

Séance dédiée : « L'épilepsie de l'enfant »

COMMUNICATION

Nouveautés nosologiques, génétique et épilepsie

Rima NABBOUT *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les épilepsies, pathologie neurologique d'une prévalence estimée de 4 à 8/1000 tout âge confondu, sont un groupe hétérogène constitué de syndromes de pronostics et de traitements différents répertoriés selon plusieurs critères, notamment le type de crise, les anomalies EEG, l'étiologie et les signes neurologiques et développementaux associés. Les étiologies à l'origine de la survenue d'un syndrome épileptique sont variées et ce diagnostic étiologique est parfois rendu difficile compte tenu de la diversité des mécanismes sous-jacents possibles et des limites diagnostiques actuelles qui, cependant, ne cessent d'évoluer. Les étiologies génétiques jouent un rôle étiologique clé dans l'émergence des épilepsies, en particulier dans les encéphalopathies épileptiques, épilepsies débutant dans l'enfance avec des crises pharmacorésistantes et une stagnation voire une régression cognitive.

Cette communication exposera les progrès récents apportés par les découvertes génétiques dans les encéphalopathies épileptiques et leur impact majeur sur le diagnostic et la prise en charge mais surtout sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces pathologies rares à travers les modèles cellulaires et animaux menant à de nouveaux développements de thérapies ciblées et personnalisées.

* Coordonnateur du centre de référence épilepsies rares. Professeur de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Inserm U1129, Université Paris Descartes, Paris.

Tirés à part : Professeur Rima NABBOUT, même adresse

Article reçu le 22 novembre 2016, accepté le 5 décembre 2016

SUMMARY

Epilepsies, the prevalence of which is estimated around 4 to 8% all ages included, are a heterogeneous group of syndromes with different prognosis and treatments classified upon several criteria: type of seizure, EEG abnormalities, etiology, neurological and developmental associated disorders. The etiologies of epileptic syndrome are numerous, and the etiological diagnosis may be rendered difficult due to the variety of underlying hypothetical mechanisms. Genetic causes are key players in the emergence of childhood onset epileptic encephalopathies, which lead to stagnation — and in some cases regression — of cognitive level.

This article describes the recent advances in genetics applied to epileptic encephalopathies and their major impact on diagnosis and care practice. Studies on cellular and animal models offer better understanding of pathophysiological mechanisms underlying these rare disorders and lead to new developments of targeted and personalized therapies

INTRODUCTION

L'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquente avec une prévalence estimée de 4 à 8/1000 tout âge confondu [1, 2]. Sa prévalence avant l'âge de 2 ans atteint 7 pour 10 000 enfants [1]. Les étiologies à l'origine de la survenue d'un syndrome épileptique sont variées et ce diagnostic étiologique est parfois rendu difficile compte tenu de la diversité des mécanismes possibles et des limites diagnostiques actuelles qui, cependant, ne cessent d'évoluer. Après l'exclusion des causes acquises infectieuses, métaboliques, vasculaires, anoxo-ischémiques et toxiques, la génétique semble jouer un rôle étiologique clé dans l'émergence des épilepsies [3]. En effet, pendant de nombreuses années, une origine génétique a été suspectée pour un grand nombre d'épilepsies en raison de leur caractère syndromique et de récurrence familiale sans qu'une preuve génétique formelle n'ait pu être mise en évidence [4].

Les épilepsies sont un groupe hétérogène constitué de syndromes de pronostics et de traitements différents répertoriés selon plusieurs critères, notamment le type de crise épileptique, les anomalies EEG, l'étiologie et les signes neurologiques et développementaux associés. Les syndromes épileptiques sont souvent âge-dépendants, c'est-à-dire qu'ils débutent à certains âges de la vie et évoluent selon une histoire naturelle définie. De plus, cette diversité se voit dans les étiologies des épilepsies ; causes acquises infectieuses, inflammatoires, anoxo-ischémiques mais aussi constitutionnelles comme les maladies métaboliques ou les anomalies structurelles du cerveau. Sont venues s'ajouter à cette liste les causes génétiques où le gène dysfonctionnant provoque une épilepsie sans anomalie métabolique évidente ni altération visible de la structure cérébrale mais directement par un dérèglement du fonctionnement et un déséquilibre de la balance de l'excitabilité-inhibition neuronale [3]. Les canaux ioniques en sont l'exemple le plus connu mais pas seulement [4].

Ce papier détaillera les retombées majeures de la découverte des causes génétiques dans les épilepsies en général et dans un groupe d'épilepsies sévères, les encépha-

lopathies épileptiques précoces (EEO) [4-6] qui sont caractérisées par des crises sévères, hautement réfractaires aux thérapies actuellement disponibles et de pronostic réservé perturbant significativement le développement cognitif de l'enfant [7].

La classification des épilepsies

La classification des épilepsies en syndrome a été une étape majeure dans notre compréhension des épilepsies de l'enfant. Un syndrome est défini par l'âge de début, le type des crises, le développement neuropsychologique et l'EEG (figure 1). Ainsi, un enfant de 3 ans avec un développement normal et un EEG montrant des pointes ondes généralisées à une fréquence de 3 c/s permet de mettre le diagnostic d'une épilepsie absence de l'enfant (figure 2). Les syndromes permettent d'avoir des groupes homogènes de patients, de faire des essais thérapeutiques permettant d'établir les meilleures thérapies et d'établir un pronostic. Cette classification en syndrome s'est enrichie avec les progrès cliniques et scientifiques d'un axe étiologique (figure 1) ainsi on reconnaît les épilepsies de cause structurelles grâce aux progrès de l'IRM, de cause métaboliques grâce aux moyens de diagnostic biochimique, de cause infectieuse et inflammatoire mais surtout de causes génétiques [3].

Les encéphalopathies épileptiques

Ce groupe comprend plusieurs syndromes qui ont en commun une apparition dans l'enfance de l'épilepsie avec des crises pharmacorésistantes et apparition avec les crises de stagnation du développement cognitif et parfois moteur de l'enfant [7]. L'implication de l'évènement « crise » et des anomalies EEG dans cette dégradation cognitive sont débattues et peuvent ne pas être la cause exclusive de cette détérioration. Les avancées de la génétique ont permis de trouver des anomalies génétiques à la base de ces syndromes [8]. Ces anomalies peuvent être assez constantes et significativement liées au syndrome comme les mutations du gène SCN1A (sous unité 1 alpha du canal sodique voltage dépendant) dans le syndrome de Dravet [9] ou le gène KCNT1 (canal potassium sodium sensible) dans les épilepsies avec crises focales migrantes [10]. Cette corrélation phénotype-génotype n'est pas toutefois simple à établir dans beaucoup de ces syndromes où une hétérogénéité phénotypique et génotypique existe ajouté à une prévalence des gènes connus dans une pathologie allant de 0,5 à 10 % [4, 8]. Ainsi plusieurs gènes peuvent être à l'origine les spasmes infantiles, une autre encéphalopathie épileptique, peuvent être plusieurs gènes avec une prévalence de moins de 10 % du gène le plus fréquemment rapporté.

Ce groupe comprend plusieurs syndromes classés en fonction de l'âge d'apparition des crises, de leur type et des aspects de l'EEG. De nouvelles entités apparaissent aujourd'hui avec les causes génétiques qui parfois sont retrouvées dans un syndrome connu et bien identifié mais d'autres fois, dans des cas non classés et qui ont comme identité commune les anomalies génétiques sous-jacentes.

Ces épilepsies, bien connues des neuropédiatres, ont été et pendant longtemps tenues en dehors du champ de la recherche et de développement de nouvelles

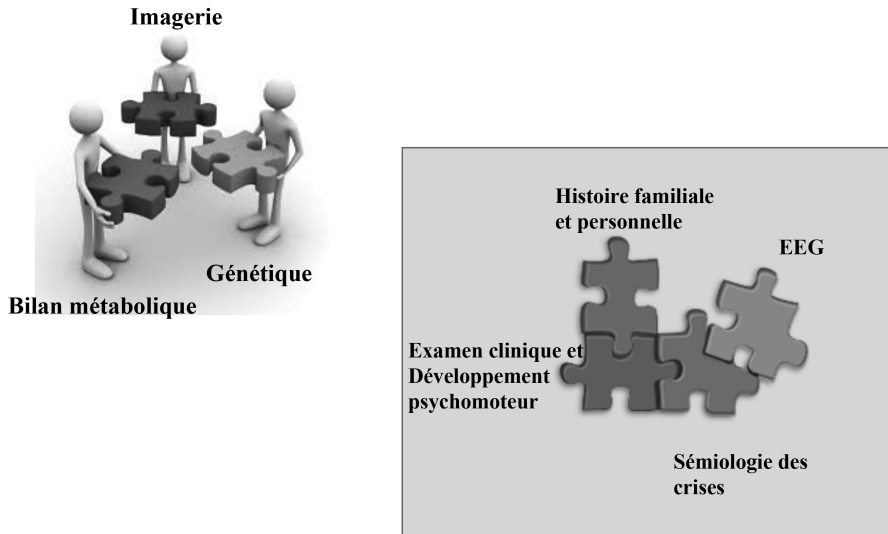


FIG. 1. — Le diagnostic syndromique basé sur l'histoire familiale et personnelle, le développement, la sémiologie des crises et l'EEG vient s'enrichir des avancées des connaissances et de la technologie dans les domaines de l'imagerie, des troubles métaboliques et des anomalies génétiques.

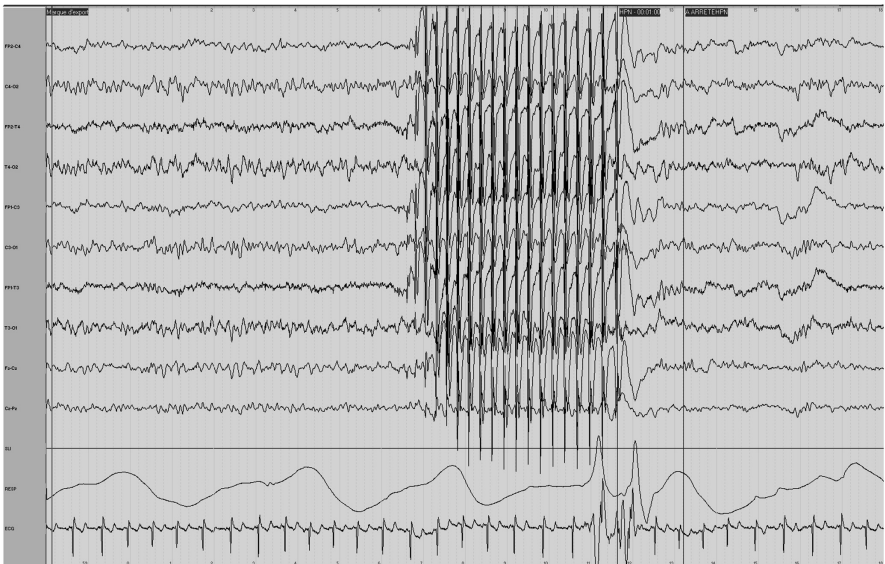


FIG. 2. — EEG montrant les PO à 3 Cycles par secondes typique de l'épilepsie absence de l'enfant. Cet EEG a été fait chez une petite fille de 3 ans chez qui on a noté des ruptures de contact à la maternelle.

thérapeutiques. Leur rareté ainsi que leur hétérogénéité ont fait que le développement des essais thérapeutiques a été orienté vers les épilepsies focales de l'adulte, épilepsies les plus fréquentes, et on essayait chez l'enfant par extrapolation les thérapeutiques développées chez l'adulte.

Les directives Européennes et internationales développées à l'image des directives Françaises et dont le but est d'améliorer la prise en charge dans les maladies rares en encourageant la recherche et les essais thérapeutiques dans ces maladies a donné une impulsion majeure dans ce domaine. Cette impulsion a fait que pour un nombre croissant des EE rares, des essais thérapeutiques sont en cours et des médicaments orphelins sont en phase 3 avec l'arrivée de quelques un sur le marché.

Les apports de la génétique

L'explosion de la biologie moléculaire a ainsi permis de trouver la cause génétique de plusieurs syndromes épileptiques qui étaient classés comme idiopathiques (sans cause). Cette reconnaissance de la cause génétique a ouvert la voie à un diagnostic étiologique, à une diminution de l'errance diagnostique, à la possibilité de conseil génétique pour les familles, à adapter les traitements, à arrêter les recherches étiologiques et la répétition des bilans fastidieux et coûteux pour les familles mais aussi pour le système de santé.

Reste un des rôles majeurs de l'apport de ces gènes et qui réside dans une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des EE ouvrant la voie vers des thérapies ciblées et personnalisées.

La découverte de ces gènes est passée en moins de 2 décades d'une méthodologie basée sur l'étude de linkage suivie de gènes candidats nécessitant de grandes familles avec plusieurs patients atteints à une étude possible sur peu de patients voire un patient atteint avec les nouvelles méthodologies de séquençage de l'exome et du génome. Ces avancées méthodologiques ont donné une augmentation explosive du nombre de gènes retrouvés dans ces pathologies (Figure 3).

Impact sur le diagnostic

La démarche actuelle pour faire le diagnostic d'une EE se fait en deux étapes essentiellement. La première étape concerne une histoire clinique détaillant l'histoire familiale et personnelle, le contexte de survenue de crises, leur sémiologie, mais aussi l'examen neurologique et l'enregistrement EEG. Cette première évaluation oriente déjà vers la nature de l'épilepsie et permet avec l'imagerie et les examens métaboliques de routine d'identifier l'étiologie dans environ 15-20 % de ce groupe. En cas de résistance au traitement, ce qui est le lot de beaucoup des patients et en l'absence d'indications étiologiques, on passe à un deuxième niveau d'examens visant en premier à éliminer consistant en premier à éliminer une lésion structurale passée inaperçue lors du premier bilan et utilisant des méthodes d'imagerie fonctionnelle innovantes pour localiser un foyer identifié à l'EEG. Si ce bilan

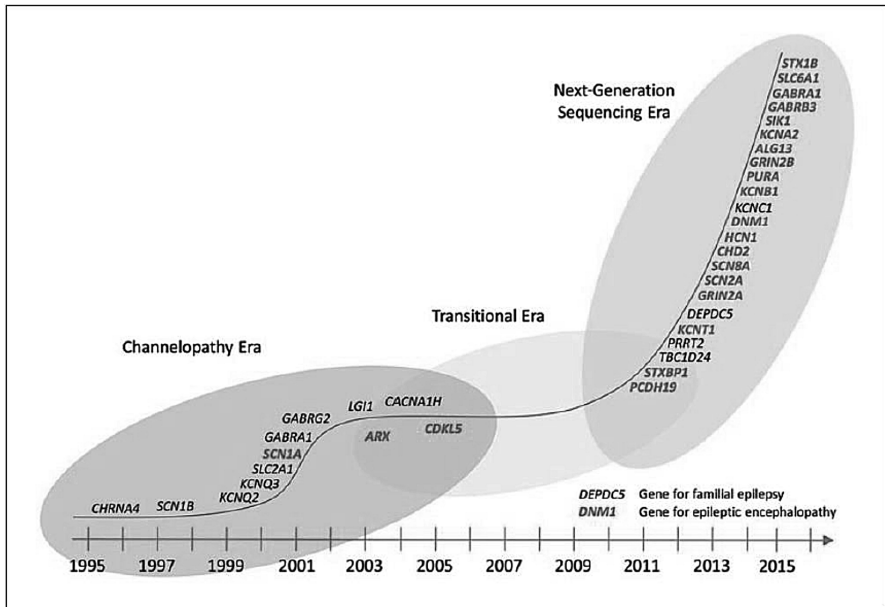


FIG. 3. — Découverte croissante des gènes des encéphalopathies épileptiques durant les 2 dernières décennies (adapté de Helbig et Tayoun, 2016).

ne permet pas d'avancer le diagnostic, un bilan métabolique plus étendu, couplé à une imagerie par IRM, visant des pathologies rares et souvent sans traitement disponible, est proposé avec des chances de réussite dans l'identification d'une cause qui ne dépasse pas les 5-10 %. Ainsi, la majorité des patients avec EE restent sans un nom donné à leur pathologie.

L'avènement des avancées de la biologie moléculaire a permis avec les nouvelles méthodologies de séquençage des gènes (*Next generation sequencing*) et avec le développement des panels de gènes où l'on peut analyser de façon concomitante une série de gènes a permis d'accélérer cette démarche diagnostique visant à reconnaître l'étiologie des EE dans la moitié des cas environ. Ce diagnostic permet ainsi de renforcer le diagnostic du syndrome clinique quand il présente quelques atypies, de donner un nom à la pathologie souvent sévère de l'enfant, de permettre aux familles d'avancer dans leur démarche de prise en charge avec l'équipe médicale, d'avoir accès aux essais thérapeutiques qui commencent à apparaître, de pouvoir faire un recours auprès des associations nationales et internationales de patients et familles et surtout de pouvoir accéder à un conseil génétique pour les futures grossesses.

La découverte des étiologies génétiques ont ainsi permis d'accéder au diagnostic étiologique dans un plus grand nombre de cas et de pouvoir surtout apporter un gain de temps et d'investigations. Avec le développement des panels de gènes, une étude simultanée de plusieurs gènes possiblement impliqués dans les EE, le temps

nécessaire à cette recherche de cause génétique a été écourtée de façon significative. Cette démarche tend à remplacer progressivement la recherche d'un gène candidat après l'autre sauf dans des cas très particuliers où la corrélation phénotype-génotype est très forte.

En effet, l'hétérogénéité génétique et phénotypique s'enrichit sans arrêt de nouveaux tableaux cliniques décrits dans un gène donné et d'une nouvelle mutation dans un tableau clinique donné. Ceci a mené à considérer certaines de ces EE comme poly ou multigéniques ; le gène est un gène de prédisposition qui pour donner un phénotype particulier, doit coexister avec d'autres variants génétiques, d'autres facteurs environnementaux...

Impact sur la compréhension de la physiopathologie

La compréhension physiopathologique des épilepsies est principalement basée sur des modèles lésionnels induisant des crises mais aussi des remaniements cellulaires microscopiques et macroscopiques induisant une répétition des crises et constituant des modèles d'épilepsie. De plus, les pièces chirurgicales obtenues de la chirurgie de l'épilepsie sur des lésions structurelles est une source majeure de notre compréhension des mécanismes. Cependant, ces modèles très intéressants dans la compréhension de la physiopathologie de l'épileptogénèse ne traduisent pas les mécanismes des EE. La découverte des gènes impliqués dans ces EE a ouvert une voie au développement sur mesure de modèles cellulaires des EE. mais surtout animaux de ces EE et avec dans plusieurs un phénotype qui peut mimer à un certain degré l'EE. Ainsi, le modèle murin du syndrome de Dravet, obtenu par une mutation induite (délétion du dernier exon du gène SCN1A, déjà rapporté chez des patients malades), a donné un modèle murin avec des crises sensibles à la fièvre comme chez l'enfant atteint de ce syndrome (Yu et al., 2006). Ce modèle a permis d'établir une hypothèse physiopathologique et de constituer un modèle pour les essais thérapeutiques. Pour des raisons de reproductibilité et de facilité de tests pharmacologiques, c'est un autre modèle de syndrome de Dravet, le modèle Zebra fish qui constitue après sa première publication en 2013 un vrai outil pour tester des thérapies nouvelles dans cette pathologie dévastatrice [12-14]. En effet, la fenfluramine, une des molécules testée sur ce modèle est actuellement en cours d'essai en phase 3 dans ce syndrome.

Le modèle cellulaire des épilepsies avec crises partielles migrantes dues aux mutations dans un gène potassique (KCNT1) [10] ont montré une récupération partielle de la fonction de ce gène par l'application de la quinidine [15]. Cet effet de la quinidine est en cours d'essai chez l'enfant avec quelques résultats encourageants [16]. Toutefois, la complexité de la physiopathologie de ces mutations et leur effet fonctionnel est encore en cours d'exploration avec la validation d'hypothèses pharmacologiques longtemps suspectées et jamais démontrées comme la coopérativité entre les canaux [17].

CONCLUSION

Les avancées de la génétique dans le domaine des encéphalopathies épileptiques a permis d'apporter un diagnostic étiologique orientant la prise en charge et permettant de proposer un conseil génétique. L'impact tant attendu est la meilleure compréhension de la physiopathologie et le développement de traitements ciblés qui permettent une guérison de ces pathologies [18]. Le pari des années à venir est dans ce développement et de ses applications cliniques dans un domaine où le développement des médicaments longtemps dédié aux épilepsies de l'adulte, s'engage de plus en plus dans les EE rares de l'enfant. Ce besoin est d'autant plus urgents que le traitement doit viser non seulement les crises épileptiques mais aussi le dysfonctionnement à la base de ces crises qui peut être à l'origine des troubles cognitifs majeurs et du retard intellectuel que présentent les enfants atteints de ces pathologies.

RÉFÉRENCES

- [1] Camfield CS, Camfield PR, Gordon K et al. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a populationbased study in Nova Scotia 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37:19-23.
- [2] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota : 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32:429-45.
- [3] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
- [4] Helbig I, Tayoun AA. Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Mol Syndromol*. 2016;7:172-81.
- [5] Moller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15:1531-8.
- [6] Épi KC, Epilepsy Phenome/Genome P, Allen AS, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501:217-21.
- [7] Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(6):393-7. Review. PubMed PMID: 14734929.
- [8] Trump N, McTague A, Brittain H, et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet*. 2016;53:310-17.
- [9] Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet*. 2009;46:183-91.
- [10] Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet*. 2012;44:1255-9.
- [11] Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci*. 2006; 9(9):1142-9.

- [12] Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in *Scn1a* zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment. *Nat Commun.* 2013;4:2410.
- [13] Zhang Y, Kecskés A, Copmans D, et al. Pharmacological characterization of an antisense knockdown zebrafish model of Dravet syndrome: inhibition of epileptic seizures by the serotonin agonist fenfluramine. *PLoS One.* 2015 ; 12;10(5):e0125898.
- [14] Dinday MT, Baraban SC. Large-Scale Phenotype-Based Antiepileptic Drug. Screening in a Zebrafish Model of Dravet Syndrome(1,2,3). *eNeuro.* 2015;31;2(4).
- [15] Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. *KCNT1* gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014;75(4):581-90.
- [16] Bearden D, Strong A, Ehnot J et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014;76(3):457-61.
- [17] Kim GE, Kronengold J, Barcia G, et al. Human slack potassium channel mutations increase positive cooperativity between individual channels. *Cell Rep.* 2014;9(5):1661-72.

