

Paysage génétique de l'épilepsie

UN NOUVEAU REGARD



Mihaela Bustuchina Vlaicu^{1,2}, Franck Semah³

1. Service de neurochirurgie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

2. Inserm, U0955, Hôpital Orsay

3. Service de médecine nucléaire, CHRU de Lille

L'épilepsie affecte plus de 50 millions de personnes dans le monde. En se fondant initialement sur des études familiales, et plus tard sur les progrès des technologies de séquençage de gènes et des approches informatiques, ainsi que sur la mise en place de grandes initiatives de collaboration, nous savons maintenant que la génétique joue un rôle beaucoup plus important dans l'épilepsie qu'on ne l'avait auparavant estimé. Il ne fait aucun doute que le monde de l'épilepsie a été révolutionné par la génétique moléculaire.

A l'American Epilepsy Society (AES) 2020, lors du symposium présidentiel, ont été présentées les dernières nouveautés, concernant les encéphalopathies épileptiques [1]. Cinq sujets liés à l'encéphalopathie épileptique ont ainsi été développés :

1. Des preuves qui soulignent le fait que l'épilepsie est une maladie dégénérative progressive, due à des crises épileptiques en cours ou à une activité interictale.

2. Des nouveaux concepts qui ont montré les effets des mutations génétiques sur la fonction cérébrale et sur le phénotype (c'est-à-dire la position de la mutation, le gain ou la perte de fonction).

3. Des traitements médicaux et chirurgicaux, y compris un aperçu des traitements nouveaux et à venir, conçus pour cibler les voies perturbées, ainsi qu'une discussion de la gamme de nouvelles thérapies pour traiter les troubles génétiques.

4. L'existence des preuves qui ont montré qu'un traitement chirurgical précoce améliore le contrôle de l'épilepsie et les résultats cognitifs.

5. Des preuves montrant que les déficits cognitifs et sociaux sont rares chez les enfants subissant une chirurgie de l'épilepsie.

Encéphalopathie

Encéphalopathie épileptique pédiatrique

Le président, le Pr William Davis Gaillard, a souligné que l'encéphalopathie épileptique pédiatrique survient dans le cadre de la croissance et du développement de l'enfant, fournissant ainsi des informations uniques sur les phénomènes d'adaptation et de plasticité cérébrale. L'imagerie fonctionnelle en IRMf chez l'enfant, réalisée avec des tâches simples (Fig. 1), a permis de mettre en évidence des étapes du développement normal et a montré que les enfants avec épilepsie avaient une organisation cérébrale plus complexe et surtout très variée de différentes tâches, comme du langage, témoignant d'une dominance hémisphérique complexe chez plus de 25 % des enfants avec

épilepsie, qu'elle soit gauche ou droite (comparée à 3 % chez les enfants témoins) et surtout chez les enfants avec une épilepsie ayant débutée avant l'âge de 6 ans. Reconnaître les effets délétères de l'épilepsie sur la structure et la fonction cérébrale est essentiel.

Encéphalopathie développementale avec épilepsie

Au cours du symposium présidentiel, Sarah Weckhuysen (UZA and VIB Anvers, Belgique) a démontré l'intérêt de prendre en compte le concept d'encéphalopathie développementale avec épilepsie (DEE) dans le choix du traitement antiépileptique (Fig. 2).

La relation entre la localisation de la mutation et l'expression de la maladie est de plus en plus étudiée. Les tests génétiques sont devenus un test de première intention dans l'épilepsie. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) dans l'épilepsie et les troubles du développement a un rendement global de 17 % [2]. L'utilisation du NGS a

conduit à une **redéfinition du paysage génétique des épilepsies**. Le diagnostic génétique, en particulier dans les encéphalopathies de développement et épileptiques à début précoce, influence le choix du traitement chez une proportion significative de patients. Les découvertes moléculaires ont déjà une incidence sur les soins cliniques. Par exemple, les médicaments anti-épileptiques doivent être adaptés à des expressions de DEE génétiques spécifiques, en évitant ceux qui aggravent les crises dans cette maladie (Tab. 1).

> Approches thérapeutiques

Amy McTague, Londres [3], a ensuite montré comment les choix thérapeutiques allaient être influencés par les avancées sur la découverte des gènes dans les DEE et a proposé des choix de médicaments à favoriser ou à éviter dans divers syndromes. En se fondant sur une longue revue exhaustive des nouvelles voies thérapeutiques (Betashot, thérapies antisens, remplacement de gène par exemple) ou d'indications spécifiques (sclérose tubéreuse de Bourneville ou Syndrome de Dravet par exemple), elle a souligné qu'il est important de **comprendre la gamme de nouvelles approches thérapeutiques** pour les DEE et de savoir bien examiner les obstacles potentiels à ces nouvelles thérapies pour les DDE.

Épilepsie monogénique

Des centaines d'épilepsies monogéniques ont été décrites. Les gènes associés peuvent être regroupés en cinq grandes catégories fonctionnelles :

- 1) transport d'ions ;
- 2) croissance et différenciation cellulaire ;
- 3) régulation des processus synaptiques ;



Figure 1

IRMf. Les enfants avec épilepsie avaient une organisation cérébrale de différentes tâches plus complexe et variée, comme du langage, témoignant d'une dominance hémisphérique complexe.

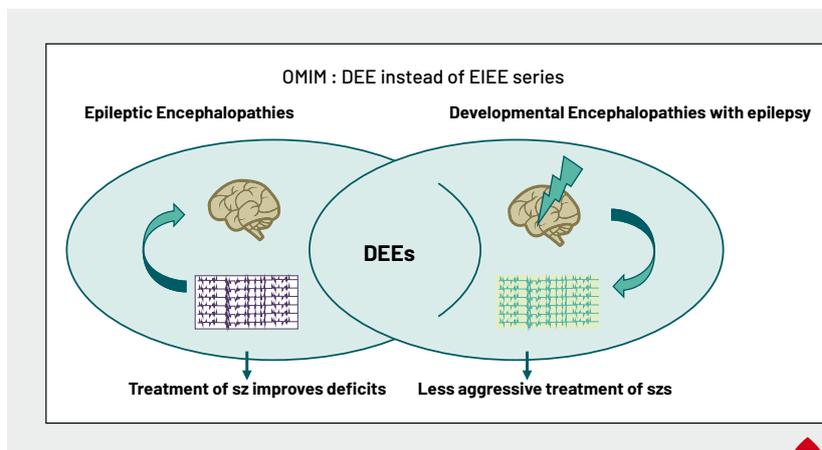


Figure 2

Encéphalopathie épileptique ou encéphalopathie développementale avec épilepsie ?
sz = seizure.

- 4) transport et métabolisme de petites molécules à l'intérieur et entre les cellules ;
- 5) régulation de la transcription et de la traduction des gènes.

Les gènes les plus couramment impliqués dans les études NGS à ce jour, dans l'ordre, sont *SCN1A* (gène des canaux sodiques exprimé par les neurones inhibiteurs), *KCNQ2*, *CDKL5*, *SCN2A* et *STXBP1*.

Canalopathies sodiques

Les **canaux sodiques voltage-dépendants** (SCN) partagent une

séquence, une structure et une fonction d'acides aminés similaires. Des variants génétiques dans les quatre gènes *SCN* (*SCN1A/2A/3A/8A*) ont été associés à des phénotypes d'épilepsie hétérogènes et à des troubles neurodéveloppementaux.

Les **canalopathies sodiques** sont parmi les causes monogéniques les plus courantes de l'épilepsie et sont considérées comme des modèles pour l'étude des épilepsies génétiques. Les progrès scientifiques dans les maladies associées à *SCN2A* et *SCN8A* illustrent l'importance de la

Tableau 1 - Choix de médicaments à favoriser ou à éviter dans divers syndromes.

Gène	Antiépileptiques/traitements	Antiépileptique à éviter	Autre
SCN1A	Stiripentol, valproate, clobazam, régime cétogène, cannabidiol, fenfluramine	Carbamazépine/ lamotrigine	
SCN2A	Carbamazépine, phénytoïne		Haute dose de phénytoïne IV pour <i>status epilepticus</i>
SCN8A	Carbamazépine, phénytoïne		
KCNQ2	Carbamazépine, phénytoïne		
POLG		Valproate de sodium	
PCDH19	Clobazam		
PRRT2	Carbamazépine		
KCNT1	Quinidine, bromure de potassium, régime cétogène		
SLC2A1	Régime cétogène		
TSC1/TSC2	Vigabatrin		Surveillance multi-système Évérolimus et inhibiteurs mTOR
ATP1A3	Flunarizine		

fonction des canaux guidant le choix du médicament antiépileptique [4]. L'analyse des **corrélations géno-type-phénotype** dans de grandes cohortes de patients SCN atteints d'épilepsie a permis d'identifier des **schémas de présentation courants** et probablement, dans le futur, nous aurons la possibilité d'appliquer un traitement de précision. La possibilité d'une thérapie génétique dans les épilepsies liées à *SCN1A* est en cours d'évaluation. Les médicaments dits de précision sont très prometteurs pour les épilepsies génétiques et nous savons actuellement que les thérapies géniques ciblées montrent déjà une efficacité dans des modèles murins (les DEE *SCN1A*, *SCN2A* et *SCN8A*) [5].

Expliquer l'inexplicable

Dans le cadre de l'atelier d'investigateurs intitulé « Nouveau regard sur le paysage génétique de l'épilepsie : expliquer l'inexplicable en génétique », plusieurs objectifs principaux ont été abordés :

- 1) reconnaître que la plupart des épilepsies restent génétiquement non expliquées, malgré de fortes indications concernant les contributions génétiques ;
- 2) apprécier le potentiel d'une mutation post-zygotique (mosaïcisme somatique) pour expliquer les formes d'épilepsie lésionnelle et non lésionnelle ;
- 3) comprendre comment le risque polygénique d'épilepsie peut être évalué [6].

Expansions répétées

Le Pr Melanie Bahlo, du Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australie, a montré comment les expansions répétées peuvent être détectées par un algorithme computationnel (exemple : FAME - épilepsie myoclonique familiale chez l'adulte). Son laboratoire de recherche a développé de nouvelles méthodes et des logiciels d'analyse génétique [7].

Variants de la lignée germinale et de la mosaïque somatique

Le Pr Annapurna Poduri, du Boston Children's Hospital, a exposé les variants de la lignée germinale et de la mosaïque somatique chez les patients atteints d'épilepsie focale. Elle a présenté également le rôle d'une mutation post-zygotique (mosaïcisme somatique) pour expliquer les formes d'épilepsie lésionnelle et non lésionnelle [8].

Prédiction des effets de variants génétiques

Le Pr Dennis Lal, de la Cleveland Clinic, vise à développer des méthodes de calcul qui intègrent de grands ensembles de données génétiques, cliniques et biologiques pour améliorer la prédiction des effets de variants génétiques sur les résultats des patients, ouvrant la voie à la médecine personnalisée [9].

Tristan Sands de l'Université de Columbia, a montré la **multitude des items qui lient la génétique avec l'épilepsie** (Fig. 3).

Les données fonctionnelles des variants à des positions analogiques

dans les gènes du canal sodium peuvent servir de substitut pour les effets variants dans les épilepsies relatives au canal du sodium. Des variants de différents gènes SCN sont associés à l'épilepsie, aux troubles neurodéveloppementaux, à l'autisme, à l'arythmie cardiaque, aux canalopathies des muscles squelettiques et aux neuropathies périphériques. Les variants pathogènes du gène *SCN1A* sont associés à un spectre de troubles neurogénétiques, dont le syndrome de Dravet (DS), l'épilepsie génétique avec convulsions fébriles + (GEFS+) et l'encéphalopathie épileptique infantile précoce [10]. Les variants correspondants dans *SCN1/2/8A* ont un impact fonctionnel similaire sur le canal, mais aboutissent à des phénotypes différents en fonction de leurs profils d'expression dans différents sous-types de neurones. Les résultats suggèrent que la caractérisation fonctionnelle des variants dans un gène *SCN* peut servir de substitut précieux pour les variants correspondants à la même position à travers différents gènes *SCN* où les données fonctionnelles spécifiques au sous-type ne sont pas disponibles. Les auteurs ont décrit des modèles partagés d'effets fonctionnels, révélant un cadre qui facilite l'interprétation des variants et montrent que la connaissance de la fonction du canal sous-jacent peut informer un possible traitement de précision, en fonction de l'effet de mutation [11].

Alors que les traitements de médecine de précision pour les maladies rares continuent d'augmenter, il est impératif pour les personnes atteintes d'épilepsie génétique d'obtenir un diagnostic moléculaire le plus tôt possible. Cependant, de nombreux enfants plus âgés et adultes atteints d'épilepsie n'ont pas

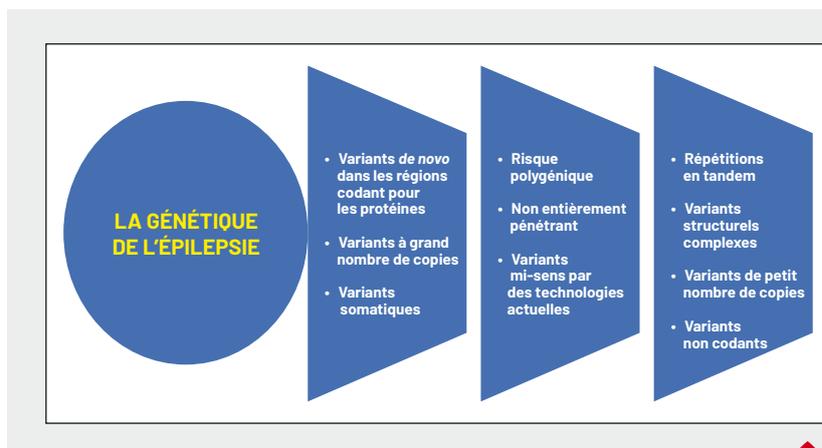


Figure 3

La génétique de l'épilepsie.

bénéficié de cette récente tendance à intégrer les tests génétiques dans les soins cliniques, ils ne sont donc pas diagnostiqués !

En pratique

Parmi les posters présentés, beaucoup ont eu un aspect pratique pour les cliniciens. Par exemple, la réduction du temps de diagnostic et l'augmentation de la détection des patients avec une épilepsie liée à *SCN1A* a été possible grâce à un programme de tests génétiques ciblés et gratuits pour les enfants suspectés d'épilepsie génétique. Le programme a utilisé un panel de séquençage multigène de nouvelle génération avec la détection simultanée de la séquence et du nombre de variants de copies des exons pour étudier jusqu'à 186 gènes liés à l'épilepsie. Sur 6 874 patients testés, 152 avaient un diagnostic moléculaire positif lié au gène *SCN1A*, soit 2,2 % de tous les patients testés. Ces résultats démontrent une diminution substantielle de l'âge moyen au diagnostic moléculaire de plus de 6 ans en 2015, à moins de 2 ans en juin 2020. À mesure que les thérapies de médecine de précision émergent, un diagnostic moléculaire rapide et précoce est essentiel pour permettre

une intervention précoce, avant que la maladie n'ait progressé, afin d'assurer des résultats transformateurs chez les patients atteints de troubles liés à *SCN1A* [12].

Utilité du test génétique

Avec un nombre croissant de gènes liés à l'épilepsie associés aux thérapies de médecine de précision, il devient important d'identifier toutes les personnes qui pourraient en bénéficier, y compris les adultes nouvellement diagnostiqués ou ceux qui recherchent un diagnostic depuis l'enfance. **Des études sur des adultes épileptiques (la plupart souffrant de déficience intellectuelle) ont récemment rapporté que 22 à 23 % de ces personnes avaient une étiologie génétique** [13].

Tests moléculaires

McKnight et al. ont rapporté les résultats de l'utilisation d'un panel de gènes d'épilepsie pour une cohorte clinique non sélectionnée de patients âgés de 18 ans ou plus au moment des tests moléculaires. Il a été utilisé un panel de séquençage multigène de nouvelle génération avec détection simultanée de la séquence et du nombre de variants de copies des exons pour étudier jusqu'à 186 gènes liés à l'épilepsie chez 22 058 personnes, (2 078 ≥

Tableau 2 - Sensibilités et spécificités à travers différents seuils de modèle.

Seuil	Sensibilité	Spécificité	Précision
50 %	99,0 % (96,5-99,8)	66,1 % (53,6-77,2)	90,9 % (86,9-94,0)
60 %	95,1 % (91,3-97,6)	73,5 % (61,4-83,5)	89,8 % (85,6-93,1)
75 %	87,0 % (81,6-91,2)	82,3 % (71,2-90,5)	85,8 % (81,1-89,7)
90 %	68,2 % (61,4-74,5)	97,0 % (89,7-99,6)	75,3 % (69,8-80,3)

18 ans et 19 980 < 18 ans) au moment de l'essai). La tranche d'âge de la cohorte adulte était de 18 à 84 ans et la moyenne était de 28,7 ans. Un diagnostic moléculaire positif définitif (PosMD) incluait soit des variantes pathogènes uniques/probablement pathogènes (P/PP) dans les gènes associés à l'hérédité dominante ou liée à l'X, soit deux P/PP (à l'état homozygote ou hétérozygote composé) dans les gènes associés à l'héritage récessif. Le taux de diagnostic moléculaire positif définitif était de 14,6 % pour tous les individus testés dans cette cohorte quel que soit l'âge. Il y avait une différence statistiquement significative du taux de PosMD entre les individus âgés de ≥ 18 ans (10,9 %) par rapport à ceux qui étaient âgés de moins de 18 ans (15,0 %). Notamment, les gènes PosMD étaient similaires entre les deux cohortes : ils partageaient en commun 11/13 gènes qui représentaient environ 60 % de tous les PosMD dans chaque cohorte (*SCN1A*, *UBE3A*, *DEPDC5*, *MECP2*, *PRRT2*, *CHD2*, *PCDH19*, *NPRL3*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *STXBP1*). Près de la moitié de ces gènes PosMD ont des implications possibles en médecine de précision, comme déterminé par la littérature actuelle. Ces données indiquent clairement que de nombreux patients adultes peuvent bénéficier de tests génétiques. Une limitation de ces données est le manque de phénotype clinique exact [14].

Mutations du gène *SCN1A* et syndrome de Dravet

Les mutations du gène *SCN1A* sont la cause monogénique la plus fréquente d'épilepsie et peuvent entraîner des résultats très différents : le syndrome de Dravet (DS), une épilepsie sévère hautement résistante au traitement avec un trouble d'apprentissage profond et une mortalité importante, ou une GEFS+, un syndrome d'épilepsie bien contrôlé avec une cognition normale. La distinction sur la seule base clinique est difficile au cours des deux premières années de la vie, le diagnostic du DS étant souvent retardé de plusieurs années. Il y a un besoin absolu pour trouver des traitements modificateurs de la maladie très précocement pour le DS, y compris la thérapie génique. Des modèles de prédiction objectifs sont nécessaires pour permettre la reconnaissance précoce du risque d'un enfant de développer un DS par rapport au GEFS+.

>Modèle de prédiction

Il a été présenté un poster montrant le développement d'un modèle de prédiction du DS, utilisant des données cliniques et génétiques qui sont facilement accessibles aux cliniciens, chez le tout jeune enfant présentant un variant pathogène de *SCN1A*. Le modèle comprend l'âge au début de la crise et un score génétique spécifique à la mutation *SCN1A* nouvellement développée. Un groupe de recherche a revu rétrospectivement les données cliniques et génétiques pour 975 patients atteints du DS *SCN1A*-positif et GEFS+

diagnostiqués dans sept pays. Les données du Royaume-Uni, de la France, de l'Italie, des Pays-Bas et du Danemark ont formé la cohorte de formation et de test initial (n = 698), tandis que deux cohortes indépendantes en aveugle, Australie (n = 205) et Belgique (n = 72), ont été utilisées pour valider le modèle. Un score génétique *SCN1A* élevé, ainsi qu'un jeune âge de début des crises ont été individuellement associés au DS. Il a été développé un modèle d'apprentissage automatique pour superviser les résultats cliniques du DS ou GEFS+. Les patients avec des valeurs de probabilité supérieures à 50% ont été supposés d'être diagnostiqués avec un DS et ceux avec une probabilité inférieure à 50 % ont été prédits d'être GEFS+. Le modèle a été efficace pour séparer le DS de GEFS+ (ASC = 0,895). Parmi les 277 cas (208 DS et 69 GEFS+), un total de 206 patients DS ont été correctement prédits, atteignant une précision de 99 %. Le **tableau 2** décrit les sensibilités et spécificités observées à différents seuils [15].

Il est donc important de prévoir avec précision si un jeune enfant avec un variant pathogène du *SCN1A* développera un DS sévère ou un GEFS+ léger, mais il n'existe actuellement aucun modèle validé qui combine les multiples facteurs de risque d'un enfant, en un seul prédicteur de résultat. Ce modèle de prédiction clinico-génétique permet une estimation objective si un enfant est susceptible

de développer DS vs GEFS+ à un très jeune âge. Cette approche aidera les cliniciens à fournir des conseils pronostiques et à prendre des décisions concernant le début du traitement le plus tôt possible.

Conclusion

La vérification de la prévalence des épilepsies génétiques à l'âge adulte est assez difficile, et elles indiquent la nécessité d'études bien conçues, éventuellement fondées sur la population. Après avoir écouté toutes ces nouveautés dans le domaine de la génétique liée à l'épilepsie, on devrait alerter les cliniciens afin de proposer des tests génétiques non seulement pour le diagnostic, mais éventuellement aussi pour le traitement [16]. Comme les mécanismes sous-jacents des encéphalopathies et des épilepsies sont mieux compris, il peut y avoir des opportunités pour le développement de nouvelles thérapies fondées sur le génotype spécifique d'un individu. Et comme l'a montré le Dr Tristan Sands, de l'Université de Columbia au début du Symposium présidentiel, l'histoire de la découverte de gènes dans l'épilepsie est longue (Fig. 4) [17], mais elle va sûrement s'enrichir

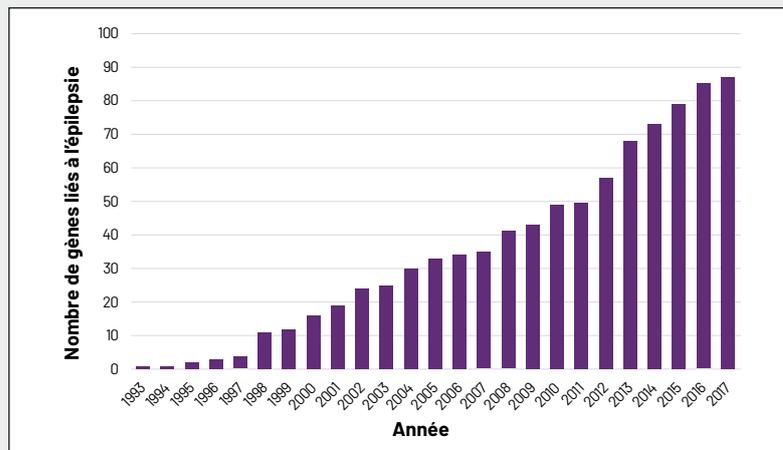


Figure 4

Le nombre de gènes liés à l'épilepsie connus par année. Cela n'inclut pas les gènes des troubles du métabolisme et de la déficience intellectuelle qui peuvent être associés à une prévalence élevée d'épilepsie.

encore et encore dans le futur.

Ce rythme rapide de la découverte des gènes a entraîné d'énormes progrès dans le domaine de la génétique de l'épilepsie. L'avenir de la génétique de l'épilepsie inclura probablement aussi d'autres approches : les transcriptomes, les métabolomes et l'utilisation élargie du séquençage du génome entier. Pour finir, j'espère que les lecteurs seront convaincus qu'une nouvelle

aire se projette à l'horizon sur le paysage génétique de l'épilepsie. ■

✱ Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Correspondance :

mihaela.bustuchina@inserm.fr

Mots-clés :

Épilepsie, Encéphalopathie, Génétique, SCN1A, Canalopathie sodique, Syndrome de Dravet



Bibliographie

1. Presidential Symposium: Epileptic Encephalopathy: Causes, Treatment, and Outcomes. AES 2020 ; 5 décembre.
2. Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. Eur J Paediatr Neurology 2020 ; 24 : 15e23.
3. McTague A. Medical modifications of disease expression and encephalopathy. Presidential Symposium: Epileptic Encephalopathy: Causes, Treatment, and Outcomes. AES 2020 ; 5 décembre.
4. Brunklaus A, Pérez-Palma E, Ghanty I et al. A clinico-genetic prediction model facilitates early diagnosis of dravet syndrome. AES 2020. Abstract 604.
5. Brunklaus A. Precision medicine in sodium channelopathies e Moving beyond seizure control towards disease modification. Eur J Paediatr Neurol 2020 ; 24 : 7.
6. Investigators Workshop: New Vistas in the Genetic Landscape of Epilepsy: Explaining the Genetically Unexplained. AES 2020 ; 4 décembre.
7. Bahlo M. Identification of repeat expansions with whole exome and whole genome sequencing in epilepsy patients. Investigators Workshop: New Vistas in the Genetic Landscape of Epilepsy: Explaining the Genetically Unexplained. AES 2020 ; 4 décembre.
8. Poduri A. Mosaicism in human epilepsy. Investigators Workshop: New Vistas in the Genetic Landscape of Epilepsy: Explaining the Genetically Unexplained. AES 2020 ; 4 décembre.
9. Lal D. Polygenic Epilepsies. Investigators Workshop: New Vistas in the Genetic Landscape of Epilepsy: Explaining the Genetically Unexplained. AES 2020 ; 4 décembre.
10. Lindy AS, Stosser MB, Butler E et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. Epilepsia 2018 ; 59 : 1062-71.
11. Feng T, Steckler F, Ghanty I et al. Functional data of variants at analogous positions in sodium channel genes can serve as surrogate for variant effects in related sodium channel epilepsies. AES 2020. Abstract 175.
12. McKnight D, Johnson B, Aradhya S et al. Reducing the time to diagnosis and increasing the detection of individuals with SCN1A-related disease through a no-cost, sponsored epilepsy genetic testing program. AES 2020. Abstract 392.
13. Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic Det al. Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. Epilepsia 2020 ; 61 : 1234-9.
14. McKnight D, Truty R, Morales A et al. Genetic testing in >2,000 adults with epilepsy reveals a significant diagnostic yield and possible precision medicine implications for many individuals. AES 2020. Abstract 1069.
15. Brunklaus A, Pérez-Palma E, Ghanty I et al. A clinico-genetic prediction model facilitates early diagnosis of dravet syndrome. AES 2020. Abstract 604.
16. Rubboli G, Möller RS, Johannesen KM. Genetic testing in adult epilepsy patients: A call to action for clinicians. Epilepsia 2020 ; 61 : 2055-6.
17. Myers KA, Johnstone DL, Dymment DA. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. Clinical Genetics 2019 ; 95 : 95-111.