

Génétique des épilepsies

D.U. « Explorations Neurophysiologiques Cliniques »



Vincent Navarro

Unité d'épilepsie, Service de Neurologie I
et Département de Neurophysiologie,
Pôle des Maladies du Système Nerveux

Introduction

- Épilepsie :

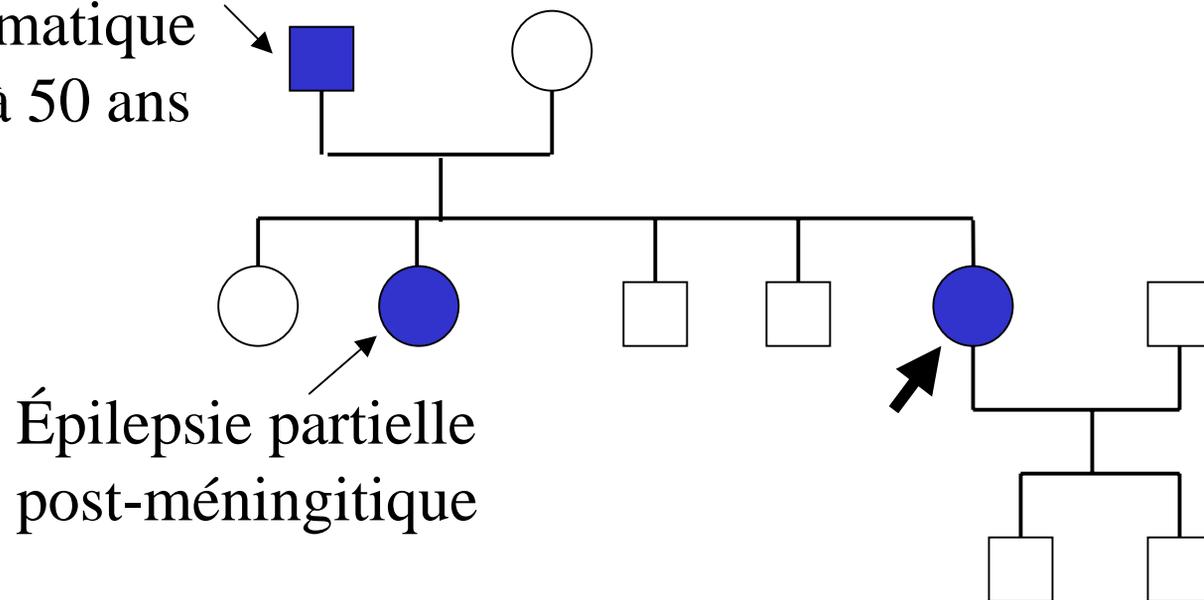
Facteurs génétiques environnementaux



- Épilepsie « idiopathique » :
 - pas de cause sous-jacente, autre qu'une prédisposition génétique (1989, Ligue Internationale contre l'Épilepsie).
 - Confirmation de l'origine génétique plus récente : premier gène identifié en 1995, et à ce jour, plus de onze gènes découverts.

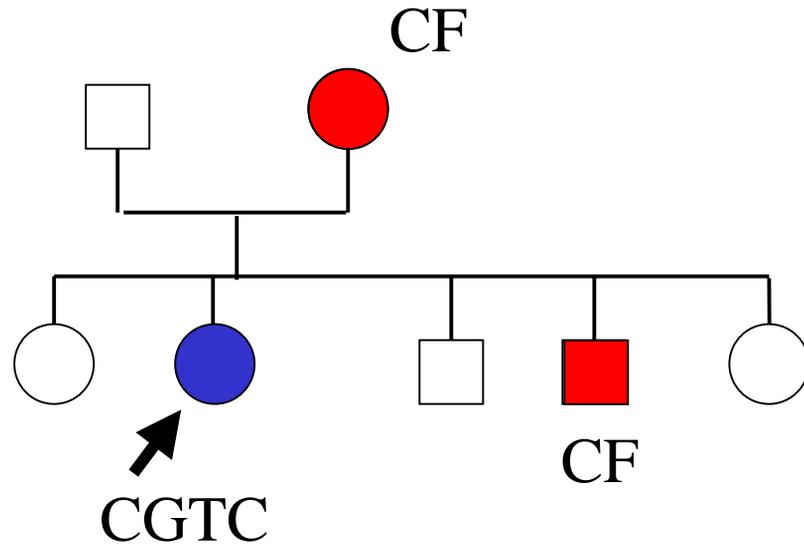
Antécédents familiaux

Épilepsie partielle
post-traumatique
apparue à 50 ans



Forme familiale d'épilepsie ?

Antécédents familiaux



Forme familiale d'épilepsie ?

Plan

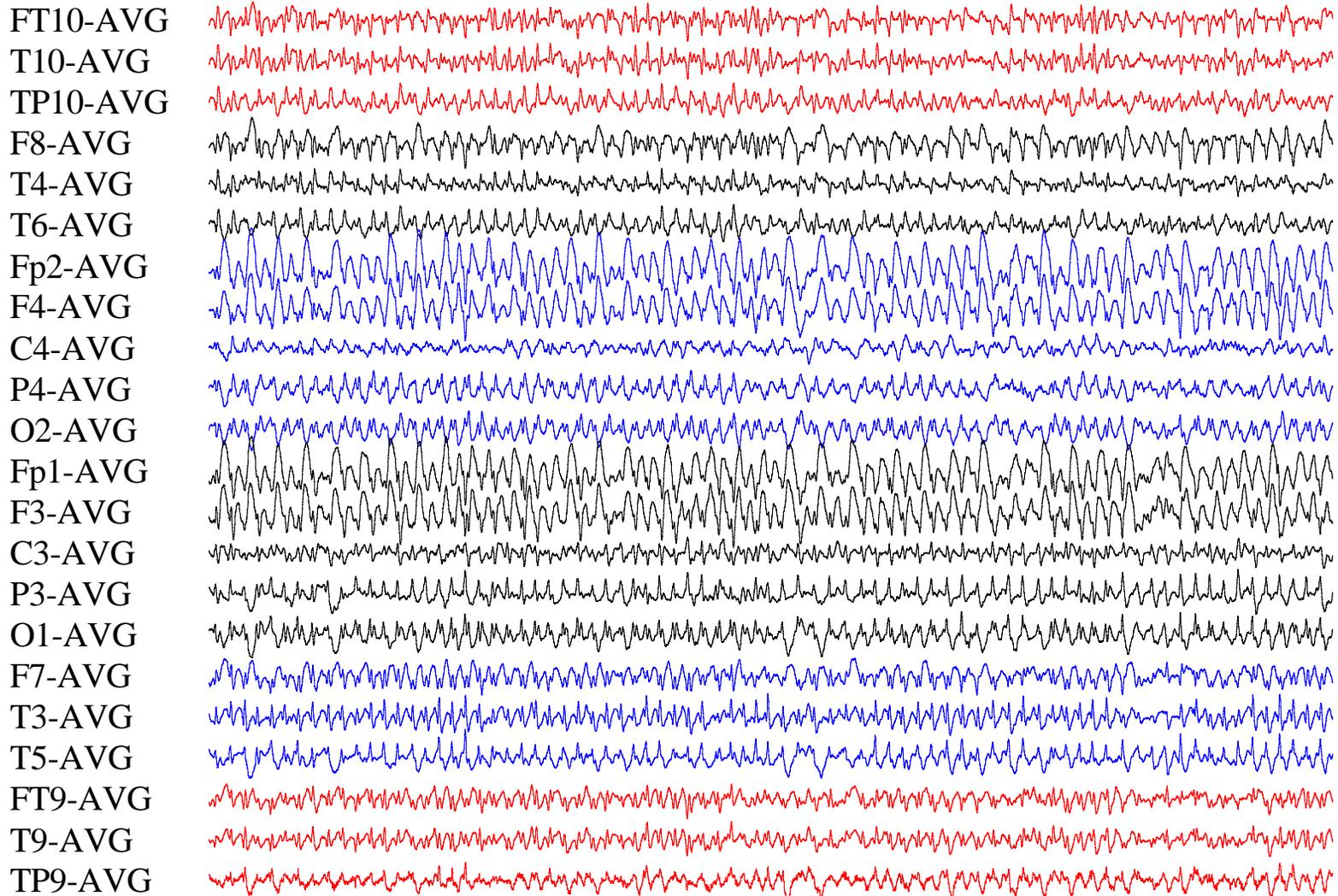
- Classification selon la transmission génétique
 - Anomalies chromosomiques
 - Transmission mendélienne
 - Transmission autosomique dominante
 - Transmission autosomique récessive
 - Transmission liée au chromosome X
 - Transmission liée à l'ADN mitochondrial
 - Hérité complexe ou multigénique
- Classification selon le syndrome épileptique
 - convulsions néonatales familiales bénignes
 - Syndrome de Dravet
 - GEFS+
 - épilepsie frontale nocturne autosomique dominante
 - épilepsie partielle autosomique dominante avec manif. auditives
 - Épilepsies myocloniques progressives

Anomalies chromosomiques

- **Trisomie 21 et syndrome de l'X fragile :**
deux anomalies chromosomiques les plus fréquentes, associées à un retard mental,
+ épilepsie dans respectivement 12% et 25 % des cas.
- **Syndrome du chromosome 20 en anneau :**
États de mal non-convulsivant se manifestant par des épisodes confusionnels fréquents et prolongés (heures), ainsi qu'une grande pharmaco-résistance (Inoue et al. 1997).
+ petite taille, et retard mental modéré (pas de dysmorphie)

$\chi 20$ en
anneau

Décharge nocturne prolongée (30 min) ressemblant à un état de mal électrique



$\chi 20$ en
anneau

Crises pauci-symptomatiques



Certaines crises peuvent être déclenchées par des émotions, ou être associées à une peur avec comportement de fuite

$\chi 20$ en
anneau

Caryotype :
mosaïque (0,5 à 100% des mitoses étudiées)



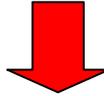
Transmission mendélienne

- Transmission autosomique dominante
- Transmission autosomique récessive
- Transmission liée au chromosome X

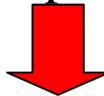
Transmission autosomique dominante

- Épilepsie isolée : « canalopathies » (maladies paroxystiques)

Mutation dans un gène codant un canal ionique cérébral dépendant { Neurotransmetteur
Voltage



modifications des propriétés membranaires



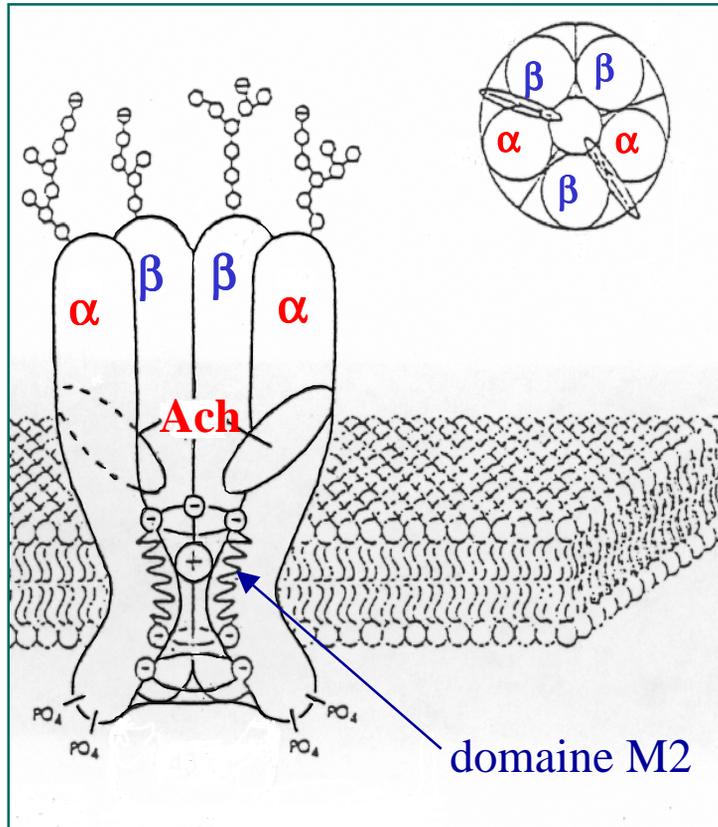
modifications de l'excitabilité neuronale

- Pathologies neurologiques associant fréquemment une épilepsie
 - Phacomatoses
 - Cavernomatose familiale
 - certaines maladies métaboliques

Sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ du récepteur nicotinique neuronal (CHRNA4 et CHRNB2)

- « épilepsie frontale nocturne autosomique dominante » (ADNFLE)
(Steinlein et al. 1995,1997; De Fusco et al. 2000; Phillips et al. 2001)
- Pénétrance incomplète (→facteur environnemental ou autre gène)
 - Crises brèves pendant le sommeil léger : réveils avec cris, mouvements brutaux et stéréotypés (pédalage, ou de danse) avec parfois composante dystonique. Le plus souvent, pas de perte de contact. Puis, possible déambulation (somnambulisme).
 - EEG critique : le plus souvent artéfacté !
 - EEG intercritique : souvent normal (35 à 84 %)
 - Sensibilité au CBZ

Le récepteur nicotinique neuronal à l'acétylcholine



- **Structure pentamérique**
 $(\alpha)_2 (\beta)_3$
 - 8 sous-unités α ($\alpha 2$ – $\alpha 9$)
 - 3 sous-unités β ($\beta 2$ – $\beta 4$)
- **Combinaison majoritaire:**
 $(\alpha 4)_2 (\beta 2)_3$

toutes mutations \Rightarrow augmentent la sensibilité du récepteur à l'acétylcholine \Rightarrow possible gain de fonction (Bertrand et al. 2002).



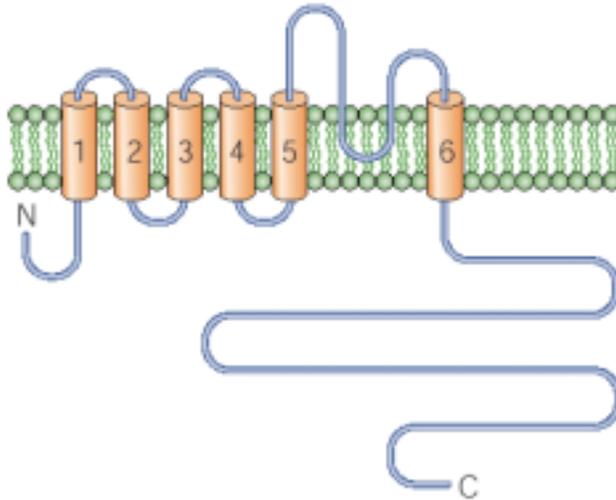
honestech

honestech

Sous-unités du canal potassique voltage-dépendant neuronal (KCNQ 2 et 3)

- certaines familles de
« convulsions néonatales familiales bénignes »
(Charlier et al. 1998; Singh et al. 1998)
- Au 3e jour de vie : postures dystoniques suivies de clonies
ou automatismes moteurs
Après quelques semaines : disparition des crises

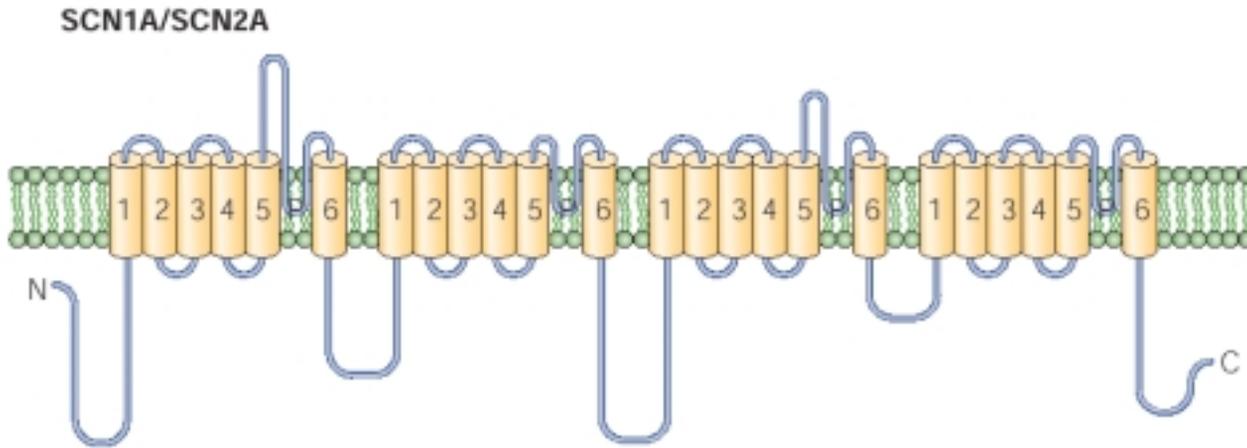
KCNQ2/KCNQ3



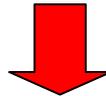
- Ce récepteur participe normalement au courant potassique hyperpolarisant, qui diminue l'excitabilité neuronale
- Mutations \Rightarrow diminution de l'activité du récepteur (cinétique d'ouverture du canal plus lente et cinétique de fermeture plus rapide, et moindre sensibilité au voltage) (Castaldo et al. 2002)

Sous-unité $\beta 1$ d'un canal sodique voltage-dépendant (SCN1B)

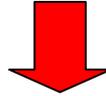
- certaines familles d'«**épilepsie généralisée avec convulsions fébriles *plus***» (GEFS+)
- GEFS+ : grande variabilité des phénotypes dans une même famille (Wallace et al. 1998)
 - Convulsion fébriles simples
 - « Convulsions fébriles *plus* » (convulsions afebriles, ou convulsions fébriles persistant après l'âge de 6 ans)
 - Puis, autres manifestations épileptiques : « absence », crises myocloniques, atoniques, généralisées et même partielles



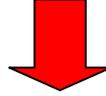
Mutation dans la sous-unité $\beta 1$



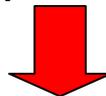
Défaut d'inactivation du canal sodique



Persistance d'un flux entrant de sodium



Dépolarisation du potentiel de membrane



Hyperexcitabilité neuronale

Sous-unité $\alpha 1$ du même canal sodique voltage-dépendant (SCN1A)

- autres familles de **GEFS+** (Escayg et al. 2000)
- « **épilepsie myoclonique sévère du nourrisson** » (Claes et al. 2001).
 - = syndrome de Dravet
 - CF prolongées avant l'âge de 1 an, puis crises tonico-cloniques afebriles hémicorporelles alternantes, puis, myoclonies et crises généralisées, avec phamacorésistance + retard de développement et ataxie
 - 35 % des cas seulement : mutations dans SCNA1 (Nabbout et al.)
 - Formes sporadiques, *de novo*, fréquentes

Mutation SCNA1

Codon stop ⇒ **perte de fonction : syndrome de Dravet**
Mauvais pronostic (encéphalopathie épileptique)

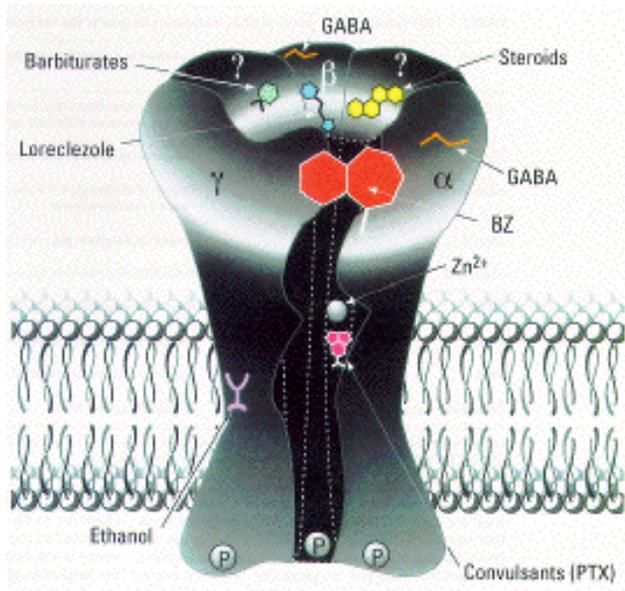
Faux-sens ⇒ **gain de fonction : GEFS+**
Défaut d'inactivation (diminution de la période réfractaire lors des stimulations répétées ?)
Meilleur pronostic

Sous-unité $\alpha 2$ du même canal sodique voltage-dépendant (SCN2A)

- autre famille de **GEFS+** (Sugawara et al. 2001)
- « **épilepsies néonatales et infantiles familiales bénignes** » (Heron et al. 2002)

sous-unité $\gamma 2$ du récepteur-canal GABA_A (GABRG2)

- autres familles de **GEFS+**
(Baulac et al. 2001; Wallace et al. 2001)
- Différences phénotypiques selon la mutation ?
 - K289M : CF plus et CG
 - R43Q : épilepsie absence de l'enfant



Récepteur GABA_A pentamère hétéromérique (vingtaine de sous-unités différentes, avec grand nombre de combinaisons possibles, fonction d'une région cérébrale et de la maturation cérébrale)

Altération de l'inhibition GABAergique : (Bianchi et al. 2002)

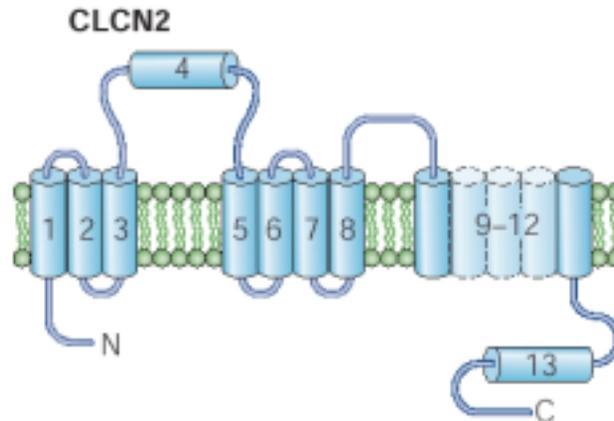
- mutation K289M diminuerait la durée de la réponse au GABA
- mutation R43Q diminuerait l'amplitude de la réponse au GABA (moins d'expression membranaire de récepteurs fonctionnels ?)

Sous-unité $\alpha 1$ du récepteur-canal GABA_A (GABRA1)

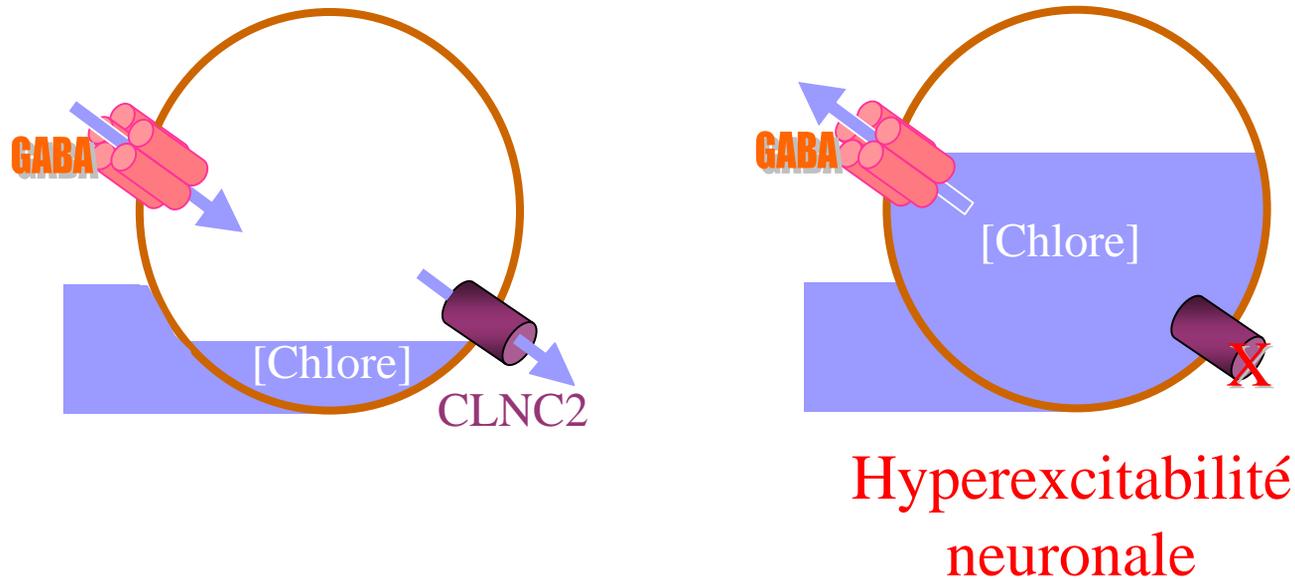
- une famille d'« **épilepsie myoclonique juvénile** » à transmission autosomique dominante (Cossette et al. 2002)
- mutation \Rightarrow diminution de l'activité du récepteur GABA_A

Canal chlore neuronal de type 2 (CLCN2)

- familles présentant différents types d'épilepsie généralisée idiopathique :
« épilepsie absence de l'enfance et juvénile »,
« épilepsie myoclonique juvénile »,
et « épilepsies avec crises généralisées au réveil »
(Haug et al. 2003)



- Certaines mutations \Rightarrow perte de fonction du canal :



- Autre mutation (G715E) altère la régulation de l'ouverture de ce canal normalement exercée par le voltage membranaire

Récapitulatif

canalopathies autosomiques dominantes

- **Hétérogénéité génotypique :**

un même syndrome épileptique dû à des mutations de différents gènes

- GEFS+ \Rightarrow SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2

- EMJ autosomiques dominantes \Rightarrow $\left\{ \begin{array}{l} \text{R GABA}_A \\ \text{Canal Cl} \end{array} \right.$

- **Hétérogénéité phénotypique :**

des mutations d'un même gène donne des syndromes épileptiques différents

- SCNA1 \Rightarrow Sd de Dravet et GEFS+

« Epitempine » (ou « leucine-rich, glioma inactivated 1 », LGI1)

- «**épilepsie partielle autosomique dominante avec manifestations auditives** »
(Kalachikov et al. 2002; Morante-Redolat et al. 2002)
- rares formes d'épilepsies *partielles* idiopathiques, avec manifestations temporales néocorticales (essentiellement des hallucinations auditives)
- Contrairement aux 10 précédents gènes, ce gène *ne code pas un canal ionique*, mais une protéine intervenant dans la migration neuronale :
Absence du domaine EAR (« epilepsy-associated repeat »)
⇒ perturbation de la croissance axonale ou la synaptogenèse
- Expression de ce gène réduite ou absente dans les glioblastomes

Pathologies neurologiques autosomiques dominantes associant fréquemment une épilepsie

Phacomatoses

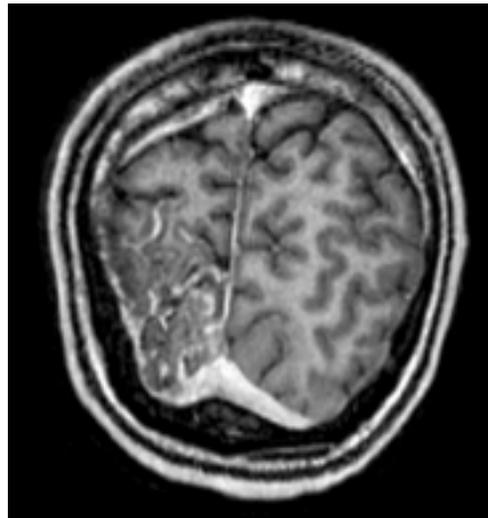
- **Sclérose tubéreuse de Bourneville**
 - Epilepsie (syndrome de West ou de Lennox-Gastaut)
 - Hamartomes corticaux (« tubers ») et sous-épendymaires souvent calcifiés.
 - Mutations dans deux gènes codant l'« hamartine » et la « tubérine », dont le fonctionnement normal prévient la formation de tumeurs (Mizuguchi et Takashima 2001).



Pathologies neurologiques autosomiques dominantes associant fréquemment une épilepsie

Phacomatoses

- **Maladie de Sturge-Weber (SW)**
 - Épilepsie dans plus de 90 % des cas
 - Angiome cutané unilatéral dans le territoire du trijumeau
 - + angiome méningé le plus souvent homolatéral, responsable d'une atrophie cérébrale sous-jacente
 - Le SW est le plus souvent sporadique



Pathologies neurologiques autosomiques dominantes associant fréquemment une épilepsie

Phacomatoses (suite)

- **Neurofibromatose de Von Recklinghausen de type I (NFI):**
 - Epilepsie plus rare et souvent le fait d'une néotransformation (comme l'apparition d'un méningiome).
 - Mutations dans le gène de la « neurofibromine », gène suppresseur de tumeur (Cichowski et Jacks 2001).

Maladies métaboliques : certaines AD sont associées à une épilepsie

Cavernomatoses familiales

Transmission mendélienne

- Transmission autosomique dominante
- **Transmission autosomique récessive**
- Transmission liée au chromosome X

Transmission autosomique récessive

- Principalement le groupe des « **épilepsies myocloniques progressives** »
 - = myoclonies importantes
 - + crises généralisées
 - + déficit neurologique progressif (détérioration intellectuelle et /ou syndrome cérébelleux...)
- Maladies neurodégénératives

Maladie d'Unverricht-Lundborg

- « myoclonus balte » = « myoclonus méditerranéen »
Peu de signes neurologiques associés (sd cérébelleux);
détérioration cognitive modérée; évolution plus lente
- Mutation du promoteur du gène de la **cystatine B**
(inhibiteur des protéases lysosomales qui pourrait agir comme anti-apoptotique en inhibant la voie des caspases).
+ autre locus

Maladie de Lafora

- Crises visuelles, photosensibilité au basse fréquence (1 Hz), démence d'évolution rapide
- Mutation du gène de la « **laforine** »
(tyrosine phosphatase associée aux ribosomes) (Ganesh et al. 2000)
 - ⇒ synthèse excessive de polyglucosans
 - ⇒ accumulation diffuse (intracérébrale, glandes sudoripares)
- + autre gène (NHLRC1) codant une ligase E3 ubiquitine

Maladie de Gaucher de type III

- Paralyse supranucléaire, hépatomégalie, thrombopénie
Atteinte pyramidale, cognitive avec détérioration progressive
- Mutation du gène de la **β glucocérébrosidase**
⇒ accumulation diffuse de glucocérébrosides (maladie lysosomale)
Dosage de l'enzyme abaissé (fibroblastes en culture)

Sialidoses

- Deux formes, déterminées par l'âge de début et l'existence d'une dysmorphie faciale.
FO : tache rouge cerise et BAV progressive;
hépatosplénomégalie
- Mutation du gène de l' **α -neuraminidase**
ou d'une **protéine stabilisatrice** du
complexe α -neuraminidase et β -galactosidase

⇒ accumulation de lipomucopolysaccharides
(maladie lysosomale)

Céroides-lipofuscinoses

- 4 formes, distinctes par l'âge de début de la maladie : infantile précoce, infantile tardive, juvénile et adulte = maladie de Kufs.
- FO : rétinite pigmentaire. Démence progressive.
- Mutations dans des gènes codant la **palmitoyl thio-estérase et la tripeptidyl peptidase 1 lysosomale** (Delgado-Escueta et al. 2001)
+ 4 autres gènes (Cooper 2003)
⇒ accumulation de lipopigments
- Diagnostic par biopsie de peau, rectale : inclusions digitiformes en ME

Mutation de la Neuroserpine

- Exceptionnelle
- Formes démentielles pures ou des formes d'EMP (Davis, 1999)
- Transmission autosomique dominante

Transmission mendélienne

- Transmission autosomique dominante
- Transmission autosomique récessive
- Transmission liée au chromosome X

Transmission liée au chromosome X

Les principales épilepsies liées au chromosome X sont associées à des **anomalies du développement cortical**. Ces formes génétiques sont souvent à l'origine des malformations les plus diffuses

1) Anomalies de migration des neurones

- Lissencéphalies
 - Hétérotopies laminaires en bande
 - Hétérotopies nodulaires périventriculaires → mutation de la filamine 1(X)
(létale chez l'homme)
- } → cf tableau

2) Anomalies d'organisation corticale

- Polymicrogyries → plusieurs loci (X et autosomes)
- Schizencéphalies → mutation du gène *EMX2* (chromosome 10)
- Dysplasies corticales focales (facteurs environnementaux surtout)

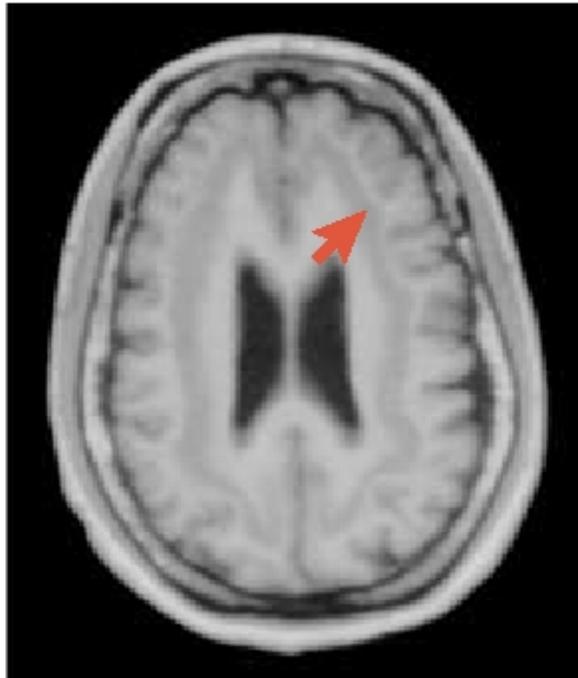
Lissencéphalies

X	<i>DCX</i>	« double cortine », se fixe sur la tubuline	- homme : lissencéphalie plutôt antérieure - femme : hétérotopie lam. en bande (selon l'inactivation de l'allèle muté sur le X)
	<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox	Lissencéphalie + anomalies génitales
Chr 17	<i>LIS1</i>	sous-unité non-catalytique de l'acétylhydrolase du facteur d'activation plaquettaire → signalisation cellulaire	Lissencéphalie plutôt postérieure
Chr 7	<i>RELN</i>	reeline , protéine de la matrice extracellulaire	Lissencéphalie + hypoplasie cérébelleuse

a Normal



b DCX female



c DCX male



Double
cortex

Lissencéphalie

Transmission liée à l'ADN mitochondrial

- Cytopathie mitochondriale transmise par les mitochondries maternelles
- MERRF (« myoclonus epilepsy and ragged red fibers ») :
 - « Epilepsie myoclonique progressive »
 - + myopathie mitochondriale (fibres rouges déchirées à la biopsie musculaire)
 - + surdité, diabète, petite taille...
- Mutations du gène codant **l'ARN de transfert mitochondrial de la lysine** ⇒ déficit de synthèse des protéines normalement produites dans la mitochondrie (Masucci et al. 1995).

Hérédité complexe ou multigénique

- 30 à 40 % des épilepsies de l'enfance et de l'adolescence : EGI
- Différents types : selon l'âge
 - Épilepsie absence de l'enfant, ou juvénile
 - Épilepsie myoclonique juvénile
 - Épilepsie généralisée avec crises du réveil
- Antécédents familiaux : Risque d'EGI
 - si jumeau monozygote affecté : >95%
 - si parent au 1^{er} degré affecté : 8-12%
 - si parent au 2^{er} degré affecté : 1-2 %

Hérédité complexe ou multigénique

- Transmission orientant vers une hérédité multigénique :
 - Plusieurs gènes mineurs mutés
 - ou un gène majeur muté et un (des) gène(s) mineur(s) muté(s)
- Très peu de gènes identifiés pour les formes communes d'EGI !
 - Seuls des loci suspectés
 - Les rares gènes mutés $\left\{ \begin{array}{l} CLCN2 \\ CACNA1A \\ CACNA1H \end{array} \right. \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} \text{quelques} \\ \text{familles} \end{array} \right.$

Contactez nous !

**Unité d'épilepsie, Hôpital de la
Pitié-Salpêtrière**

Michel Baulac

Isabelle An

Laboratoire INSERM U 679

Eric Leguern