

De l'importance croissante de la génétique dans l'approche diagnostique des épilepsies

Le terme d'épilepsie idiopathique – qui représentait près des trois quarts des étiologies des épilepsies voici 40 ans – tend à être mis de côté. Les auteurs soulignent dans cet article la sous-estimation vraisemblable des causes génétiques en pratique clinique. En effet, à côté de la découverte des épilepsies liées à des causes auto-immunes et de la détection de lésions cérébrales grâce à l'IRM, la génétique a permis de relier de nouveaux gènes avec les syndromes, avec des mutations de novo, comme, par exemple, le syndrome de Dravet lié dans 80 % des cas au gène *SCN1A* codant pour un canal sodique. Des formes semblables à ce syndrome peuvent être causées par des mutations dans *GABRG2* ou *PCDH19* : un même phénotype syndromique peut donc être lié à plusieurs gènes. La recherche de CNV (*Copy Number Variants*) par CGH-array (en français ACPA : analyse chromosomique sur puces à ADN) a permis le diagnostic d'épilepsies associées à des comorbidités (retards cognitifs, troubles autistiques, dysmorphie). Certains CNV récurrents, survenant sur des *hot spots* de l'ADN chromosomique, associés à des troubles neurologiques ou psychiatriques sont aussi désormais connus. Les CNV isolés sont actuellement d'interprétation plus difficile. Les épilepsies partielles, longtemps considérées comme lésionnelles, peuvent aussi avoir des causes génétiques : mutations de *CHRNA4* dans l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ou mutations de *DEPDC5* codant pour une protéine du complexe mTOR dans d'autres épilepsies partielles. De plus, certains gènes peuvent être liés à plusieurs phénotypes comme *KCNT1* impliqué dans des épilepsies partielles frontales, mais aussi dans l'épilepsie partielle migrante du nourrisson, de pronostic bien plus sévère. C'est aussi le cas du gène *KCNQ2*, fréquemment associé à l'épilepsie néonatale familiale bénigne, mais donnant également des tableaux d'encéphalopathie néonatale sévère.

R. Cailleteau, Garches

Un point sur les malformations du développement cortical

Tubulinopathies liées, au cours de l'embryogenèse, à un trouble très précoce des processus mitochondriaux dépendant du fonctionnement des microtubules dans les cellules progénitrices cérébrales ou aux fonctions ultérieures de ces microtubules dans les neurones, entraînant lissencéphalies ou polymicrogyries ; lissencéphalies, hétérotopies laminaires sous-corticales, hétérotopies nodulaires périventriculaires, associées à un trouble de la migration neuronale en lien avec la régulation des fonctions de ces microtubules ; hémimégalencéphalies (ou mégalencéphalies dysplasiques) ; polymicrogyries ; sclérose tubéreuse de Bourneville et certaines dysplasies focales, liées à une dysrégulation de la voie mTOR, autant de formes de malformations du développement cérébral dont les causes génétiques et les dysfonctionnements protéiques secondaires commencent à être mieux compris. Cependant, les limites peuvent être floues entre certaines malformations, tout particulièrement dans le cadre des tubulinopathies, entre lissencéphalies et polymicrogyries. Plus d'une centaine de gènes, associés à une ou plusieurs malformations sont connus. Les voies de signalisation métaboliques intracellulaires impliquées – cascades de réactions entre protéines dont les gènes de certaines, mutés, sont impliqués – peuvent être la régulation du cycle cellulaire (mitose, division cellulaire), l'apoptose, la spécification des cellules précurseurs, la structure et la fonction du cytosquelette, la migration neuronale, la fonction de la membrane basale, et des erreurs innées du métabolisme (mitochondriales, péroxysomales ou de la glycosylation des protéines). Celles de "Reeline-LIS1-tubulines" participant à la modulation des transports intracellulaires par les microtubules et de PI3K-AKT-mTOR contrôlant l'angiogenèse, le cycle cellulaire, la prolifération et la survie cellulaires, sont schématisées. Certaines malformations unilatérales ou asymétriques (voire localisées) sont (ou seraient) liées à des mutations somatiques, post-zygotiques. Un tableau guidant leur pronostic, fonction de la clinique (périmètre crânien, tonus, épilepsie) et de l'imagerie (localisation, diffusion de la malformation) est proposé.

J.M. Pinard, Garches

Commentaire

Cette revue de la littérature a un parti pris concernant le lien entre génétique et phénotype épileptique. Les auteurs relèvent tout de même qu'il est difficile de lier ces 2 entités et que le sens de l'arbre diagnostique place la clinique avant le diagnostic génétique. Si ce dernier n'est pas respecté, le risque est la mise en évidence de mutations cliniquement peu pertinentes avec un conseil génétique des plus difficiles. À lire en complément, dans le même numéro de *Nature Review Neurology*, les 2 articles suivants de A. Poduri et D.L. Kullmann sur le même thème "épilepsies et génétiques".

Référence bibliographique

Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):283-92.

Commentaire

Cette excellente revue réalisée par 2 spécialistes des malformations du développement du cortex cérébral permet de mettre à jour ses connaissances sur leurs aspects en IRM, précisant les critères sémiologiques d'analyse des séquences d'IRM, les aspects cliniques ou syndromiques qui y sont associés, leurs liens avec les causes génétiques et les voies métaboliques ou de signalisation qui gouvernent l'ontogenèse du cortex cérébral. L'ensemble est accompagné d'une bibliographie très fournie.

Référence bibliographique

Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13(7):710-26.