

# RENCONTRES NATIONALES

## ALLIANCE SYNDROME DE DRAVET

### Conférence avec le Pr. Rima Nabbout

29 novembre 2020

L'association ASD est très heureuse d'accueillir le professeur Rima Nabbout pour cette session de questions réponses et la remercie très chaleureusement pour son temps et sa disponibilité.

Rima Nabbout est en duplex depuis l'hôpital Paris-Necker et répond aux questions des adhérents envoyées par mail comme elle le fait chaque année depuis 10 ans lors des Rencontres Nationales de l'Association Alliance Syndrome de Dravet.

Le Professeur Rima Nabbout (Pr. RN), est neuropédiatre à l'hôpital Necker, coordinatrice du centre « Épilepsies rares », fondatrice du réseau européen de référence sur les épilepsies rares et complexes.

Le Pr. RN félicite ASD pour la tenue de ces rencontres nationales en distanciel dont elle a d'ores et déjà des retours très positifs.

Elle précise que son « je » désigne un collectif, celui des médecins avec lesquels elle travaille et que c'est bien au nom de ce collectif qu'elle s'exprime aujourd'hui devant nous.

#### Où en est le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) ?

**Pr RN.** Nous avons travaillé sur le PNDS avec vous, sa finalisation est en cours. Il a été fait de A à Z, avec une implication remarquable de l'association. Vous avez été plus que de simples relecteurs et nous avons beaucoup appris pendant nos réunions. C'était important pour moi et pour Nathalie Villeneuve. Un grand merci de répondre toujours présent quand on essaie de faire des questionnaires ou des questions-réponses. Ces données constituent des informations majeures pour les industriels, pour les agences de santé qui facilitent l'accès aux médicaments. Le projet sur le microbiote (cf topo du Pr Auvin) se poursuit avec l'association « Paratonnerre » sur le syndrome de FIRES.

#### Y a-t-il des explications génétiques sur les degrés de sévérité de l'atteinte cognitive dans le syndrome de Dravet ?

**Pr RN.** Nous avons collaboré avec le groupe de l'université de Glasgow (UK) - Andréas Brunklaus et Sameer Zuberi - qui a travaillé sur 1200 patients avec syndrome de Dravet.

Plusieurs équipes ont participé : américaine, italienne, australienne, anglaise, belge, allemande. Chaque équipe a rempli des tableaux avec l'âge de l'enfant, l'âge du début des crises, la mutation, la pharmacorésistance ou non, le devenir cognitif. Les données génétiques ont été examinées : soit une mutation donnant une protéine non fonctionnelle ou soit une protéine fonctionnant à minima. En utilisant un algorithme approprié, ce travail était destiné à comprendre si une mutation donnée aura pour conséquence un phénotype plus sévère sur différents aspects de la maladie, y compris l'aspect cognitif. Les choses avancent ! L'algorithme est en train d'être validé sur 800 cas provenant d'Australie et de Nouvelle-Zélande. Ceci sera comparé, en aveugle, avec une formule qui a déjà été appliquée sur les cas américains. On va commencer à peut-être à mieux comprendre l'impact de la mutation, des publications sont à venir.

Autre point important abordé avec une autre équipe américaine : la révision de tous les essais thérapeutiques déjà faits pour corréliser les états du patient et sa réponse au traitement en fonction des mutations. Cette étude en cours va nous donner indirectement des renseignements sur la gravité des effets cognitifs puisque ce point est pris en compte. Mais on va aussi essayer d'utiliser la mutation pour identifier des sous-groupes de patients partageant un génotype particulier et les relier à la sévérité et aussi à la réponse possible aux médicaments, même si ces médicaments ne sont pas des thérapies « génétiques », mais des médicaments classiques.

### **Pouvez-vous nous donner la définition d'un Dravet like ?**

**Pr RN.** Il ne faut plus parler de Dravet like ! Et je pourrais m'arrêter là. Mais les médecins utilisent ce terme, pour diverses raisons. Il arrive qu'on soit étonné de certaines évolutions de l'enfant : le cognitif est meilleur que ce qu'on voit d'habitude, mais la maladie a débuté avant l'âge de 6 mois... Je dois vous parler de la nouvelle nosologie (ensemble des termes qui servent à définir un syndrome) sur laquelle nous travaillons avec un groupe de médecins. On a gardé tous les critères posés par le Dr Charlotte Dravet et qui ont été confirmés au fil des ans : début principalement avant l'âge de 6 mois ; crises sensibles à la fièvre et à la vaccination ; crises prolongées ou hémicorpoïdes à bascule d'un côté puis de l'autre et, par la suite, développement de divers troubles qui sont plus problématiques à définir. Je n'ai pas parlé volontairement de la génétique, car on n'est pas dans la situation de la sclérose tubéreuse de Bourneville, par exemple, où le fait d'avoir une mutation dans le gène impliqué provoque la maladie, même en l'absence de tout symptôme. Dans le syndrome de Dravet, ce n'est pas le cas. Vous savez qu'aujourd'hui il y a beaucoup moins de myoclonies, car on utilise plus de médicaments. Il y a des patients qui font peu de crises, donc on parle de « Dravet like » pour exprimer que c'est un syndrome où tous les critères ne sont pas complètement cadrés, où il peut en manquer un. Je veux insister sur le fait que nous allons avoir de plus en plus de « Dravet like » ou « Dravet light » dans le sens, espérons-le, que la jeune génération va avoir moins de symptômes. On y croit tous. Il y a des changements par rapport à ce que Charlotte a décrit il y a 40 ans, ce n'est plus ce qu'on voit aujourd'hui. Autre point important pour le « Dravet like » : on n'annonce pas à la famille que c'est un syndrome de Dravet, et ça, je ne pense pas que ce soit une bonne chose. Par contre, et nous l'avons

mis dans le PNDS, il faut arrêter de penser que les Dravet vont être grabataires à l'âge de 15 ans, bourrés de myoclonies, ne parlant pas, autistes, n'interagissant pas.

### Y aura-t-il en France un essai clinique sur l'EPX 100 et que pensez-vous de cette molécule dans le cas du syndrome de Dravet ?

**Pr RN.** En France, nous essayons d'être de tous les essais. Mais il y a deux éléments qui font que, parfois, on n'est pas dans la première «fournée». Les problèmes sont les suivants : nous avons des Agences du Médicament qui sont plus strictes que la FDA (Federal Drug Administration), l'équivalent américain de l'Agence Européenne du Médicament. La FDA gère les USA, l'Agence Européenne donne un avis consultatif pour les pays européens. Aux USA, un industriel qui veut débiter une étude n'a qu'une seule porte où aller frapper : la FDA. Il n'a pas besoin d'aller frapper aux portes de chaque pays, comme en Europe. De ce fait, les études là-bas ont commencé plus tôt. Nous sommes en train de négocier afin de lancer un essai en France si les prémices du premier essai avec l'EPX 100 sont positives. Il sera un peu décalé, mais il se fera sur une population plus jeune. À chaque fois qu'il y a une consultation, l'Agence nous appelle et je m'en réfère à vous, car : 1) vous avez un point de vue qui est majeur ; 2) vous présentez les vraies personnes concernées ; 3) il faut garder le contact avec l'agence, car votre voix compte.

### Qu'est-ce que l'EPX 100 ?

**Pr RN.** C'est une molécule (*antihistaminique utilisé dans les années 1960*) qui agit sur un mécanisme d'action au niveau des récepteurs excitateurs du cerveau.

### Avez-vous des nouvelles de l'ATU sur la fenfluramine ?

**Pr RN.** Les ATU (autorisation temporaire d'utilisation) sont délivrées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé). J'ai eu trois réunions avec l'agence cette semaine et je pense qu'on aura la réponse, que j'espère positive, avant la mi-décembre, avec toutes les précautions que prend l'agence, en «blindage» d'un médicament. Il est important de retenir que, par la loi, une ATU donne le droit à tout médecin (généraliste, pédiatre, orthopédiste...) de prescrire le médicament. Mais ma bataille, c'est que je pense que certains médecins n'ont pas les connaissances appropriées pour prescrire la fenfluramine. C'est fabuleux que vous soyez à la réunion préparatoire du jeudi 3/12.

**ASD (Elodie M-C).** J'en profite pour faire un point sur l'ANSM. Lorsque l'épidiolex est passé, l'agence a tenu à nous le faire savoir : «voilà, c'est validé, ça va partir». Il y a vraiment une relation accompagnante et bienveillante. Ils sont à l'écoute de nos besoins et de nos remarques. Pour la fenfluramine, quand les premiers essais cliniques ont été mis en place, nous avons été consultés. En particulier sur le problème des effets secondaires cardiaques. Les échographies cardiaques étaient proposées une fois par mois pendant un an. Nous avons dit que ce n'était pas possible. Il a fallu trouver un juste milieu entre bénéfices-risque pour cette surveillance.

## Les troubles alimentaires sont-ils responsables d'anémie ? Faut-il des contrôles, si oui, lesquels ?

**Pr RN.** Normalement, une fois par an, les enfants doivent avoir une numération/formule avec un bilan hépatique. C'est important. Il faut contrôler les trois lignées : plaquettes, globules blancs, globules rouges ainsi que la concentration en hémoglobine et la taille cellulaire qui sont des signes d'anémie. On a rarement des problèmes d'anémie en tant que tels. En cas d'anorexie, il faut surveiller la perte de poids. Mais, dans le cadre des traitements courants, l'impact sur l'anémie est rare.

## Des mots de tête très cycliques, qui durent 15 à 45 minutes, qui s'arrêtent en on/off, peuvent-ils être une forme de crise ? Mon enfant est très violent, il se tape, crie. Une situation très difficile à gérer.

**Pr RN.** Je vais répondre très franchement. Est-ce qu'il est impossible que ce soit des crises ? Non. Est-ce que la première chose à laquelle on pense, ce sont des crises ? Non. C'est un peu jésuite, mais j'ai été éduquée chez eux ! Clairement, des maux de tête avec comportement violent, on n'identifie pas ça à des crises. Actuellement, on cherche, avec des médecins, à acquérir 2 ou 3 appareils d'EEG vidéo à utiliser au domicile. On se pose des questions sur les réveils nocturnes, sur les périodes d'agitation aigüe. Quand elles viennent en avant dans un tableau, on souhaiterait faire des bilans à domicile, car, à l'hôpital - nous l'avons tous expérimenté - le comportement de l'enfant n'est pas le même qu'à la maison. Une anamnèse plus précise serait nécessaire. Par exemple, est-ce que cela survient à chaque fois qu'on dit «non» à l'enfant? Si vraiment ça se répète sur 24 heures, il faut envisager des contrôles de l'EEG.

## Qu'est-ce que l'anamnèse?

**Pr RN.** L'anamnèse, c'est le récit des antécédents d'une maladie. C'est, dans les cas qui nous concernent, l'histoire des facteurs déclenchants d'une crise. En épiléptologie, 95% de ce qu'on arrive à savoir pour poser notre diagnostic vient du temps qu'on passe à parler avec vous, quand on vous dit : on est d'accord avec vous, mais dites-nous exactement ce qui se passe quand vous le voyez faire ça, quels ont été les facteurs déclenchants, qu'est-ce qui s'est passé après la crise ?

## Qu'est-ce que le comportement pica ?

**Pr RN.** Le comportement pica, c'est de manger des matières qui ne sont pas des aliments, c'est-à-dire n'importe quoi, y compris des éléments dangereux (tranchants par exemple). Le comportement pica peut consister à manipuler les matières fécales et à les mettre à la bouche. Ce n'est pas du tout spécifique au syndrome de Dravet dans lequel on peut l'observer. On le retrouve dans deux situations : l'autisme et la déficience intellectuelle. Il faut travailler cette problématique énergiquement, avec les pédopsychiatres.

**Je suis maman d'une jeune fille de 36 ans qui vit en Maison d'accueil spécialisée (MAS). Ses troubles du comportement se sont accentués ces dernières années avec davantage d'hallucinations et d'agressivité, ce qui a entraîné le renvoi du foyer de vie. Y a-t-il des études sur l'évolution des troubles du comportement à l'âge adulte ? Ses hallucinations s'accompagnent de sensations de piqûres au bout des doigts.**

**ASD (Elodie M-C).** Nous avons abordé ce point hier, qui préoccupe les parents : les enfants grandissent, ils voient des choses, ils entendent des choses...est-ce que c'est relié au syndrome de Dravet ?

**Pr RN.** Je vais être très franche. Il y a très peu d'études sur la composante psychiatrique du Syndrome de Dravet. À Necker, nous avons le «luxe» d'avoir une pédopsychiatre pour nos patients avec troubles neurologiques en général. Pour les patients adultes, on a une discussion avec l'équipe de La Teppe. C'est un grand établissement situé à Tain l'Hermitage, dans la Drôme, où vivent des patients avec épilepsie et troubles psychiatriques ou autres handicaps dus à la déficience intellectuelle. À La Teppe, il y a un psychiatre qui a débuté un travail sur le vieillissement des troubles du comportement et des troubles psychiatriques chez des patients avec épilepsie ayant débuté dans l'enfance. Un projet est en cours d'élaboration avec nous, la Pitié-Salpêtrière, Sainte-Anne (l'hôpital spécialisé en psychiatrie et neurologie) et la Teppe pour mieux étudier les manifestations psychiatriques chez les adultes Dravet. On y a associé les patients PCDH19. On s'intéresse entre autres aux hallucinations paresthésiques, fréquentes chez les adultes avec troubles psychiatriques et déficiences intellectuelles. Les traitements sont problématiques, car donner un médicament inadéquat peut libérer les troubles de l'agressivité. Donc, ce sujet nous intéresse beaucoup et nous reviendrons vers vous. Des convocations pour faire un bilan des patients pourraient vous être envoyées au printemps.

**Qu'est-ce que c'est le PCDH19 ?**

**Pr RN.** C'est une maladie due à une mutation du gène PCDH19 situé sur le chromosome X. La protocadhérine 19 agit au niveau des canaux calciques et pas sur les canaux sodiques comme le SCN1A que vous connaissez. La maladie touche principalement les filles. Le syndrome est très proche du syndrome de Dravet, avec une sensibilité à la fièvre. Les patientes ne font pas d'état de mal, sous forme de crises longues, mais des rafales de crises qui ne s'arrêtent qu'avec des bains très chauds ou en réanimation. Dans ce syndrome, des problèmes psychiatriques peuvent apparaître à l'adolescence, ce qui nécessite une prise en charge et un accompagnement très important.

**ASD (Elodie M-C).** Pour les familles dont les enfants sont âgés et qui nous rejoignent maintenant, doit-on les encourager à faire des études génétiques, pour poser le bon diagnostic ?

**Pr RN.** Je suis tout à fait d'accord, car la médecine de précision, ce n'est pas que le traitement, c'est l'identification de la cause. Cette identification peut aider dans le choix des neuroleptiques et dans le suivi psychiatrique. Tous les parents à qui on a dit : «on est peut-être passé à côté d'un syndrome de Dravet dans l'enfance » ont intérêt à faire un test génétique, qui est remboursé à 100% par la SS. Ce test peut être fait ici, à Necker, avec le

docteur Barcia, généticienne dédiée aux épilepsies, même si ce sont de jeunes adultes, même s'ils sont en MAS.

**ASD (Elodie M-C).** Il faut une prescription médicale pour avoir ce prélèvement, avec identification du tube.

**Pr RN.** Il faut le nom, prénom, date de naissance de l'enfant et les dates de naissance des deux parents. Il faut aussi le consentement écrit.

### **Que doivent faire exactement les familles qui souhaitent retester leurs grands enfants ?**

**Pr RN.** Je vous envoie un e-mail précisant les modalités de prélèvement, le type de tube à utiliser, l'adresse où l'envoyer (à température ambiante) et le consentement. On peut lancer cela comme un travail de cohorte avec vous. Il faut les coordonnées téléphoniques de la famille pour leur expliquer la démarche. Il y aura une lettre explicative et un appel téléphonique de notre généticienne ou d'un médecin du service. Quand le résultat est obtenu, c'est un médecin qui doit en informer la famille. C'est la loi. Si c'est négatif, le résultat peut être donné par téléconsultation. Si le test est positif, soit un médecin de proximité soit, mieux, un généticien organise une consultation avec la famille pour donner le résultat.

**ASD (Elodie M-C).** Nous reviendrons vers vous, Professeur, pour que vous nous donniez la procédure que nous enverrons aux familles qui nous ont contactées. Je précise qu'un enfant testé avec un résultat positif n'a pas besoin d'être retesté.

**Pr RN.** Non. Par contre, je précise que pour les enfants dont la maladie a commencé avant l'âge d'un an et qui ont été testés négatifs, il existe, dans la nouvelle loi, une plateforme d'étude du génome complet qui fonctionne avec un budget de l'État. La plateforme est composée de deux grands centres : France Nord, c'est Necker, avec Julia Barcia, et la Pitié, Robert Debré, Lille, etc. ; France Sud avec Lyon, Marseille, Toulouse, Bordeaux, etc. Ces centres étudient le génome complet de patients qui ont débuté leur épilepsie avant l'âge d'un an et qui sont toujours sans diagnostic génétique. Nous pouvons fournir aux parents l'adresse du centre le plus près de chez eux.

### **Notre fille faisait, jusque-là, des crises qui ne duraient que 5 minutes et on administrait du valium. Maintenant, les crises s'arrêtent avant 5 minutes, mais elle ressent une gêne respiratoire et se cyanose. Comment expliquer cette évolution ? Que faire ?**

**Pr RN.** Le fait qu'elle soit cyanosée avec une gêne respiratoire peut être en soi critique. Le problème est de pouvoir différencier si on est dans une phase postcritique. Je vous rappelle que l'adjectif pour crise est critique. La phase «critique» va du début à la fin de la crise. On parle de pré critique quand l'enfant « sent » sa crise venir et vient vers vous pour avoir un câlin. Cette phase se nomme aussi prodrome, ou «aura», chez l'adulte. Le postcritique c'est tout ce qui se passe quand la crise est terminée, ce que nous montre l'EEG. L'enfant peut alors être «endormi» ou on peut avoir des phénomènes d'agitation, qui sont assez fréquents chez le Dravet. On peut aussi avoir des phénomènes végétatifs autonomes qui entraînent

une dépression respiratoire avec cyanose. Le teint devient bleuté et le bleu est plus marqué au niveau des lèvres. La cyanose est le signe d'un arrêt de l'oxygénation. Heureusement, le cerveau est le mieux protégé dans cette situation, il supporte d'être sans oxygène pendant 2 à 3 minutes. Mais revenons à la question : il peut s'agir de phénomènes qui suivent la crise (postcritiques) ou de phénomènes dus à la crise elle-même. Par exemple, chez l'enfant, les crises temporales peuvent se manifester par des malaises avec cyanose et changements du rythme respiratoire. Il faudrait aussi savoir si la crise est tonico clonique ou si c'est une crise focale dont la propagation passe dans les régions temporales internes. A-t-on des phénomènes postcritiques ? Dans la question, j'ai compris que les benzodiazépines n'étaient pas données avant. Or, les benzodiazépines (Rivotril, Valium, Buccolam, etc.) peuvent provoquer des dépressions respiratoires.

On en revient à l'anamnèse, qui permet de démêler la situation. Dans de tels cas, on peut s'interroger sur le recours à l'oxygène. Je suis contre l'oxygène à domicile, en général. Mais dans une situation de ce type, il faut qu'il y ait un dialogue pour comprendre au mieux le pourquoi des choses et se poser la question de l'oxygène à domicile. Cela nous renvoie à un autre sujet complexe : la SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) et à la problématique de crise, non-crise, post crise...

#### **Est-ce que la ventoline peut être utile dans un cas comme celui-là ?**

**Pr RN.** Le problème est-il une bronchoconstriction ? C'est-à-dire une réaction des bronches qui entraîne une hypersécrétion de mucus et, en même temps, une constriction des parois des bronches. Ce double phénomène fait que l'air passe difficilement dans les bronches. Si la respiration est «sifflante», la ventoline peut aider. Si le problème est une diminution de la fréquence respiratoire, la ventoline n'est pas utile.

#### **Est-il conseillé de faire vacciner nos enfants contre la covid 19 ?**

**Pr RN.** La réunion du 2<sup>e</sup> jeudi du mois du Centre de Références des Épilepsies rares a pour objet unique et immuable la vaccination dans les épilepsies rares et complexes. Pour ces patients, on connaît l'effet des vaccins. Dans cette population fragile, la vaccination devrait être indiquée. Mais, et j'utilise le conditionnel, on ne sait pas encore quel vaccin va être disponible, on ne sait pas s'il donnera des réactions inflammatoires ou infectieuses majeures. Quand on aura ces données, je pense que la vaccination doit se faire, y compris dans l'entourage familial. En accord avec la Haute Autorité de Santé, on vous donnera les informations au niveau national.

#### **Est-ce que les patients Dravet sont des personnes cibles de la covid 19 ?**

**Pr RN.** Pas plus que d'autres. Nous avons écrit un article, en cours de validation, analysant les effets du confinement à partir d'un questionnaire qui a circulé en Allemagne, Italie, Espagne, France. On n'a pas l'impression qu'il y ait plus de risques chez les patients jeunes. Comme dans la population générale, les cas pédiatriques et chez l'adulte jeune se comptent sur les doigts de deux mains.

## En cas de vaccin, les patients Dravet seront-ils prioritaires ?

**Pr RN.** Je ne le pense pas.

## Certains vaccins ne sont pas obligatoires. Est-ce préférable de ne pas les faire, sachant que la vaccination risque de provoquer de la fièvre, donc des crises ?

**Pr RN.** Voilà ce que je conseille : on est dans une population où tout ce qui touche à l'atteinte cérébrale peut être très grave. Les effets indésirables d'un vaccin, ce n'est pas seulement la fièvre, mais aussi l'inflammation. Cependant, les nouveaux vaccins sont moins invasifs, agressifs (vaccin acellulaire de la coqueluche par exemple), c'est pourquoi les vaccins qui concernent une protection du système nerveux central, qui est déjà fragile, peuvent être conseillés. Mais ces conseils généraux doivent être ensuite personnalisés.

## Cannabidiol, fenfluramine : quels sont les retours sur ces deux médicaments et l'un des deux doit-il être privilégié ?

**Pr RN.** La réponse va être très simple. On a déjà beaucoup de données sur les essais, sur les effets placebo. Le plus important c'est qu'on a fait ces essais en « vie réelle ». On sait aujourd'hui que le cannabidiol (Epidiolex) a donné une réponse dans environ 1/3 des cas pharmacorésistants, ce qui est une proportion importante. Chez les patients où ça marche, l'effet est fabuleux. En France, on a disposé du cannabidiol avant la fenfluramine en ATU. Aujourd'hui, la majorité des patients qui font beaucoup de crises ont déjà eu du cannabidiol, la question est donc presque résolue.

Pour les patients qui font une crise 3 fois par an, je ne donnerai ni cannabidiol ni fenfluramine. Pour cette dernière, l'ATU va arriver. On va essayer le médicament en « vie réelle ».

Deux études, l'une italienne et l'autre américaine, montrent des effets dans 50/52% des cas chez des patients ayant déjà eu du stiripentol. Ce qui veut dire, en absolu, qu'on a une réponse un peu plus importante. Que va-t-il se passer après ces deux premières vagues d'ATU ? On aura alors une meilleure idée de la facilité d'utilisation des médicaments, des effets secondaires à courts et moyens termes, de l'interaction avec les autres médicaments, des effets en dehors des crises (fatigue, somnolence, effet sur les enzymes hépatiques). Ce travail, avec vous les familles, nous permettra de définir, dans deux ans environ, le protocole que nous allons retenir pour la France. Où placer les médicaments dans l'ordre 1, 2, 3...et pour quel type de patient on mettra plutôt le 3 à la place du 2. Souhaitons qu'on puisse organiser, en 2022, une table ronde médecins/familles où le protocole français sera défini.

## Une question sur les adultes Dravet : Y a-t-il des études en cours sur la prévalence des difficultés motrices, sur la prise de médicaments, le comportement et l'évolution des troubles ?

**Pr RN.** Cela fait partie de ce que je voulais voir avec vous. Un premier travail a été fait en France sur l'accessibilité à la transition de la prise en charge entre l'enfance et l'âge adulte. Un autre travail a été fait, il y a quelques années, par les docteurs Catherine Chiron et Isabelle An, paru dans Epilepsia (2014) sur l'utilisation du diacomit (stiripentol) chez l'adulte.



Les Japonais ont fait un travail assez similaire sur les traitements et les Hollandais ont étudié le devenir de l'autisme.

Aujourd'hui, en France, nous avons l'obligation de faire un inventaire détaillé de la situation des adultes Dravet. Nous en avons discuté pour les centres en région Île-de-France. Il faudrait savoir combien d'adultes sont concernés en France. C'est un point majeur pour bâtir le cadre d'études qui peuvent être horizontales ou verticales. Les études horizontales sont possibles quand on a des données sur des milliers de personnes sur lesquelles on peut faire des statistiques et proposer des modèles. Quand il y a moins de patients, on fait des études verticales, ce qu'on appelle en médecine des études de cas. À partir de données très détaillées, on obtient une « constellation » de grandeurs qu'on peut exploiter. Je pense qu'on a les moyens, via les centres et les MAS, de travailler sur les sujets de plus de 16 ans, soit après l'orage hormonal de l'adolescence. Si vous êtes partant, on peut bâtir un vrai projet ensemble : rencontrer les patients, faire un examen neuropsychologique approfondi avec un questionnaire standardisé, faire des examens moteurs standardisés. À l'hôpital Sainte-Anne, il y a des psychiatres et des neurologues qui veulent s'impliquer dans la prise en charge de ces patients, avec le Dr. Martine Gavaret. Ce serait un beau projet postcovid, qui n'engage pas beaucoup de moyens financiers, mais des collaborations à développer à l'échelon national.

**À l'heure de la thérapie génique et de CRISPR-Cas9, que peut-on envisager pour le syndrome de Dravet ? Qu'en est-il des nouvelles découvertes comme les essais thérapeutiques par Stoke Therapeutics ? Quels sont les résultats de l'étude sur la Lorcasérine ?**

**Pr RN.** Rappelez-vous, le gène est une séquence d'un code lu par blocs de 3 lettres (codon). Il y a 4 lettres dans le code : A, G, T, C. Par exemple, TTA code pour la leucine, GCT, code pour la phénylalanine. Leucine et phénylalanine sont les plus petits éléments d'une protéine. Ce sont des « briques » dont le groupement, dans un arrangement particulier, va donner une protéine qui peut être un canal sodium, de l'hémoglobine, l'hormone thyroïdienne, etc..La lecture de l'information portée par le gène part d'un codon de départ jusqu'à un codon « stop ». Le gène contient deux copies de l'information, l'anomalie est sur une copie, l'autre étant normale. La thérapie génique consiste à aller corriger, par divers moyen, l'anomalie du code génétique. Par exemple, au lieu d'avoir TTA (leucine) on aura GCT (alanine) et au lieu d'une protéine parfaite (par exemple le canal sodium) on aura une protéine non fonctionnelle, alors que l'anomalie ne porte que sur un seul codon. Parfois, le problème peut être plus important, car le codon-stop qui dit « arrêtez-vous, la lecture est terminée » peut donner son signal trop tôt et la protéine, au lieu d'être complète, sera « tronquée » et ne sera pas fonctionnelle. D'autres fois, il peut y avoir des insertions de codons qui « décalent » les trios en place et la résultante est aussi une protéine anormale.

Les 2 copies d'un gène doivent être lues par l'ARN de transfert qui permet de passer de l'ADN (code génétique) à l'ARN puis à la protéine. Comme une des deux copies est intacte, ce n'est pas la loi du 100%. Dans le cas des études sur les anomalies du canal sodium, les modèles animaux restent viables parce qu'une des copies demeure intacte.

La thérapie génique utilise diverses approches. Stoke utilise la méthode des oligonucléotides. Pour arrêter la fabrication d'une copie malade, on envoie une copie normale (séquence ADN normale pour le gène SCN1A) et on favorise la lecture de la copie normale en court-circuitant la copie défectueuse. Cette technique peut s'appliquer à tous les enfants, car elle ne corrige pas un élément spécifique de l'anomalie génétique.

L'autre technique utilise CRISPR-cas9 qui permet de faire des corrections spécifiques de l'anomalie d'un codon donné chez un enfant. Stoke travaille dans le domaine des maladies neuromusculaires (amyotrophie spinale) et se limite aux États-Unis, du fait de la complexité des réglementations de la thérapie génique dans les autres pays.

Nous avons convenu avec Stoke, au bout de 6 mois de leurs essais cliniques, de discuter avec l'ANSM pour obtenir l'accord de débiter une étude en France sur des enfants jeunes. Dans le système nerveux central, un gène qui a été anormal a sûrement dû entraîner des mécanismes de compensation. Je ne dis pas que la thérapie génique n'est pas utile à 15 ans, mais elle sera plus efficace si l'enfant est jeune. Or, par la loi, les enfants de moins de 2 ans sont protégés et ne sont pas la première cible des thérapies géniques. Nous pouvons être innovateurs, que ce soit avec Stoke, Biogène... Ces laboratoires sont partants pour trouver des réponses. Mon souci, c'est qu'on s'assure des effets secondaires, car il y en a. Dans les maladies neuromusculaires, c'est la microangiopathie (obstruction des petits vaisseaux du rein qui nécessite la mise sous dialyse). La thérapie génique, on l'attend tous, mais il faut prendre en compte, chez l'homme et pas seulement dans les modèles animaux, ce que le cerveau a mis en place pour lutter contre le dysfonctionnement du gène sodique. Il faut aussi être pionnier en allant vers des populations plus jeunes où, probablement, le risque est plus important, mais où la balance risque/efficacité sera aussi plus favorable.

Il y a peut-être un intérêt à ne pas être les premiers patients des thérapies géniques pour avoir le recul nécessaire sur les possibles effets inflammatoires. Pour l'amyotrophie spinale, maladie aussi rare que le Dravet, 100 patients ont bénéficié de la thérapie génique en France et ils ont été recrutés en 1 mois.

### À quelle date les premiers essais pourraient-ils être faits en France ?

À mon avis, printemps-été 2021. L'ANSM nous fait confiance et vous avez un poids réel dans les prises de décisions. Vous avez obtenu la fenfluramine, le cannabis. Vous avez beaucoup de poids, mais aussi une grande responsabilité. Il faut garder notre mutuelle confiance pour que l'Agence nous écoute.

**ASD (Elodie M-C et Anne-Sophie H.).** Les membres du CA d'ASD vous remercient chaleureusement !

Retranscription des échanges : Marie-Hélène Bassant – ScienSAs/inserm.

Quelques précisions :

**Cas9** (*CRISPR associated protein 9*) est une protéine d'origine bactérienne aux propriétés anti-virales. Sa capacité à couper l'ADN au niveau de séquences spécifiques en a fait un outil de **biologie moléculaire** avec de vastes perspectives d'utilisation.

**Stoke Therapeutics Inc** est une entreprise de biotechnologie qui développe des traitements pour les maladies génétiques. La société développe des médicaments antisens à base d'oligonucléotides qui ciblent l'épissage de l'acide ribonucléique (ARN) afin d'augmenter l'expression des gènes pour le traitement de maladies génétiques graves. Elle utilise l'augmentation ciblée de la production de gènes nucléaires (TANGO) pour améliorer de manière ciblée l'expression des gènes. Elle fournit le TANGO, qui est une plate-forme de médecine de précision pour le traitement d'une catégorie de maladies génétiques, telles que l'haploinsuffisance autosomique dominante. TANGO est conçu pour remédier à la carence en protéines en régulant à la hausse l'expression des protéines cibles.

**Monarch Study** : Stoke Therapeutics a récemment lancé l'essai clinique Monarch et vient d'annoncer qu'elle a administré avec succès le STK-001 au premier patient de son essai. Le STK-001 est une nouvelle thérapie qui utilise les oligonucléotides d'ARN antisense (ASO) pour rétablir les niveaux d'expression du gène SCN1A dans les neurones affectés des personnes atteintes du syndrome de Dravet. Le STK-001 est administré par injection intrathécale, semblable à une ponction lombaire, et les chercheurs s'attendent à ce que les patients aient besoin d'injections régulières (probablement tous les 3 à 6 mois).

Bien qu'il soit important pour l'intégrité d'un essai clinique que les participants inscrits demeurent habituellement anonymes, le protocole de l'essai sur le monarque devait commencer par la plus faible dose de STK-001 chez deux patients âgés de 13 à 18 ans, suivie de deux patients âgés de 2 à 12 ans. Chaque étape de l'essai clinique fera l'objet d'une surveillance étroite, mais étant donné l'absence d'événements indésirables, trois autres patients pourraient être inclus dans ce groupe à plus faible dose. Les plans futurs consisteront à répéter ce groupe d'âge dans un deuxième volet de l'étude à une dose plus élevée de STK-001.