de cohortes déterminent s'il existe des facteurs de risque associés à la pathologie au cours du temps.

Côté Patient

"Lorsque vous acceptez d'être inclus ou que votre enfant soit inclus dans la banque de données GRENAT, cela est doublement positif. L'utilisation du registre GRENAT par votre médecin lui donne l'opportunité d'avoir toutes les données des consultations en quelques clics et en toute sécurité. De plus, vous contribuez à de futurs travaux de recherche dans le domaine de l'épilepsie."

INTERVIEWS



Interview du Dr Stéphane Auvin

Le docteur Stéphane Auvin est pédiatre, praticien hospitalier en charge de la thématique « épilepsie » dans le service de Neurologie Pédiatrie de l'hôpital Robert Debré (Paris). Il a rejoint ce service il y a quelques mois après avoir exercé dans le service de Neurologie Pédiatrique de Lille. A côté de son activité clinique, le Dr AUVIN participe à des recherches sur les liens entre inflammation et épilepsie et sur l'intérêt du régime cétogène et de ses variantes dans la prise en charge de la maladie.

MHB. Depuis combien de temps faites-vous partie du réseau GRENAT ?

Dr S A. Depuis 2004, date à laquelle l'idée du réseau GRENAT a été lancée. Nous étions plusieurs médecins, basés dans différentes régions de France, qui souhaitaient disposer d'un outil nous permettant de travailler en réseau à des études multicentriques¹ sur l'épilepsie. En effet, même s'il existait déjà des banques de données sur cette pathologie, celles des Centres Hospitaliers Universitaires ou celles créées par les praticiens avec leur propre clientèle, les critères utilisés pour décrire l'épilepsie étaient trop disparates pour que ces données soient regroupées dans une base unique et servent à des études cliniques. De plus, un outil commun a pour but de faciliter la réalisation de travaux.

MHB. Vous pouvez donc nous parler du début du réseau et de son évolution.

Dr S A. A l'origine, nous avons défini les éléments que nous souhaitions collecter. La première fiche de recueil pour chaque patient (type d'épilepsie, cause, traitement, évolution...) n'était qu'une feuille de papier ! Mais très vite, il nous est apparu évident que pour pouvoir mettre en commun les informations recueillies dans la base de données nous devons disposer d'un outil informatique accessible par Internet. Pour créer un tel outil, il fallait s'organiser en association, trouver un financement, un prestataire spécialisé dans l'informatique médicale, un cadre administratif et juridique. Nous avons obtenu un soutien financier de l'industrie pharmaceutique (Sanofi-Aventis, Eisai, Pfizer, UCB, Novartis) et notre partenaire administratif et juridique a été et reste la FFRE. C'est ainsi qu'est né GRENAT. L'aide financière, indispensable au lancement du site, continue de couvrir les frais d'entretien de la banque de données et les frais occasionnés par les améliorations de l'outil. C'est ainsi qu'après un an de fonctionnement, nous avons conçu une nouvelle fiche « patient » plus performante qui est en cours de validation. Cela paraît anodin mais le coût est de quelques milliers d'euros...

Actuellement, GRENAT regroupe soixante-neuf médecins répartis dans cinquante-cinq centres situés sur la totalité du territoire. La majorité de ces médecins exercent dans des Centres Hospitaliers Universitaires mais le réseau com-

L'usage de fiches informatisées a pour avantage de standardiser le classement des épilepsies et des paramètres associés.

prend également des médecins en centre hospitalier général et en libéral. La base de données contient les fiches de plus de 3700 malades et n'a pas vraiment d'équivalent en Europe.

MHB. Quand et comment utilisez-vous GRENAT ?

Dr S A. Dans un premier temps, j'explique aux parents le but du GRENAT et les mesures prises pour protéger l'anonymat de leur enfant. S'ils donnent leur accord, ce qu'ils font dans l'immense majorité des cas, je remplis une fiche informatisée qui a été conçue de telle façon que je n'aie qu'à cocher des cases pour mettre en mémoire les paramètres essentiels pour identifier le patient et son épilepsie. Remplir cette

fiche prend moins de cinq minutes et peut être fait au cours de la consultation. À chaque nouvelle visite, une nouvelle fiche est remplie, reprenant les données déjà enregistrées. On peut alors ajouter tous les changements intervenus entre les deux visites comme, par exemple, la fréquence des crises ou la nature du traitement. Cette procédure facilite le suivi des malades. Un point important à préciser : le registre dans lequel j'inclus mes patients n'est accessible à personne d'autre qu'à moi-même. Si certains de mes patients sont recrutés en vue d'études ultérieures, leur anonymat sera scrupuleusement respecté.

L'usage de fiches informatisées a pour avantage de standardiser le classement des épilepsies et des paramètres associés (traitement, co-morbidité, données démographiques, etc.) quelles que soient les circonstances ou le lieu où le patient a été examiné. De cette façon, des études comparatives sur ces données peuvent être faites en toute rigueur et fournir des résultats significatifs.

Un autre avantage de GRENAT, c'est qu'il constitue pour le médecin une base de données incluant ses propres patients, base que ce dernier n'a que rarement le temps et les moyens de composer.



INTERVIEWS

MHB. Quel est l'intérêt des études multicentriques, c'est-à-dire des données provenant d'un grand nombre de médecins, dans la prise en charge de l'épilepsie ?

Dr S A. Chez l'enfant comme chez l'adulte, il existe de nombreux types d'épilepsies de sorte que pour pouvoir réaliser une étude, il est difficile de trouver un nombre suffisant de patients, avec le même type d'épilepsie, pour que les observations aient une portée scientifique indiscutable. GRENAT offre la possibilité de trouver des groupes homogènes de patients à travers toute la France, en assez grand nombre pour que les données réunies se prêtent à une analyse statistique fiable à des fins de recherche. L'existence de nombreux centres de provenances diverses permet d'éliminer l'effet de co-facteurs (tels que régions, grandes villes ou campagne, etc.) qui pourraient induire des erreurs dans l'interprétation des résultats.

MHB. Un des buts de GRENAT est de permettre des études en « collaboration ». Comment sont-elles initiées ?

Dr S A. Chaque médecin (ou équipe médicale) adhérent au GRENAT peut être à l'initiative d'une étude par exemple sur des aspects cliniques ou thérapeutiques de l'épilepsie. Le projet doit être soumis pour acceptation à une commission « Études » composée de membres du GRENAT, de la FFRE et d'experts extérieurs. L'étude ne peut être lancée qu'après avoir obtenu une validation scientifique. L'auteur de l'étude fait ensuite appel à collaboration en se servant du registre national et un réseau de confrères concernés par le sujet se forme. Des fonds doivent aussi être trouvés car la création d'un fichier informatisé de recherche clinique propre à la nouvelle étude puis l'analyse statistique des données ont un coût non négligeable. Les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) peuvent être une source de financement ainsi que l'industrie pharmaceutique. À l'inverse, on peut imaginer que l'industrie pharmaceutique sollicite le GRENAT pour lancer une étude sur un médicament potentiel.

MHB. Quels souhaits formulez-vous pour GRENAT dans l'immédiat ?

Dr S A. Je souhaite que mes confrères soient encore plus nombreux à entrer dans GRENAT en particulier les médecins libéraux, moins représentés que les médecins hospitaliers. Je souhaite que les adhérents incluent le plus grand nombre de patients et de la façon la plus exhaustive possible. Enfin, ce qui me tient le plus à cœur, c'est la parution d'une publication scientifique présentant les résultats d'une étude collective rendue possible grâce au GRENAT et apportant des réponses aux questions nombreuses que pose encore l'épilepsie. ■

Propos recueillis par **Marie-Hélène Bassant**



Interview du Dr Dominique Rosenberg

Le Docteur Dominique Rosenberg est neurologue, praticien hospitalier dans le service de Neurologie Clinique et Epileptologie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand. A côté de son activité clinique, le Dr Rosenberg participe à des recherches sur le rôle du pulvinar médian, un des noyaux du thalamus, dans certaines formes d'épilepsies pharmacorésistantes.

MHB. Depuis combien de temps êtes-vous adhérente à GRENAT ?

Dr DR. J'ai pris connaissance du projet GRENAT fin 2004, lors d'une réunion de la société de Neurophysiologie de Langue Française. Je suis adhérente à GRENAT depuis sa création car je suis convaincue qu'il est important de parvenir à un recueil harmonisé des données concernant les patients souffrant d'épilepsie afin que ces données puissent être regroupées et comparées dans le cadre d'études multicentriques¹ prospectives².

MHB. Concrètement, comment utilisez-vous GRENAT ?

Dr DR. En consultation, je présente le projet au patient et lui demande s'il souhaite y participer. Je ne le propose pas systématiquement, mais uniquement lorsque le diagnostic syndromique et/ou étiologique me paraît bien établi. En effet, il me semble que GRENAT sera d'autant plus apte à remplir son rôle, à savoir de permettre des études sur des groupes homogènes de patients, que les cas qui y seront répertoriés seront plus sûrs. Je remplis la fiche « patient » après coup afin de ne pas me mettre en retard dans ma consultation !

MHB. Quelle garantie GRENAT offre-t-il du respect de la vie privée du patient et du secret professionnel ?



Dr DR. Dans la pratique, la garantie est totale dans la mesure où seul le/les médecins neurologues prenant en charge le patient (médecins d'un même centre) sont en mesure d'avoir accès aux données enregistrées dans GRENAT. Il faut rappeler que GRENAT est un outil enregistré auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

MHB. Obtenez-vous facilement l'accord des malades ?

Dr DR. La plupart des patients acceptent sans aucune difficulté. En fait, je ne crois pas avoir essuyé un seul refus depuis le départ.

MHB. En quoi est-ce important que GRENAT tienne compte de l'aspect cognitif et psychosocial de la maladie ?

Dr DR. C'est fondamental. En fait, je suis de plus en plus convaincue que ces deux aspects de la maladie, souvent sous-estimés, sont primordiaux pour le patient et sa famille. En tant que médecin en charge de ces patients, on a bien souvent tendance à s'acharner à déterminer la fréquence des crises résiduelles, notre but final étant de les supprimer, si possible sans effets indésirables majeurs. Mais la fréquence et la sévérité des crises ne sont pas les seuls facteurs qui vont influencer la qualité de vie du patient et son intégration dans la société... qui sont pourtant les objectifs réels du contrôle de la maladie ! Ainsi, les troubles cognitifs (et leur relation avec la persistance des crises ou avec le traitement, qu'il faut tenter d'évaluer) peuvent gêner les apprentissages scolaires chez l'enfant ou l'obtention et/ou le maintien d'un emploi chez l'adulte. Le vécu de la maladie par le patient mais aussi par l'entourage, les troubles psychiatriques induits par ce vécu ou liés plus directement à la maladie elle-même sont rarement explorés de manière systématique au cours de nos consultations.

Enfin, en ce qui concerne l'aspect purement social, rappelons la phrase célèbre du Dr Lennox, qui à mon avis est toujours d'actualité : « Il n'existe pas d'autre affection que l'épilepsie dans laquelle les préjugés sociaux soient plus graves que la maladie elle-même ».

INTERVIEWS

MHB. Pouvez-vous nous donner quelques exemples d'études multicentriques conduites antérieurement et qui ont apporté des avancées dans la prise en charge de l'épilepsie ?

Dr DR. Chez l'enfant, je citerai l'étude randomisée³ et en double aveugle⁴ qui a comparé les effets du traitement au Vigabatrin à celui des corticoïdes dans le syndrome de West. Cette étude, conduite en Grande-Bretagne sur cent sept enfants, a démontré que les deux thérapeutiques avaient une efficacité équivalente. Chez l'enfant encore, je pense à une étude plus récente, en ouvert⁵, démontrant l'effet anti-épileptique de la diète céto-gène.

Chez l'adulte, j'évoquerai en premier lieu les registres de suivi de grossesse sous traitement antiépileptique qui ont permis d'en préciser les effets tératogènes et une étude multicentrique anglaise ayant permis d'apprécier le risque de récurrence après la survenue d'une crise unique.

MHB. Qu'attendez-vous le plus de GRENAT à titre personnel, ou, en d'autres termes, dans quel domaine espérez-vous que GRENAT va faire faire le plus de progrès dans la connaissance et la prise en charge des épilepsies ?

Dr DR. Personnellement, j'envisage GRENAT comme un registre permettant de regrouper de la manière la plus homogène possible des cohortes de patients, sur des critères électro-cliniques. Une fois que de telles cohortes sont constituées, toutes les études sont imaginables, depuis le simple suivi pour déterminer l'évolution « naturelle » de tels ou tels syndromes, jusqu'à la recherche de facteurs pronostics, voire pourquoi pas des essais thérapeutiques...

Un domaine où je souhaiterais que les connaissances avancent à grands pas concerne le retentissement de l'épilepsie sur le développement psychomoteur de l'enfant. Prenons l'exemple d'une épilepsie rare, le syndrome des pointes ondes continues du sommeil (POCS), qui associe crises épileptiques, régression psychomotrice, et abondantes anomalies épileptiques au cours du sommeil, lequel s'en trouve totalement désorganisé. Dans cette pathologie, on propose un traitement anti-épileptique non seulement pour éviter la répétition des crises, mais également pour « traiter les pointes du sommeil », dont on pense qu'elles sont responsables de l'atteinte cognitive. En fait, les mécanismes mis en jeu ne sont pas connus avec

précision. GRENAT, réunissant un nombre assez large de cas, offre la possibilité d'étudier l'effet de nouveaux traitements et les critères de prescription pour prévenir le retard intellectuel et faciliter la récupération des facultés après la disparition des crises. D'autres épilepsies, comme l'épilepsie partielle bénigne à pointes temporales, pourraient aussi faire l'objet d'études de ce type. ■

1. Etude multicentrique : étude basée sur les données provenant de plusieurs centres de nature, taille et localisation différentes.

2. Etude prospective : étude où sont définis au départ les critères qui guident la composition de la population, les paramètres étudiés et les critères de sortie de l'essai. A l'inverse, une étude respectueuse recherche un lien entre un état de santé et un évènement antérieur.

3. Etude randomisée : étude où la répartition des sujets entre deux groupes est effectuée par tirage au sort.

4. Etude en aveugle : étude où le sujet ignore à quel groupe il appartient (prise d'une molécule active ou d'un placebo). Si l'expérimentateur ignore aussi à quel groupe appartient le sujet, l'étude est dite en double aveugle.

5. Etude ouverte : étude où l'expérimentateur sait à quel groupe appartient le sujet.

Propos recueillis par Marie-Hélène Bassant



Interview du Dr Charlotte Dravet

Le Docteur Charlotte Dravet est neuropédiatre, spécialisée en épilepsie. Elle a exercé les fonctions de Médecin Résident et de Médecin Chef Adjoint au Centre Saint Paul, devenu Hôpital Henri Gastaut, à Marseille. Maintenant à la retraite mais toujours très active, elle est consultante dans deux services en Italie, l'un situé à Rome et l'autre à Pise. Elle coordonne également des travaux de recherches sur le syndrome de Dravet.

MHB. Quelles sont les étapes qui vous ont conduites, à partir de cas cliniques au demeurant rares, à concevoir le syndrome d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson qui porte maintenant votre nom ?

Dr CD. Pédiatre de formation, j'ai exercé essentiellement dans le champ de l'épilepsie. Ma thèse de médecine, dirigée par le Pr. Henri Gastaut, portait déjà sur une épilepsie rare qui recevra plus tard le nom de syndrome de Lennox-Gastaut. Un poste de médecin résident était à pourvoir, je l'ai accepté et suis restée trente-cinq ans au Centre Saint Paul ! En tant que médecin résident, j'habitais dans le centre où se trouvaient tous les services médicaux et des pavillons qui accueillait des enfants épileptiques venant de la France entière pour des périodes d'observation de durées variables. Le service regroupait des compétences diverses : neuro-psychiatres, électroencéphalographistes, psychologues, chercheurs, éducateurs. Le syndrome de



Centre Saint Paul, devenu Hôpital Henri Gastaut, à Marseille, où le docteur Charlotte Dravet a exercé les fonctions de Médecin Résident et de Médecin Chef Adjoint.

INTERVIEWS

Lennox-Gastaut venant d'être décrit, de nombreux enfants arrivaient au centre avec ce diagnostic. J'ai alors remarqué que bon nombre d'entre eux différaient sur certains points de ce syndrome : ils avaient beaucoup de secousses myocloniques¹ mais ne faisaient pas de chute, signe qu'ils ne développaient pas de crise tonique² comme c'est le cas dans le syndrome de Lennox-Gastaut. De plus, la première crise, de type clonique³ survenait toujours dans la première année de la vie. Pour décrire le syndrome, j'ai introduit le concept d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson. Un collègue Italien qui collaborait avec le service nous a informé qu'il avait observé des cas semblables dans son service. Un peu plus tard, d'autres cas ont été décrits au Japon où les médecins ont constaté que la même symptomatologie, à l'exception des myoclonies, se retrouvait chez d'autres enfants. Enfin, il s'est avéré que l'épilepsie se prolongeait à l'âge adulte. De ce fait, la Commission Internationale de Terminologie a cherché une autre appellation où ne figuraient ni le mot « myoclonie » ni le mot « nourrisson ». Reconnaisant ma contribution à la description de la maladie et la primauté de mes travaux, la Commission a retenu le terme de « syndrome de Dravet ».

MHB. Pouvez-vous nous décrire les principales caractéristiques de ce syndrome ?

Dr CD. Comme dans d'autres maladies, les symptômes sont relativement stéréotypés mais ne sont pas identiques chez tous les enfants. Les crises commencent toujours avant 1 an, alors que le développement psychomoteur est normal. Dans la plupart des cas, ce sont des crises convulsives (cloniques ou tonico-cloniques⁴), accompagnées de fièvre, généralisées ou intéressant principalement une moitié du corps (unilatérales). Elles peuvent être longues ou très longues (jusqu'à plus d'une heure) et nécessitent alors l'administration en urgence d'un médicament anticonvulsivant. Rapidement, les crises deviennent très fréquentes et surviennent aussi sans fièvre ou avec une fièvre très modérée. Elles peuvent se grouper en états de mal épileptiques⁵. D'autres types de crises apparaissent dans les deux ou trois premières années : crises myocloniques, absences atypiques⁶, crises focales⁷. Elles sont soit spontanées soit déclenchées par des stimuli divers : tels que lumières excessives ou intermittentes, efforts physiques, excitation...

Pendant la deuxième année, un retard du développement psychomoteur et des troubles du comportement apparaissent, plus ou moins importants selon les enfants. On observe d'abord un retard du langage puis un retard plus global. L'enfant est souvent hyperactif, toujours en mouvement, opposant, têtu, obstiné. Ses difficultés de communication rendent difficiles ses relations avec les autres



Les symptômes
sont relativement
stéréotypés,
mais ne sont pas identiques
chez tous les
enfants.

enfants. De plus, sa motricité est perturbée : démarche incoordonnée, gestes fins imprécis, tremblements des extrémités. Par la suite, peuvent se manifester des troubles du sommeil et des problèmes orthopédiques.

MHB. Comment évoluent ces symptômes quand l'enfant grandit ?

Dr CD. A partir de quatre ou cinq ans, puis à l'adolescence, la situation a tendance à s'améliorer avec diminution voire disparition des crises focales, des absences atypiques et des crises myocloniques, mais persistance des crises convulsives⁸. Celles-ci surviennent souvent au début ou à la fin de la nuit et peuvent se grouper en séries mais les états de mal épileptiques sont plus rares. Les crises sont toujours sensibles aux variations de température, mais les épisodes fébriles deviennent plus rares.

Sur le plan psychologique, il n'y a pas de détérioration continue, au contraire. Des apprentissages sont possibles, favorisés par le fait que le comportement s'améliore : l'enfant se stabilise, il devient lent, a tendance à répéter la même action ou la même réponse à

diverses questions. La communication reste souvent difficile avec des troubles du langage, plus marqués dans l'expression que dans la compréhension. Le déficit cognitif est variable, de modéré à sévère.

Une scolarisation spécialisée permet aux enfants les moins atteints d'acquérir une lecture syllabique et un début d'écriture, parfois même un niveau de classe élémentaire.

MHB. La maladie est-elle fréquente ?

Dr CD. Sa fréquence réelle dans la population n'est pas connue. Elle a été estimée de 1/20 000 à 1/40 000 naissances en 1990 mais ce chiffre est probablement sous-évalué car la maladie n'était pas bien connue à l'époque.

MHB. Est-ce que les enfants atteints du syndrome de Dravet risquent de mourir jeunes ?

Dr CD. Il est difficile d'éviter cette question bien que le risque de mort précoce ne soit pas spécifique à ce type d'épilepsie. Mais il est faible, lié à divers facteurs : infections respiratoires, accidents (noyade), états de mal, ou parfois à ce que l'on appelle « la mort subite inexplicite ». Mais il faut savoir que la majorité des enfants atteints devient adulte, malheureusement avec une épilepsie encore active. Je dois aussi dire qu'en raison de la reconnaissance récente du syndrome de Dravet (moins de vingt ans), son évolution à long terme est mal connue. De plus, les améliorations dans la prise en charge thérapeutique font penser que l'évolution sera meilleure pour les enfants diagnostiqués précocement.

MHB. Connait-on la cause du syndrome de Dravet ?

Dr CD. Beaucoup de choses restent à découvrir mais, depuis l'année 2001, on sait que la maladie est associée à un défaut génétique.

INTERVIEWS

L'activité du cerveau, comme celle de tous nos organes, est sous la dépendance des gènes qui nous sont transmis par nos parents. Si un gène est modifié par une mutation, il ne pourra plus jouer son rôle normalement et c'est ce qui se produit dans certaines épilepsies. Dans le syndrome de Dravet la mutation intéresse le gène SCN1A, faisant apparaître une hyperexcitabilité des cellules du cerveau et des crises épileptiques.

Les connaissances sur cette mutation progressent et montrent que la situation est plus complexe que prévu car la mutation peut prendre des formes diverses. Les chercheurs travaillent actuellement sur les liens possibles entre une forme donnée de mutation et l'évolution de la maladie ou l'efficacité des traitements.

Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas d'autre membre de la famille atteint car il s'agit de mutations « de novo ». Cela veut dire qu'elles ne sont pas transmises par les parents mais se forment chez l'embryon, pendant la vie intra-utérine.

Je dois préciser qu'environ 25% d'enfants atteints du syndrome de Dravet ne sont pas porteurs de cette mutation. Comme dans d'autres maladies génétiques, cela veut simplement dire qu'il existe d'autres mutations qui restent à découvrir.

MHB. Quel est le traitement du syndrome de Dravet ?

Dr CD. Le traitement porte en fait sur trois volets. Il faut d'abord traiter les crises pour en diminuer la durée et éviter qu'elles ne se transforment en état de mal épileptique. Pour cela, du diazépam peut être administré par voie rectale. Toutefois, il faut accepter que certaines crises ne soient pas supprimées afin de ne pas « assommer » l'enfant par l'administration trop fréquente de benzodiazépine. Il faut ensuite éviter les facteurs déclenchants, en particulier ceux qui augmentent la température corporelle comme les efforts physiques intenses ou une forte excitation. Les enfants sont souvent photosensibles et il peut être indiqué de leur faire porter, au soleil ou devant la télévision, des lunettes spéciales contre la photosensibilité des épileptiques. Il faut éviter les infections et traiter la fièvre de façon appropriée. Reste le traitement de fond : les crises ne sont pas bien contrôlées par les antiépileptiques mais le valproate et les benzodiazépines (clobazam) semblent être des médicaments utiles. Récemment, l'association du stiripentol au couple valproate-clobazam a montré son efficacité pour réduire la durée des crises et supprimer les états de mal. Enfin, le topiramate peut être proposé quand le stiripentol n'est pas efficace ou pour les enfants les plus grands.

MHB. Recommandez-vous que les enfants atteints aient une prise en charge neuropsychologique ?

Dr CD. Oui, la prise en charge neuropsychologique est très importante. Elle permet d'évaluer d'éventuels déficits dans divers domaines (perception visuelle, coordination motrice, attention) et propose une stratégie adaptée à chaque enfant pour pallier ces inconvénients. Je voudrais aussi souligner que l'examen neuropsychologique évalue également les capacités de l'enfant afin que les activités proposées soient en rapport avec son niveau et ne le mettent pas en échec. Enfin, le suivi neuropsychologique permet d'évaluer l'effet de certains médicaments, par exemple sur l'acquisition du langage.

MHB. Et qu'en est-il de la rééducation psychomotrice ?

Dr CD. La prise en charge dans un Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) ou dans un Service de Soins et d'Education Spécialisée à Domicile (SSESAD) par une équipe spécialisée (psychomotriciens, kinésithérapeutes, orthophonistes...) est bien sûr souhaitable. Mais il faut insister sur le fait que les parents peuvent participer pour une large part à l'amélioration des capacités de leur enfant à travers des choses simples et attrayantes. Sur le plan moteur, il peut apprendre à monter et descendre un escalier. Il peut aussi apprendre à fixer son attention

avec des jeux et des cassettes vidéo appropriés. Il faut encourager les parents à l'éduquer normalement malgré leur anxiété et la peur des crises.

MHB. Et sur le plan de la scolarité ?

Dr CD. L'enfant doit aller à l'école dans la mesure du possible en étant encadré par une équipe spécialisée. Il existe maintenant des dispositions pour que cette scolarité se fasse dans les conditions adaptées à la situation de l'enfant. Sans entrer dans les détails, disons que les parents doivent demander l'élaboration d'un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) en s'adressant à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Dans chaque secteur, un enseignant « référent » est là pour les aider en les informant sur les démarches à suivre pour bâtir le PPS. Bien souvent, les familles gardent l'enfant à la maison par crainte qu'à l'extérieur il soit exposé à des facteurs favorisant le déclenchement des crises. C'est dommage car, en limitant ses contacts avec d'autres enfants et adultes, ils le privent d'une source de progrès.

MHB. Y a-t-il un point sur lequel vous souhaitez insister en conclusion ?

Dr CD. Je veux adresser un message aux parents pour les inciter à former une association, à l'image de ce qui a été fait aux Etats-Unis sous le nom d'IDEA-league (International Dravet Syndrome Epilepsy Action). Cette association apporte de l'aide aux familles et un soutien moral. Elle est un lieu d'échanges fructueux et a compétence pour organiser des rencontres internationales. Pourquoi les familles Françaises, confrontées aux lourds problèmes que pose la maladie, ne feraient-elles pas la même démarche dont elles et leur enfant pourraient tirer un grand bénéfice ? ■

L'enfant doit aller à l'école dans la mesure du possible en étant encadré par une équipe spécialisée.

Propos recueillis par **Marie-Hélène Bassant**

1. Secousses myocloniques : mouvements brusques et très brefs, parfois répétés, ressemblant à un sursaut.
2. Crises toniques : crises de courte durée (quelques secondes) caractérisées par une brusque hypertonie du corps entraînant souvent une chute en avant ou en arrière.
3. Crises cloniques : mouvements saccadés plus ou moins rapides, répétés à intervalles plus ou moins réguliers.
4. Crises tonico-cloniques : crises au cours desquelles se succèdent une phase tonique et une phase clonique accompagnées de perte de conscience, encore appelées crises grand mal.
5. Etat de mal épileptique : il y a état de mal épileptique quand les crises, quelque soit leur type, soit se prolongent plus de 20-30 minutes, soit se répètent de façon extrêmement fréquente (chaque minute, chaque heure) sans reprise d'un état normal entre chacune d'elles.
6. Absences atypiques : absences difficiles à reconnaître car elles ont un début et une fin progressifs.
7. Crises focales : crises impliquant seulement une zone limitée du cerveau.
8. Crises convulsives : crises comportant des phénomènes moteurs (hypertonies, clonies) plus ou moins violents.

En 2008, la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie a sélectionné deux équipes de recherche fondamentale dont les projets seront soutenus à hauteur de 160 000 € maximum sur deux ans.

- **Le projet de l'équipe de Monica Baciú, à Grenoble, porte sur l'évaluation de la plasticité cérébrale chez les personnes avec une épilepsie.**

La plasticité cérébrale est la capacité du cerveau à se réorganiser lorsqu'une aire cérébrale responsable d'une fonction donnée est endommagée.

Les travaux de cette équipe portent sur l'étude de la réorganisation des aires du langage et de la mémoire, chez les patients avec une épilepsie focale.

Ils ont pour objectif l'évaluation de la plasticité cérébrale à la suite d'un traitement chirurgical et l'étude des facteurs qui pourraient l'affecter (sexe, âge du début de l'épilepsie, préférence manuelle, localisation hémisphérique de la lésion, etc.).

Les résultats de ces recherches permettront de mieux connaître les mécanismes de la plasticité cérébrale et contribueront sans doute à éclairer la décision thérapeutique d'opérer.

- **Le projet de l'équipe d'Antoine Depaulis, à Grenoble, porte sur le rôle des cellules gliales dans le déclenchement des épilepsies absences.**

Les cellules gliales constituent, avec les neurones, le système nerveux et certaines études montrent qu'elles jouent un rôle dans la synchronisation neuronale. L'objet des recherches est de déterminer si l'épilepsie absence pourrait trouver son origine dans une anomalie du réseau glial de cortex.

Ces travaux sur l'épileptogénèse pourraient, à terme, ouvrir des pistes pour trouver de nouvelles stratégies de prévention de l'épilepsie.

Par ailleurs, la Fondation de France a confié à la FFRE l'attribution annuelle d'un prix de 15 000 € destiné à récompenser un travail de recherche sur l'épilepsie de l'enfant

En 2008, le prix Valérie Chamaillard a été attribué au philosophe épistémologue Jean-Paul Amann pour son travail sur la relation entre les enjeux méthodologiques et les enjeux éthiques soulevés par la recherche sur les épilepsies de l'enfant. Son analyse souligne notamment l'intérêt de la recherche par syndrome, qui permet d'étudier des populations plus homogènes, avec pour bénéfice d'inclure moins d'enfants dans les études.

Les abstracts sont disponibles sur www.fondation-epilepsie.fr

4 nouveaux experts au Conseil Scientifique

Le Conseil scientifique, qui sélectionne ces projets de recherches, a accueilli au début 2009, quatre nouveaux experts :

- le neurobiologiste Etienne Audinat (Paris V), dont les travaux sur les phénomènes inflammatoires associés à l'épilepsie ont reçu le soutien de la Fondation en 2007 et 2008 ;
- Olivier Bertrand, Directeur de l'Unité INSERM 821 Dynamique cérébrale et Cognition à Lyon, expert en imagerie médicale ;
- le Pr Pierre-Marie Preux, épidémiologiste à Limoges dont la présence marque l'intérêt de la Fondation pour cette discipline essentielle à la recherche clinique sur l'épilepsie ;
- le Pr Franck Baylé psychiatre à l'hôpital Sainte-Anne, qui apportera son expertise à l'évaluation des dossiers portant sur les désordres psychiques associés à la maladie épileptique.

L'arrivée de ces experts marque aussi la volonté de la Fondation d'apporter un soutien accru à la recherche clinique : désormais, en complément des dotations dédiées à la création de jeunes équipes de recherche fondamentale ou clinique, la FFRE ouvre un appel d'offre spécifique destiné à des projets de recherche clinique.

Afin de soutenir plus de projets, la Fondation a, plus que jamais, besoin de la générosité de ses donateurs

La FFRE est une Fondation d'utilité publique et les dons qu'elle reçoit ouvrent le droit à des réductions d'impôt :

- **Impôt sur le revenu** : 66 % du don est déduit de l'impôt dans la limite de 20 % du revenu imposable. Ainsi, pour un impôt sur le revenu supérieur ou égal à 165 €, un don de 50 € ouvrira à une réduction de 33 € et ne vous coûtera donc réellement que 17 € euros.
- **Impôt sur la fortune** : 75 % du don est déduit de l'impôt dans la limite de 50 000 € ; les dons versés à la Fondation entre le 20 juin 2008 et le 15 juin 2009 pourront être déduits de l'ISF dû au titre de l'année 2009. Ainsi, après déduction, un don de 1 000 euros ne vous coûtera réellement que 250 €.

Retrouvez toutes les informations sur les dons, les legs, et les nouvelles dispositions fiscales sur www.fondation-epilepsie.fr



Recherches et Perspectives

Lettre d'information publiée par la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie
 9 avenue Percier 75008 Paris - Tél : 01 47 83 65 36 - ffre@fondation-epilepsie.fr - www.fondation-epilepsie.fr
 Directeur de Publication : Bernard Esambert - Rédactrice : Marie Hélène Bassant - Maquette : Philippe Amat