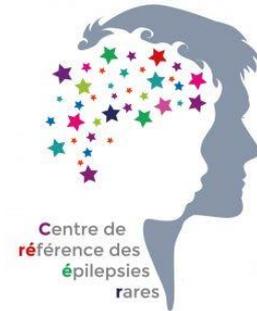




Maladies Rares du Neurodéveloppement

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ



# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Syndrome de Dravet

**Centre de Référence  
Epilepsies Rares**

Septembre 2021

Le PNDS Syndrome de Dravet est disponible sur le site de la filière DéfiScience  
<http://www.defiscience.fr>

# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Synthèse à destination du médecin traitant .....	5
Texte du PNDS .....	9
<b>1 Définition de la maladie .....</b>	<b>10</b>
1.1 Données épidémiologiques	10
1.2 Professionnels recommandés	10
1.3 Diagnostic	10
1.3.1 Les crises	11
1.3.2 L'examen neurologique	12
1.3.3 Développement psychomoteur	12
1.3.4 Les examens complémentaires sont peu contributifs	13
<b>2 Génétique .....</b>	<b>13</b>
2.1 Diagnostic génétique	13
2.2 Consultation de génétique et étude moléculaire	14
2.3 Conseil génétique	15
<b>3 L'annonce diagnostique.....</b>	<b>16</b>
3.1 Recommandations générales sur le déroulement des entretiens	17
3.1.1 L'annonce est complexe et devrait se faire par paliers	17
3.1.2 La forme de l'entretien	18
3.2 Particularités de l'entretien dans le cadre d'une annonce diagnostique tardive chez un grand enfant ou un adulte.	18
<b>4 Traitements .....</b>	<b>20</b>
4.1 Traitement des crises	20
4.1.1 Quand instaurer un traitement ?	20
4.1.2 Choix des molécules	20
4.1.3 Molécules récentes et leur utilisation clinique	21
4.1.4 Autres alternatives non-médicamenteuses et recherche thérapeutique	21
4.1.5 Traitement de la crise prolongée et de l'état de mal :	21
4.1.6 Suivi du traitement	22
4.2 Traitement des troubles associés	23
<b>5 Profils neurocognitifs .....</b>	<b>24</b>
5.1 Efficacité intellectuelle	24
5.1.1 Le langage	24
5.1.2 Les compétences motrices, pratiques et visuospatiales	25
5.1.3 L'attention, les fonctions exécutives	25
5.1.4 Apprentissages académiques	25
5.2 Efficacité sociale / Efficacité socio-émotionnelle	26
5.3 Comportement et troubles associés	26
5.3.1 Les conduites instinctuelles	27
5.3.2 Profil sensoriel ou émotionnel :	28
5.4 Troubles liés aux manifestations motrices :	29
5.5 Troubles associés	29
5.5.1 Trouble du spectre de l'autisme	29
5.5.2 Trouble déficit de l'attention avec Hyperactivité (TDAH)	30
5.5.3 Anxiété et dépression	30
<b>6 Parcours médico-social, programme éducatif et rééducatif.....</b>	<b>31</b>
6.1 Chez le nourrisson dès l'annonce diagnostique.	31

6.1.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	31
6.1.2	Identifier les répercussions dans le quotidien familial	32
6.1.3	Droits et Prestations	32
6.2	A l'âge d'entrée en école maternelle (3-6 ans)	33
6.2.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	33
6.2.2	Identifier les répercussions dans le quotidien familial	33
6.2.3	2.3 Droits et Prestations	33
6.3	A l'âge d'entrée en école élémentaire (6-11 ans) et la période de la préadolescence (11-14 ans)	34
6.3.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	34
6.3.2	Identification des répercussions dans le quotidien familial	34
6.3.3	Droits et Prestations	35
6.4	Pendant la période de transition 15-20 ans	35
6.4.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	35
6.4.2	Identifications des répercussions dans le quotidien familial	35
6.4.3	Droits et Prestations	36
6.5	La vie d'adulte et le vieillissement des aidants	36
6.5.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	36
6.5.2	Identifier des répercussions dans le quotidien familial	37
6.5.3	Droits et Prestations	37
6.6	Le vieillissement de l'adulte	37
6.6.1	Projet d'accueil et d'accompagnement	37
6.6.2	Identifier les répercussions dans le quotidien familial	38
6.6.3	Droits et prestations	38

**Annexe 1. Liste des participants ..... 47**

**Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétence et des associations de patients ..... 48**

**Annexe 3. Sphères évaluables en fonction des périodes clé du suivi chez les personnes avec syndrome de Dravet..... 50**

**Annexe 4. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire. 51**

## Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation de base d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AESHi	Accompagnant Elève en Situation de Handicap individualisé
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVS	Auxiliaires de Vie Scolaire
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CMP	Centre médico-psychologique
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DI	Déficience Intellectuelle
DPN	Diagnostic PréNatal
EA	Entreprise Adaptée
EEG	Électroencéphalographie
EHPAD	Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMSN	Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson
ESAT	Etablissement et service d'aide par le travail
ESMS	Etablissements et Services Médico-sociaux
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAHRES	Fédération d'Associations Handicap Rare et Épilepsie Sévère
Gène SCN1A	Gène Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, chromosome 2q24.3
HAS	Haute Autorité de Santé
IEM	Institut d'éducation motrice
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IMPRO	Institut médico-professionnel
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITEP	Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PAI	Projet d'Accompagnement Individualisé
PCH	Prestations Compensatoires de Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social
SAVS	Service d'accompagnement à la vie sociale
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins A Domicile
SUDEP	Sudden Unexplained Death in Epilepsy
SD	Syndrome de Dravet
TCG	Traumatisme Cranien Grave
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité
TOP	Troubles oppositionnels avec provocation
TSA	Trouble du Spectre de l'autisme
UEEA	Unité d'Enseignement Elémentaire Autisme
UEMA	Unité d'Enseignement Maternel Autisme

# Synthèse à destination du médecin traitant

## • Caractéristiques de la maladie

Un syndrome de Dravet doit être évoqué devant les signes suivants :

- Première crise convulsive prolongée ou état de mal fébrile ou non fébrile survenant avant l'âge de 6 mois (et jusqu'à l'âge de 12 mois)
- Ou récurrence de crises convulsives ayant les caractéristiques du syndrome de Dravet (crises fébriles prolongées, hémicorpoelles, à bascule) débutant avant l'âge de 15 mois.
- Apparition avant l'âge de deux ans d'un trouble du développement global associé à des convulsions fébriles ou non fébriles.

## • Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Dravet est clinique et génétique.

Le diagnostic clinique est basé sur l'apparition, avant l'âge de 15 mois (et surtout avant 12 mois), de crises convulsives ayant les caractéristiques du syndrome de Dravet (crises fébriles convulsives prolongées, hémicorpoelles, à bascule). Dès l'âge de 15 mois, et dans les premières années de vie, apparaissent des crises épileptiques de plusieurs types, convulsives et non convulsives, avec ou sans fièvre, de type absences atypiques, myoclonies, crises focales, crise tonico-cloniques généralisée ou cloniques généralisées avec une stagnation et un ralentissement du développement cognitif et moteur ainsi que des troubles du comportement. L'électroencéphalogramme (EEG) et l'IRM sont normaux au début de la maladie. Des troubles de la marche avec déformation orthopédiques peuvent apparaître dans la grande enfance.

Le syndrome de Dravet est d'origine génétique. Des variants pathogènes du gène SCN1A (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, chromosome 2q24.3) sont identifiés chez environ 85% des patients avec syndrome de Dravet. Plus rarement (7%), des variants pathogènes modifiant d'autres gènes ont été décrits. Il reste 7 à 11% de patients avec syndrome de Dravet sans identification génétique.

## • Prise en charge

L'annonce du diagnostic du syndrome de Dravet se fait en plusieurs étapes en suivant l'âge de découverte de la maladie et son évolution (émergence des signes) mais aussi le temps nécessaire aux parents pour assimiler l'apparition de la maladie.

L'annonce diagnostique doit se faire préférentiellement par un spécialiste Neuro-pédiatre.

La première partie de l'annonce comprend essentiellement des conseils pratiques sur la reconnaissance des crises et leur gestion, les traitements d'urgence en cas de crises prolongées, les thérapeutiques (médicaments anti-épileptiques) chroniques instaurées et leur bonne utilisation. Un accompagnement personnalisé doit être proposé, ainsi que l'orientation vers une équipe spécialisée (centre de référence ou centre de compétence des épilepsies rares) si nécessaire. Dans la deuxième étape de cette annonce, les détails du diagnostic notamment génétique, et les perspectives d'évolution ainsi que le suivi à mettre en place sont détaillés (selon l'âge et les besoins de l'individu avec syndrome de Dravet : CAMSP, CMP, SESSAD ..). Le risque de SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy) doit être abordé et expliqué car il est particulièrement élevé dans cette maladie.

Les résultats des études génétiques ne modifient pas aujourd'hui la prise en charge du patient mais permet aux parents de mieux comprendre la maladie, sa cause, et de pouvoir se projeter dans

l'avenir et dans la prise en charge de leur enfant. Une consultation de génétique pour le couple des parents d'un enfant atteint de syndrome de Dravet est indispensable. Dans la majorité des cas, le conseil génétique est rassurant car le syndrome de Dravet est dû à une anomalie survenue de novo, c'est-à-dire non retrouvée dans l'ADN extrait du sang des parents. Le risque de récurrence pour le couple des parents est alors celui de la mosaïque germinale (estimé à environ 7% selon les auteurs). Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal sur cellules fœtales peut être proposé.

Le syndrome de Dravet est une épilepsie pharmacorésistante. Dans l'absolu, l'objectif du traitement est d'arrêter les crises. Mais dans ce type d'épilepsie, l'objectif est de réduire la fréquence des états de mal, la durée des crises prolongées, les séries de crises répétées diminuant au maximum les recours en hospitalisation et en réanimation. Le but est de diminuer la fréquence des crises tout en conservant la qualité de vie du patient, en collaboration avec les parents.

Le traitement médical doit être débuté :

- Dès la suspicion de syndrome de Dravet, c'est à dire
  - o après la première crise convulsive prolongée ou état de mal fébrile ou non fébrile survenant avant l'âge de 6 mois
  - o ou dès la récurrence de crises convulsives ayant les caractéristiques du syndrome de Dravet débutant avant l'âge de 15 mois.
- En cas de présentation de l'enfant avec un diagnostic confirmé de syndrome de Dravet quel que soit son âge.

**Attention : Le traitement ne doit pas attendre le résultat de l'étude génétique.**

**Le traitement de la crise convulsive** chez l'enfant avec un syndrome de Dravet ou suspect de syndrome de Dravet tient compte du risque de **crise prolongée et de l'état de mal** : il suit les recommandations avec en première ligne l'administration de benzodiazépine buccale ou en intra rectal à doses efficaces en fonction du poids. Chez le nourrisson et le petit enfant, et vu le risque accru des états de mal convulsifs, le certificat d'urgence de l'enfant peut préconiser de donner le traitement d'urgence avant le délai de 5 minutes classiques pour l'administration de ce traitement. Cette information ainsi que l'administration d'une 2ème dose de benzodiazépine et l'appel du 15 pour la suite de la prise en charge en particulier si la crise persiste et/ou des signes de gravité surviennent (troubles respiratoires...) doivent être précisés sur le certificat d'urgence du patient. Le contrôle de l'hyperthermie est aussi important vu le rôle de la fièvre dans le déclenchement des crises.

Chez l'enfant et l'adulte, ces états de mal convulsifs sont moins fréquents mais les crises nécessitent le plus souvent le même traitement d'urgence.

L'état de mal « absences » ou les états de mal myocloniques peuvent apparaître chez l'enfant plus grand et l'adulte, leur traitement en pré hospitalier reste les benzodiazépines en première intention comme pour les crises convulsives prolongées.

## ● Le traitement de fond

**La première ligne** est le valproate de sodium, dont la dose doit permettre un taux sérique correct.

**La deuxième ligne de traitement** est adaptée au profil développemental de l'enfant, à la fréquence des états de mal et des différents types de crises. Il est nécessaire d'associer des anti-épileptiques. La polythérapie est inévitable, mais il convient d'essayer de se limiter à une polythérapie ne dépassant pas 3 à 4 anti-épileptiques pour limiter les effets secondaires.

**Il est important d'éviter l'utilisation de médicaments anti épileptiques de type bloqueurs de canaux sodiques (Carbamazépine, Oxcarbazépine, Lamotrigine) qui peuvent être aggravants chez les individus avec syndrome de Dravet, surtout dans l'enfance.**

Tout au long de la maladie, il est nécessaire de définir les objectifs du traitement médical en accord avec les parents. Celui-ci est variable selon l'âge et tient compte de la pharmacorésistance de la maladie et des effets secondaires des thérapeutiques.

L'EEG systématique n'a pas d'indication dans le suivi de la maladie.

Les personnes avec syndrome de Dravet (SD) présentent dans la majorité des cas une déficience intellectuelle de sévérité variable avec un profil cognitif hétérogène.

Les enfants ont un développement typique ou « normal » dans la première année de vie. Ils montrent ensuite un ralentissement de leur développement. Cela entraîne une augmentation avec le temps de l'écart entre ce qu'acquiert et fait l'enfant, et ce qui est attendu pour son âge. La prise en charge de ces troubles neurodéveloppementaux peut suivre (selon les difficultés rencontrées) les recommandations émises par l'HAS pour ces troubles.

Des troubles du langage sont constants chez les personnes avec SD, avec des compétences s'étendant d'une absence totale de langage à la présence de phrases pertinentes et adaptées au contexte.

Des difficultés motrices sont fréquentes et concernent autant la motricité globale que fine. On note une ataxie (trouble des coordinations lors des mouvements), des tremblements, des difficultés dans les praxies. Les capacités d'attention sont souvent limitées. Les fonctions exécutives sont déficitaires chez de nombreuses personnes présentant un syndrome de Dravet. L'accès aux apprentissages académiques est en décalage en raison de la déficience intellectuelle et des troubles des fonctions cognitives.

Des difficultés de sommeil, d'alimentation, des troubles sensoriels et des troubles des interactions sociales avec des troubles du spectre autistique peuvent également être rencontrés.

Le risque de SUDEP (Sudden unexplained death in epilepsy ou mort subite non expliquée en épilepsie) persiste à tout âge, et il est nécessaire d'en avertir les parents et de les orienter vers de solutions de surveillance et plus spécialement en cas de survenue de crises convulsives essentiellement nocturnes

L'ensemble de ces difficultés nécessitent une évaluation en vue de la mise en place de prises en charge adaptées, avec des intervenants de plusieurs ordres (orthophoniste, psychomotricien, kinésithérapeute ...) et de différentes structures (CAMSP, SESSAD, CMP, IME, ...) mais également plusieurs spécialistes (orthopédiste, pédopsychiatre, stomatologue, ..). Cette évaluation est à refaire aux âges clefs du développement selon l'évolution de l'enfant et les besoins d'orientation et d'adaptation de la prise en charge.

Pour la mise en place de ces prises en charge, un accompagnement par la MDPH est indispensable lors des différentes étapes et selon les besoins du patient (AEEH, PCH, AESH, ...)

## • Place du médecin

- ✓ Orienter l'enfant vers un neuropédiatre ou un service de neurologie pédiatrique pour confirmer le diagnostic et prendre en charge les urgences et le suivi des traitements et de l'enfant
- ✓ Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du Syndrome de Dravet selon les recommandations du PNDS, tout en gardant le contact avec le médecin traitant qui est souvent l'interlocuteur privilégié de la famille
- ✓ Assurer la surveillance des comorbidités de la maladie ou l'apparition d'effets secondaires liés aux traitements en coordination avec les équipes référentes.
- ✓ Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes).

- ✓ Pour une jeune fille et femme en âge de procréer, veiller à une contraception adaptée (interactions médicamenteuses, capacités de la femme à gérer la contraception) si celle-ci désire une vie sexuelle.

- **Information / contacts utiles**

- **CRÉER - Centre de Référence Epilepsies Rares**

Site coordonnateur : Pr Rima Nabbout, Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris. Site :

<http://www.maladiesrares-neckersnck.aphp.fr>

[Secretariat.creer@nck.aphp.fr](mailto:Secretariat.creer@nck.aphp.fr)

Sur le territoire national, les centres de références (CRMR) et de compétence (CCMR) « Epilepsies Rares » peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué, à tout moment du parcours de vie, pour un avis sur une situation complexe ou l'obtention d'informations spécifiques sur le syndrome. La carte des centres labellisés est disponible sur le site <https://www.defiscience.fr>.

- **Association de patients**

**Alliance Syndrome de Dravet.** <https://www.dravet.fr/> / 09 72 31 87 34

## Texte du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du Syndrome de Dravet. Il contribue ainsi à harmoniser sur le territoire, la prise en charge et l'accompagnement des patients et de leur famille.

Le PNDS « Syndrome de Dravet » permet également d'identifier les quelques spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins dans le cas d'une demande de reconnaissance d'une affection longue durée (ALD).

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). La liste des personnes (professionnels et responsables associatifs) ayant contribué à la rédaction ou la relecture du PNDS figure en annexe 1.

La méthodologie d'élaboration du PNDS et de recherche bibliographique, ainsi qu'une présentation descriptive de toutes les publications retenues pour la rédaction, figurent dans le document « argumentaire », joint au PNDS. Cependant, pour aider le lecteur à retrouver un article sans avoir à consulter l'argumentaire, les références bibliographiques sont citées au fil du texte et listées par ordre alphabétique en fin du présent document.

Ce PNDS répond aux questions suivantes :

- Les signes devant amener à évoquer le diagnostic
- L'annonce de la maladie
- Les méthodes de diagnostic génétique et le conseil génétique
- L'évaluation des patients et la recherche de complications somatiques et psychiques associées
- Les principes de la prise en charge médicale et de l'accompagnement psycho-éducatif et social

Cependant, le PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, détailler la prise en charge médicale de chaque complication somatique ou psychiatrique, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

# 1 Définition de la maladie

Le syndrome de Dravet est une maladie neurogénétique caractérisée par une épilepsie débutant avant l'âge de 15 mois, et surtout avant 1 an, avec des crises sensibles à la fièvre, associant plusieurs types de crises dont des myoclonies, et une déficience intellectuelle, une autonomie limitée et des difficultés motrices (Dravet, 2011).

Le nom « syndrome de Dravet » (SD), du nom du médecin français Charlotte Dravet qui a décrit la maladie en 1978, a progressivement remplacé l'ancien nom de cette épilepsie « épilepsie myoclonique sévère du nourrisson » (EMSN). La découverte des variants pathogènes dans le gène SCN1A (la sous unité 1 apha du canal sodique voltage dépendant) chez la majorité des patients constitue un support diagnostique majeur pour cette maladie.

## 1.1 Données épidémiologiques

La prévalence de la maladie (à un instant donné, nombre de naissances d'enfants qui seront atteints) est estimée de 1 sur 22 000 naissances dans une étude épidémiologique de population (Hurst, 1990) à 1 sur 40 000 naissances au Danemark (Bayat, 2015).

Cette maladie autosomique dominante touche les 2 sexes sans prédominance géographique.

## 1.2 Professionnels recommandés

Les professionnels impliqués dans la prise en charge du patient et de sa famille sont déterminés par les besoins qui peuvent varier en fonction de l'âge et de la présentation individuelle. Les professionnels recommandés dans la prise en charge du syndrome de Dravet sont :

Equipe minimale requise pour la prise en charge	Equipe complémentaire pour la prise en charge (à adapter aux besoins de chaque patient et de sa famille)	Professionnels fortement recommandés en complément
<ul style="list-style-type: none"><li>. Neuropédiatre/neurologue épileptologue</li><li>. Psychologue</li><li>. Assistante sociale</li><li>. Généticien</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Neuropsychologue</li><li>. Psychiatre</li><li>. Infirmière spécialisée en épilepsie</li><li>. kinésithérapeute,</li><li>. Orthophoniste,</li><li>. Psychomotricien</li><li>. Ergothérapeute</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Diététicien</li><li>. Médecin spécialiste de sommeil</li><li>. Cardiologue</li><li>. Gastroentérologue</li><li>. Endocrinologue</li><li>. Orthopédiste</li></ul>

## 1.3 Diagnostic

Le syndrome de Dravet est caractérisé par l'association de crises d'épilepsie précoces persistantes et pharmacorésistantes avec l'apparition de troubles neuro-moteurs, neurocognitifs comportementaux et psychiatriques. Il est classé dans les syndromes de type encéphalopathie épileptique et développementale.

Un quart des patients ont un antécédent familial d'épilepsie ou de convulsions fébriles (voir paragraphe génétique).

### 1.3.1 Les crises

L'épilepsie débute avant l'âge de 15 mois, avec un âge moyen de 5,5 mois. Avant un an, la caractéristique majeure des crises est leur aspect clonique : il s'agit soit de crises cloniques unilatérales ou bilatérales soit plus rarement des myoclonies. Les crises sont favorisées par les états fébriles ou subfébriles parfois après une vaccination et les changements de température comme l'immersion dans le bain. Les crises cloniques sont facilement prolongées, pouvant conduire à un état de mal épileptique. Un déficit hémicorporel post critique de durée variable est possible. Le caractère unilatéral et « à bascule » des crises est un élément majeur d'orientation. Des crises « focales » avec altération de la conscience et automatismes peuvent également être observées. La normalité de l'examen clinique en dehors et au décours des crises, en dehors du déficit transitoire post critique, est un élément du diagnostic.

Après un an, apparaissent d'autres types de crises :

- les myoclonies : massives, concomitantes d'une bouffée de pointes ou de polypointes généralisées sur l'EEG, ou segmentaires sans traduction EEG, plus souvent perçues que visibles
- les absences « atypiques » correspondent à des moments de modification de la conscience avec souvent une composante myoclonique, pouvant confiner à un status d'absences ;
- des crises focales complexes de description variable chez un même enfant, sans valeur localisatrice.
- les crises généralisées (cloniques ou tonico-cloniques) persistent, de fréquence variable et de durée variable selon les enfants, favorisées ou non par la fièvre. Les états de mal sont moins fréquents, ils sont beaucoup plus rares au-delà de 3 ans.

Ces différents types de crises ne doivent pas être attendus pour suspecter le diagnostic.

Sur l'EEG, l'activité de fond normale au début, devient plus lente et moins bien organisée; des anomalies paroxystiques apparaissent avec des bouffées de pointes ondes généralisées survenant d'abord dans le sommeil, associées à des anomalies focales et multifocales, variables dans le temps. Une photosensibilité est observée chez moins de 10% des enfants entre 3 mois et 5 ans 6 mois, et persiste chez seulement une minorité d'entre eux.

Au cours de la première décennie entre 4 et 11 ans (médiane 6 ans et 6 mois), les différents types de crises peuvent persister et des crises tonico-cloniques ou toniques nocturnes sont observées. Ces dernières sont souvent organisées en clusters et peuvent devenir de crises de type unique ou prépondérant. Elles peuvent passer inaperçues lorsqu'elles sont brèves. Au-delà de 10 ans, la majorité des patients continuent à présenter des crises mais de moindre fréquence et de moindre durée. Les crises persistantes sont souvent cloniques ou TCG et gardent la même sémiologie chez un patient donné. A l'âge adulte, les crises sont moins fréquentes, souvent courtes et nocturnes mais sont rarement complètement contrôlées.

*(Dravet, 2011; Dravet et al., 1982 ; Wirrell et al., 2017, Scheffer et al., 2017 ; Scheffer et Nabbout, 2019 ; Branklaus et al., 2012, Branklaus et al., 2013 ; Claès et al., 2003 ; Sevarajah et al., 2021 ; Connolly et al., 2016 ; )*

Facteurs favorisants des crises:

- Variations de température même faibles suite à des infections banales, l'exercice physique, l'excitation, le bain, la photosensibilité à la lumière, aux changements de luminosité et aux

patterns (alternance des motifs généralement géométriques). Ces facteurs favorisant les crises peuvent être multiples chez un seul patient et évoluer dans le temps.

### 1.3.2 L'examen neurologique

L'examen neurologique est normal la première année avec une croissance normale du PC. L'âge d'acquisition de la marche est décalé, entre 15-18 mois. On peut mettre en évidence une instabilité, des réflexes ostéotendineux vifs, parfois un tremblement. Puis il apparaît une discrète hypotonie globale, des difficultés de coordination motrice, tant en motricité globale que fine. Au-delà de dix ans, l'hypotonie peut se majorer avec une démarche particulière associant une attitude tête penchée en avant, hyperlordose avec les genoux fléchis. A l'âge adulte, ils marchent à petits pas évoquant une « marche parkinsonienne » avec des patients présentant un syndrome parkinsonien. Certains patients peuvent développer des déformations orthopédiques en particulier au niveau membres inférieurs, des pieds et du dos (scoliose) avec éventuellement une perte de la marche.

*(Dravet, 2011; Dravet et al., 1982 ; Wirrell et al., 2017, Scheffer et al., 2017 ; Scheffer et Nabbout, 2019 ; Branklaus et al., 2012, Sevarajah et al., 2021 ; Connolly et al., 2016, Rodda et al., 2012)*

### 1.3.3 Développement psychomoteur

Le développement psychomoteur dans la première année semble normal. C'est à partir de la deuxième année qu'apparaît un ralentissement dans les acquisitions avec un décalage qui devient évident chez la majorité des patients après 3-4 ans. Il n'y a aucun enfant avec des fonctions cognitives normales au-delà de 6 ans. Les études rapportent jusqu'à un tiers de patients avec une déficience sévère. Le développement cognitif est caractérisé par un ralentissement des acquisitions sans régression cognitive dans tous les domaines que ce soit le langage, les coordinations visuo-manuelles et la posture). Il faut se méfier de l'exacerbation de la lenteur chez certains patients qui peut mimer une régression cognitive. Le profil cognitif est caractérisé par la présence d'un déficit de la planification verbale, de la mémoire auditive, des capacités visuoconstructives et visuospatiales ainsi que de la motricité fine associée à la préservation des capacités de perception et de discrimination visuelle. La mise en place du langage est retardée. Certains enfants n'acquièrent pas de langage, en particulier les patients les plus déficitaires ou présentant des signes du trouble du spectre de l'autisme (TSA). Le langage est caractérisé par une pauvreté lexicale et une lenteur d'exécution. Rares sont les patients dont le langage est normal. Un tiers des patients, dans les séries d'enfants et d'adultes, ont des signes du spectre de l'autisme avec une meilleure socialisation, moins de stéréotypies et d'intérêts restreints que les patients avec TSA. Le comportement alimentaire est fréquemment caractérisé par une sélectivité chez les enfants avec TSA et une réduction de l'appétit chez presque tous. Les médicaments anti-épileptiques peuvent avoir un rôle additionnel dans la diminution de l'appétit. Le comportement est également altéré avec la présence d'un déficit attentionnel, des difficultés d'inhibition, des persévérations, une familiarité excessive.

La scolarisation est difficile du fait de la fréquence des crises surtout chez l'enfant, du trouble cognitif et des troubles du comportement. La déficience intellectuelle et le profil autistique chez certains patients sont des facteurs limitant la scolarisation. L'intégration des enfants peut nécessiter un aménagement du temps scolaire et un accompagnement personnalisé de type AESH (Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap). L'orientation en classe adaptée puis en établissement médico-éducatif est inéluctable dans la grande majorité des cas et devra être préparée dès le plus jeune âge. La majorité des patients n'acquiert pas l'autonomie correspondante

à leur âge. Ils sont dépendants de l'aide humaine pour les gestes de la vie quotidienne : habillage, hygiène, prise des repas, prise des traitements, déplacements, jeux, activités et gestion de leur suivi médical. La qualité du sommeil est altérée chez certains enfants à des âges variés. Ces troubles sont favorisés par des attitudes de surveillance de la survenue de crises. Les enfants dorment avec leurs parents, en particulier pendant la petite enfance, mais aussi à des âges plus avancés. La survenue de crises nocturnes chez certains altère la qualité du sommeil. Comme pour d'autres pathologies sévères mettant en danger la vie des patients, l'anxiété parentale ne favorise pas l'éducation du sommeil.

(Dravet, 2011; Dravet et al., 1982 ; Branklaus et al., 2011 ; Brown et al., 2020 ; Guzzetta et al., 2011 ; He et al., 2018 ; Jansson et al., 2020 ; Lagae et al., 2018 ; Lagae et al., 2019 ; Li et al., 2011 ; Villeneuve et al., 2014 ; Villas et al., 2017 ; Schoonjans et al., 2019 ; Nabbout et al., 2013 ; Sevarajah et al., 2021)

### 1.3.4 Les examens complémentaires sont peu contributifs

L'EEG est le plus souvent normal durant les premiers mois sans anomalies spécifiques. Les anomalies apparaissent progressivement. La surcharge des régions centrales est l'anomalie la plus constante associée à des anomalies paroxystiques diffuses ou multifocales. La répétition systématique des EEG n'est pas justifiée et doit être guidée par la clinique et l'avis du spécialiste.

L'IRM cérébrale montre le plus souvent des anomalies peu spécifiques (atrophie modérée, anomalies non spécifiques de la substance blanche). La répétition des IRM n'est pas justifiée.

(Dravet, 2011; Dravet et al., 1982 ; Wirrell et al., 2017, Scheffer et Nabbout, 2019 ; Branklaus et al., 2012, Sevarajah et al., 2021).

## 2 Génétique

### 2.1 Diagnostic génétique

Des variants pathogènes du gène *SCN1A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, chromosome 2q24.3) sont identifiés chez environ 85% des patients avec syndrome de Dravet. Plus de 1700 variants pathogènes du gène *SCN1A* ont été rapportés à l'état hétérozygote et incluent des variations nucléotidiques, des délétions ou duplications intragéniques, et plus rarement des grands réarrangements.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit de variations survenues *de novo*. Une expressivité variable et une pénétrance incomplète sont décrites.

Plus rarement (7%), des variants pathogènes modifiant d'autres gènes ont été décrits dans de rares cas (*SCN2A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN1B*, *PCDH19*, *GABRA1*, *GABRG2*, *STXBP1*, *HCN1*, *CHD2*, and *KCNA2*). Il s'agit dans la majorité des cas de variants présents à l'état hétérozygote et survenus *de novo*, pour lesquels le conseil génétique sera le même que pour les variants pathogènes de *SCN1A*. Il existe une exception : les variants pathogènes du gène *PCDH19* (associés à une épilepsie avec déficience intellectuelle chez les filles) peuvent être hérités du père asymptomatique ou survenir *de novo*. Il reste 7 à 11% de patients avec syndrome de Dravet sans identification d'une cause moléculaire.

(Claès et al., 2001 ; Suls et al., 2006 ; Tuncer et al., 2015 ; Depienne et al., 2009 ; Depienne et al., 2010 ; Marini et al., 2009 ; Marini et al., 2011 ; Guala et al., 2015 ; Marini et al., 2011 ; Rampazzo et al., 2021 ; Scheffer and Nabbout, 2019 ; Sharkia et al., 2016)

## 2.2 Consultation de génétique et étude moléculaire

L'étude moléculaire du gène *SCN1A* est actuellement réalisée par séquençage direct ou, plus souvent, par séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing) et peut être complétée si besoin par la recherche de délétion/duplication intra-génique par technique de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification—amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation).

En France, l'étude du gène *SCN1A* peut être réalisée par plusieurs laboratoires de génétique moléculaire spécialisés et habilités dont la liste est disponible sur le site <https://www.orpha.net>.

Les résultats de cette étude ne modifient pas aujourd'hui la prise en charge du patient.

Néanmoins cet examen permet de confirmer le diagnostic au plan moléculaire et de répondre à la question du conseil génétique, et sera particulièrement recommandé aux parents d'enfants qui souhaitent un diagnostic prénatal lors d'une future grossesse. .

Cette étude peut être demandée par un neuropédiatre ou par un généticien expert dans les épilepsies et ne peut être effectuée qu'après une consultation dédiée, qui comprend l'enquête génétique des éventuels apparentés porteurs de l'affection, les explications vis à vis de l'étude moléculaire qui sera menée, et les données du conseil génétique (le mode de transmission de la pathologie et les risques de récurrence pour le futur enfant à venir). Le consentement exprès et éclairé de la personne ou des tuteurs légaux (responsable légal) doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après une information complète de sa nature et de sa finalité (Article 16-10 du code civil, art. L. 145-15 du Code de la santé publique). Ceux-ci devront être informés des issues mais aussi des limites de cette analyse (limite des techniques et des connaissances, possibilité d'avoir un résultat négatif).

Des variants pathogènes du gène *SCN1A* (variations nucléotidiques, délétions ou duplications) sont identifiés chez environ 80% des patients avec syndrome de Dravet. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de variations survenues *de novo* (non retrouvées dans l'ADN prélevé du sang des parents). Dans ce cas, le risque de récurrence de la maladie chez des parents ayant un enfant atteint est présente dans les gamètes (mosaïque germinale) ne peut être exclue.

Plus rarement, un parent asymptomatique ou pauci-symptomatique peut être porteur d'une mutation *SCN1A*. Dans ce cas, en revanche, le risque de transmission de la mutation à la descendance est de 50% . La sévérité du phénotype dans la descendance ne pourra pas être prédite.

La consultation de génétique spécialisée permet d'accompagner les familles dans le parcours diagnostique de leur enfant et éventuellement de discuter des moyens de diagnostic prénatal.

## 2.3 Conseil génétique

Une consultation de génétique pour le couple de parents d'un enfant atteint de syndrome de Dravet est indispensable.

1) Dans la majorité des cas le conseil génétique est rassurant car le syndrome de Dravet est dû à une anomalie survenue *de novo*, c'est-à-dire non retrouvée dans l'ADN extrait du sang des parents. Le risque de récurrence pour le couple des parents est alors celui de la mosaïque germinale (estimé à environ 1%). Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic prénatal sur cellules fœtales pourra être proposé. Dans cette situation de mutation *de novo*, les autres apparentés du patient (frères et sœurs, oncles et tantes...) n'ont pas de risque supérieur à la population d'avoir un enfant atteint de syndrome de Dravet.

2) Pour un couple où l'un des parents est porteur d'un variant pathogène du gène *SCN1A*, le risque de transmission du variant pathogène lors d'une nouvelle grossesse est de 50%. La sévérité du phénotype peut être très variable, même au sein d'une famille, et ne pourra pas être prédite chez l'enfant à venir. Pour une nouvelle grossesse, un diagnostic génétique prénatal sur cellules fœtales peut être réalisé. La demande d'interruption médicale de grossesse, en cas de récurrence, est en général acceptée, compte tenu de la sévérité possible de la pathologie.

Concernant la fratrie, il est indiqué d'élargir l'enquête génétique aux apparentés majeurs s'ils le souhaitent afin de leur proposer un conseil génétique. Il n'y a pas d'indication à rechercher le variant pathogène du gène *SCN1A* chez les frères/sœurs mineurs asymptomatiques du patient. Un diagnostic présymptomatique chez un mineur n'est pas autorisé par la législation française quand il n'existe pas de traitement préventif efficace ni de conduite particulière pouvant éviter la survenue de crises (art. L. 145-15-5 du Code de Santé Publique).

3) Un patient porteur d'une mutation *SCN1A* a un risque de 50% de transmettre la mutation dont il est porteur à sa descendance. Une expressivité variable est décrite et la sévérité de la pathologie associée à la mutation ne pourra pas être précisée.

Un conseil génétique peut être proposé pour un éventuel diagnostic prénatal.

### ENCADRE 1. Glossaire

**Maladie génétique autosomique dominante** : maladie pour laquelle il suffit de porter une variation pathogène sur une des deux copies d'un gène pour être atteint.

**Variante *de novo*** : Terme utilisé pour décrire une variation génétique qui n'est pas présente chez les parents du patient qui la porte.

**Pénétrance incomplète** : Dans certaines maladies, les individus porteurs de la mutation peuvent ne présenter aucun signe clinique de l'affection ; on parle alors de pénétrance incomplète. Dans ce cas, une personne saine peut porter une variation pathogène et transmettre la maladie à sa descendance.

**Expressivité variable** : Un même variant pathogène peut donner des manifestations pathologiques de sévérité différente, certaines personnes pouvant rester asymptomatiques.

**Mosaïques germinales** : présence d'une double population de gamètes, certains étant porteurs de l'allèle muté, d'autres de l'allèle sauvage. Le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance. Si cette mutation est absente de ses cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez lui. Ce concept est d'une grande importance pour le conseil génétique puisqu'il signifie que des personnes, non porteuses en apparence de la mutation, peuvent avoir plusieurs enfants atteints. Il s'agit d'une condition très rare avec moins de 5 cas décrits pour le syndrome de Dravet.

## ENCADRE 2. Le diagnostic anténatal

- Le diagnostic anténatal est possible si une mutation du gène *SCN1A* a été identifiée préalablement, à la demande du couple, et après accord d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).
- Le but du diagnostic prénatal (DPN) est de diagnostiquer des affections à haut risque d'être gravement invalidantes et incurables (article L. 2131-1 du Code de Santé Publique) et éventuellement dans la cadre de la loi de permettre au couple de demander une interruption médicale de grossesse (IMG) (Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique).
- Le DPN est encadré par plusieurs textes législatifs qui sont accessibles sur le site de l'Agence de Biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr>).
- Lorsque la pratique du diagnostic prénatal révèle une atteinte fœtale, une interruption médicale de grossesse est proposée (IMG) si la maladie est jugée " d'une particulière gravité " et "inaccessible au traitement au jour du diagnostic".
- Le diagnostic prénatal est réalisé sur cellules fœtales, à partir d'une biopsie de villosités choriales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse.
- Il est indispensable, en cas de grossesse, d'informer rapidement le médecin afin que le diagnostic anténatal puisse être organisé.
- L'étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (sans prélèvement invasif des cellules fœtales par biopsie de trophoblaste ou prélèvement de liquide amniotique) n'est pas réalisé aujourd'hui pour le diagnostic prénatal du syndrome de Dravet, en France.

## 3 L'annonce diagnostique

L'annonce du diagnostic du syndrome de Dravet se fait en plusieurs étapes en suivant le temps de la maladie et son évolution (émergence des signes) mais aussi le temps nécessaire aux parents pour assimiler l'apparition de la maladie. On peut distinguer deux cas :

### **Annonce diagnostique pour un nourrisson :**

Cette situation concerne une première suspicion clinique, suite à la survenue d'un ou de deux états de mal prolongés, surtout hémicorporels à bascule (droit puis gauche) dans des contextes de fièvres peu importantes.

Le diagnostic ne doit pas être évoqué dès le premier état de mal. Une suspicion ne fera pas l'objet d'une annonce auprès des parents mais devra conduire le clinicien à mettre en place les traitements adéquats et à lancer les explorations, notamment génétiques, qui permettront, avec l'évolution clinique, de confirmer ou pas le diagnostic.

### **Annonce diagnostique pour un grand enfant ou un adulte :**

L'annonce du diagnostic peut être plus compliquée dans le cas d'un grand enfant ou d'un adulte chez **qui le diagnostic n'a pas encore été posé**. Il est important alors de rechercher systématiquement à l'interrogatoire les éléments cliniques en faveur du diagnostic pour orienter les soins et l'accompagnement. Le bilan génétique peut aider à confirmer le diagnostic.

*(Branklaus et al., 2011 ; Campbell et al., 2018 ; Ceulmens et al., 2011 ; Connolly et al. 2016 ; Gil-Nagel et al., 2019, Gonçalves et al., 2021 ; Knupp et al., 2017 ; Lagae et al., 2019 ; De Lange et al., 2018 ; Nabbout et al., 2018, Nabbout et al., 2019; Nabbout et al., 2020 ; Nolan et al., 2006 ; Sinoo*

*et al. 2019 ; Skluzacek et al., 2011 ; Strzelczyk et al., 2019, Strzelczyk et al., 2019, Villas et al., 2017 ; Wallace et al., 2016 ; Whittington et al., 2018)*

### 3.1 Recommandations générales sur le déroulement des entretiens

L'annonce diagnostique doit se faire préférentiellement par le spécialiste sur rendez-vous, en face à face, avec si possible les deux parents, dans un moment de disponibilité et d'écoute, dans un lieu calme, identifié et prédéfini.

Si le parent ne peut pas se déplacer, ou qu'une rencontre physique entre le spécialiste et les parents n'est pas possible, il est important de déléguer cette annonce au médecin traitant ou au médecin de proximité. Dans ce cas, elle devra être suivie impérativement d'un rendez-vous avec le médecin spécialiste.

Si la rencontre physique avec le médecin traitant ou le médecin de proximité n'est pas possible, l'annonce peut se faire en dernier recours par téléphone ou en visio-conférence, sur rendez-vous, avec les deux parents, dans un moment de disponibilité et d'écoute, dans un lieu calme déterminé par la famille, qui peut, si elle le souhaite, être accompagnée d'une personne ressource de confiance.

L'annonce du syndrome de Dravet entraîne une perte de repères et un bouleversement émotionnel, et peut constituer une rupture de parcours de vie des familles. Cette annonce est cependant indispensable pour aider et permettre aux familles de se projeter et de construire l'avenir de l'enfant. Un deuxième temps d'échange après la première annonce est indispensable pour reprendre certaines informations et répondre aux questions pratiques et plus précises, et doit être programmé d'emblée.

Les associations de familles sont un soutien précieux pour sortir de l'isolement car elles regroupent des pair-aidants ayant été confrontés à la même maladie. En sachant que les informations médicales sur l'efficacité des traitements ainsi que le devenir des enfants ont évolué et sont spécifiques d'un patient. La discussion avec le médecin traitant peut éclairer les confusions éventuelles. A ce titre, les coordonnées des associations doivent être transmises aux parents.

#### 3.1.1 L'annonce est complexe et devrait se faire par paliers

- **Durant la phase initiale** (diagnostic probable cliniquement, évolution clinique et résultat génétique en attente) :

Cette première annonce s'accompagne essentiellement de conseils pratiques sur la reconnaissance des crises et leur gestion, les traitements d'urgence en cas de crise prolongée, les thérapeutiques instaurées et leur bonne utilisation. Le médecin annonce à cette occasion la mise en place nécessaire d'une surveillance de l'évolution à la fois des crises et du développement cognitif.

Un accompagnement personnalisé doit être proposé (cf volet suivi médical traitement et suivi neuropsychologique), ainsi que l'orientation vers une équipe spécialisée (centre de référence ou centre de compétence) si nécessaire. Un protocole précis et adapté de prise en charge des crises de l'enfant doit être remis aux parents et aux structures amenées à prendre en charge l'enfant.

- **Lors de l'annonce diagnostique**

La confirmation du diagnostic fait l'objet d'une consultation spécifique et dédiée. Celle-ci est l'occasion de refaire le point sur l'évolution clinique de l'enfant et son statut à ce moment et de

reprendre les notions importantes : contrôle des états de mal, gestion des crises, prise en charge globale.

Il est important lors de cet échange de détailler les éléments cliniques, paracliniques et évolutifs qui confirment le diagnostic. Si le résultat génétique est disponible lors de cette annonce, il est important de l'expliquer aux parents.

Il faut insister sur les incertitudes qui persistent sur le devenir, en rapport avec le spectre possible de la sévérité des atteintes, préciser qu'il s'agit d'une maladie chronique, avec un traitement probablement nécessaire sur une longue période, dont les répercussions sur le développement cognitif et le devenir scolaire sont fréquentes et à dépister et évaluer.

Pour un grand enfant ou un adulte, il faut insister sur l'apport de ce diagnostic, même s'il est tardif.

Une SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) est un décès inexplicable survenant en général suite à une crise convulsive. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement connus. Les patients atteints de syndrome de Dravet sont plus à risque de présenter une SUDEP. Le risque accru de SUDEP doit être abordé avec les parents lors de l'entretien d'annonce ou rapidement lors des entretiens qui suivront. Les outils de détection de crise, en particulier la détection des crises nocturnes, et leur intérêt dans ce cadre doivent être présentés lorsque le risque de SUDEP est abordé.

Cet entretien doit aussi préciser les étapes futures de la prise en charge (cf volet traitement médical et suivi neuropsychologique et social).

### **3.1.2 La forme de l'entretien**

C'est un temps de dialogue avec les parents. Il est important de savoir rester attentif à leurs questions, de leur dédier un temps d'écoute suffisant, en étant accompagné si possible par une psychologue et /ou un infirmier. Il est recommandé d'insister sur les notions importantes, de les formuler plusieurs fois de manière différente, en s'assurant que les parents ont compris, et de les réajuster selon les besoins et les questions des parents.

Un deuxième entretien peut être proposé. Les coordonnées du médecin qui a mené l'entretien sont remises aux parents afin qu'ils puissent le recontacter facilement pour poser les questions et interrogations qui arriveront dans un second temps. Il est également nécessaire de présenter le suivi systématique (consultations régulières, et en fonction des besoins médicaux, cognitifs, et sociaux), ce qui peut rassurer les parents sur le suivi de leur enfant. Le médecin traitant garde une place importante en tant que relais et interlocuteur de première ligne

Toutes ses informations sont transmises au médecin traitant pour garder sa place importante en tant que relais.

Il faut proposer une consultation génétique, pour reprendre les notions génétiques importantes (cf partie diagnostic génétique), notamment celle du diagnostic prénatal, si besoin. Le nom d'un généticien spécialiste en conseils génétiques et connaissant le syndrome de Dravet doit être donné à la famille avec une facilitation de l'accès à sa consultation.

## **3.2 Particularités de l'entretien dans le cadre d'une annonce diagnostique tardive chez un grand enfant ou un adulte.**

Le médecin doit expliquer la maladie aux parents en reprenant les éléments de l'histoire clinique antérieure, et en précisant le profil évolutif global. L'entretien doit permettre de faire le point sur les traitements actuels, l'accompagnement mis en place, et permettre d'instaurer selon les besoins les prises en charge nécessaires. Pour le grand enfant, l'accompagnement global et la transition vers

le suivi à l'âge adulte doivent également être abordés, en précisant que le suivi se poursuivra jusqu'à ce que la transition soit actée et efficace

- *Le médecin spécialiste ou le médecin ayant fait l'annonce diagnostique–doit informer la famille de la pertinence du suivi dans le Centre de Référence des Epilepsies Rares (CRÉER) régional. Dans ce cas, il faut faciliter l'obtention du rendez-vous, donner les coordonnées du centre aux parents et poursuivre le suivi de l'enfant jusqu'à ce que la transition soit actée et efficace.*
- *Des programmes d'Education thérapeutique adaptés aux problématiques doivent être proposés aux parents et aidants ainsi qu'au grand enfant ou à l'adulte, ETP qui doit être adapté à ses éventuelles déficiences.*
- *Des outils de suivi des crises ou de recueil des crises en vue des consultations de suivi doivent être proposés aux parents et aidants*
- *Donner aux parents les coordonnées du site Orphanet (fiche d'urgence) et des associations de patients.*
- *Pour le grand enfant ou l'adulte en établissement médicosocial, lorsqu'il y a un entretien avec l'établissement, donner à l'établissement les coordonnées du site Orphanet (fiche d'urgence) ainsi que les coordonnées de FAHRES, centre de ressource handicap rare épilepsies sévères si la situation de handicap le justifie.*

### **ENCADRE 3. Glossaire**

- **Médecin référent** : Médecin pédiatre ou neuropédiatre qui assure le suivi de l'enfant au long cours et qui coordonne son suivi
- **Médecin spécialiste** : médecin neuropédiatre ayant une expertise dans les épilepsies rares

## 4 Traitements

### 4.1 Traitement des crises

Le syndrome de Dravet est une épilepsie pharmacorésistante. Dans l'absolu, l'objectif du traitement est d'arrêter les crises mais dans ce type d'épilepsie, l'objectif est de réduire la fréquence des états de mal, la durée des crises prolongées et de diminuer la fréquence des crises tout en conservant la qualité de vie du patient, en collaboration avec les parents.

Les propositions thérapeutiques sont faites en expliquant les bénéfices et risques pour les différents choix thérapeutiques et en créant une alliance thérapeutique avec la famille.

#### 4.1.1 Quand instaurer un traitement ?

Le traitement doit être débuté :

- Dès que l'on soupçonne un syndrome de Dravet, c'est à dire :
  - o après la première crise convulsive prolongée ou état de mal fébrile ou non fébrile survenant **avant l'âge de 6 mois**
  - o **ou dès la récurrence de crises convulsives ayant** les caractéristiques du syndrome de Dravet débutant avant l'âge de 15 mois.
- En cas de présentation de l'enfant avec un diagnostic confirmé et quel que soit son âge.

#### 4.1.2 Choix des molécules

**Le traitement de première ligne** est le valproate de sodium, avec une dose adéquate. Il doit s'accompagner d'un protocole écrit précisant la conduite à tenir et les traitements d'urgence en cas de crise convulsive prolongée. Ce protocole doit être expliqué et remis aux parents, en s'assurant que celui-ci peut être appliqué dans les lieux de vie de l'enfant. Un apprentissage des parents du maniement des traitements d'urgence est indispensable. Ils doivent aussi être en capacité de l'apprendre aux autres aidants comme les différentes personnes ayant charge de l'enfant, même pour de courtes périodes

Le suivi doit se faire de façon rapprochée, dont une consultation dans les 3 mois suivant le début du traitement au plus tard pour faire le point sur la fréquence des crises, la tolérance du traitement, évaluer la faisabilité et l'efficacité du protocole d'urgence et renforcer la connaissance des parents sur la gestion des crises. Cela peut se faire dans le cadre de l'éducation thérapeutique durant le suivi de l'enfant.

**La deuxième ligne de traitement** est adaptée au profil développemental de l'enfant, à la fréquence des états de mal et des différents types de crises. Il est nécessaire d'associer des anti-épileptiques. Au valproate de sodium on peut associer du soit du clobazam, d'emblée associé ou non au stiripentol soit du topiramate. Une polythérapie est souvent nécessaire. Le stiripentol a montré une efficacité sur les crises convulsives dans 2 études randomisées contre placebo. Une adaptation des dosages des traitements anti-épileptiques doit être faite avec l'introduction du Stiripentol à cause des interactions médicamenteuses et une explication aux parents et un courrier aux médecins traitants doit être assurée. L'association d'autres anti-épileptiques peut être proposée en fonction des différents types de crises, comme l'éthosuximide si les absences atypiques sont fréquentes, ou l'utilisation d'autres benzodiazépines en cas de myoclonies, ou le zonisamide dans les crises généralisées. Le Leviteracetam a été rapporté avec une certaine efficacité dans des séries

rétrospectives chez l'enfant ainsi que le Bromure, efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées sur des rapports de séries limitées au Japon et en Allemagne.

Certains anti-épileptiques sont CONTRE-INDIQUES, au moins dans l'enfance. Il s'agit des bloqueurs des canaux sodiques (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine), qui aggravent le déficit fonctionnel de l'impact de la mutation et exagèrent son effet délétère en augmentant la fréquence des crises et impactant négativement le devenir cognitif.

#### 4.1.3 Molécules récentes et leur utilisation clinique

Les patients ayant un syndrome de Dravet constituent un groupe de patients aux caractéristiques cliniques, neurodéveloppementales et génétiques communes. De nouveaux essais thérapeutiques de médicaments ciblant ce syndrome se sont développés les dernières années et les résultats sont prometteurs avec une introduction de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique.

**Au moment de la rédaction de ce document date : février 2021), deux autres molécules en plus du Stiripentol ont montré leur efficacité dans des études randomisées contre placebo, le cannabidiol et la Fenfluramine.**

Le cannabidiol (Epidyolex<sup>o</sup>) a montré une efficacité sur les crises convulsives et est au moment de la rédaction de ce PNDS en ATU en France (autorisation temporaire d'utilisation) dans l'attente d'une commercialisation. Il peut être proposé en 3<sup>ème</sup> intention. La tolérance est généralement bonne mais une adaptation des co-médications, en particulier des doses du valproate de sodium et du clobazam, peut être nécessaire pour limiter les effets secondaires généraux (sommolence, asthénie). Une surveillance du bilan hépatique est à faire régulièrement et une adaptation des traitements hépatotoxiques doit être faite en cas d'élévation importante des transaminases.

La fenfluramine (Fintepla<sup>o</sup>), est une molécule prometteuse dans le syndrome de Dravet avec un effet important sur les crises convulsives chez un nombre significatif de patients. Une ATU de cohorte a été obtenue pendant la rédaction de ce PNDS. Elle pourrait être proposée précocement dans l'arsenal thérapeutique avec une surveillance cardiaque stricte avant la mise en place de la molécule et pendant le suivi à raison d'une fois tous les 6 mois pour surveiller la fonction valvulaire cardiaque.

#### 4.1.4 Autres alternatives non-médicamenteuses et recherche thérapeutique

Le régime cétogène peut être proposé pour sortir de la situation de crises très fréquentes, chez les plus jeunes, surtout dans la première décennie. En revanche, la diminution des apports de sucres rapides, les régimes sans gluten, sans lactose, n'ont pas fait la preuve de la moindre efficacité. La stimulation du nerf vague peut être proposée comme thérapeutique adjuvante. Il n'y a pas de thérapeutique chirurgicale curative pour les personnes avec syndrome de Dravet. D'autres essais thérapeutiques médicamenteux se profilent pour ce syndrome et de plus, dans les années futures, les essais en thérapie génique pourront être proposés aux patients.

L'efficacité de ces traitements sur la maladie et ses différentes manifestations et non pas seulement sur les crises serait intéressant à implémenter dans les futurs essais.

#### 4.1.5 Traitement de la crise prolongée et de l'état de mal :

Le traitement de la crise convulsive chez l'enfant avec un syndrome de Dravet ou suspect de syndrome de Dravet tient compte du risque de crise prolongée et de l'état de mal : il suit les recommandations avec en première ligne l'administration de benzodiazépine buccale ou en intra

rectal à doses efficaces en fonction du poids. Chez le nourrisson et le petit enfant, et vu le risque accru des états de mal convulsifs, le certificat d'urgence peut préconiser de donner le traitement d'urgence avant le délai de 5 minutes classiques pour l'administration de ce traitement. Cette information ainsi que l'administration d'une 2ème dose de benzodiazépine et l'appel du 15 pour la suite de la prise en charge en particulier si la crise persiste et/ou des signes de gravité surviennent (troubles respiratoires...) doivent être précisés sur le certificat d'urgence du patient. Le contrôle de l'hyperthermie est aussi important vu le rôle de la fièvre dans le déclenchement des crises.

Chez l'enfant et l'adulte, ces états de mal convulsifs sont moins fréquents mais les crises convulsives prolongées nécessitent le plus souvent le même traitement d'urgence.

L'état de mal « absences » ou les états de mal myocloniques peuvent apparaître chez l'enfant plus grand et l'adulte, leur traitement en pré hospitalier reste les benzodiazépines en première intention comme pour les crises convulsives.

#### 4.1.6 Suivi du traitement

Il est nécessaire de définir les objectifs du traitement médical en accord avec les parents ou représentants légaux de l'adulte. Celui-ci est variable selon l'âge et tient compte de la pharmacorésistance de la maladie et des effets secondaires des thérapeutiques.

Chez le nourrisson et le petit enfant, l'objectif principal est la réduction de la fréquence et de la durée des états de mal. Chez l'enfant plus grand et l'adulte, l'objectif est défini en fonction des crises présentes à un âge donné et de leur impact en prenant en compte les effets secondaires des traitements et le profil du patient.

En accord avec les parents, il convient de définir une certaine tolérance des crises, qui est déterminée en fonction de l'âge de l'enfant, de la présence d'états de mal, mais aussi des caractéristiques des crises. Les éléments majeurs pris en compte sont la durée des crises, la présence de crises entraînant des chutes, les crises survenant en orages, le type des crises (crises généralisées, chutes, absences...), l'horaire des crises et l'estimation des parents de l'impact sur la qualité de vie. En parallèle, les effets secondaires sont pris en compte en fonction des difficultés de l'enfant. Un exemple typique est l'anorexie provoquée par certains anti-épileptiques avec un effet additif chez un enfant qui a déjà des troubles alimentaires majeurs. L'observance du traitement pourra être interrogée, en recherchant ce qui pose problème et en proposant des facilitations si l'observance n'est pas de 100% (adaptation de la galénique, astuces pour masquer un goût désagréable, pilulier, etc).

Les anti-épileptiques sont évalués en fonction de leur efficacité en particulier sur les crises (en tenant compte des objectifs fixés à l'introduction du produit), de leurs effets secondaires, et de leur impact sur le neuro-développement de l'enfant : il est nécessaire de s'adapter à chaque enfant en tenant compte de ses points forts et points de fragilité. Nous rappelons que tous les anti-épileptiques ainsi que les thérapeutiques non médicamenteuses ont des effets secondaires spécifiques et qu'il est nécessaire de les rechercher et de les surveiller.

La polythérapie est inévitable, mais il convient d'essayer de limiter le nombre des anti-épileptiques pour limiter les interactions et les effets secondaires. Les effets secondaires sont souvent connus mais il est difficile d'estimer l'effet cumulatif des différentes molécules. Il est nécessaire d'être vigilant, en particulier en ce qui concerne l'appétit, le langage, le comportement et le sommeil.

Les dosages des anti-épileptiques doivent être utilisés selon la nécessité de ce dosage dans la pratique clinique dans un contexte de polythérapie, tant pour éviter les surdosages que pour optimiser l'effet de certaines molécules et surtout en cas d'augmentation de la fréquence des crises, d'apparition ou d'augmentation des effets secondaires.... Le suivi hépatique est à proposer de façon régulière lors des dosages, au minimum une fois par an. Un dosage est important avant de conclure à l'inefficacité d'une molécule et de passer à une autre ou d'ajouter une autre. Il est bon de le coupler à une numération formule sanguine avec plaquettes et à un bilan des enzymes hépatiques (des

chiffres à 2-4 fois la normale sans signes cliniques ne doivent pas poser l'indication d'arrêt des traitements antiépileptiques).

Les indications de l'EEG dans le suivi sont liées à des modifications des crises et au contexte clinique et décidées par le médecin. L'EEG systématique n'a pas d'indication dans le suivi de la maladie en dehors d'un contexte de recherche clinique.

La surveillance de l'efficacité du traitement, l'apparition d'éventuels effets secondaires doivent être expliqués aux parents pour une bonne observance thérapeutique. Pour la jeune fille ou la femme en âge de procréer, le besoin d'une contraception sera évalué et les interactions possibles entre traitements antiépileptique et contraceptifs seront pris en compte pour le choix de la contraception.

## 4.2 Traitement des troubles associés

Les traitements des troubles associés sont divers.

Si les troubles associés sont d'ordre neuropsychiatrique, le choix du traitement doit se faire de préférence en collaboration avec un confrère spécialiste (pédopsychiatre). Concernant les troubles du comportement, avant toute prescription médicamenteuse, l'évaluation doit être réalisée en tenant compte de l'avis de la famille mais également des intervenants (éducateur, rééducateur, enseignant...). Toute modification du comportement doit faire rechercher une cause organique (douleur, en particulier chez le nourrisson ou chez le grand enfant et l'adulte avec déficience intellectuelle, et/ou trouble du spectre de l'autisme) ou psychologique, ou un changement dans l'environnement. Si une cause au trouble du comportement est identifiée, elle doit être prise en charge avant d'envisager un traitement médicamenteux du trouble du comportement.

La recherche d'une intégration sociale de qualité est primordiale, ainsi qu'un ajustement des attentes aux compétences de l'enfant. Il est indispensable de travailler l'accompagnement dans sa globalité pour limiter les comportements défis. Si les troubles nécessitent un traitement, il est impératif que ce choix soit discuté avec un (pédo-)psychiatre.

La qualité du sommeil doit être abordée en consultation. Les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes altèrent le sommeil de l'enfant et peuvent favoriser la recrudescence de crises. L'altération du sommeil peut, dans certains cas, être due à des crises nocturnes. Un traitement par mélatonine peut être proposé pour faciliter l'endormissement et limiter les réveils. Les formes retard peuvent être utiles chez certains enfants. Il ne faut pas négliger les conseils d'hygiène de vie valables pour tous les enfants pour favoriser un sommeil de qualité

Les déformations orthopédiques doivent être surveillées, surtout à l'approche de l'adolescence et lors de la poussée de croissance. Ces déformations touchent surtout les pieds, et à un moindre degré les hanches et le dos (scoliose). Un avis orthopédique est à établir rapidement devant l'apparition de ces déformations et surtout devant la gêne fonctionnelle à la marche. Une rééducation adaptée ainsi que des orthèses (attelles, semelles...) peuvent être indiquées. Un suivi en kinésithérapie s'avère important chez certains enfants, dès le jeune âge, ou plus tard dans l'évolution. Un suivi dentaire doit aussi être proposé.

*(Balestrini et al., 2017, Chiron et al., 200 ; Colosante 2020, Coppola et al., 2002 ; Devinsky et al., 2017 ; Devinsky et al.2019 ; Devinsky et al.2020 ; Dressler et al., 2015 ; D'Onofrio et al., 2020 ; Fisher et al., 2011 ; Genton, 2000 ; Guerrini et al., 1998 ; Guerrini et al., 2013 ; Kassai et al., 2008 ; Kröll-Seger et al., 2006 ; Lagae et al., 2017 ; Lagae et al., 2019 ; Lai et al., 2020, DeLange et al., 2018 ; Liau et al., 2021 ; Lotte et al., 2012 ; Nabbout et al., 2013 ; Nabbout et al., 2020 ; Nieto-Barrera et al., 200 ; Oguni et al., 2014 ; Patsatolas 2021, Peigné et al., 2018 ; Saito et al., 2001 ; Striano et al., 2007 ; Thanh et al., 2002 ; Wang et al., 2020 ; Wirrell et al., 2014, Wong et al., 2019)*

## 5 Profils neurocognitifs<sup>1</sup>

### 5.1 Efficience intellectuelle

Les personnes avec syndrome de Dravet (SD) présentent dans la majorité des cas une déficience intellectuelle de sévérité variable avec un profil cognitif hétérogène.

Les enfants ont un développement typique ou « normal » dans la première année de vie. Ils montrent ensuite un ralentissement de leur développement, qui entraîne une augmentation avec le temps de l'écart entre ce qu'acquiert et fait l'enfant, et ce qui est attendu pour son âge. Il n'est pas constaté de régression des acquis en dehors de régressions transitoires post-crisis prolongées ou état de mal épileptique. La déficience intellectuelle a un impact constant sur l'autonomie au quotidien. L'efficience intellectuelle est un construit global qui mélange plusieurs compétences cognitives : verbales, neuro-visuelles, motrices, exécutives, etc. (voir Encart 1.) Les spécificités individuelles sont à prendre en compte et doivent être évaluées pour chaque personne.

L'accompagnement de ces troubles neurodéveloppementaux, selon les difficultés rencontrées, peut suivre les recommandations émises par la HAS.

#### Encart 1.

L'évaluation neuropsychologique, complétée par des bilans psychomoteur, orthophonique, ergothérapeutique, éventuellement neurovisuel, permet de mettre en évidence les profils cognitifs individuels, c'est-à-dire les points forts et les points faibles de chaque individu. La connaissance de ce profil permet d'adapter au mieux les prises en charge thérapeutiques (rééducatives, remédiations...), pédagogiques (école...) et éducatives (autonomie, insertion dans la société) en s'appuyant sur les points forts de l'enfant pour compenser les sphères plus en difficulté, mais aussi les stimuler. Un bilan classique, standardisé, est difficile à pratiquer chez les personnes présentant un syndrome de Dravet en raison des difficultés attentionnelles et exécutives ou des difficultés comportementales (hyperactivité, non compliance, trouble du spectre de l'autisme) fréquemment associées. L'évaluation doit prendre en compte ces particularités et proposer des bilans adaptés et flexibles, qui peuvent se faire à partir d'observations fines par un professionnel et/ou de questionnaires parentaux qui révèlent les compétences de l'enfant au quotidien.

La pratique de ces bilans est recommandée, en fonction de chaque situation, autour des périodes charnières : au moment du diagnostic, à l'entrée en maternelle (3 ans), l'entrée en classe primaire (6 ans) et l'entrée au collège (11-12 ans), au moment de la transition à l'âge adulte, et du vieillissement. Il permettra d'évaluer les besoins, ajuster les réponses. D'autres bilans pourront être proposés pour évaluer certains points et réajuster l'accompagnement. Ces bilans pourront être réalisés par le professionnel qui prend le patient en charge (psychomotricien, orthophoniste, ...).

#### 5.1.1 Le langage

Les personnes présentant un SD n'ont pas un langage normal. Des troubles du langage sont constants chez les personnes avec SD, avec des compétences s'étendant d'une absence totale de langage à la présence de phrases pertinentes et adaptées au contexte. La sphère du langage oral est investie, bien que des difficultés soient présentes dans la mise en place de ces compétences. Les difficultés sont présentes sur le versant expressif (production du langage) et réceptif (compréhension du langage). Le langage réceptif est plus préservé que le langage expressif. Ce

<sup>1</sup> 1 Troubles du neurodéveloppement : Repérage et orientation des enfants à risque Méthode Recommandations pour la pratique clinique. HAS, février 2020.

dernier apparaît marqué par des troubles de la sphère oro-faciale (muscles faciaux, mouvements, qui permettent notamment une bonne articulation verbale). Le vocabulaire peut être plus ou moins riche. Le discours est souvent marqué par des persévérations. Ainsi, les composantes phonologiques (unités sonores du langage), lexicales (ensemble des mots), syntaxiques (règles grammaticales) et pragmatiques (contexte d'emploi du langage) du langage sont atteintes. En cas d'atteinte verbale majeure, des codes de communication alternatifs à visée fonctionnelle sont à privilégier.

*Qui accompagne ?*

*Les orthophonistes, essentiellement, mais aussi psychologues, psychomotriciens, éducateurs, ergothérapeutes en fonction de la nature des troubles et du lieu d'accueil de la personne.*

### **5.1.2 Les compétences motrices, praxiques et visuospatiales**

Des difficultés motrices sont fréquentes et concernent autant la motricité globale que fine. On note une ataxie (trouble des coordinations lors des mouvements), des tremblements, des difficultés dans les praxies (organisation du geste dirigé vers un but). Les difficultés concernent les compétences purement motrices mais aussi visuo-spatiales et constructives (représentation dans l'espace).

Les troubles de la démarche sont liés à l'âge et assez spécifiques, appelés « crouch gait » (démarche marquée par une flexion accentuée des hanches, genoux et chevilles, corps fléchi en avant).

Les troubles des praxies fines (manipulation de petits objets grâce à la motricité manuelle et digitale ainsi qu'à la motricité oculaire et la coordination oculo-manuelle) se manifestent par des troubles de la préhension, de la réalisation des gestes, de la coordination des gestes, de la grapho-motricité ...

*Qui accompagne ?*

*Les ergothérapeutes, psychologues, neuropsychologues, psychomotriciens, kinésithérapeutes, éducateurs, orthoptiste, orthopédiste, MPR.*

### **5.1.3 L'attention, les fonctions exécutives**

Les capacités d'attention sont souvent limitées. Les fonctions exécutives sont des fonctions cognitives de haut niveau permettant d'inhiber des réponses automatiques, de se montrer flexible dans sa pensée et de mettre en place des stratégies pour atteindre un but. Ces fonctions se développent pendant toute l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte. Elles sont déficitaires chez de nombreuses personnes présentant un syndrome de Dravet. L'impact des difficultés dans ce domaine se majore avec l'âge et les attentes de l'entourage. Ceci peut se traduire par un manque de « filtre » au quotidien, des difficultés dans la mise en place d'un raisonnement pertinent face à la nouveauté, un manque d'adaptation aux transitions, des persévérations sur des idées, des difficultés à mobiliser son attention sur la durée. Ces troubles retentissent sur l'adaptation sociale, les apprentissages et l'autonomie. Un AESH (Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap) est indiqué chez l'enfant pour aider à faire face à ces difficultés en classe.

*Qui accompagne ?*

*Psychologues, ergothérapeutes, éducateurs, enseignant, l'AESH.*

### **5.1.4 Apprentissages académiques**

L'accès aux apprentissages académiques est en décalage en raison de la déficience intellectuelle et des troubles des fonctions cognitives. Chez la majorité des individus avec SD, l'apprentissage du langage écrit et de l'arithmétique est limité. Ces difficultés sont souvent évidentes et repérées dès la maternelle.

Une aide spécifique est donc nécessaire, avec la présence d'un AESH, des aménagements en classe, allant jusqu'à une orientation dans une classe spécialisée au sein de l'école, ou une orientation dans une structure médico-sociale.

*Qui accompagne ?*

*A l'école, l'enseignant et l'AESH*

*Psychologues, ergothérapeutes, éducateurs*

## **5.2 Efficience sociale / Efficience socio-émotionnelle**

Des difficultés dans les interactions sociales, malgré la préservation de comportements d'approche sociale, sont observées chez de nombreuses personnes avec SD. Il s'agit autant de troubles dans la qualité des interactions (personnes qui approchent trop les autres, de manière parfois inadaptée : ne respectant pas les codes sociaux, difficultés à prendre en compte l'intention d'autrui...), que dans la quantité des interactions (évitement social, retrait, indifférence...).

Ces troubles vont de difficultés dans les échanges pragmatiques à un trouble du spectre de l'autisme (TSA) caractérisé.

*Qui accompagne ?*

*A l'école, l'enseignant et l'AESH*

*Psychiatres, psychologues, éducateurs, orthophonistes, psychomotriciens, en individuel ou groupe. Orientation vers une structure d'accueil*

## **5.3 Comportement et troubles associés**

Le comportement des personnes avec SD varie selon l'âge, le temps, et l'environnement. Cependant, la plupart des personnes avec SD présentent des difficultés de comportement, dans trois grands domaines de difficultés :

1. les fonctions instinctuelles : sommeil/alimentation/élimination/libido
2. les particularités sensorielles ou émotionnelles : hypo/hyper/recherche de stimulation, réactions émotionnelles intenses
3. les difficultés sensori-motrices : automutilation, hétéro-agressivité, destruction d'objets, instabilité motrice.

Ces difficultés comportementales relèvent de mécanismes différents, et résultent d'une interaction entre une vulnérabilité individuelle (les troubles de fonctions suscitées, les particularités médicales...) et des facteurs liés à l'environnement. Des difficultés transitoires, en lien avec les crises d'épilepsie (période pré ou post crise) ou les effets secondaires des traitements peuvent être observées.

Les troubles du comportement peuvent varier de difficultés avec un retentissement modéré sur le fonctionnement global, à des difficultés majeures aboutissant à des comportements défis (voir Encart 2.).

Ces troubles peuvent être aggravés par les difficultés de communication et diminuent avec la mise en place de stratégies familiales et environnementales.

*Une meilleure compréhension de ces difficultés, ainsi que des ressources des personnes, permet de mettre en place des aménagements, accompagnements et aides adaptés.*

## Encart 2. Les comportements Défi

(source : <https://www.defiscience.fr/diagnostic/evaluation-des-comportements-defis/>)

Le terme « comportement-défi » (challenging behavior) est apparu dans les années 1980 et a peu à peu remplacé le terme de « trouble du comportement ». Sous ce vocable, sont englobées les comportements posant « de véritables défis à l'organisation des structures d'accueil et à l'intégration communautaire, plus particulièrement dans la nature des services permettant de répondre aux besoins de la personne déficiente ». Bien qu'il n'existe pas à ce jour en France de définition consensuelle des comportements-défis, certains critères peuvent être retenus. Aussi, il est possible de reconnaître un comportement-défi s'il présente les critères suivants (Magerotte & Willaye, 2014 p27) :

- « présente un danger pour la personne [...]
- constitue un danger pour autrui [...]
- risque de devenir plus grave si l'on n'intervient pas [...]
- rend l'intégration sociale difficile [...]
- rend les apprentissages impossibles [...] »

Parmi les comportements défis, on peut citer l'automutilation, l'hétéroagressivité, les colères incoercibles, la destruction d'objets, l'instabilité motrice, des symptômes catatoniques, ainsi qu'un certain nombre de troubles instinctuels ».

Le terme de comportements-défis recouvre donc des situations très diverses dont il convient de rechercher systématiquement les causes au moyen d'une évaluation multidimensionnelle comprenant une évaluation somatique, psychiatrique et environnementale.

### 5.3.1 Les conduites instinctuelles

- **Le sommeil**

Des difficultés concernant le sommeil apparaissent dans 42 % des situations, avec spécifiquement une somnolence diurne.

Les troubles du sommeil peuvent être en lien avec les traitements anti-épileptiques, dont les effets sont à surveiller et à rechercher, pour trouver un équilibre entre le bénéfique et les effets secondaires. Un examen ORL est recommandé.

Il est important de rechercher des crises nocturnes. Leur crainte par les parents est fréquente et peut interférer avec le sommeil de l'enfant, et des parents.

Les réponses thérapeutiques concernent l'adaptation du traitement antiépileptique si nécessaire et si possible, la prescription de mélatonine s'il existe des troubles de l'endormissement, et de mélatonine retard s'il existe des réveils nocturnes.

#### *Que faire ?*

*Explorer : Où, en combien de temps l'enfant s'endort ? Existe-t-il des réveils nocturnes ? Qu'est ce qui lui permet/l'empêche de s'endormir ? Quelles mesures (rituel du coucher, co-sleeping ou sommeil partagé avec son enfant...) ont été essayées ? Une consultation spécialisée peut être indiquée si les troubles persistent.*

- **L'alimentation**

Des difficultés d'alimentation sont souvent décrites par les parents mais peu évaluées. Elles doivent être précisées : changement/fluctuation de l'appétit, sélectivité, refus de nouvelle nourriture, ingestion de substances autres que la nourriture (pica). Leur répercussion sur le poids de l'enfant et la croissance doit être précisée. Elles peuvent être en lien avec le traitement, le régime alimentaire

(par exemple le régime cétogène), la difficulté à la nouveauté, les troubles praxiques, les particularités sensorielles, la présence d'un TSA... Ces difficultés s'améliorent en général avec le temps.

*Que faire ?*

*Il est important de préciser la nature de ces difficultés (journal alimentaire au besoin) et ses répercussions (sur la courbe de poids, de croissance).*

*Une adaptation du régime et/ou du traitement, s'ils sont en cause, peut être envisagée.*

*Il peut être utile de rééquilibrer l'alimentation au besoin avec le diététicien, dédramatiser la sélectivité en l'absence de carences, tout en essayant au maximum de diversifier.*

*Il est important de reconnaître les particularités alimentaires et adapter au besoin les repas : PAI à l'école, en institution (panier repas...).*

*Des actions au quotidien peuvent être proposées : privilégier un intérêt pour les repas à la fois pour la nourriture et son aspect social, éviter les distracteurs pendant les repas comme les écrans, proposer à l'enfant de participer à la confection des plats, ne pas le forcer, éviter les grignotages trop importants... Une consultation spécialisée peut être nécessaire (orthophoniste, psychologue, pédopsychiatre, diététicien...)*

- **L'élimination**

Des difficultés ou un retard d'acquisition de la propreté diurne et nocturne peuvent accompagner le développement des enfants avec SD. Ils sont souvent reliés à la déficience et/ou au TSA. Une énurésie voire encoprésie (non-rétention des selles) secondaire peuvent apparaître. Une perte d'urine durant les crises d'épilepsie peut également être observée et n'est alors pas incluse dans ces difficultés.

*Que faire ?*

*Il est important de rechercher avec un spécialiste une possible raison organique surajoutée et la manière de répondre à ce problème (psychologue, pédopsychiatre, pédiatre, gastroentérologue...)*

- **Le comportement sexuel**

Les personnes avec SD vont passer par les différents stades de la puberté et ainsi avoir des manifestations de leur libido, avec des comportements sexuels qui doivent être accompagnés s'ils sont problématiques.

*Que faire ?*

*Il est important d'expliquer ce que sont les changements corporels de la puberté, quelles manifestations sont publiquement autorisées ou pas... et de tolérer les masturbations, dans un contexte intime. Le recours à un spécialiste souvent présent dans les structures peut être utile pour permettre le meilleur épanouissement de la sexualité des personnes avec SD.*

### **5.3.2 Profil sensoriel ou émotionnel :**

Il existe chez les personnes avec SD des particularités sensorielles, mal explorées, qui peuvent être résumées en hypo ou hyper réactivité aux stimuli sensoriels, ou recherche de stimulations. Ces particularités concernent les cinq sens, et peuvent parfois déclencher des crises d'épilepsie (sensibilité à la lumière, aux patterns visuels...). Elles peuvent être isolées, ou entrer dans le cadre d'un TSA.

*Que faire ?*

*Une meilleure connaissance de ces particularités permet d'adapter l'environnement pour respecter un équilibre entre suffisamment de stimulations et pas trop d'excitations, qui peuvent potentiellement*

*déclencher trop de crises, de manière la plus adaptée aux difficultés des personnes. Les psychomotriciens et ergothérapeutes peuvent aider à l'identification de difficultés et l'adaptation de l'environnement.*

Sur le plan émotionnel, les personnes avec SD sont affectueuses, ressentent et expriment leurs émotions, avec parfois des difficultés de régulation. Les principales difficultés sont l'intolérance à la frustration, avec des colères, l'agressivité, la tristesse, l'inquiétude. Des troubles du comportement (agitation psychomotrice, opposition) sont souvent favorisés par les difficultés dans la communication, l'identification et la régulation et des émotions, les fonctions exécutives (impulsivité...). Elles peuvent aussi masquer une anxiété ou une tristesse importante, surtout dans des périodes de transition (entrée à l'école, adolescence, transition à l'âge adulte...) ou de changements (d'institution, d'AESH).

*Que faire ?*

*Il est important d'être attentifs aux mouvements affectifs des personnes avec SD pour mieux les accompagner. Les professionnels qui les accompagnent au quotidien, les personnes à l'école ou dans les structures d'accueil, comme les enseignants, les éducateurs, et qui connaissent bien la personne, peuvent aider à identifier ce qui a généré la difficulté, et ce qui peut y répondre. Le recours au psychologue ou pédopsychiatre est recommandé.*

## **5.4 Troubles liés aux manifestations motrices :**

Ces troubles sont souvent décrits comme « troubles externalisés » voire « troubles oppositionnels avec provocation » ou TOP : automutilation, hétéro-agressivité, destruction d'objets, instabilité motrice. Le comportement moteur est souvent le moyen privilégié d'expression lorsqu'il existe des troubles du langage et de la communication, une DI ou un TSA.

*Que faire ?*

*Une analyse détaillée de ces troubles est nécessaire, pour voir ce qui les déclenche. Il est important de désamorcer le renforcement négatif que l'entourage met en place malgré lui (répondre par une attention, même négative, à ces comportements). Isoler la personne ou l'ignorer, non pas pour la punir, mais pour qu'elle se calme dans un endroit approprié, est très utile. Le recours à des spécialistes (éducateurs, psychologues, psychiatres) peut être très utile. Le traitement psychotrope doit intervenir en dernier recours, de manière limitée dans le temps, et après une analyse précise des circonstances d'apparition de ces troubles.*

## **5.5 Troubles associés**

Les personnes avec DS peuvent développer des troubles associés comme le Trouble du spectre de l'Autisme (TSA), le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), l'anxiété et la dépression.

Ils sont importants à diagnostiquer car ils peuvent relever d'une approche thérapeutique ou médicamenteuse spécifique. Ils sont parfois sous estimés, car parfois seuls certains symptômes sont présents et ne constituent pas un tableau spécifique.

### **5.5.1 Trouble du spectre de l'autisme**

Le trouble du spectre de l'autisme associe :

- des déficits persistants dans la communication et l'interaction sociale (réciprocité sociale et émotionnelle, comportements non verbaux dans l'interaction sociale, difficultés dans le développement, le maintien et la compréhension des relations),
- des comportements, intérêts ou activités restreints, ou répétitifs (mouvements ou paroles stéréotypés ou répétitifs, insistance sur la similitude ou difficultés aux changements (néophobie), intérêts très restreints, limités, anormaux dans leur intensité ou leur cible, hyper ou hypo-réactivité aux stimuli sensoriels).

Ces troubles apparaissent pendant la première enfance.

Le TSA est décrit chez 22 à 39% des personnes avec SD. Ces symptômes sont caractérisés par une appétence sociale préservée mais atypique (voir Encart 2.).

#### *Que faire ?*

*Ces troubles nécessitent un accompagnement spécialisé, comme recommandé par la Haute Autorité de la Santé (HAS), soit au sein de l'institution médico-sociale ou sanitaire qui accompagne l'enfant, soit en externe par des spécialistes (orthophonistes, psychomotriciens, éducateurs, psychologues, psychiatres...).*

### **5.5.2 Trouble déficit de l'attention avec Hyperactivité (TDAH)**

Le TDAH est souvent décrit mais peu étudié dans le SD (20 à 50% selon les parents, Lagae et al., 2018, Villas et al., 2017). Il concerne un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement.

#### *Que faire ?*

*Il est important de pouvoir évaluer ces difficultés attentionnelles et l'hyperactivité afin d'ajuster l'accompagnement environnemental, éducatif et pédagogique, avant d'envisager éventuellement un traitement par Méthylphénidate, qui n'est pas contre indiqué chez les personnes avec SD, après avoir éliminé une contre-indication cardiologique (trouble du rythme)*

### **5.5.3 Anxiété et dépression**

L'anxiété et la dépression sont des manifestations difficiles à identifier dans le contexte de ce syndrome, comme chez la plupart des personnes avec DI. La tristesse, les pleurs, les fluctuations de l'humeur, l'irritabilité, le repli, le mutisme, l'agitation, l'agressivité, peuvent être des signes de dépression ou d'anxiété. Il est important de les repérer et de les prendre en compte.

#### *Que faire ?*

*Il est important de rechercher systématiquement une dimension dépressive ou anxieuse chez les personnes avec SD avec l'entourage familial et les intervenants, notamment lors des changements de situation, pour mettre en place une thérapie (psychothérapie, médicaments) adaptée.*

#### *Qui contacter ?*

*Intervenants, pédopsychiatres, psychologues*

### **Encart 3. : Projet de vie personnel et familial face à cette complexité**

Les répercussions du SD sont majeures. Elles interfèrent sur le développement psychosocial de l'enfant de son cercle intime à sa place dans la société, et sur sa qualité de vie. Les parents, la fratrie, la famille étendue et les accompagnants sont souvent affectés d'une part par la maladie, mais aussi par ses retentissements psychologiques et psychiatriques. Il s'agit de réapprendre une nouvelle vie avec cet enfant dont le développement ne prend pas le chemin qui était prévu, et d'accompagner la personne adulte en s'appuyant sur ses points forts et en tenant compte de ses difficultés. Un travail permettant d'améliorer la qualité de vie, du cercle intime jusqu'à la place des

personnes avec SD dans la société, est recommandé. Il est donc très important d'accompagner l'entourage afin de lui permettre de mettre en place l'environnement le plus soutenant, respectueux et épanouissant pour la personne avec SD, et adapté aux besoins et ressources de l'entourage, afin d'aider les personnes à s'épanouir au mieux de leurs possibilités.

*Qui contacter ? Toutes les catégories de personnes sus-citées peuvent proposer des aménagements spécifiques, ainsi qu'un accompagnement psychologique par des psychologues ou psychiatres.*

*Impliquer les institutions / en partenariat avec les associations. Le soutien des familles et des aidants est important en passant par des groupes de parole, mise en lien avec les associations etc.*

*(Acha et al., 2014 ; Caraballo et al., 2006 ; Battaglia et al., 2013 ; Chieffo, Battaglia et al., 2011 ; Chieffo, Ricci, et al., 2011 ; Chieffo et al., 2016 ; Di Marco et al., 2019 ; Lagae et al., 2018 ; Li et al., 2011 ; Nabbout et al., 2013 ; Olivieri et al., 2016 ; Ouss et al., 2019 ; Ragona et al., 2010 ; Ricci et al., 2015 ; Rodda et al., 2012 ; Schoonjans, 2019 ; Turner et al., 2017 ; Villas et al., 2017 ; Villeneuve et al., 2014 ; Magerotte & Willaye, 2014 ; Wolff et al., 2006)*

## 6 Parcours médico-social, programme éducatif et rééducatif

**Ce parcours en étapes clés doit être adapté à chaque personne en prenant en compte l'évaluation de sa situation et l'offre médico-sociale de sa région, accompagnant ainsi le suivi médical.**

**Ces étapes sont âge-dépendantes et ont été conçues en considérant que le diagnostic a été fait chez le nourrisson.**

Certains items peuvent paraître répétitifs lors de différentes étapes, mais nous avons souhaité les garder pour rendre chaque étape indépendante et précise.

Ce texte vise à informer les parents de leurs droits concernant les aides médico-sociales, et leur laisse le libre choix de s'engager dans ces démarches en fonction de leurs besoins. Dans ce cas, ils ont le droit d'être accompagnés par un(e) assistant(e) social(e).

Il est important de considérer que quel que soit l'âge du patient avec syndrome de Dravet, la maladie peut avoir des répercussions sur la fratrie, sur l'organisation familiale et entraîner des dépenses dont il faut tenir compte.

**Quelles sont alors les répercussions du syndrome de Dravet dans l'environnement de la personne (quotidien de la personne et son entourage) ?**

### 6.1 Chez le nourrisson dès l'annonce diagnostique.

**Question posée :** *Quel était le projet initialement prévu avant l'annonce diagnostique concernant le mode de garde ?*

#### 6.1.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

- Il n'y a **pas de contre indication à la collectivité** : accueil en crèche, halte garderie... s'appuyer sur l'élaboration d'un PAI Et organiser l'accueil (former les professionnels aux gestes d'urgence)

- Mise en place des rééducations selon les besoins et favoriser ces suivis au sein de **services médico-sociaux** (CAMSP, CMP, CMPP). A défaut, il est nécessaire de **faciliter la coopération entre les différents rééducateurs et acteurs libéraux**.
- Proposer des temps d'éducation thérapeutique (ETP)

### 6.1.2 Identifier les répercussions dans le quotidien familial

- Aménagement de la vie professionnelle :
  - Nécessité d'une présence parentale (Soins, surveillances, RDV, ...)
  - Protection sociale et droits à la retraite du parent ayant arrêté son travail pour s'occuper de l'enfant
- Impact sur les membres de la famille et la dynamique familiale (enfant, parents et fratrie et famille élargie (grands-parents, etc.)) :
  - Nécessité d'adaptation organisationnelle
  - Impact psychologique, besoins d'échanger sur la maladie et ses conséquences (psychologue, associations...)
- Impact sur les dépenses en lien avec la maladie :
  - Prise en charge en libéral non remboursée, en l'absence de prise en charge en service sanitaire ou médico-social (attention de bien garder l'ensemble des justificatifs)
  - Dépenses indirectes du foyer sur les adaptations de l'environnement et les aides humaines pour l'enfant, les parents et la fratrie.

### 6.1.3 Droits et Prestations

- Reconnaissance d'une affection longue durée : **ALD (100% sécurité sociale)**
- **Dossier MDPH :**
  - Vise à la reconnaissance d'un taux de handicap : les répercussions globales du syndrome de Dravet dans l'environnement. (Constitue un handicap, au sens de la loi du 11 février 2005, toute limitation d'activité ou de restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement)
  - Possibilité de demander une allocation de base d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et PCH ou complément AEEH pour présence parentale et les frais en lien avec la maladie. Les parents devront garder les justificatifs de cette attribution, qui donnera bonification au moment de faire valoir leur droit à la retraite
- **Aménagement de l'activité professionnelle :**
  - Présence parentale pour les rendez-vous médicaux et paramédicaux : Demande de congé de présence parentale (Droits communs comme : AJPP, don de RTT, jours annonce handicap, temps partiels et autres droits spécifiques selon convention collective de l'entreprise à laquelle est rattachée le contrat de travail des parents).

## 6.2 A l'âge d'entrée en école maternelle (3-6 ans)

**Vigilance** : Prendre en compte les possibilités de l'enfant et l'adéquation avec la structure après échange entre les professionnels qui connaissent l'enfant et la famille.

Prendre contact au préalable avec le directeur de l'établissement afin de préparer au mieux l'accueil.

### 6.2.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

**Plusieurs options sont possibles**

- entrée en maternelle avec Accompagnant Elève en Situation de Handicap individualisé (AESHi) et mise en place d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS), et PAI (Projet d'Accompagnement individualisé)
- UEMA (unité d'enseignement maternel autisme)
- maintien en crèche,
- parcours partagé crèche/école/domicile,
- jardin d'enfant / halte garderie adaptée

Selon les besoins et les possibilités, une demande d'orientation au SESSAD (Service d'Education Spécialisé et de Soins A Domicile) peut être faite à la MDPH pour accompagner et favoriser l'inclusion scolaire et sociale.

- Proposer des temps d'ETP (Education Thérapeutique du Patient)

### 6.2.2 Identifier les répercussions dans le quotidien familial

- Les difficultés majeures seront d'ajuster les temps scolaires avec les prises en charge rééducatives et éducatives, et de gérer les interruptions de l'activité professionnelle des parents et l'absentéisme non programmé liés aux crises et aux suivis. A ceci s'ajoutent les difficultés de dédier du temps à la fratrie ainsi que de faire coïncider son rythme professionnel et le rythme des lieux d'accueil de l'enfant (périscolaire, vacances scolaires)
- En fonction des besoins spécifiques de l'enfant, adapter ou instaurer un programme d'intervention (rééducatif et éducatif).
- Aménager le domicile et proposer les aides techniques adaptées (poussette adaptée, siège auto, transat de bain, chaise haute adaptée, casque, fenêtre avec serrures...).
- Education thérapeutique (ETP).

### 6.2.3 2.3 Droits et Prestations

- Elaborer un PAI.
- Réévaluer les demandes à la MDPH selon les besoins :
  - Accompagnant Elève en Situation de Handicap (AESH) et Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS), orientation en Etablissements et Services Médico-Sociaux (ESMS).
  - Pour la présence parentale ou l'embauche d'une tierce personne ainsi que les dépenses en lien avec le handicap, une réévaluation du complément de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) ou de la PCH est parfois nécessaire. Prendre en compte l'impossibilité pour les parents de déléguer un protocole buccolam à un professionnel non infirmier pour un enfant de moins de 6 ans (arrêté de la cour de cassation Sept 2020) dans l'état des textes en nov 2020

- L'obtention des cartes de priorité, de stationnement, ou d'invalidité (cf le site <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/la-carte-mobilite-inclusion-cmi>) est accordée par la MDPH en fonction du taux de handicap, de l'autonomie de déplacement et de la fatigabilité.

### 6.3 A l'âge d'entrée en école élémentaire (6-11 ans) et la période de la préadolescence (11-14 ans)

**Vigilance** : L'épuisement des aidants et l'orientation scolaire.

#### 6.3.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

- Structure d'accueil à 6 ans : Selon les possibilités d'apprentissage de l'enfant et l'adéquation avec la structure :
  - scolarité en école élémentaire avec aménagement, à temps complet ou avec aménagement des horaires (AESH individualisé, PPS, matériel pédagogique adapté...),
  - orientation en classe adaptée (ULIS, SEGPA),
  - orientation en établissements médico-sociaux (Institut Médico-Educatif, ITEP, IEMA, IEM ) en externat ou internat, dans de rares cas, orientation en MECS spécialisée épilepsie
  - orientation en classe spécialisée en milieu scolaire (UEEA unité d'enseignement en élémentaire autisme, UEMA unité d'enseignement en maternel autisme)
- Accompagnement : SESSAD, CMP, CMPP, libéraux... Pour le cas particulier des IME, les prises en charge sont proposées par l'établissement.\*
- Séance d'ETP adaptées aux jeunes et aux aidants

\*A la date de rédaction : en l'absence d'une prise en charge de l'enfant, il est possible de faire une demande à l'assurance maladie de prises en charge en libéral avec l'accord de l'établissement.

#### 6.3.2 Identification des répercussions dans le quotidien familial

- Possibilité de proposer des séjours de répit aux familles : accueil temporaire dans les établissements pour une durée limitée, à temps complet ou partiel. Cette demande est à solliciter auprès de la MDPH, dans la limite de 90 jours par an.
- Possibilité de proposer des séjours de vacances adaptés (réseau passerelle, loisirs pluriels), avec ou sans les représentants légaux. Sous certaines conditions, une participation au financement peut être sollicitée à la MDPH.
- Possibilité de proposer une activité sportive adaptée. La famille peut se renseigner auprès des fédérations de sport adapté et de handisport ou s'adresser à un professeur en activité physique adaptée (APA).
- Possibilité d'inclusion dans des centres de loisirs (adaptés ou non).

- Aides techniques et aménagements : une évaluation peut permettre des aménagements du domicile, du véhicule et des aides à la personne.
- Il peut persister une nécessité d'ajuster les temps scolaires avec les prises en charge rééducatives et éducatives, et de gérer des interruptions de l'activité professionnelle des parents et l'absentéisme non programmé liés aux crises et aux suivis. A ceci s'ajoutent les difficultés de dédier du temps à la fratrie.
- Dès la pré-puberté, aider la famille sur le sujet de Vie relationnelle affective et sexuelle de la personne handicapée. Si le moment est venu, aider au choix d'une contraception adaptée (en fonction des traitements antiépileptiques et des besoins de la jeune femme)

### 6.3.3 Droits et Prestations

- Demande d'accueil temporaire 90 jours/an à la MDPH pour les séjours de répit
- Effectuer les demandes de financement des aménagements du domicile, du véhicule et des aides techniques auprès de la MDPH.
- Pour la présence parentale ou l'embauche d'une tierce personne ainsi que les dépenses en conséquence (séjours vacances, sports adaptés, soins non pris en charge comme par exemple psychomotricité, psychologue et/ou ergothérapie), une réévaluation du complément de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) ou de la PCH est nécessaire.

## 6.4 Pendant la période de transition 15-20 ans

**Vigilance** : Les projets d'avenir devront être anticipés avec la famille et en adéquation avec le projet de vie du jeune et de son potentiel.

### 6.4.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

- Poursuite de l'accueil en IME (jusqu'à 20 ans) ;
- Poursuite des rééducations et prises en charge para médicales
- Orientation en établissements médico-sociaux (IMPRO) ;
- **Rarement** poursuite de la scolarité en milieu ordinaire avec aménagement (AESH individualisée, PPS, aménagement des horaires...) en questionnant le projet de vie : une scolarité pour quel but professionnel ou autre...
- Poursuite des séances d'ETP adaptées à la personne, à ses besoins et aux aidants

### 6.4.2 Identifications des répercussions dans le quotidien familial

- Proposer des séjours de répit aux familles (parents, fratrie) et au patient.
- Proposer à l'adolescent de vivre des activités et séjours de loisir sans ses parents (prise d'autonomie vis-à-vis de la famille, quel que soit le niveau de handicap)

- Aides techniques et aménagements :
  - réévaluation des besoins notamment en ce qui concerne les aides techniques pour les transferts (lève personnes, aide à la propulsion du fauteuil roulant pour les patients dépendants)
  - réévaluation de l'aménagement du lieu de vie
  - Perte de la mobilité et atteinte de l'autonomie individuelle : nécessite de l'aide d'une tierce personne.
- Temps nécessaire pour le suivi des séances d'ETP
- Vie relationnelle, affective et sexuelle, contraception si besoin
- **Droits civiques**
  - **La protection des majeurs vulnérables** : À 18 ans, les jeunes deviennent responsables de leurs actes et engagements. Dans le cas d'enfants vulnérables, les parents ne peuvent plus agir pour eux et ils doivent engager des démarches pour protéger les intérêts du jeune et garantir le respect de ses droits et de sa dignité. Des démarches peuvent être entreprises auprès du tribunal de proximité du lieu de résidence de la famille. préciser auprès de qui faire les démarches
  - **Le recensement citoyen** : Tout français âgé de **16 ans** doit spontanément se faire **recenser** auprès de sa mairie en vue de participer à la Journée Défense et Citoyenneté (JDC). Le jeune qui est atteint d'un handicap, et qui souhaite être dispensé de la JDC, peut présenter dès le recensement un certificat médical précisant qu'il est inapte à y participer.

#### 6.4.3 Droits et Prestations

- Une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé peut-être demandée dès l'âge de 16 ans
- Préparer le dossier MDPH adulte pour les 20 ans : selon le taux de handicap- allocation adulte handicapé (AAH) et les prestations compensatoires de handicap peuvent être sollicitées (PCH)
- Les orientations en établissement et service médico-sociaux adulte peuvent être sollicitées à 18 ans.

### 6.5 La vie d'adulte et le vieillissement des aidants

***Vigilance** : le vieillissement et changement des aidants*

#### 6.5.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

- Le projet doit être évalué en fonction du niveau de l'atteinte de l'autonomie individuelle et la nécessité de l'aide d'une tierce personne :
  - accueil en établissements médico-sociaux avec ou sans hébergement (Maison d'accueil spécialisé, Foyer d'accueil médicalisé, Foyer de vie, Foyer d'hébergement, service d'accueil de jour...)

- Evaluer les potentiels de la personne pour l'exercice éventuel d'une activité professionnelle (rarement réalisable) :
  - en entreprise adaptée (EA),
  - en établissement et service d'aide par le travail (ESAT)
- Maintenir des prises en charges thérapeutiques et d'accompagnement à l'autonomie:
  - en libéral (programme éducatif et rééducatif)
  - en services médico-sociaux (CMP, et service d'accompagnement médico-social SAMSAH)
  - en service de soutien à l'autonomie de la personne Service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS)
  - poursuivre les séances d'ETP adaptées à la personne et aux aidants.

### 6.5.2 Identifier des répercussions dans le quotidien familial

- Le vieillissement parental, en plus de la majoration des troubles du comportement du patient adulte, nécessite une vigilance sur l'épuisement des membres de la famille. L'implication de la fratrie peut être évoquée et discutée.
- Prendre rendez-vous avec son notaire ou un gestionnaire de patrimoine spécialisé pour évoquer l'ensemble de la situation familiale, le patrimoine, les assurances vie, l'assurance épargne handicap...
- Proposer une évaluation des besoins en aménagements du lieu de vie / domicile, en aides techniques (déplacements, transfert), et aides à la personne.
- Temps nécessaire pour la participation aux séances ETP
- Vie relationnelle, affective et sexuelle, contraception si besoin.

### 6.5.3 Droits et Prestations

- Attribution de l'AAH
- Pour le financement des frais d'hébergement en foyer d'accueil médicalisé, un dossier d'aide sociale peut être fait auprès du département de résidence de la personne
- Demander la réévaluation des prestations de compensation du handicap (PCH) en fonction de l'évolution des besoins et de la situation de la personne

## 6.6 Le vieillissement de l'adulte

### 6.6.1 Projet d'accueil et d'accompagnement

- Poursuite du projet engagé à l'âge adulte. réévaluation et réorientation si nécessaire
- Le projet doit être évalué en fonction du niveau de l'atteinte de l'autonomie individuelle et la nécessité de l'aide d'une tierce personne :
  - accueil en établissements médico-sociaux avec ou sans hébergement (Maison d'accueil spécialisé, Foyer d'accueil médicalisé, Foyer de vie, Foyer d'hébergement, service d'accueil de jour, EHPAD...)

### **6.6.2 Identifier les répercussions dans le quotidien familial**

- Identifier les personnes désignées comme responsables de la personne avec syndrome de Dravet (fratrie, famille élargie)
- Gestion des biens et des ressources
- évaluation des besoins en aménagement du lieu de vie /domicile en aides techniques (déplacement, transferts) et aides humaines.

### **6.6.3 Droits et prestations**

- AAH à partir de 20 ans
- PCH à réévaluer en fonction des besoins de la personne
- Gestion administrative des biens / ressources (mesures de protection du majeur vulnérable)

## Références bibliographiques

- Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jan;135(1):73-79.
- Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56: e36–39.
- Battaglia D, Chieffo D, Siracusano R, Waure C de, Brogna C, Ranalli D, et al. Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role? *Epilepsy Res* 2013;106:211–21.
- Berkvens JJ, Veugen I, Veendrick-Meekes MJ, Snoeijen-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Willemsen MH, Tan IY, Aldenkamp AP. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:11-6.
- Brown A, Arpone M, Schneider AL, Micallef S, Anderson VA, Scheffer IE. Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107319.
- Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1476-82.
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329-36.
- Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:152-156.
- Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: A study of 53 patients. *Epilepsy Res* 2006;70, Supplement:231–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.11.026>.
- Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53 Suppl 2:19-23.
- Chieffo D, Battaglia D, Lettori D, Del Re M, Brogna C, Dravet C, et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2011;95:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.03.005>.
- Chieffo D, Ricci D, Baranello G, Martinelli D, Veredice C, Lettori D, et al. Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy Res* 2011;93:73–9.
- Chieffo D, Battaglia D, Lucibello S, Gambardella ML, Moriconi F, Ferrantini G, et al. Disorders of early language development in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2016;54:30–3.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1638-42.
- Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, Löfgren A, Del-Favero J, Ala-Mello S, Basel-Vanagaite L, Plecko B, Raskin S, Thiry P, Wolf NI, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat*. 2003 Jun;21(6):615-21.

Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1327-32.

Colasante G, Lignani G, Brusco S, Di Berardino C, Carpenter J, Giannelli S, Valassina N, Bido S, Ricci R, Castoldi V, Marenga S, Church T, Massimino L, Morabito G, Benfenati F, Schorge S, Leocani L, Kullmann DM, Broccoli V. dCas9-Based Scn1a Gene Activation Restores Inhibitory Interneuron Excitability and Attenuates Seizures in Dravet Syndrome Mice. *Mol Ther.* 2020 Jan 8;28(1):235-253.

Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jun;43 Suppl 3:S3-8.

Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, Ganesan V, Gill D, Kivity S, Lerman-Sagie T, McLellan A, Pelekanos J, Ramesh V, Sadleir L, Wirrell E, Scheffer IE. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec;128:43-47.

Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spanò M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res.* 2002 Mar;49(1):45-8.

Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigeveno F, Guerrini R, Lagae L. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S39-S48.

Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, Keren B, Abert B, Gautier A, Baulac S, Arzimanoglou A, Cazeneuve C, Nabbout R, LeGuern E. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet.* 2009 Mar;46(3):183-91.

Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D, Barthez-Carpentier MA, Gautier A, Villeneuve N, Dravet C, Livet MO, Rivier-Ringenbach C, Adam C, Dupont S, Baulac S, Héron D, Nabbout R, Leguern E. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet.* 2010 Jun;47(6):404-10.

Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2019 Feb;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628.

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011-2020

Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E, Knappertz V. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand.* 2020 Dec;142(6):531-540.

Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, Kamp MA. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure.* 2017 Aug;50:147-152. doi: 10.1016/j.seizure.2017.06.007. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28666193.

Di Marco R, Halleman A, Bellon G, Ragona F, Piazza E, Granata T, et al. Gait abnormalities in people with Dravet syndrome: A cross-sectional multi-center study. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23:808–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.09.010>.

Dravet C. *Medecine Thesis : The Dravet syndrome.* 1978

Dravet C, Roger J, Bureau M. Livre compte rendu du XIIIe international epilepsy symposium. *Advances in epileptology*. 1982

Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.

Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:81-9.

D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Hachon-Le Camus C, Desnoux B, Staath V, Napuri S, Ville D, Pedespan JM, Lépine A, Cances C, de Saint-Martin A, Teng T, Chemaly N, Milh M, Villeneuve N, Nabbout R. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol*. 2020 Aug 12;11:829.

Fisher JL. Interactions between modulators of the GABA(A) receptor: Stiripentol and benzodiazepines. *Eur J Pharmacol*. 2011 Mar 5;654(2):160-5.

Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000 Mar;22(2):75-80.

Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, Mistry A, Barker G, Shepherd J, Gil A. Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*. 2019 Jan 16;68(2):75-81. Spanish, English. PMID: 30638257.

Gonçalves C, Martins S, Fernandes L. Dravet syndrome: Effects on informal caregivers' mental health and quality of life - A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021 Sep;122:108206.

Guala A, Peruzzi C, Gennaro E, Pennese L, Danesino C. Maternal germinal mosaicism for SCN1A in sibs with a mild form of Dravet syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1165-7

Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998 May;39(5):508-12

Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1473-80.

Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:35-8.

He N, Li BM, Li ZX, Wang J, Liu XR, Meng H, Tang B, Bian WJ, Shi YW, Liao WP. Few individuals with Lennox-Gastaut syndrome have autism spectrum disorder: a comparison with Dravet syndrome. *J Neurodev Disord*. 2018 Mar 20;10(1):10.

Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397–400. 9.

Jansson JS, Hallböök T, Reilly C. Intellectual functioning and behavior in Dravet syndrome: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2020 Jul;108:107079.

Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):343-8.

Knupp KG, Scarbro S, Wilkening G, Juarez-Colunga E, Kempe A, Dempsey A. Parental Perception of Comorbidities in Children With Dravet Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017 Nov;76:60-65.

Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2006 Dec;37(6):325-9.

Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):63-72.

Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure*. 2019 Feb;65:72-79.

Lagae L, Sullivan J, Cross JH, et al. ZX008 (fenfluramine hcl oral solution) in Dravet syndrome: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [internet]. *zogenix.com*. 2017. p. 2017. Available from: <https://www.zogenix.com/wp-content/uploads/2018/11/AES-ZX008-Study-1.pdf> .

Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254.

Lai WW, Galer BS, Wong PC, Farfel G, Pringsheim M, Keane MG, Agarwal A. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2386-2395.

de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, Nicolai J, Knoers NVAM, Koeleman BPC, Brilstra EH. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*. 2018 Jun;59(6):1154-1165.

de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, Sinoo C, Nicolai J, Knoers NVAM, Koeleman BPC, Brilstra EH. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:252-259.

Li BM, Liu XR, Yi YH, Deng YH, Su T, Zou X, Liao WP. Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav*. 2011 Jul;21(3):291-5.

Liau G, Christiansen A, Han Z. TANGO oligonucleotides for the treatment of Dravet syndrome: safety, biodistribution, and pharmacology in the non-human primate. *AES Annu Meet*. [internet]. 2019 [cited 2021 Feb 19]. Available from: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/2421641](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/2421641)

Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, Laschet J, Chiron C, Kaminska A, Nabbout R. Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep;74:33-40.

Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2012 Feb;43(1):17-21.

Magerotte, G., & Willaye, E. (2014). *Evaluation et intervention auprès des comportements défis: Déficience intellectuelle et/ou autisme*. De Boeck Supérieur.

Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Mei D, Cox K, Dibbens LM, McMahon JM, Iona X, Carpintero RS, Elia M, Cilio MR, Specchio N, Giordano L, Striano P, Gennaro E, Cross JH, Kivity S, Neufeld MY, Afawi Z, Andermann E, Keene D, Dulac O, Zara F, Berkovic SF, Guerrini R, Mulley JC. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis. *Epilepsia*. 2009 Jul;50(7):1670-8.

Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, Guerrini R. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:24-9.

Nabbout R, Chemaly N, Chiron C, Kuchenbuch M. Safety considerations selecting antiseizure medications for the treatment of individuals with Dravet syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 May;20(5):561-576.

Nabbout R, Dirani M, Teng T, Bianic F, Martin M, Holland R, Chemaly N, Coque N. Impact of childhood Dravet syndrome on care givers of patients with DS, a major impact on mothers. *Epilepsy Behav*. 2020 Jul;108:107094.

Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Thiele E, Cross H, Scheffer IE, Schneider AL, Guerrini R, Williamson N; Zogenix and Adelphi Values study group. Perception of impact of Dravet syndrome on children and caregivers in multiple countries: looking beyond seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct;61(10):1229-1236.

Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Irwin J, Mistry A, Bonner N, Williamson N, Bennett B. Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018 Jan;78:232-242.

Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Thiele E, Cross H, Scheffer IE, Schneider AL, Guerrini R, Williamson N; Zogenix and Adelphi Values study group. Perception of impact of Dravet syndrome on children and caregivers in multiple countries: looking beyond seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct;61(10):1229-1236.

Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):300-308..

Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*. 2000 Dec;9(8):590-4.

Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR. Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Sep;48(9):761-5. doi: 10.1017/S0012162206001629. PMID: 16904024.

Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezumi R, Izumi T, Hara M. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia*. 1994 Nov-Dec;35(6):1140-5.

Olivieri G, Battaglia D, Chieffo D, Rubbino R, Ranalli D, Contaldo I, et al. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain Dev* 2016;38:554–62. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.12.014>.

Ouss L, Leunen D, Laschet J, Chemaly N, Barcia G, Losito EM, Aouidad A, Barrault Z, Desguerre I, Breuillard D, Nabbout R. Autism spectrum disorder and cognitive profile in children with Dravet syndrome: Delineation of a specific phenotype. *Epilepsia Open*. 2018 Dec 20;4(1):40-53.

Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020 Sep;61(9):1854-1868.

Peigné S, Chhun S, Tod M, Rey E, Rodrigues C, Chiron C, Pons G, Jullien V. Population Pharmacokinetics of Stiripentol in Paediatric Patients with Dravet Syndrome Treated with Stiripentol, Valproate and Clobazam Combination Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):739-748.

Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2010;32:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.014>.

Rampazzo ACM, Dos Santos RRP, Maluf FA, Simm RF, Marson FAL, Ortega MM, de Aguiar PHP. Dravet syndrome and Dravet syndrome-like phenotype: a systematic review of the SCN1A and PCDH19 variants. *Neurogenetics*. 2021 May;22(2):105-115.

Ricci D, Chieffo D, Battaglia D, Brogna C, Contaldo I, De Clemente V, et al. A prospective longitudinal study on visuo-cognitive development in Dravet syndrome: Is there a “dorsal stream vulnerability”? *Epilepsy Res* 2015;109:57–64. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2014.10.009>.

Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol*. 2012 Jul;69(7):873-8.

Rosenberg S, Toulouse J, Héron-Longe B, Lambrecq V. HAS, *Épilepsies* : Prise en charge des enfants et des adultes, 2020

Saito Y, Oguni H, Awaya Y, Hayashi K, Osawa M. Phenytoin-induced choreoathetosis in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neuropediatrics*. 2001 Oct;32(5):231-5.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.

Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019 Dec;60 Suppl 3:S17-S24

Sharkia R, Hengel H, Schöls L, Athamna M, Bauer P, Mahajnah M. Parental mosaicism in another case of Dravet syndrome caused by a novel SCN1A deletion: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 Mar 29;10:67

Schoonjans AS, De Keersmaecker S, Van Bouwel M, Ceulemans B. More daytime sleepiness and worse quality of sleep in patients with Dravet Syndrome compared to other epilepsy patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jan;23(1):61-69.

Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, Rong M, Andrade DM. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021 Apr;87:39-45.

Sinoo C, de Lange IM, Westers P, Gunning WB, Jongmans MJ, Brilstra EH. Behavior problems and health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:217-227.

Skulzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.

Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigevano F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*. 2007 Jul 17;69(3):250-4.

Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, Kieslich M, Kluger G, Kurlemann G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, Herting A, von Spiczak S, Trollmann R, Wolff M, Irwin J, Carroll J, Macdonald D, Pritchard C, Klein KM, Rosenow F, Schubert-Bast S. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 May;23(3):392-403.

Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Bast T, Bettendorf U, Fiedler B, Hamer HM, Herting A, Kalski M, Kay L, Kieslich M, Klein KM, Kluger G, Kurlemann G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, von Spiczak S, Stephani U, Trollmann R, Wiemer-Kruel A, Wolff M, Irwin J, Carroll J, Pritchard C, Rosenow F. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. *Epilepsia*. 2019 Aug;60(8):1697-1710. doi: 10.1111/epi.16099. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31247127.

Suls A, Claeys KG, Goossens D, Harding B, Van Luijk R, Scheers S, Deprez L, Audenaert D, Van Dyck T, Beeckmans S, Smouts I, Ceulemans B, Lagae L, Buyse G, Barisic N, Misson JP, Wauters J, Del-Favero J, De Jonghe P, Claes LR. Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Hum Mutat*. 2006 Sep;27(9):914-20.

Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) [Long-term efficacy and tolerance of stiripentaol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pediatr*. 2002 Nov;9(11):1120-7. French.

Tuncer FN, Gormez Z, Calik M, Altiokka Uzun G, Sagiroglu MS, Yuceturk B, Yuksel B, Baykan B, Bebek N, Iscan A, Ugur Iseri SA, Ozbek U. A clinical variant in SCN1A inherited from a mosaic father cosegregates with a novel variant to cause Dravet syndrome in a consanguineous family. *Epilepsy Res*. 2015 Jul;113:5-10.

Turner SJ, Brown A, Arpone M, Anderson V, Morgan AT, Scheffer IE. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* 2017;88:743–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003635>.

Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep;74:81-86. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.031. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732259.

Villeneuve N, Laguitton V, Viellard M, Lépine A, Chabrol B, Dravet C, Milh M. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2014 Feb;31:143-8.

Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs*. 2016 Jun;18(3):197-208. doi: 10.1007/s40272-016-0171-7. PMID: 26966048.

Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure*. 2020 Oct;81:36-42.

Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*. 2019 Sep;33(9):867-881.

Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34.e3.

Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, Devinsky O, Chugani H, Hernandez A, Hamiwka L, Mikati MA, Valencia I, Le Guern ME, Chancharme L, de Menezes MS. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1595-604. doi: 10.1111/epi.12303. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23848835.

Whittington MD, Knupp KG, Vanderveen G, Kim C, Gammaitoni A, Campbell JD. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:109-113. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.034. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29414539.

Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:45–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00688.x>.

Young A, Tanenhaus A, Belle AAGAB. A-selective AAV vector upregulates endogenous SCN1A expression and reverses multiple phenotypes in a mouse model of Dravet syndrome. *AES Annu Meet. Internet*. 2019 [2021 Feb 19]. p. Abstract 3.1. Available from: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/2421999](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/2421999)

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Rima Nabbout, Centre de Référence Epilepsies Rares – APHP – Hôpital Necker Enfants Malades (Paris), et en coordination avec la filière DéfiScience.

### Ont participé à l'élaboration du PNDS

#### Rédacteur coordonnateur du PNDS

Pr Rima Nabbout, Neuropédiatre – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris - Paris. Centre de Référence des Epilepsies Rares ; Service de Neurologie pédiatrique. Adresse du siège : AP-HP Necker - 149, rue de Sèvres - 75015, PARIS. rima.nabbout@aphp.fr

#### Groupe de rédaction multidisciplinaire

- Dr Nathalie Villeneuve, Neuropédiatre – AP-HM Hôpital de la Timone - Marseille
- Dr Nicole Chemaly, Neuropédiatre – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr Lisa Ouss, Pédopsychiatre – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr Giulia Barcia – Généticien – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Mme Delphine Breuillard, Neuropsychologue – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Mme Marine Grigolet, Assistance sociale – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Mme Alice Hanauer, Ergothérapeute – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Mme Dominique Mendelssohn, Parent expert, pédiatre libérale de formation – Strasbourg, Membre de l'association Alliance Syndrome Dravet
- Mme Tania Korsak, Anthropologue experte dans le syndrome de Dravet – Bruxelles, Belgique.
- Mr Théo TENG, Infirmier d'éducation thérapeutique – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

#### Groupe de relecteurs

- Dr Jérémie Lefranc, Neuropédiatre – CHU de Brest, centre de compétence du réseau de CRÉER
- Dr Caroline Hachon le Camus, Neuropédiatre – CHU de Toulouse, centre de compétence du réseau de CRÉER
- Mme Virginie Laguitton, Neuropsychologue – AP-HM Hôpital de la Timone – Marseille
- Dr Véronique Draguenat, Pédiatre de ville – Strasbourg

#### Associations de patients

- Mme Elodie Marie, Parent expert, infirmière de formation – Vice-présidente de l'association Alliance Syndrome Dravet (Rédactrice du PNDS)
- Mme Dominique Mendelssohn, Parent expert, pédiatre libérale de formation – Strasbourg, Membre de l'association Alliance Syndrome Dravet (Rédactrice du PNDS)
- Dr Farid Debbouza, Parent expert – Membre association EPI-IDF (Association d'aide aux adultes Épileptiques pour accompagner leur Progression et favoriser leur Intégration)
- Mme Françoise Thomas-Violettes, Parent expert – Fédération EFAPPE (fédération nationale d'associations en faveur des Personnes handicapées par une épilepsie sévère)

#### Déclarations d'intérêt

- Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

## Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétence et des associations de patients

### DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

DéfiScience Téléphone : 04 27 85 54 58 Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

### Centre de Référence Epilepsies rares

#### Centre de Référence des Epilepsies Rares, coordonnateur et promoteur du PNDS

Pr Rima NABBOUT, Neuropédiatre – AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris - Paris. Centre de Référence des Epilepsies Rares ; Service de Neurologie pédiatrique.

Adresse : AP-HP Necker - 149, rue de Sèvres - 75015, PARIS – Contact : rima.nabbout@aphp.fr

#### Centres de référence constitutifs des Epilepsies rares

Centre de Référence Constitutif	CHRU de Lille	Pr Sylvie NGUYEN
Centre de Référence Constitutif	Hospices Civils de Lyon	Dr Sylvain RHEIMS
Centre de Référence Constitutif	CHU de Marseille	Pr Fabrice BARTOLOMEI
Centre de Référence Constitutif	CHRU de Nancy	Pr Louis MAILLARD
Centre de Référence Constitutif	APHP Pitié Salpêtrière	Pr Vincent NAVARRO
Centre de Référence Constitutif	APHP Robert Debré	Pr Stéphane AUVIN
Centre de Référence Constitutif	CHU de Strasbourg	Dr Anne DE SAINT MARTIN

#### Centres de compétence des Epilepsies rares

Centre Compétence	CHU d'Amiens-Picardie	Pr Patrick BERQUIN
Centre Compétence	CHU d'Angers	Pr Patrick VAN BOGAERT
Centre Compétence	CHRU de Besançon	Dr Daniel AMSALLEM
Centre Compétence	CHU de Bordeaux	Dr Jean-Michel PEDESPAN
Centre Compétence	CHRU de Brest-Morvan	Dr Jérémie LEFRANC
Centre Compétence	CHU de Clermont-Ferrand	Dr Dominique ROSENBERG
Centre Compétence	CHU de Dijon	Dr Martine LEMESLE MARTIN
Centre Compétence	APHP – Raymond Poincaré	Dr Nouha ESSID
Centre Compétence	CHU de Grenoble	Dr Laurent VERCUEIL
Centre Compétence	CHU de Bicêtre	Dr Hélène MAUREY
Centre Compétence	CHU de Limoges	Dr Cécile LAROCHE
Centre Compétence	CHU de Nice	Dr Pierre THOMAS
Centre Compétence	APHP – Trousseau	Dr Diane DOUMMAR
Centre Compétence	CHU de Martinique	Dr Henri BATAILLE
Centre Compétence	CHU de Reims	Dr Mélanie JENESSON-LYVER
Centre Compétence	CHU de Rennes	Dr Sylvia NAPURI
Centre Compétence	CHU La Réunion	Dr Antoine GRADEL
Centre Compétence	CHU de St Etienne	Dr Laure MAZZOLA
Centre Compétence	CHRU de Tours	Pr Pierre THOMAS-CASTELNAU
Centre Compétence	CHU de Toulouse	Dr Caroline HACHON-LE
CAMUS		

## Associations de patients nationales

### Alliance Syndrome Dravet

Présidence : Mme Anne-Sophie HALLET

Chez Anne-Sophie Hallet, 3 SENTIER DES IARRIS, 45330 MALESHERBES

Source internet : <https://www.dravet.fr/>

## Associations européennes

### Dravet Syndrome European Federation

<https://dravet.eu/>

### ERN Epi-CARE

<https://epi-care.eu/>

## Informations complémentaires

### Alliance Maladies Rares,

Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Nathalie Triclin-Conseil, Présidente

**ORPHANET** - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>

**Maladies Rares Info service** – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : 01 56 53 81 36

## Annexe 3. Sphères évaluables en fonction des périodes clé du suivi chez les personnes avec syndrome de Dravet

Les étapes clés correspondent à des phases de transition (entrée en maternelle, primaire, changement de centre, adolescence) lors desquelles les bilans sont recommandés. Chaque étape permet de réadapter les accompagnements en fonction des problématiques actuelles. L'ensemble des bilans décrits n'est pas à réaliser de façon systématique mais doit être adapté à chaque individu en fonction des besoins. Les tests sont listés à titre indicatif.

Etape clé Sphère évaluée	diagnostic	3 ans	6 ans	12 ans	transition	vieillessement
Cognitif Réalisé par : psychologue, psychomotricien , ergothérapeute	Bilan psychomoteur	Bilan psychomoteur, psychologique	Bilan cognitif /intellectuel (Wechsler ou PEP 3),	Bilan intellectuel (Wechsler si possible)	En fonction des troubles	En fonction des troubles
Langage et communication : psychologue, orthophoniste	En fonction des troubles	orthophonique (communication et langage). Si trouble de la communication, adresser au CRA*	orthophonique (communication et langage). Si trouble de la communication, adresser au CRA*	En fonction des compétences et des besoins	En fonction des troubles	En fonction des troubles
Autonomie : psychologue, ergothérapeute		Vineland-II	Vineland-II	Vineland-II	Vineland-II	Vineland-II
Motricité : psychomotricien , ergothérapeute, kinésithérapeutes	Bilan psychomoteur (Brunet Lézine-R, ou DF Mot, neuromoteur)	Bilan psychomoteur, neuromoteur	Bilan psychomoteur, neuromoteur	Bilan psychomoteur, neuromoteur	Bilan psychomoteur, neuromoteur	Bilan psychomoteur, neuromoteur
Ophthalmologique, orthoptique et ORL pour éliminer une déficience sensorielle (à garder ici ?)	Vérifier qu'ils ont été pratiqués	En fonction des troubles	En fonction des troubles	En fonction des troubles	En fonction des troubles	En fonction des troubles
Evaluation psychiatrique et comportementale (médecins généralistes, pédiatres, psychiatres, psychologues)	En fonction des troubles	De principe (recherche particulière de TSA)	En fonction des troubles	De principe (effets de la puberté et adolescence)	De principe (effet de la transition et du changement de suivi)	En fonction des troubles

## Annexe 4. Méthodologie d'élaboration du PNDS et stratégie de Recherche documentaire.

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>2</sup>, selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Elle repose sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible d'une part, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels multidisciplinaire et paramédical et de l'association de patients de ce syndrome, experts et concernés par le syndrome de Dravet. Dans ce syndrome, les parents des patients sont les portes parole des patients à cause des déficits cognitifs.

L'argumentaire de ce PNDS comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

La rédaction de ce PNDS a été faite en étapes avec un groupe de travail et des relecteurs.

### Étape 1 (Constitution de la feuille de route et rappels du cadrage)

- Réunion présentielle du groupe des rédacteurs avec le coordonnateur
- Décision sur les thématiques principales du PNDS en précisant les thématiques majeures avec un intérêt pour le patient, la famille, les rééducateurs et les médecins
- Constitution des sous-groupes de travail par thématique et des référents de chaque sous-groupe
- Partage des tâches après un squelette préliminaire du plan du PNDS
- Rappel des règles de la recherche bibliographique et de la méthodologie PNDS (détail dans le chapitre suivant)

### Étape 2 (Recherche bibliographique)

- Recherche et discussion sur la bibliographie et les papiers princeps et à retenir en sous-groupe avec les règles générales admises pour le PNDS
- Soumission de la bibliographie avec un plan plus détaillé du travail de chaque sous-groupe
- Sélection en réunion présentielle du groupe des rédacteurs des références bibliographiques à retenir avec une discussion quand nécessaire de leur intérêt, pertinence et réponse aux critères bibliographiques du PNDS.

### Étape 3 (Rédaction)

- Rédaction préliminaire de chaque sous-partie au sein du sous-groupe avec réunions présentielles et partage des documents au sein du sous-groupe
- argumentaire de la bibliographie pour chaque thématique dans les sous-groupes
- Série de réunions en groupe entier pour lecture de chaque sous-partie pour discussions et commentaires
- Série de réunions et d'échange d'e-mail en sous-groupe pour correction et ajustement en fonction des commentaires du groupe entier.

### Étape 4 (Relecture interne)

- Lecture par 3 membres du groupe de la totalité du PNDS pour s'assurer de la continuité et de la cohérence du document.
- Retour aux sous-groupes pour quelques commentaires et ajustement
- Validation de la première production du PNDS complet.

### Étape 5 (Relecture externe)

- Discussion et validation des candidats à la relecture externe pour leur représentativité

---

<sup>2</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

- Sollicitation et accord des candidats à la relecture (neuropédiatres hospitaliers, pédiatre de ville, parents experts, membres d'association de patient et de famille, neuropsychologue)
- Envoi du PNDS et de la bibliographie aux relecteurs.
- Récupération des commentaires des relecteurs ainsi que leurs déclarations d'intérêt.
- Réunion en sous-groupe pour synthèse et révision des commentaires avec acceptation argumentée des modifications (retour à la bibliographie à chaque fois que ceci est possible ou à l'expertise)
- Réunion en groupe entier pour discuter et finaliser des corrections et ajustements à apporter

#### Étape 6 (Finalisation du PNDS)

- Rédaction de la version finale avec intégration des ajustements.
- Lecture finale du document par le coordonnateur et la filière.

#### Étape 7 (Mise en forme)

- Mise en page par l'équipe de la filière.

### **1. Stratégie de recherche documentaire**

Le syndrome de Dravet, appelé précédemment, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, a été identifié par le Dr Charlotte Dravet en 1978 dans le cadre de sa thèse de Médecine au centre Saint Paul à Marseille dans l'équipe du Dr Henri Gastaut et a été introduit dans la classification des syndromes épileptiques dans les années 80-90 avec les efforts continus de classification de la ligue internationale contre les épilepsies. Ce syndrome est un modèle d'encéphalopathie épileptique et développementale mais aussi un modèle d'épilepsie monogénique avec les connaissances qui ont explosé après la découverte le gène impliqué dans cette pathologie en 2001 et le développement continu depuis de modèles cellulaires et animaux. De plus, avec les incitations du développement des thérapies dans les maladies rares, ce syndrome assez homogène et hautement pharmacorésistant a vu le plus grand nombre de développement des essais thérapeutiques durant les dernières années.

Ces points font que la bibliographie sur ce syndrome avec des publications allant de report de cas, report de séries, méta-analyses, revue d'experts ... ont été exponentiels durant les dernières années avec une difficulté majeure de les prendre en considération dans le détail.

Nous avons travaillé au sein du groupe de rédaction de façon à sélectionner toutes les publications de haut grade d'évidence (étude randomisées contre placebo) en particulier dans les essais thérapeutiques tout en gardant quelques études de longs terme, de revenir à des articles princeps faits par l'auteur de ce syndrome, le Dr C. Dravet et à certaines méta-analyses faites selon les recommandations strictes de cette méthodologie. Nous avons quand les méthodologies le permettait de mettre des data des familles et des patients pour garder le point de vue des familles et de garder ce travail centrés sur le besoin du patient. Les études Françaises ou les études avec participation françaises ont été aussi revues car elles prennent en compte la réalité Française et répondent à des besoins et possibilités liées à notre système de santé et de soins mais les études Européennes et internationales n'ont pas été négligées quand elles apportaient un plus d'évidence ou de données. Enfin, la participation de l'association Française du syndrome de Dravet dès la première réunion du PNDS et tout au long de sa réalisation a permis d'avoir une vision partagée centrée sur le patient.

**Sources consultées** PubMed, Cochrane, Clinical trials

Période de recherche 1990-Janvier 2021 (plus de rares articles princeps antérieurs à cette période ou plus tard pendant la relecture et les révisions, proposés par le groupe rédacteurs ou les relecteurs, et qui apportaient des points essentiels aux recommandations).

Langues retenues : Anglais, Français

**Mots clés utilisés** : Synonyme(s) syndrome de Dravet, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, SCN1A, génétique, clinique, crises, traitement, cognitif, troubles de la marche, troubles du spectre autistique, troubles psychiatriques, trouble du sommeil, troubles de l'alimentation,

aggravation, impact, impact économique, qualité de vie, parents, anti épileptique, régime cétogène, stimulateur du nerf vague.

Les mots clés ont été associés pour chaque groupe en plus d'un premier travail global comme noté dans le tableau suivant :

<b>Type d'étude / Sujet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Mots clés utilisés</li> <li>▶ Langues retenues : français / anglais</li> <li>▶ Sources consultées : PUBMED, Orphanet, AES, HAS, site des associations de familles</li> </ul>	<b>Nombre de références</b>  <b>Période 1990 - 2021</b>
<b>MOTS CLES Occurrences</b> <b>Equation de recherche : MeSH Terms]</b>	
<b>Dravet syndrome or severe myoclonic epilepsy in infancy [full text] excluding abstracts without full text available</b>	4488
Dravet syndrome	4488
Severe myoclonic epilepsy in infancy	718
Dravet syndrome and Meta analysis	26
Dravet syndrome reviews	516
<b>Dravet syndrome AND diagnosis</b>	2808
<b>Dravet syndrome and genetics</b>	2574
<b>Dravet syndrome and SCN1A</b>	654
<b>Dravet syndrome and genetics and SCN1A</b>	591
<b>Sever myoclonic epilepsy in infancy, genetic diagnosis, Dravet, genetic, SCNA1</b>	291
<b>Dravet syndrome AND therapeutics</b>	1493
Review	343
randomized	40
<b>Dravet syndrome AND Clinics</b>	2205
review	553
<b>Dravet syndrome and burden</b>	48
review	14
<b>Dravet et SUDEP</b>	73
Review	21
<b>Dravet and behavior disorders</b>	35
<b>Dravet and ASD</b>	4
<b>Dravet and motor disorders</b>	10
<b>Dravet and sleep</b>	9
<b>Type d'articles :</b>	
Books and Documents/ Classical Article/ Clinical Trial/ Consensus Development Conference/ Controlled Clinical Trial/ Guideline/ Meta-Analysis/ Patient Education Handout/ Practice Guideline/ Randomized Controlled Trial/ Scientific Integrity Review/ Systematic Reviews/ Customize	

La sélection des publications pertinentes pour la rédaction du PNDS a pris en compte l'intérêt clinique pour le praticien, la reproductibilité des données sur plusieurs publications de groupes distincts, la qualité méthodologique du design des essais thérapeutiques, avec les études randomisées contrôlées. Les articles source cités dans les *reviews* ont été consultés quand ils étaient disponibles. Les avis d'experts ont été aussi pris en compte dans la rédaction, validés par le groupe de relecture.

Les articles sélectionnés, analysés, et cités dans le texte du PNDS par ordre alphabétique du premier auteur, sont regroupés ici selon le thème abordé (diagnostic et phénotype clinique, génétique et conseil génétique, annonce diagnostique, traitement et profils neurocognitifs).