

Les épilepsies sensibles à la fièvre : le syndrome de Dravet

Dr Mathieu Milh

Service de Neuropédiatrie/CINAPSE. CHU Timone, Marseille France

Savoir diagnostiquer

1. Introduction

La fièvre est un facteur précipitant classique des crises épileptiques, en particulier chez l'enfant. La relation entre crises épileptiques et fièvre peut-être observée dans trois situations schématiques :

- Les crises fébriles, qui surviennent chez 2 à 5% des enfants de moins de 5 ans et dont la très grande majorité n'évolue pas vers une épilepsie (Berg et al. 1992; Sadleir & Scheffer 2007).
- La présence d'antécédent de crises fébriles chez un patient épileptique. Ceci est particulièrement vrai pour les épilepsies génétiques (Epilepsies à pointes centro-temporales, épilepsies occipitales bénignes...), sans que dans ce cas, on parle d'épilepsie sensible à la fièvre, car les crises fébrile sont inconstantes, et souvent elles précèdent l'entrée dans la maladie épileptique de plusieurs mois ou années (Berkovic & Scheffer 1998).
- Les épilepsies sensibles à la fièvre, qui débutent en prenant le masque de crises fébriles, mais qui sont d'authentiques épilepsies.

La première forme d'épilepsie sensible à la fièvre est le syndrome de Dravet décrit par Charlotte Dravet en 1978 (Dravet 2011). Ce syndrome est le prototype de l'épilepsie sensible à la fièvre car il débute quasiment toujours par des crises fébriles,

et la fièvre reste un facteur précipitant majeur des crises pendant de très nombreuses années.

Depuis, d'autres formes d'épilepsie sensibles à la fièvre ont été décrites :

- Les épilepsies génétiques avec crises fébriles « plus » ou GEFS+, qui sont des épilepsies familiales, dont le spectre phénotypique s'étend des convulsions fébriles simples aux crises fébriles « plus », qui persistent après 5 ans, jusqu'au crises fébriles suivies d'autres types de crises généralisées sans fièvre : absences, myoclonies, chutes myoclonono-asthatiques, crises généralisées tonico-cloniques....et même de crises partielles. Pour certains auteurs, le spectre des GEFS+ s'étend ainsi de la crise fébrile simple pour les formes les plus bénignes, au syndrome de Dravet pour les formes les plus sévères, en passant par le syndrome de Doose(Scheffer et al. 2009).
- L'épilepsie en rapport avec une mutation de PCDH19. Il s'agit d'une épilepsie qui touche quasi-exclusivement les filles, débutant au cours des 3 premières années, dont les crises surviennent surtout par orages, avec une sensibilité à la fièvre qui est beaucoup moins constante mais qui reste fréquente. Cette épilepsie s'accompagne d'un trouble du développement qui est très variable et qui peut être absent, et des troubles du comportement et/ou psychiatriques qui peuvent être au premier plan(Marini et al. 2012).
- L'état de mal réfractaire induit par la fièvre (FIRES), survenant chez l'enfant d'âge scolaire, et suivi d'une épilepsie sévère. Il s'agit d'un épisode pseudo-encéphalitique très sévère dont la physiopathologie est inconnue, qui débute de manière très bruyante par un état de mal hautement réfractaire, prolongé, immédiatement d'une épilepsie sévère et d'un handicap important (MD et al. 2010; Van Baalen et al. 2010).

2. Le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)

Décrit pour la première fois en 1978, le syndrome de Dravet est une entité épileptique complexe caractérisée par la présence de crises polymorphes et pharmacorésistantes associés à l'installation progressive de troubles cognitifs et de la personnalité. Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence est évaluée à 1/30 000 à 1/40 000 ; elle représenterait environ 5% des épilepsies débutant dans la première année de vie.

2.1 Description électro-clinique

2.1.1 L'entrée dans la maladie

L'âge de début varie entre 3 et 15 mois, la majorité débutant avant 9 mois, avec une moyenne vers 6 mois (Dravet 2011). La maladie débute typiquement par des crises cloniques survenant en contexte faiblement fébrile, souvent prolongées (durée supérieure à 10 mn). Un état de mal inaugural est noté dans environ 1/3 des cas (Wolff et al. 2006; Dravet 2011; Ragona et al. 2009). Les crises cloniques se répètent au cours des deux premières années, rythmés par les épisodes fébriles. L'immersion dans l'eau chaude peut également déclencher des crises par élévation de la température corporelle. La sémiologie des crises peut être soit clonique généralisée, soit clonique hémicorporelle, le côté atteint pouvant varier d'une crise à l'autre.

Plus rarement, la maladie peut débiter par des crises afébriles ou des myoclonies focales, suivies de crises fébriles.

Entre les crises, l'examen neurologique et le développement psychomoteur sont normaux, de même que l'imagerie cérébrale. Les EEG intercritiques sont habituellement normaux. Cependant, quelques patients peuvent avoir une photosensibilité et un ralentissement thêta dans les régions centropariétales (Bureau & Dalla Bernardina 2011).

Le diagnostic peut-être évoqué dès ce stade s'il y a des crises prolongées (supérieure à 10mn), cloniques, unilatérales à bascule ou généralisées en contexte subfébrile chez un enfant dont le développement initial et le périmètre crânien sont normaux, même en l'absence d'autres types de crises.

2.1.2 Evolution entre 2 et 6 ans:

2.1.2.1 L'épilepsie : Après l'âge de 2 ans, les états de mal deviennent moins fréquents. D'autres types de crises peuvent apparaître :

- des myoclonies qui surviennent généralement entre l'âge de 2 et 4 ans ; il s'agit en général de myoclonies massives se traduisant sur l'EEG par une bouffée de pointe ondes ou des poly-pointes ondes généralisées, parfois associées à des myoclonies segmentaires sans traduction EEG. Un petit nombre d'enfants ont une photosensibilité clinique associée à une autostimulation. Les myoclonies sont loin d'être constantes, elles sont présentes chez environ 50% des patients dans les séries les plus récentes (Dravet 2011; Depienne et al. 2008).

- des absences atypiques avec souvent une composante myoclonique. La survenue de status d'absence est devenue moins fréquente qu'initialement rapportée. Ceci est probablement lié à la diminution de l'utilisation des traitements aggravants.

- des crises partielles dans 40% à 50% des cas. Il s'agit souvent de crises partielles complexes, de description variable chez un même enfant, sans valeur localisatrice.

- il peut persister des crises généralisées (cloniques ou tonico-cloniques) en contexte subfébrile ou non, nocturnes ou diurnes. Elles peuvent être provoquées par le contact avec l'eau, y compris avec l'eau de mer, ou l'activité physique intense, sans que l'on sache si la fièvre modérée découverte après la crise est la cause ou la conséquence de la crise.

Les absences et les myoclonies ne doivent pas être attendues pour suspecter le diagnostic. En l'absence de myoclonies, certains auteurs parlent de forme « borderline » de syndrome de Dravet. Cependant il n'y a pas de différence en termes d'histoire initiale, de développement cognitif ultérieur et de type de mutations (Guerrini & Oguni 2011). Le terme « syndrome de Dravet incomplet » peut également être utilisé (Villeneuve et al. 2014).

Une autre forme de syndrome de Dravet est caractérisée par la survenue d'un seul type de crises, généralisées, tout au long de l'histoire des patients (ICEGTC : intractable childhood epilepsy with generalized tonic clonic seizures)(Fujiwara et al. 2003). Le début la première année, le développement initial normal, la très grande sensibilité à la fièvre et l'installation d'un trouble du développement ont fait considérer ces patients comme porteurs d'un syndrome de Dravet.

2.1.2.2. L'EEG : l'activité de fond 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 (Bureau & Dalla Bernardina 2011).

2.1 2.3 Le développement psychomoteur dans la première année semble normal. On est ensuite frappé par la discordance entre le niveau de connaissance lexicale

sur dénomination et l'incapacité d'utiliser ce vocabulaire dans la vie courante et avec une grande difficulté à construire des phrases. Les fonctions praxiques sont déficitaires et ceci est noté tôt par les parents qui constatent l'absence de jeux de construction et de dessin. On observe des difficultés visuo-motrices ; l'apparition de la dominance manuelle est retardée (Chieffo, Ricci, et al. 2011b; Chieffo, Battaglia, et al. 2011a; Ragona et al. 2011). Le contact oculaire devient souvent difficile à établir. On observe fréquemment un trouble du comportement de type hyperactivité, troubles de l'attention, hyperdistractibilité, une familiarité excessive et/ou une impulsivité. L'ensemble des symptômes cognitifs présentés peut s'intégrer dans le cadre d'un syndrome dyséxécutif en rapport avec un défaut de mise en jeu des structures frontales au cours du développement (Villeneuve et al. 2014). Un dysfonctionnement cérébelleux est également probable, et participe peut-être au déficit cognitif (Chieffo, Battaglia, et al. 2011a).

2.1.3 Evolution à long terme

D'une manière générale, après une phase active de l'épilepsie dans les premières années, il y a une tendance à la stabilisation voire à la diminution de la fréquence des crises. S'ils étaient présents, les accès myocloniques et les absences atypiques tendent à s'estomper progressivement. Il persiste des crises tonico-cloniques généralisées, parfois partielles, plus rarement toniques nocturnes ou diurnes dont la fréquence diminue avec le temps. Les états de mal sont nettement moins fréquents à l'adolescence et à l'âge adulte (Jansen et al. 2006; Genton et al. 2011).

A l'âge adulte, la déficience cognitive est constante. Le langage peut être acquis, mais est souvent fruste. La démarche est ataxique. Il n'y a pas d'autonomie. Les performances cognitives sont globalement stables. Il n'y a pas de dégradation cognitive dans le temps.

Dans 10 à 20% des cas le développement cognitif meilleur avec un accès à des apprentissages académiques (lecture, calcul) (Villeneuve et al. 2014).

La relation entre la fréquence/durée et/ou âge de début de l'épilepsie et le devenir cognitif n'est pas strictement corrélée ; les crises ne peuvent donc pas, à elle seule, expliquer la déficience cognitive (NABBOUT et al. 2013) Villeneuve et al. 2014).

Par ailleurs, une fréquence accrue de mort subite inexplicée, survenant dans près de 15% des cas a été observée (Dravet 2011)(Villeneuve et al. 2014). Leur mécanisme demeure mal connu mais elles pourraient survenir au décours d'une crise dans le sommeil ou être dues à des troubles du rythme cardiaque.

2.2 Aspects génétiques

2.2.1 SCN1A

En 2001, les premiers cas de mutations du gène SCNA1 codant pour une sous unité d'un canal sodique ont été identifiés ; elles sont retrouvées actuellement chez 60 à 80% des enfants (Claes et al. 2001; Depienne et al. 2008). Les mutations les plus fréquentes entraînent une substitution d'un acide aminé. D'autres mutations entraînent l'introduction d'un codon stop (mutations non-sens, mutations entraînant altérations de splice sites, délétion ou insertion entraînant une modification du cadre de lecture). Dans quelques cas sans mutation dans SCN1A, des microarrangements dans le gène ont pu être mis en évidence récemment : la délétion de tout le gène est l'anomalie la plus fréquemment observée, d'autres réarrangements sont possibles (Depienne et al. 2008). Ces mutations surviennent de novo dans 95% des cas. Il n'y a pas de relation génotype/phénotype évidente.

Récemment des mutations germinale et somatique de SCN1A ont été rapportées chez des parents asymptomatiques ou avec un phénotype atténué (GEFS+, convulsions fébriles simples, voire asymptomatique) qui ont eu un enfant atteint de

syndrome de Dravet (Depienne et al. 2010). Le conseil génétique est donc complexe. Les mutations SCN1A entraînent une diminution du fonctionnement des canaux sodiques voltage dépendant de type 1 surtout dans les interneurones GABAergiques et les cellules de Purkinje (Yu et al. 2006; Ogiwara et al. 2007). Ainsi, le syndrome de Dravet peut s'apparenter à une maladie des interneurones (interneuronopathie). Il est probable qu'en dehors de l'épilepsie, ce dysfonctionnement des interneurones soit responsable, au moins en partie, des troubles cognitifs (Bender et al. 2013).

2.2.2. PCDH19

Le gène de la protocadhérine H19 (PCDH19) a été impliqué dans divers tableaux épileptiques, dont une forme d'épilepsie sensible à la fièvre débutant la première année de vie ayant certaines similitudes avec le syndrome de Dravet dans certains cas:

- Le début avant 1 an
- Le développement psychomoteur normal au début de l'épilepsie
- L'existence de crises en série
- L'installation de troubles cognitifs et du comportement
- Le caractère sévère de l'épilepsie.

Cependant, avec les progrès dans la description de l'épilepsie liée aux mutations de PCDH19, des différences notables ont été soulignées, qui permettent de différencier les patients des patients porteurs d'un syndrome de Dravet typique :

- Les états de mal sont rares, il s'agit avant tout de séries de crises brèves
- Les crises sont très différentes ; il s'agit de crises focales cyanosantes, impliquant surtout les régions antérieures
- La sensibilité à la fièvre est moindre

- Il peut exister une authentique régression autistique après les orages de crises.

En cas de syndrome de Dravet chez une fille, sans anomalie de SCN1A, la recherche de mutation de PCDH19 peut donc être proposée.

2.2.3 CHD2

Récemment des mutations du gène CHD2 ont été trouvées chez trois patients adressés dans un laboratoire de génétique pour recherche de mutation de SCN1A dans le cadre d'une suspicion de syndrome Dravet. Leur épilepsie a débuté après l'âge de 1 an dans les trois cas, par des crises fébriles isolées ou en orage, de type myoclonique(Suls et al. 2013).

Références Bibliographiques

- Bender, A.C. et al., 2013. Focal Scn1a knockdown induces cognitive impairment without seizures. *Neurobiology of disease*, 54, pp.297–307.
- Berg, A.T. et al., 1992. A prospective study of recurrent febrile seizures. *New England Journal of Medicine*, 327(16), pp.1122–1127.
- Berkovic, S.F. & Scheffer, I.E., 1998. Febrile seizures: genetics and relationship to other epilepsy syndromes. *Current Opinion in Neurology*, 11(2), pp.129–134.
- Bureau, M. & Dalla Bernardina, B., 2011. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, pp.13–23.
- Caraballo, R.H. et al., 2005. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 46(9), pp.1539–1544.
- Chieffo, D., Battaglia, D., et al., 2011a. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Research*, 95(1-2), pp.86–93.
- Chieffo, D., Ricci, D., et al., 2011b. Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy Research*, 93(1), pp.73–79.
- Chipaux, M. et al., 2010. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure*, 19(3), pp.190–194.
- Chiron, C., 2011. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53 Suppl 2, pp.16–18.
- Chiron, C. & Dulac, O., 2011. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, pp.72–75.
- Chiron, C. et al., 2000. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 356(9242), pp.1638–1642.
- Claes, L. et al., 2001. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *The American Journal of Human Genetics*, 68(6), pp.1327–1332.
- Depienne, C. et al., 2010. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *Journal of medical genetics*, 47(6), pp.404–410.

- Depienne, C. et al., 2008. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *Journal of medical genetics*, 46(3), pp.183–191.
- Dravet, C., 2011. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, pp.3–9.
- Fujiwara, T. et al., 2003. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 3), pp.531–546.
- Genton, P., Velizarova, R. & Dravet, C., 2011. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, pp.44–49.
- Guerrini, R. & Oguni, H., 2011. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia*, 52 Suppl 2, pp.10–12.
- GUERRINI, R. et al., 1998. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 39(5), pp.508–512.
- Jansen, F.E. et al., 2006. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*, 67(12), pp.2224–2226.
- Kröll-Seger, J. et al., 2006. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*, 37(6), pp.325–329.
- Marini, C. et al., 2012. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*, 53(12), pp.2111–2119.
- MD, D.R.N. et al., 2010. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet neurology*, 10(1), pp.99–108.
- NABBOUT, R. et al., 2013. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, p.176.
- NABBOUT, R. et al., 2011. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*, 52(7), pp.e54–7.
- Ogiwara, I. et al., 2007. Nav1.1 Localizes to Axons of Parvalbumin-Positive Inhibitory Interneurons: A Circuit Basis for Epileptic Seizures in Mice Carrying an Scn1a Gene Mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(22), pp.5903–5914.
- Ragona, F. et al., 2011. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia*, 52(2), pp.386–392.
- Ragona, F. et al., 2009. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain & development*, pp.1–7.
- Sadleir, L.G. & Scheffer, I.E., 2007. Febrile seizures. *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7588), pp.307–311.

- Scheffer, I.E. et al., 2009. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain & development*, 31(5), pp.394–400.
- Suls, A. et al., 2013. De Novo Loss-of-Function Mutations in CHD2 Cause a Fever-Sensitive Myoclonic Epileptic Encephalopathy Sharing Features with Dravet Syndrome. *American journal of human genetics*, 93(5), pp.967–975.
- Van Baalen, A. et al., 2010. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 51(7), pp.1323–1328.
- Villeneuve, N. et al., 2014. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy & behavior* : 31, pp.143–148.
- Wolff, M., Cassé-Perrot, C. & Dravet, C., 2006. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, pp.45–48.
- Yu, F.H. et al., 2006. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neuroscience*, 9(9), pp.1142–1149.
- Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jan;15(1):8-14