

SUDEP chez l'enfant

Catherine Chiron

Inserm U663, Service de Neurologie et Métabolisme, Hôpital Necker, Paris, France
<catherine.chiron@nck.aphp.fr>

Résumé. Les SUDEP (mort subite d'origine inexpliquée dans l'épilepsie) sont un sous-groupe des morts subites chez les patients avec épilepsie. Bien que la fréquence des morts subites dans la population générale pédiatrique soit très inférieure à celle de l'adulte, l'épilepsie la multiplie par 20 (elle atteint 20 %). Par ailleurs, si l'on considère la population épileptique, la mortalité est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, principalement en raison de la plus grande fréquence de retard mental dans les épilepsies de l'enfant. À l'inverse, l'incidence des SUDEP est environ 10 fois moindre chez l'enfant (1 à 2/10 000 patients années) que chez l'adulte et les SUDEP sont la cause la plus rare de mortalité directement liée à l'épilepsie (0-30 % selon les séries) tandis qu'elles en sont la plus fréquente chez l'adulte. Les facteurs de risque de SUDEP de l'adulte (crises fréquentes et non contrôlées, crises généralisées tonico-cloniques, polythérapie, taux faibles de médicaments, ancienneté de l'épilepsie) sont plus discutés chez l'enfant. C'est le syndrome épileptique qui semble décisif : le risque de SUDEP est le plus élevé aux âges extrêmes de l'enfance, chez l'adolescent avec épilepsie généralisée idiopathique (et crises généralisées tonico-cloniques) et chez le nourrisson avec syndrome de Dravet.

Mots clés : épilepsie, mortalité, SUDEP, syndrome de Dravet

Abstract. SUDEP in children

SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy) is a subgroup of sudden death in epilepsy. Although the frequency of sudden death in the general pediatric population is much lower than that in adults, epilepsy increases this risk by a 20 factor. Regarding epileptic population, mortality is higher in children than in adults, mainly due to the highest frequency of mental retardation in childhood epilepsy. By contrast, the frequency of SUDEP is about 10 times less in children (1 to 2/10.000 patients years) than in adults. SUDEP is the most seldom cause of mortality directly related to epilepsy (0-30% according to the series) whereas it is the most frequent cause in adults. Risk factors of SUDEP recognized in adults (frequent and uncontrolled seizures, generalized tonic-clonic seizures, polytherapy, low plasma levels of drugs, epilepsy duration) are more controversial in children. Epilepsy syndrome seems to be the most reliable factor: maximal risk of SUDEP involves both adolescents with idiopathic generalized epilepsy and generalized tonic-clonic seizures, and infants with Dravet syndrome.

Key words: epilepsy, mortality, SUDEP, Dravet syndrome

Les SUDEP, pour *sudden unexplained death in epilepsy*, mort subite d'origine inexpliquée dans l'épilepsie, sont un sous-groupe des morts subites d'origine inexpliquée de la population générale. Elles sont aussi un sous-groupe des morts subites des patients avec épilepsie.

Les SUDEP répondent à la même définition chez l'enfant que chez l'adulte. Une SUDEP est

par essence, soudaine et inattendue, et répond surtout à une définition par exclusion : on ne trouve pour expliquer le décès aucune des autres causes de mortalité connues dans l'épilepsie : accident, suicide, affection cérébrale sous-jacente, ou état de mal épileptique. Selon qu'il y a eu ou non une autopsie, une SUDEP est dite « définitive » ou seulement « probable » (Ficker *et al.*, 1998).

Tirés à part :
C. Chiron

Comme tous les diagnostics d'exclusion, le cadre des SUDEP diffère quelque peu selon les études. Certains auteurs ne classent pas parmi les SUDEP une mort subite inexplicée survenant chez un enfant porteur d'un retard de développement important avec une épilepsie sévère, *a fortiori* s'il a une lésion cérébrale. D'autres éliminent le diagnostic de SUDEP si une crise est à l'évidence en cause dans le décès. Il s'ensuit donc probablement une discrète sous-estimation de la fréquence des SUDEP chez l'enfant, en particulier dans les épilepsies symptomatiques qui sont fréquentes chez l'enfant très jeune.

Fréquence

L'évaluation de la fréquence des SUDEP chez l'enfant dépend, comme pour l'évaluation de la fréquence de la mortalité liée à l'épilepsie en général, du type de population étudiée et de la population à laquelle on la compare.

Les chiffres sont le plus souvent exprimés en SMR (*standard mortality ratio*, quotient de mortalité standardisé), qui rapporte le taux de mortalité dans la population étudiée à celui d'une population standardisée sur des critères démographiques susceptibles d'avoir un impact sur la mortalité (ici l'âge par exemple). Ainsi, un SMR > 1 indique un taux de mortalité plus élevé, un SMR < 1 une mortalité moindre.

Les morts subites dans l'épilepsie et dans la population générale

La fréquence des morts subites inexplicées dans la population générale est bien inférieure chez l'enfant à ce qu'elle est chez l'adulte mais l'impact psychosocial de ces morts prématurées est considérable. L'épilepsie multiplie ce risque par un facteur d'au moins 20 chez l'adulte, et chez l'enfant, la responsabilité relative de l'épilepsie dans ces morts est encore plus grande. Dans une étude de cohorte comptabilisant tous les décès survenus à un âge entre 1 et 20 ans dans une région de Grande-Bretagne sur une période de 10 ans, on a dénombré 2 523 décès pour 806 500 enfants et adolescents, dont 40 % de décès de cause médicale, 49 % de morts non naturelles et 11 % (270) de morts subites ; lorsqu'une affection préalable était connue (53 % de ces derniers), la première cause en était l'épilepsie (34 %, soit 18 % des morts subites), devant les maladies cardiovasculaires (23 %) et l'asthme (21 %) (Wren *et al.*, 2000). Une étude plus récente a revu les autopsies pratiquées pour des décès survenus entre 5 et 35 ans, pendant une période de 10 ans, dans une région d'Australie qui draine 2,5 millions d'habitants : sur les 427 cas de mort subite dénombrés, les causes cardiovasculaires étaient les plus fréquentes (56 %) puis venait l'épilepsie (24 %), à la même fréquence que les hémorragies intracérébrales, mais devant l'asthme (16 %) et les embolies pulmonaires (12,5 %) (Puranik *et al.*, 2005).

Malgré les biais de ces études (pas d'autopsie dans la première, ajout des adultes jeunes dans la seconde), il apparaît clairement que l'épilepsie est une cause notable des morts subites de l'enfant et de l'adolescent, dans une proportion

d'environ 20 %. Il est à noter qu'aucune étude n'inclut le nourrisson de moins d'un an, une population dans laquelle la mort subite inexplicée du nourrisson a tenu une part importante mais sans rapport connu avec l'épilepsie.

Les morts subites dans l'épilepsie chez l'enfant comparé à l'adulte

Toutes les études s'accordent sur le fait que la mortalité dans l'épilepsie, toutes causes de mortalité confondues, est plus élevée chez l'enfant que l'adulte. Le SMR varie de 1,6 à 3,2 chez l'adulte (Lhatoo *et al.*, 2001 ; Shackleton *et al.*, 1999) et de 5,3 à 13 chez l'enfant (Camfield *et al.*, 2002 ; Decoufle et Autry, 2002 ; Berg *et al.*, 2004 ; Harvey *et al.*, 1993).

Plusieurs facteurs sous-tendent cette différence, qui sont très préférentiellement représentés dans la population pédiatrique. En premier lieu, l'âge de début de l'épilepsie : le SMR passe de 3,2 à 7,6 avant 20 ans et est supérieur à 10 avant 9 ans (Shackleton *et al.*, 1999). Ensuite l'existence ou non d'une lésion cérébrale : le SMR est inférieur à 2 pour les épilepsies idiopathiques ou cryptogéniques adultes et enfants tandis qu'il est entre 2,2 et 3,7 pour les épilepsies symptomatiques de l'adulte et augmente entre 13,2 et 49,7 pour les épilepsies symptomatiques de l'enfant (Camfield *et al.*, 2002 ; Decoufle et Autry 2002 ; Berg *et al.*, 2004 ; Harvey *et al.*, 1993). Enfin, la présence d'un retard mental augmente aussi considérablement le risque de mortalité (SMR = 5 contre 1,6 en cas de retard mental sans épilepsie), surtout chez l'enfant et surtout lorsqu'une infirmité motrice cérébrale est associée (Forsgren *et al.*, 2005). La présence d'une lésion cérébrale (« épilepsie symptomatique ») et la présence d'un retard mental lié à l'épilepsie (« encéphalopathie épileptique ») augmentent la mortalité des enfants de façon indépendante (à 10,2 et 13,3 respectivement) (Berg *et al.*, 2004).

Les SUDEP dans l'épilepsie chez l'enfant comparé à l'adulte et aux autres causes de mort subite

À l'inverse de la mortalité générale dans l'épilepsie, l'incidence des SUDEP est bien inférieure chez l'enfant à ce qu'elle est chez l'adulte. Dans les épilepsies de l'adulte, on l'évalue à environ 0,35 cas pour 1 000 patients-années chez les patients avec épilepsie débutante ou en rémission mais le risque augmente avec la pharmacorésistance des crises (1 à 2/1 000) et culmine dans les séries chirurgicales (3 à 9/1 000) (Lhatoo *et al.*, 2001 ; Tomson *et al.*, 2005). Les chiffres sont divisés environ par 10 dans les quelques cohortes pédiatriques où les SUDEP sont mentionnées (*tableau 1*), avec une incidence de 1 à 2/10 000 patients-années (Camfield *et al.*, 2002 ; Weber *et al.*, 2005 ; Callenbach *et al.*, 2001 ; McGregor *et al.*, 2006 ; Devillat *et al.*, 2004 ; Donner *et al.*, 2001). Le taux le plus élevé est celui rapporté par Donner *et al.* à Toronto avec 27 SUDEP en 10 ans (Donner *et al.*, 2001) et le plus faible celui des Pays-Bas (472 enfants) (Callenbach *et al.*, 2001) où il n'y a aucun cas de SUDEP dans les 9 décès rapportés en 4 ans. Il s'agissait pourtant dans tous les cas de cohortes de centres spécialisés pour épilepsies pédiatriques.

Tableau 1. SUDEP chez l'enfant

	Épilepsie et population	Mortalité	SUDEP
Donner <i>et al.</i> , 2001	< 18a durée 10a		27
Callenbach <i>et al.</i> , 2001	1m – 16a durée 4a	9/472 SMR = 3,8	0
Camfield <i>et al.</i> , 2002	< 18a durée 12 ans	26/692 SMR = 5,3	1
Barros <i>et al.</i> , 2004	< 18a durée 6a	16 SMR = 3,2	5
Weber <i>et al.</i> , 2005	< 18a durée 17a		4
McGregor <i>et al.</i> , 2006	durée 12a		17 (7 définitives, 9 probables)

Alors que chez l'adulte, les SUDEP sont la première cause de mortalité directement liée à l'épilepsie chez les patients adultes avec épilepsie chronique (de 24 % à 67 % selon les séries et les populations étudiées), elles représentent au contraire la cause la plus rare chez l'enfant (0 % à 30 %). La cause la plus fréquente de mortalité dans l'épilepsie à cet âge est liée à la pathologie sous-jacente, comme on l'a vu précédemment. Puis viennent les morts de cause accidentelle et la mortalité liée aux crises et en particulier aux états de mal convulsifs. Il est néanmoins intéressant de noter que le risque de mortalité par accident est de 2 à 10 fois moindre chez les enfants que chez les adultes, probablement en raison d'une surveillance accrue (Camfield *et al.*, 2002 ; Berg *et al.*, 2004). Les états de mal convulsifs sont également moins souvent fatals dans la population pédiatrique, particulièrement chez le tout jeune enfant, le cerveau immature ayant la réputation d'être particulièrement résistant aux crises ; mais si les crises ne créent pas ou peu de lésions destructrices à cet âge, elles ont un impact délétère directement sur le développement des réseaux neuronaux en modifiant leur maturation, source de séquelles cognitives et de pharmacorésistance (Holmes et Ben Ari, 2001 ; Villeneuve *et al.*, 2000).

Facteurs de risque

La détermination des facteurs de risque des SUDEP repose sur deux types d'études cas témoins : les unes comparant les SUDEP aux autres causes de mort subite et évaluant donc les circonstances qui ont entouré le décès, les autres comparant les patients avec SUDEP avec les patients non décédés et évaluant donc plutôt les caractéristiques cliniques des deux groupes. Dans les populations regroupant adultes et enfants, les principaux facteurs de risque de SUDEP identifiés par la première approche, sont l'existence de crise(s) juste avant le décès, des concentrations plasmatiques basses d'antiépileptiques, le sommeil et l'adulte jeune ; par la deuxième approche, ce sont la fréquence des crises, le nombre de médicaments, la précocité du début de l'épilepsie et sa durée prolongée (Tomson *et al.*, 2005 ; Tellez-Zenteno *et al.*, 2005). Finalement, le facteur de risque majeur est l'existence de crises non contrôlées, principalement de crises tonico-cloniques généralisées. D'ailleurs, lorsqu'il y a un témoin de l'épisode fatal, il rapporte le plus souvent que le décès a coïncidé avec une crise généralisée convulsive.

Chez l'enfant, l'interprétation définitive des facteurs de risque des SUDEP est plus délicate compte tenu de leur faible

incidence. Ainsi la revue Cochrane récente, qui n'a inclus que les séries comptant un minimum de 5 SUDEP, a éliminé la plupart des études purement pédiatriques (Monte *et al.*, 2007). L'existence de crises persistantes et de plusieurs médicaments n'est pas un facteur de risque aussi clair que chez l'adulte : les 4 SUDEP rapportées par Weber *et al.* (2005) avaient toutes une épilepsie pharmacorésistante et une polythérapie, tandis que 4 décès sur les 9 de Shinnar *et al.* (2005) ont touché des patients libres de crises et sans traitement, et seulement 38 % des 27 SUDEP rapportées par Donner *et al.* (2001) avaient deux antiépileptiques contre 46 % un seul. Les concentrations plasmatiques de médicaments ne semblent pas non plus peser autant que chez l'adulte : les 2/3 des patients SUDEP avaient un taux normal (Donner *et al.*, 2001).

Enfin, le syndrome épileptique joue probablement un rôle important. La majorité des SUDEP sont survenues chez des patients symptomatiques (respectivement 4/4, 5/5 et 14/27) dans trois cohortes pédiatriques (Weber *et al.*, 2005 ; Devillat *et al.*, 2004 ; Donner *et al.*, 2001). La proportion des épilepsies généralisées idiopathiques (avec crises tonico-cloniques généralisées) est plutôt moindre dans les séries pédiatriques que chez l'adulte, probablement parce que cette épilepsie débute souvent en fin d'adolescence et chez l'adulte jeune ; cela explique la forte proportion d'épilepsies idiopathiques (6/8) dans l'étude de cohorte de Morentin *et al.*, 2002 qui ont répertorié les SUDEP au sein des cas de morts subites dans la population générale y compris non épileptique, sur les autopsies, mais avec une limite d'âge supérieure à 35 ans ; dans cette étude, 5 des 8 SUDEP étaient d'ailleurs survenues entre 25 et 29 ans.

Toutes ces études de population ne permettent pas d'identifier les SUDEP dans des syndromes épileptiques rares et donc peu ou pas représentés dans les cohortes. C'est le cas du syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) dans lequel le taux de SUDEP est dramatiquement élevé. Cette épilepsie a la particularité de débiter toujours avant l'âge d'un an et de présenter des crises généralisées convulsives souvent très longues et cyanosantes, chez des nourrissons initialement normaux mais qui vont en moins d'un an se dégrader fortement. La majorité d'entre eux sont porteurs d'une mutation sur un gène de canal sodium, SCN1A (Nabout *et al.*, 2003). C. Dravet mentionne 10 cas de décès (16 %) dont 2 SUDEP (3 %) sur 63 patients mais le nombre de SUDEP est sous-estimé dans cette série car seules les SUDEP des enfants ont été rapportées (Dravet *et al.*, 1992). Dans un essai thérapeutique contrôlé sur 41 en-

fants présentant un syndrome de Dravet, nous avons eu 2 SUDEP (5 %), 1 dans chaque bras de traitement (Chiron *et al.*, 2000). Doose rapporte un taux de mortalité de 9 % chez 101 jeunes enfants présentant ce qu'il appelle une « épilepsie généralisée idiopathique sévère », une entité qui inclut le syndrome de Dravet (Doose *et al.*, 1998).

Conclusion

Les enfants avec épilepsie ont un risque de mort plus important que les adultes, mais il est surtout lié à la pathologie sous-jacente et au déficit neurologique fonctionnel plutôt qu'aux crises, qui représentent probablement la cause principale des SUDEP. Si l'on rajoute à cela un risque de mort subite bien inférieur dans la population générale pédiatrique que chez l'adulte, on comprend pourquoi le risque de SUDEP est environ 10 fois moindre chez l'enfant que l'adulte. Ce risque se focalise surtout aux deux périodes extrêmes de l'enfance : chez l'adolescent avec des crises tonico-cloniques généralisées, surtout si elles sont nocturnes et mal contrôlées, et chez le nourrisson avec syndrome de Dravet, qui présente aussi des crises tonico-cloniques généralisées sévères et pharmacorésistantes. Il n'existe pas actuellement de stratégie préventive qui ait fait la preuve de son efficacité dans les SUDEP de l'enfant et leur rareté rend impossible tout essai systématisé. La meilleure approche consiste encore à traiter les crises de la façon la plus efficace possible et à éviter les sevrages intempestifs. La surveillance rapprochée pendant le sommeil et les détecteurs d'apnée ne sont pas infaillibles et ont un impact délétère majeur sur la qualité de vie de l'entourage, bien montré sur les cohortes de mort subite du nourrisson « rattrapées » ou leur fratrie (Desmarez *et al.*, 1987). □

Références

- Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ; 158 : 1147-52.
- Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, *et al.* Mortality risk in children with epilepsy : the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 1259-63.
- Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy : a population-based study. *Lancet* 2002 ; 359 : 1891-5.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000 ; 356 : 1638-42.
- Decoufle P, Autry A. Increased mortality in children and adolescents with developmental disabilities. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002 ; 16 : 375-82.
- Desmarez C, Blum D, Montauk L, Kahn A. Impact of home monitoring for sudden infant death syndrome on family life. A controlled study. *Eur J Pediatr* 1987 ; 146 : 159-61.
- Devillat BM, Rivera GG, Gomez M. V, Sepulveda Olmos J.-P. Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study. *Rev Neurol* 2004 ; 38 : 607-14.
- Donner EJ, Smith CR, Snead III OC. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology* 2001 ; 57 : 430-4.
- Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998 ; 29 : 229-38.
- Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, children and adolescence*. London : John Libbey & Company Ltd, 1992 : 75-88.
- Ficker DM, So EL, Shen WK, *et al.* Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998 ; 51 : 1270-4.
- Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpaa M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries : a review. *Epilepsia* 2005 ; 46 (Suppl 11) : 18-27.
- Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; 34 : 597-603.
- Holmes GL, Ben Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 320-5.
- Lhato SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis : multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001 ; 49(3) : 336-44.
- McGregor A, Wheless J. Pediatric experience with sudden unexplained death in epilepsy at a tertiary epilepsy center. *J Child Neurol* 2006 ; 21 : 782-7.
- Monte CP, Arends JB, Tan IY, Aldenkamp AP, Limburg M, de Krom MC. Sudden unexpected death in epilepsy patients : Risk factors. A systematic review. *Seizure* 2007 ; 16 : 1-7.
- Morentin B, Alcaraz R. *Rev Neurol* 2002 ; 34 : 462-5 ; [Sudden unexpected death in epilepsy in children and adolescents].
- Nabbout R, Gennaro E, Dalla BB, *et al.* Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003 ; 60 : 1961-7.
- Puranik R, Chow CK, Dufloy JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005 ; 2 : 1277-82.
- Shackleton DP, Westendorp RG, Trenite DG, Vandenbroucke J-P. Mortality in patients with epilepsy : 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 636-40.
- Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Mortality following a first unprovoked seizure in children : a prospective study. *Neurology* 2005 ; 64 : 880-2.
- Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy : evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005 ; 65 : 101-15.
- Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy : a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005 ; 46 (Suppl 11) : 54-61.
- Villeneuve N, Ben Ari Y, Holmes GL, Gaiarsa J-L. Neonatal seizures induced persistent changes in intrinsic properties of CA1 rat hippocampal cells. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 729-38.
- Weber P, Bubl R, Blauenstein U, Tillmann BU, Lutschg J. Sudden unexplained death in children with epilepsy : a cohort study with an eighteen-year follow-up. *Acta Paediatr* 2005 ; 9 : 564-7.
- Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000 ; 83 : 410-3.