



Epilepsie et génétique



Namur 26/03/2022



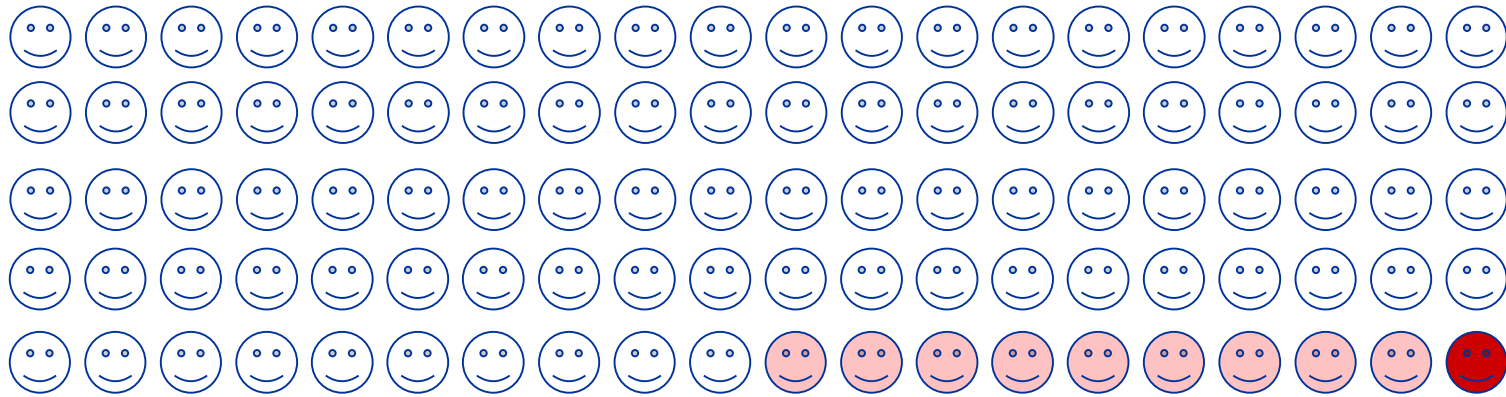
Epilepsie et génétique

- Introduction
- Génétique/hérédité
- Apport de la génétique pour le diagnostic
- Quelques exemples
- Utilité du diagnostic génétique

Epilepsie dans la population

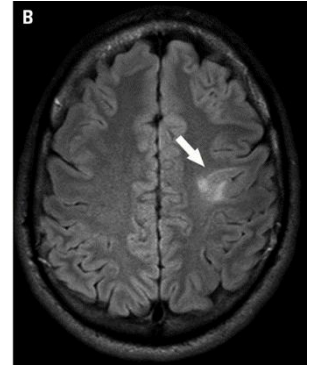
■ OMS:

- 50 millions de personnes dans le monde
- Crise de convulsion unique: 10% de la population
- Incidence épilepsie: 0,4 à 1% (monde)



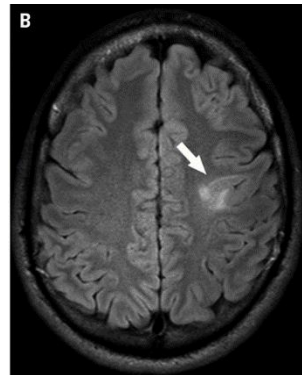
Causes de l'épilepsie

- Anomalie de la structure du cerveau
- **Génétique**
- Infection (méningite, encéphalite...)
- Anomalies métaboliques (hypoglycémie, cause innée...)
- Anomalie du système immunitaire
- Tumeur, AVC, traumatisme...



Epilepsie dans la population

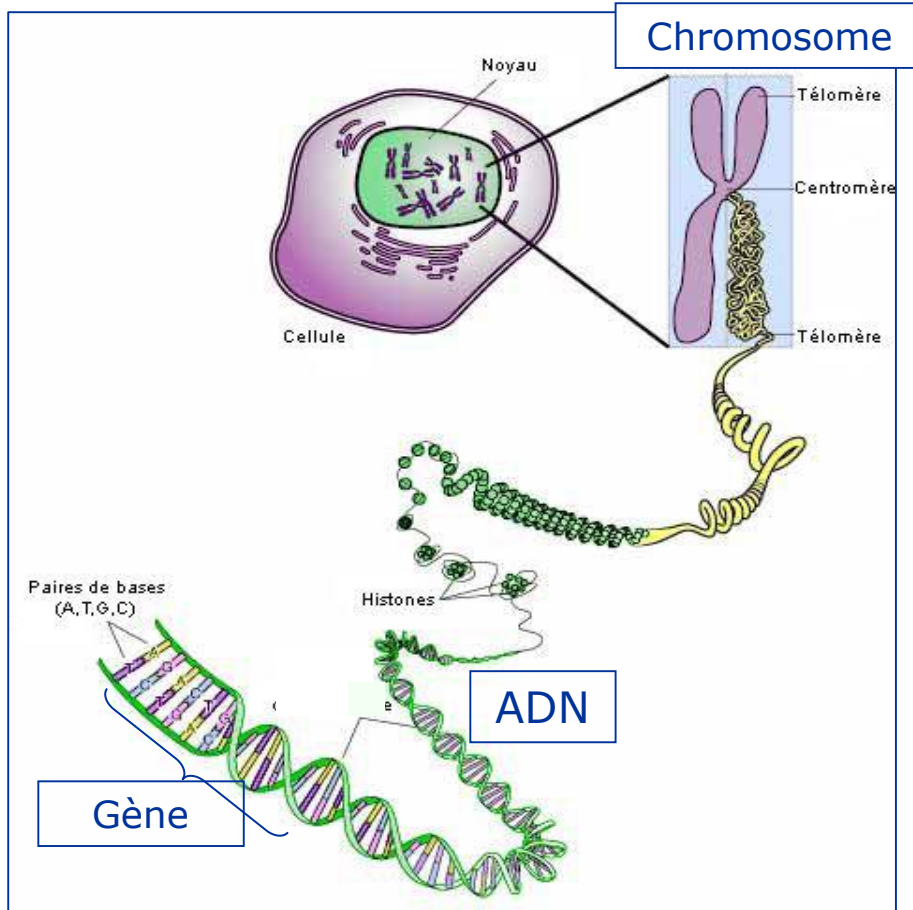
- ❑ Deuxième cause de troubles neurologiques affectant la qualité de vie dans le monde
- ❑ 7,6 personne sur 1000
- ❑ Supposée génétique: 1,7/1000 (22%)
 - Structurel/métabolique: 2,7/1000 (35%)
 - Inconnue: 3,15/1000 (41%)



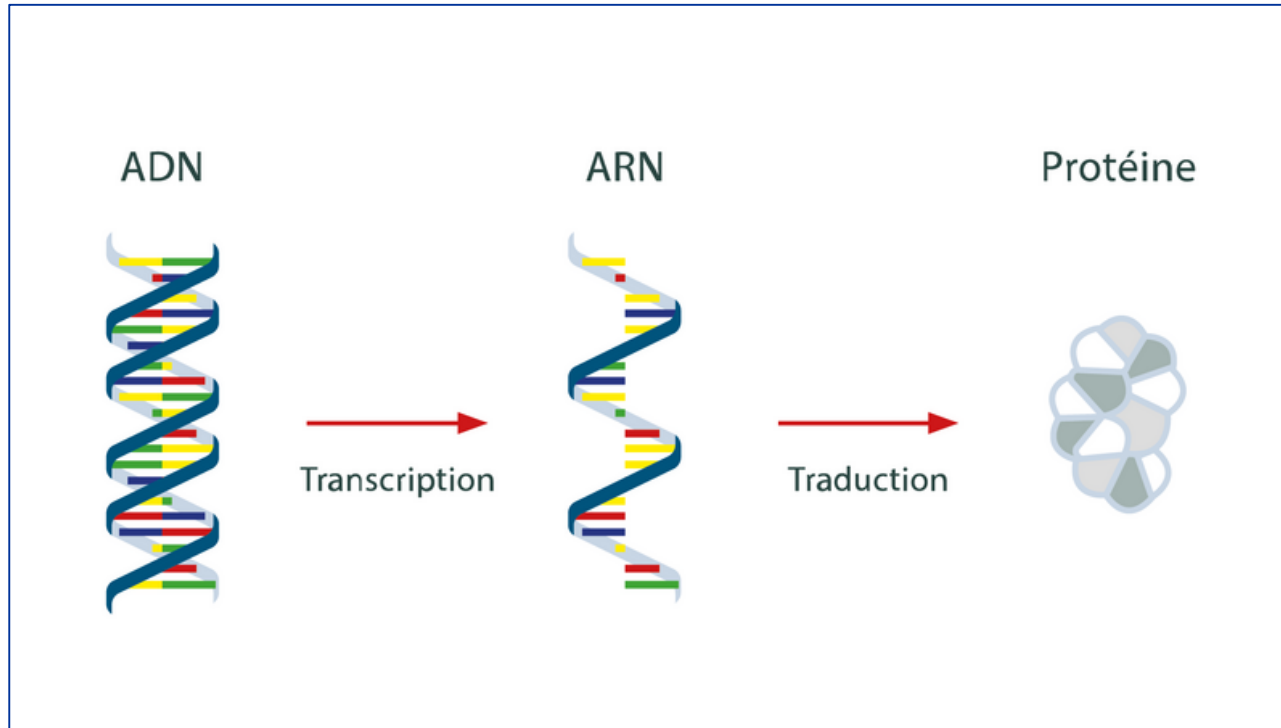
Epilepsie et génétique

- Introduction
- Génétique/hérédité
- Apport de la génétique pour le diagnostic
- Quelques exemples
- Utilité du diagnostic génétique

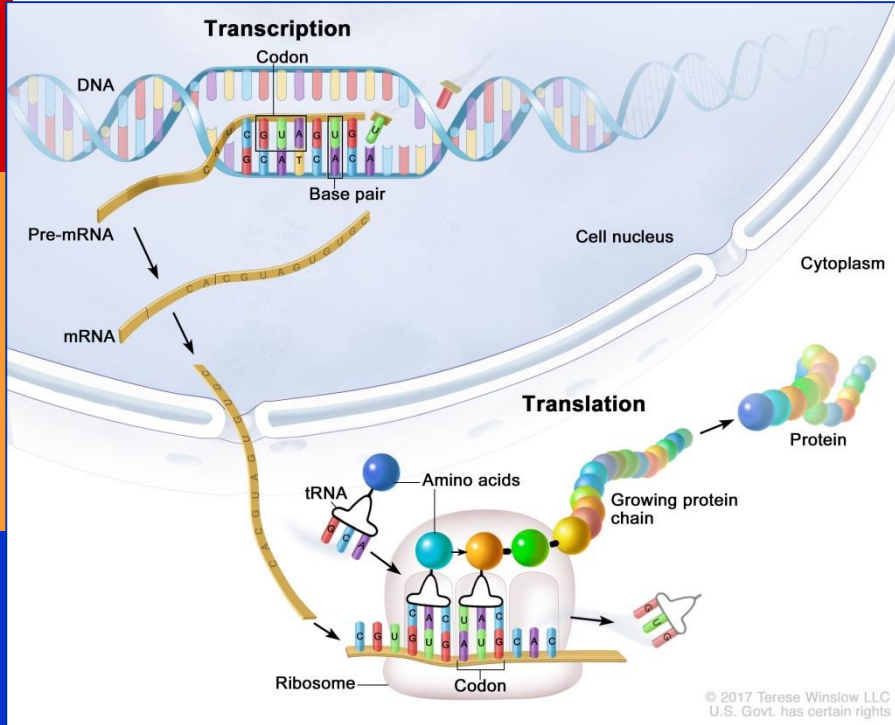
Chromosome – ADN – Gènes



Gènes → Protéines



Code génétique



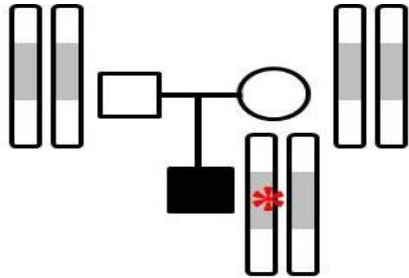
- ❑ **Changement du code ADN**
- ❑ OUI NON OUI NON OUI NON
- ❑ OUI NON OUN ONO UIN ON **Deletion**
- ❑ OUI NON OUI INO NOU INO N **Insertion**
- ❑ OUI NON OUI NOO OUI NON **Missense**
- ❑ OUI NON OUI TON OUI NON **Missense**

Hérédité

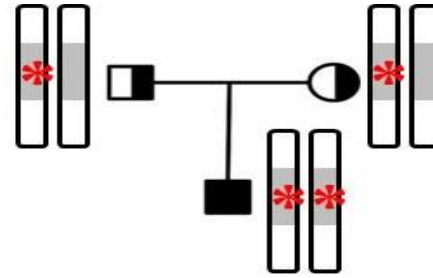


Hérédité

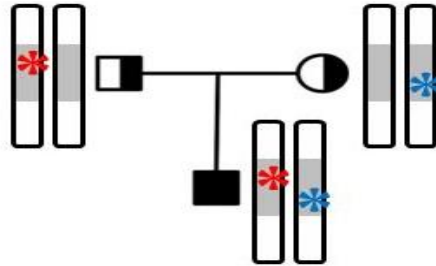
Autosomique dominant
De novo



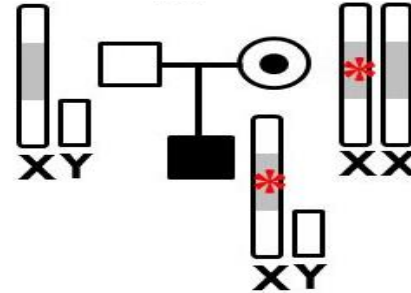
Autosomique récessif
Homozygote



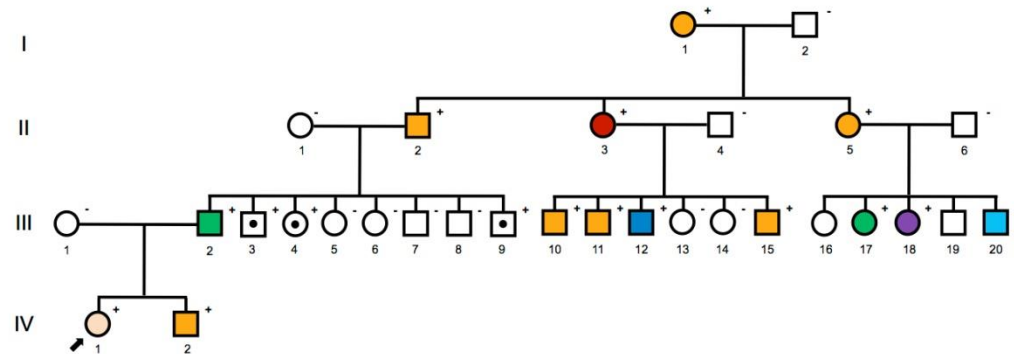
Hétérozygote composite









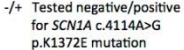


Récessif lié à l'X

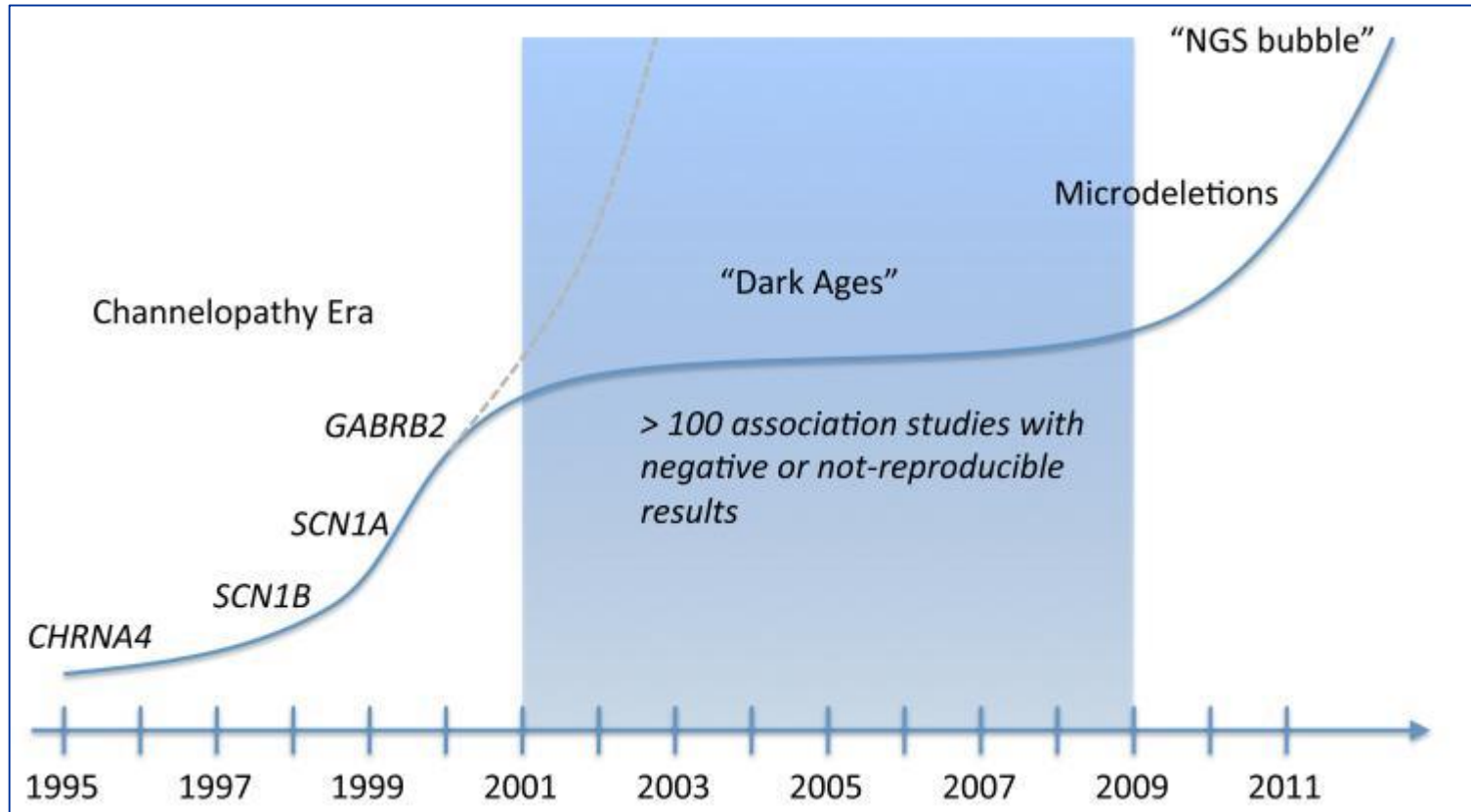


Epilepsie familiare



- | | | |
|---|--|--|
|  FS+ |  FS/FS+ and Atonic Seizures |  Afebrile GTCS only |
|  FS/FS+ and Absence Seizures |  FS/FS+ and Partial Seizures |  Unaffected carriers |
|  FS/FS+ and Myoclonic Seizures |  Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy |  -/+ Tested negative/positive for SCN1A c.4114A>G p.K1372E mutation |

Découverte des gènes d'épilepsie



Epilepsie et génétique

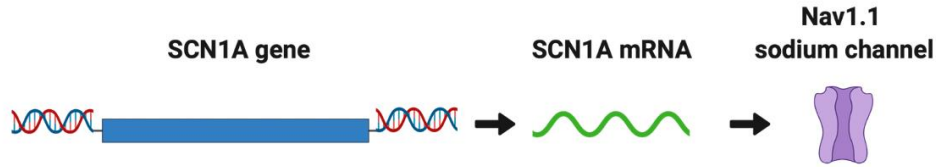
- Introduction
- Génétique/hérédité
- Apport de la génétique pour le diagnostic
- Quelques exemples
- Utilité du diagnostic génétique

Analyses génétiques et épilepsie

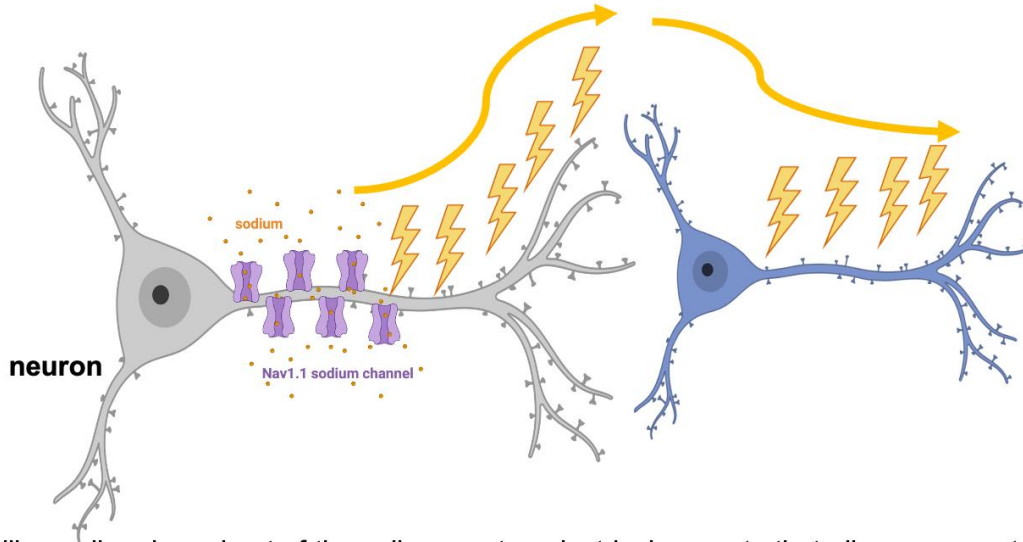
- Cause génétique retrouvée chez 17%
 - Epilepsie avec déficit intellectuel: 22%
 - Epilepsie sans déficit intellectuel: 8%



- Pas de mutation
- Mutation



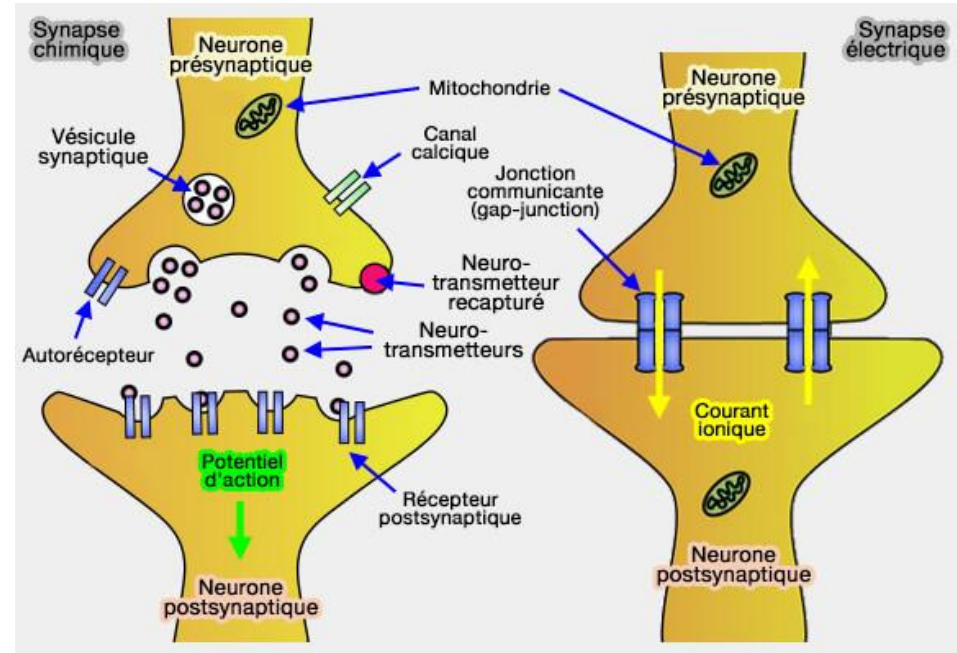
The SCN1A gene, located along a segment of DNA on Chromosome 2, contains the instructions to make a protein called Nav1.1. This protein is a sodium channel that allows sodium ions to come in and out of the cell.



Moving ions like sodium in and out of the cell generates electrical currents that allow neurons to communicate.

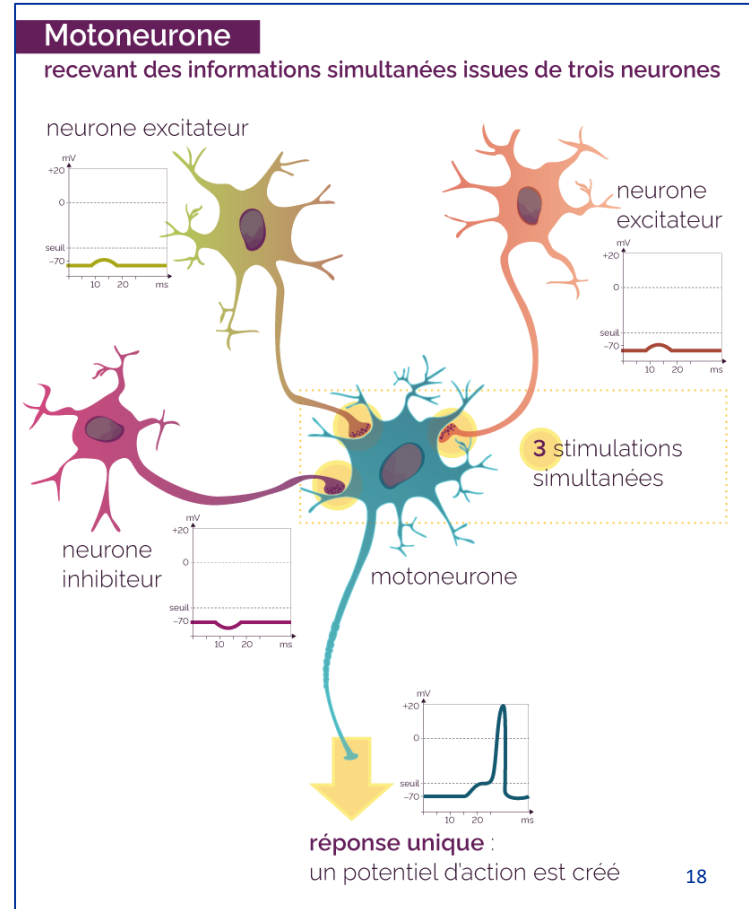
Synapses

- Transmission du signal entre neurones
 - Chimiques
 - Electriques



Balance excitation - inhibition

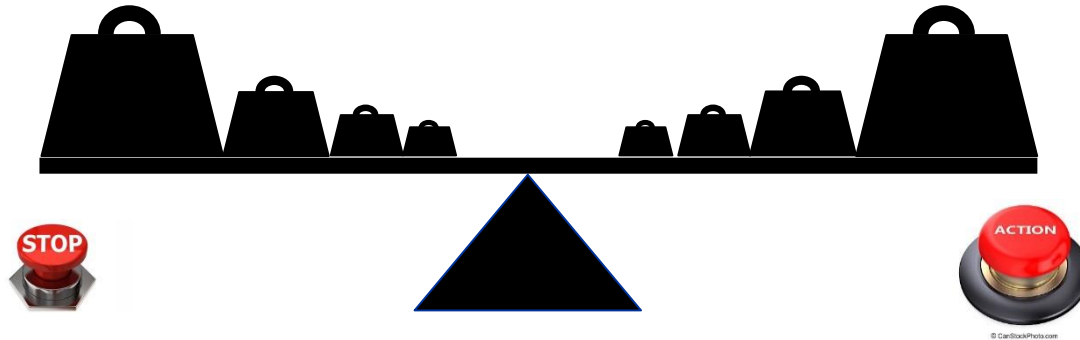
- ❑ Rythmes autonomes (respiration...)
- ❑ Mémorisation
- ❑ Perception
- ❑ Contrôle des mouvements (cervelet)



Balance excitation - inhibition

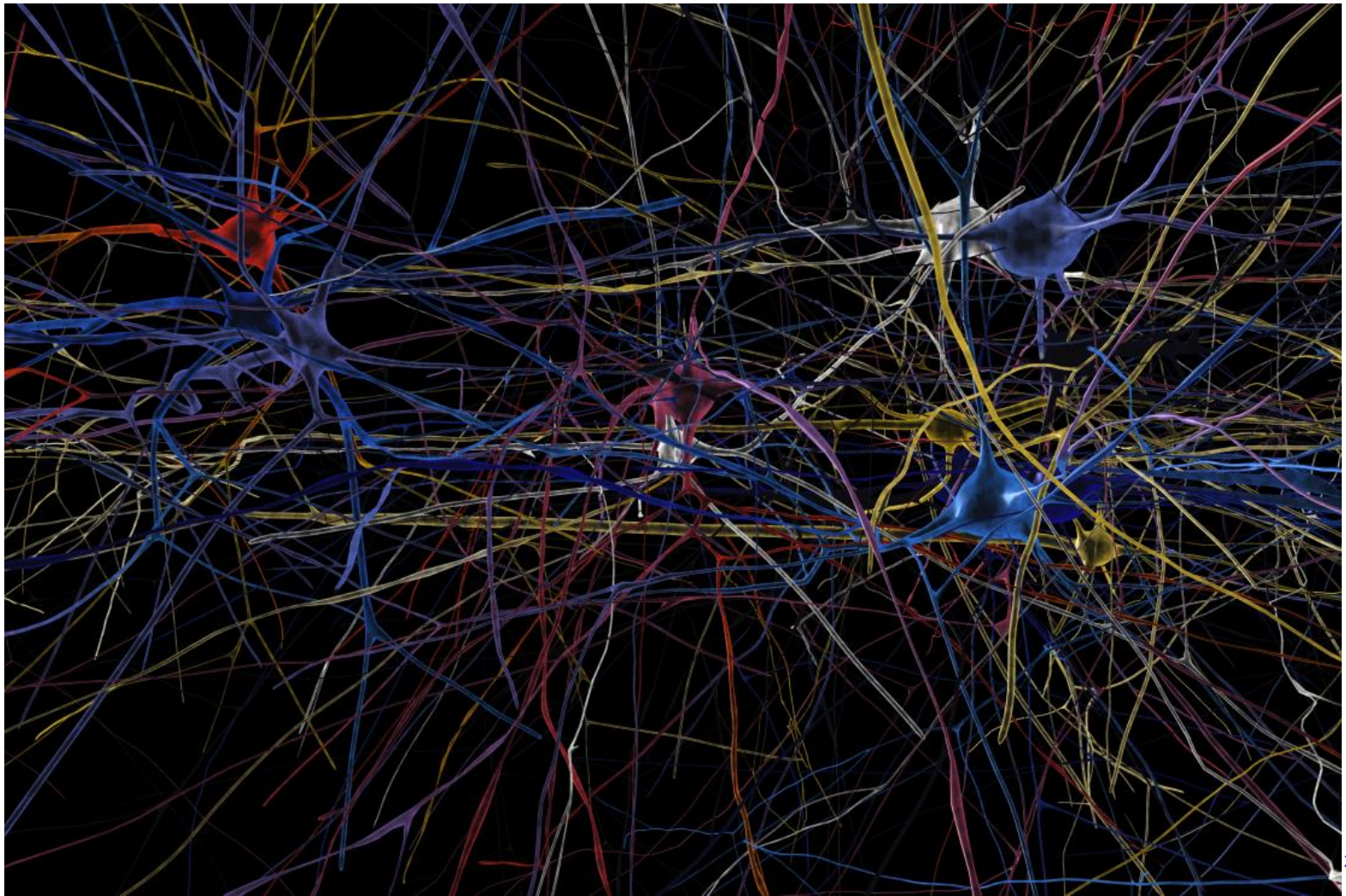
Inhibition

Excitation



Protection contre l'épilepsie

Facteurs de risque d'épilepsie

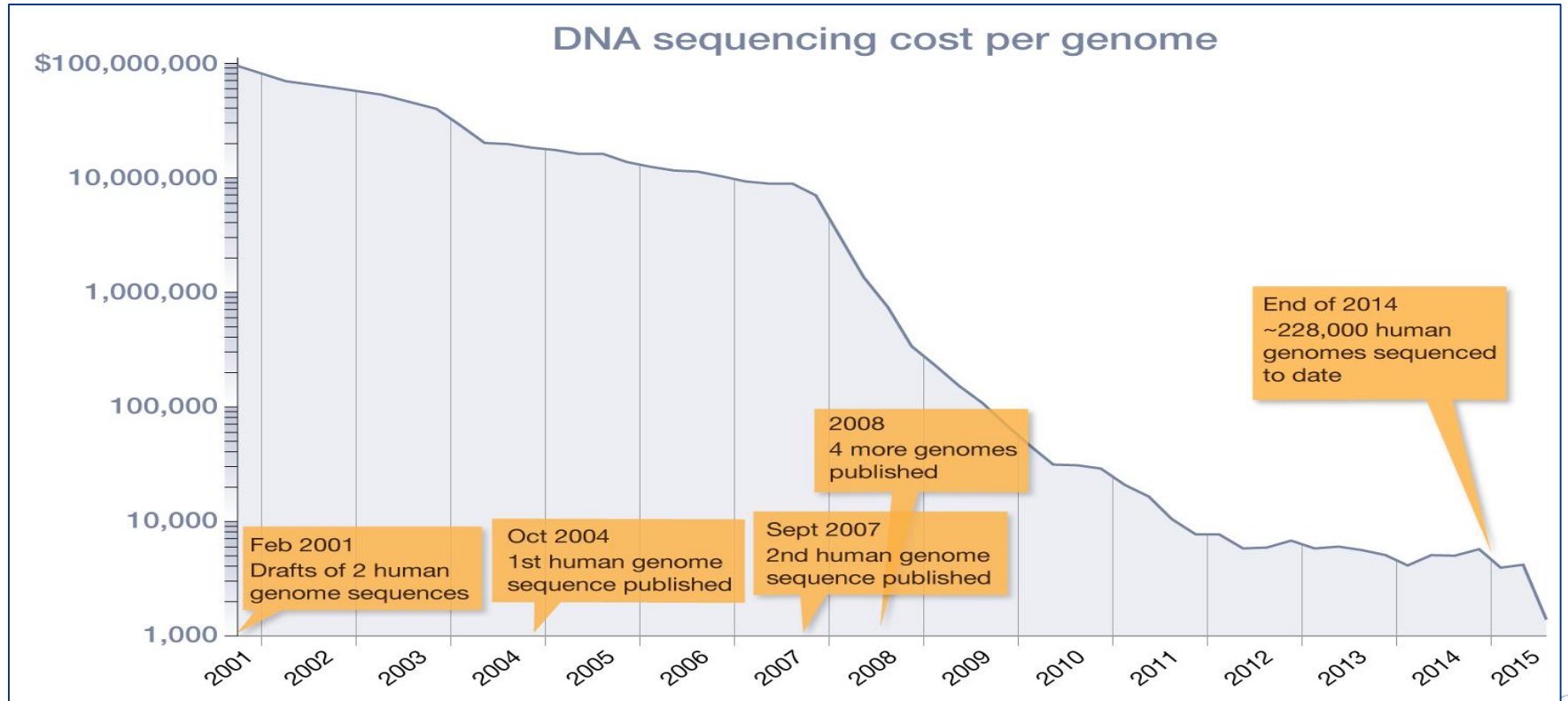


En pratique, mise au point laborieuse...

- ❑ Epilepsie infantile précoce avec encéphalopathie
- ❑ Metabolic work up:
 - pas d'anomalie objectivée dans le **sang** (acides aminés, acide lactique, acide pyruvique, gaz sanguin, ammonium, fonction hépatique, CPK, glycémie, formule sanguine, acides gras à très longue chaîne, céruloplasmine, cuivre, fonction thyroïdienne, carnitine, acylcarnitine, biotinidase, électrophorèse desialotransferrines).
 - pas d'anomalie objectivée dans les **urines** (acides aminés, acides organiques, acide sialique, bases puriques et pyrimidiques, mucopolysaccharides, oligosaccharides, créatine et des guanidinoacétates).
 - pas d'anomalie objectivée dans le **LCR** (acides aminés, glycorachie, protéinorachie, acide lactique, GABA libre et total).

- Bilan paraclinique
 - Echo cœur, rein, abdo, fond d'œil, Rx Thorax
 - Neuro
 - ETF: normale
 - IRM: **atrophie corticale frontale et temporale**, élargissement des ventricules, corps calleux fin.
 - Spectro-IRM: normale
 - EMG, PEV: normal
 - Microscope électronique
 - Cheveu, biopsie peau: normal
- Bilan génétique :
 - caryotype normal (46 XY), étude des régions subtélomériques normale
 - CGH microarrays (Agilent 44k) : pas de réarrangement pathogène
 - Recherche d'un syndrome X-fragile négatif
 - recherche d'un syndrome d'Angelman négative (profil de méthylation de la région 15q11-q13 normal et séquençage du gène **UBE3A** normal)
 - séquençage des gènes **MECP2**, **ZEB2** (syndrome de Mowat-Wilson), **TCF4** (syndrome Pitt-Hopkins),
 - **FOXG1**, **ARX**, **CDKL5**, **ARID1B** et **STXBP1** : négatif
 - recherche des mutations **MCAD** : négative
 - recherche des principales **mutations mitochondriales** à l'origine d'encéphalopathies épileptogènes :négative
 - recherche d'un biais d'inactivation du chromosome X chez la maman: négative (76/29)
- Coût: **4000-5000 euros**

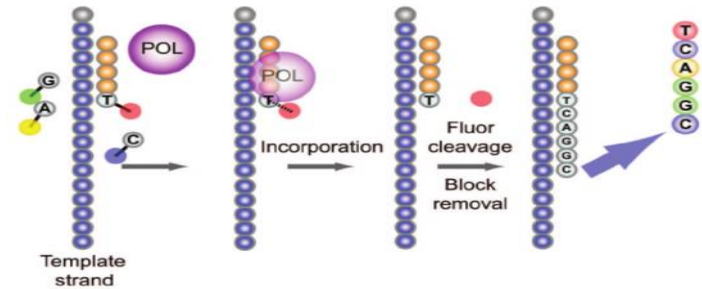
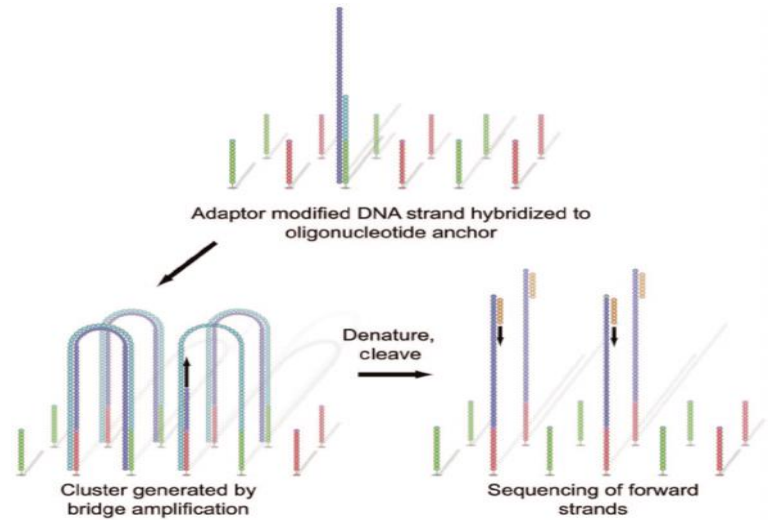
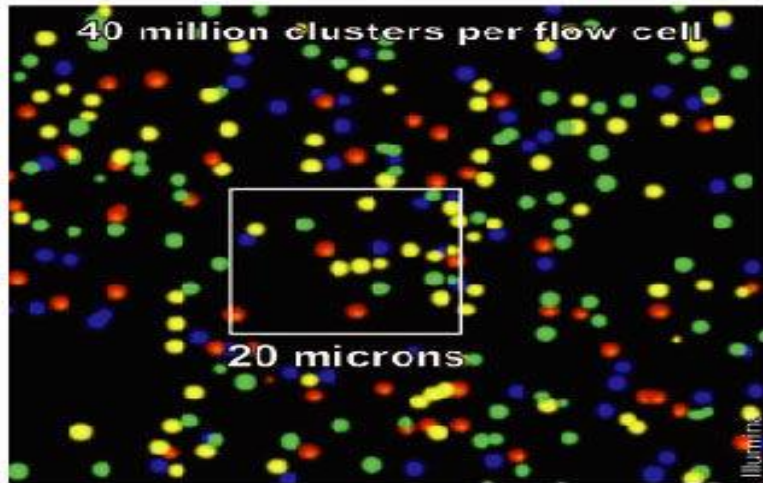
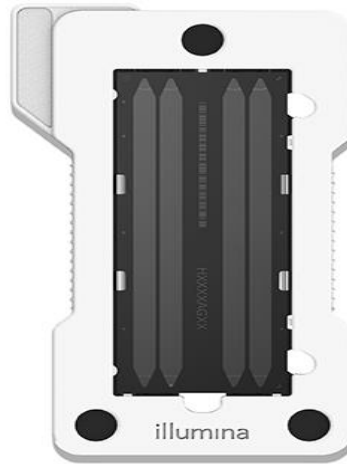
Coût du séquençage



NGS en clinique

- ❑ Sélection de gènes
 - Panel ciblé: 20 – 800 gènes
 - Mendéliome: 3000 -5000 gènes
 - X-exome: gènes du chromosome X
 - Exome: 30 000 gènes (15% du génome)





Sequencing by reversible dye terminators

Diagnostic en routine (IPG)

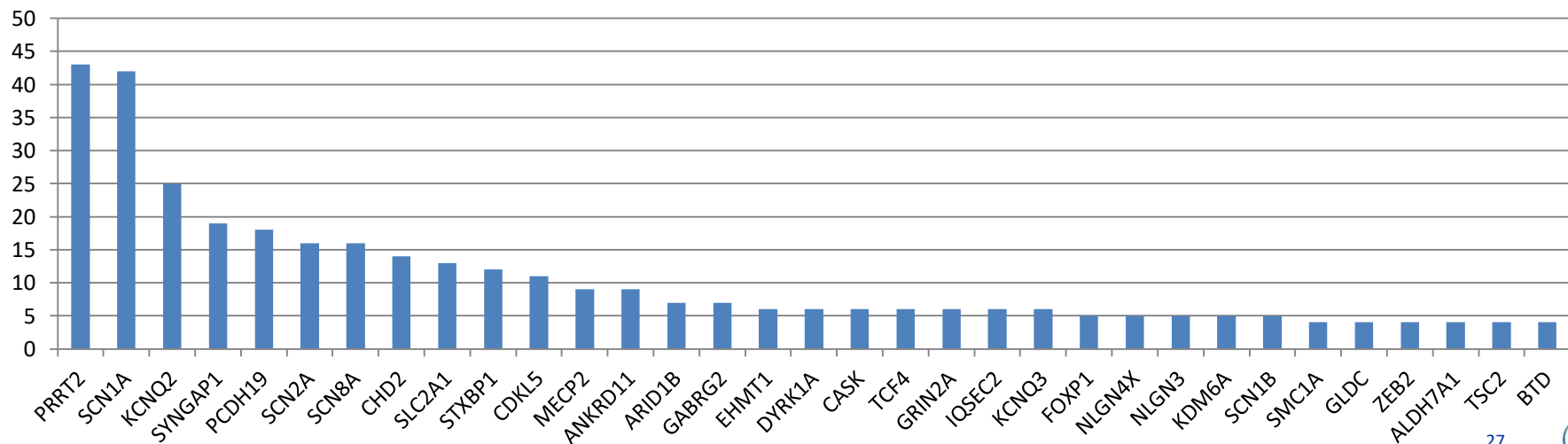
- ❑ 150 → 229 gènes:
 - Epilepsie
 - Déficit intellectuel
- ❑ Variation du code génétique
 - 180-200 variations retrouvées chez chaque patient
 - Analyses parentales souvent nécessaires

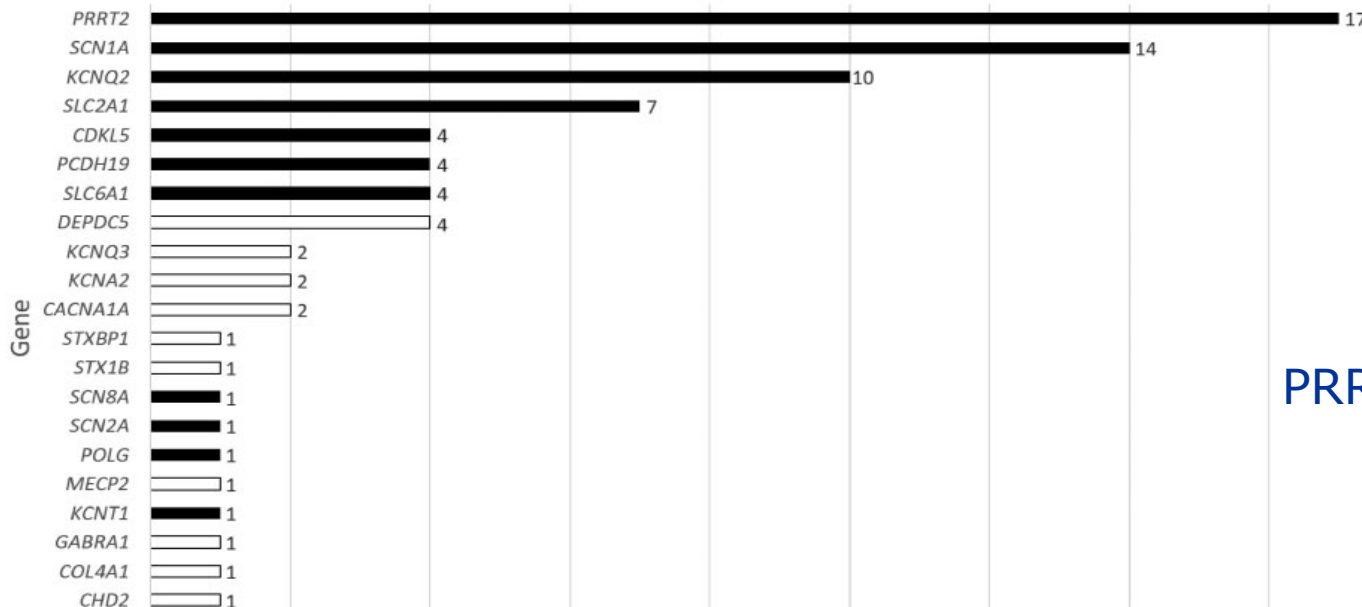


Résultats IPG

- 4000 analyses (2014-2019)
- 444 mutations dans 90 gènes
- 11-15% de taux diagnostique
- Routine (patients non sélectionnés)

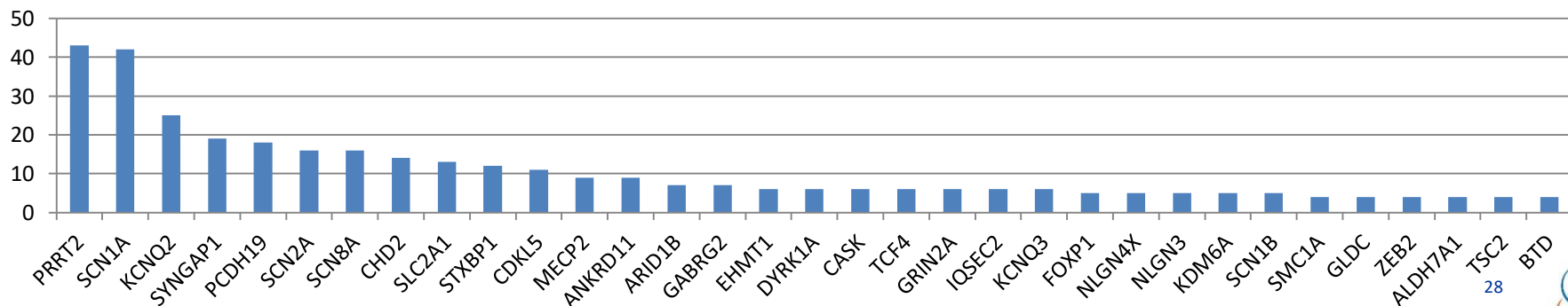
Pathogenic mutations identified in encephalopathy panel





333 patients
 24,5% mut
 PRRT2/SCN1A: 5%
 Symonds et al. 2019

Pathogenic mutations identified in encephalopathy panel



Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis

Natalie Trump,¹ Amy McTague,^{2,3} Helen Brittain,¹ Apostolos Papandreou,^{2,3} Esther Meyer,^{2,3} Adeline Ngoh,^{2,3} Rodger Palmer,¹ Deborah Morrogh,¹ Christopher Boustred,¹ Jane A Hurst,¹ Lucy Jenkins,¹ Manju A Kurian,^{2,3} Richard H Scott^{1,4}

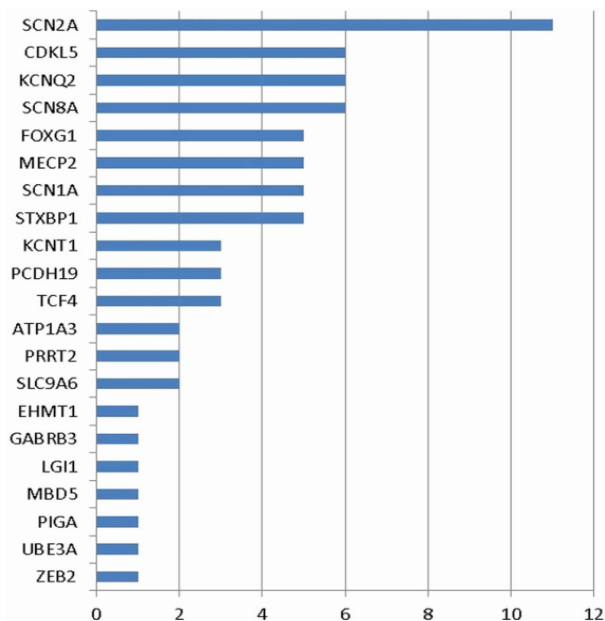


Figure 1 Number of cases with mutations in each gene.

- ❑ 1750 patients
- ❑ 19% mutations
- ❑ Différences
 - Recrutement
 - ❑ Retard de langage
 - ❑ Autisms
- ❑ Pas de mutations PRRT2

Infant < 3 months

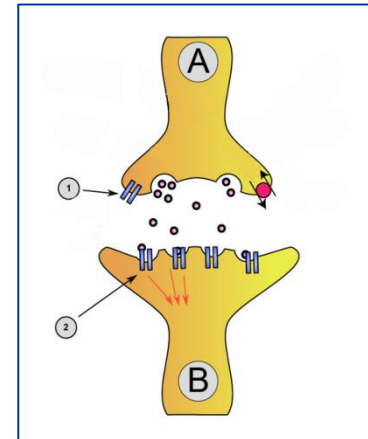
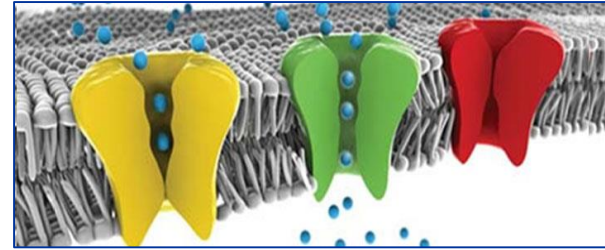
- GOSH hospital
 - **30/77 (39%)**
- IPG (2014-2016)
 - **19/56 (34%)**
 - SCN2A (3)
 - KCNQ2 (3)
 - GLDC (3)
 - SCN1B (2)
 - SCN1A (2)
 - KCNQ3
 - ALG13
 - TSC2
 - STXBP1
 - CDKL5
 - Deletion CHRNA4 and KCNQ2 (microarray CGH)



Gènes

□ Familles de gènes

- SCN1A
 - SCN2A
 - SCN8A
 - SLC2A1
 - KCNQ2
-
- PRRT2 (synapses)
 - CHD2 (gene expression, neurogenesis)
 - SYNGAP1 (synaptic plasticity, transmission)
 - STXBP1 (synaptic vesicle docking and fusion)
 - CDKL5 (MECP2 activator)
 - PCDH19 (cellular adhesion/interaction?)

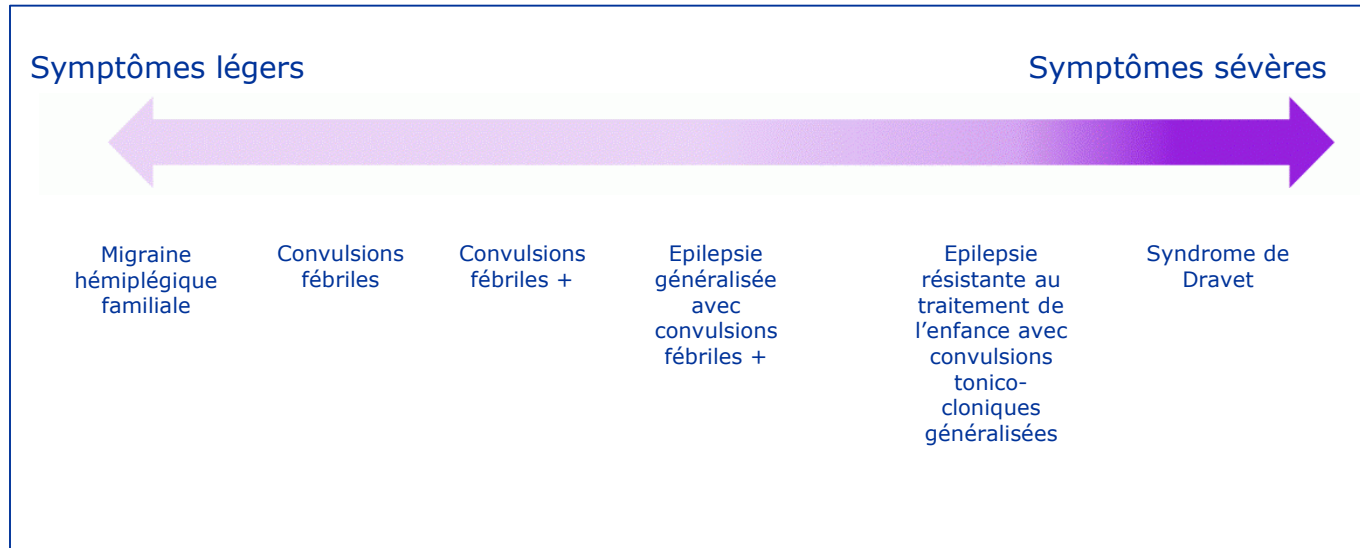


Epilepsie et génétique

- Introduction
- Génétique/hérédité
- Apport de la génétique pour le diagnostic
- Quelques exemples
- Utilité du diagnostic génétique

Epilepsie et gène SCN1A

Pathologies liées au gène SCN1A



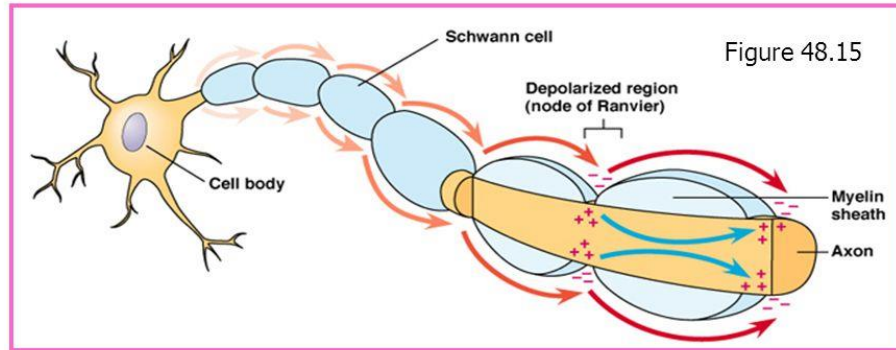
Mutations du gène SCN1A

Mutations faux sense
Protéine anormale

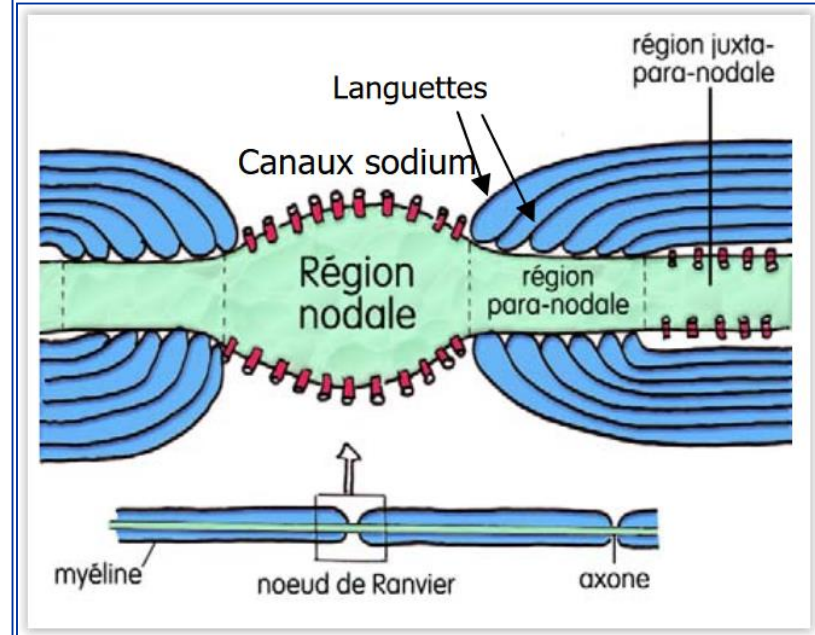
Mutations non sense
Absence de protéine

Fonction gène SCN1A

La conduction saltatoire

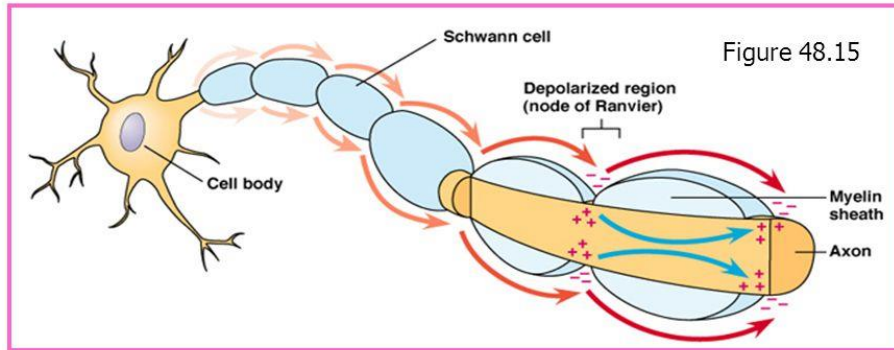


- L'influx nerveux " sautera " d'un nœud de Ranvier à l'autre, par le phénomène de la [conduction saltatoire](#).
- La [conduction saltatoire](#) a pour effet:
 - accélérer la conduction électrique
 - économiser de l'énergie
 - économiser de l'espace

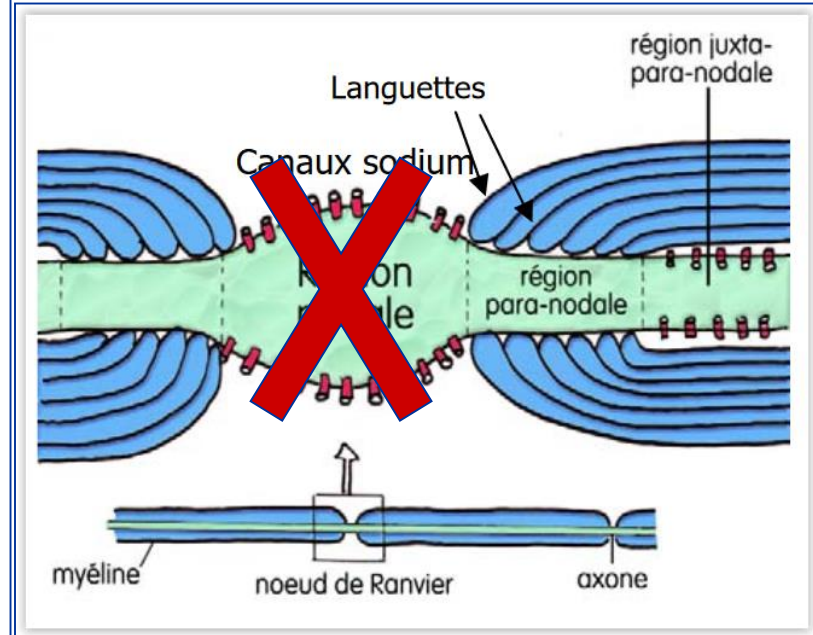


Fonction gène SCN1A

La conduction saltatoire

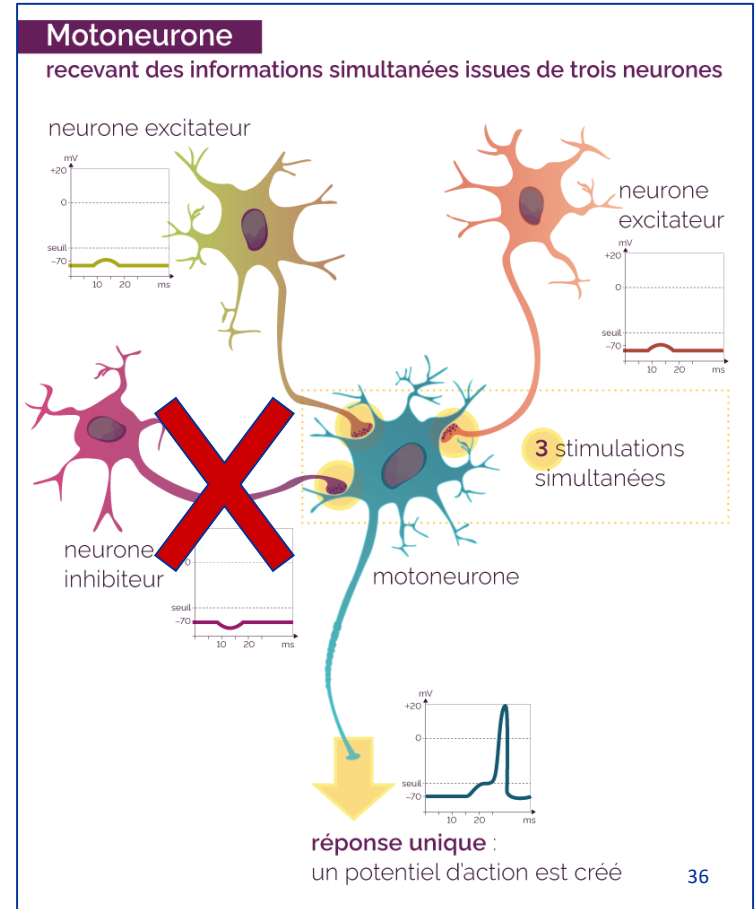


- L'influx nerveux " sautera " d'un nœud de Ranvier à l'autre, par le phénomène de la [conduction saltatoire](#).
- La [conduction saltatoire](#) a pour effet:
 - accélérer la conduction électrique
 - économiser de l'énergie
 - économiser de l'espace

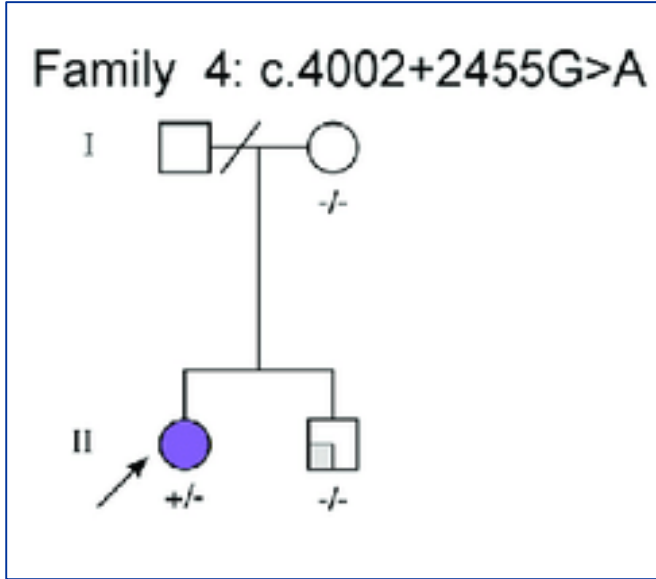


Balance excitation - inhibition

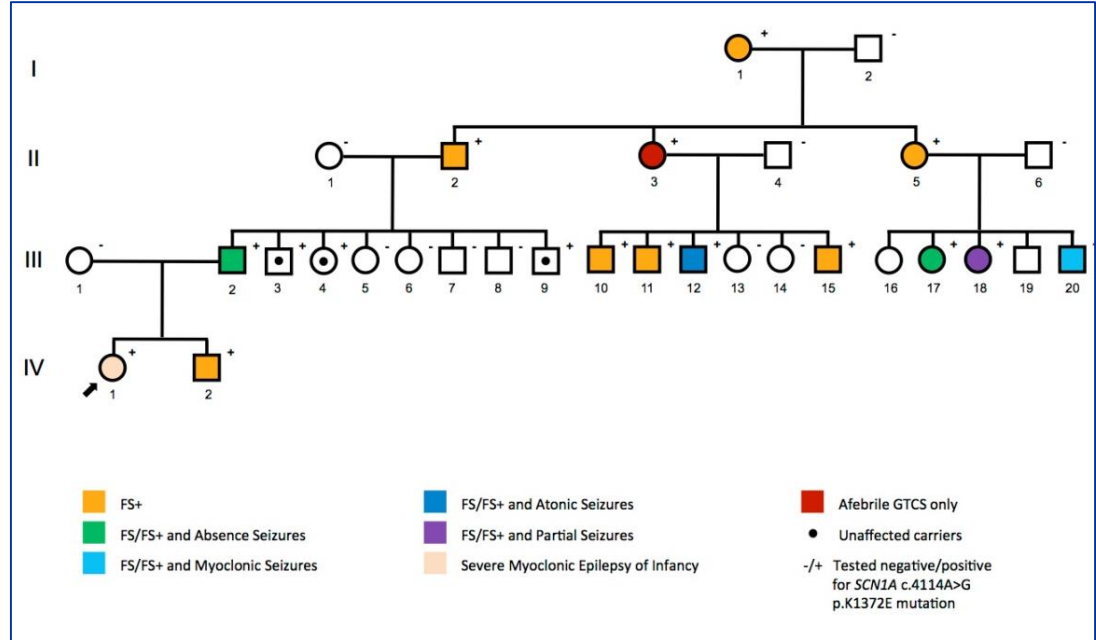
- ❑ Rythmes autonomes (respiration...)
- ❑ Mémorisation
- ❑ Perception
- ❑ Contrôle des mouvements (cervelet)



SCN1A mutation, hérédité



- De novo
- Faible risque de récurrence



- Plus rarement, épilepsie familiale
- Récurrence???

BRAIN COMMUNICATIONS

Dravet syndrome-associated mutations in *GABRA1*, *GABRB2* and *GABRG2* define the genetic landscape of defects of GABA_A receptors

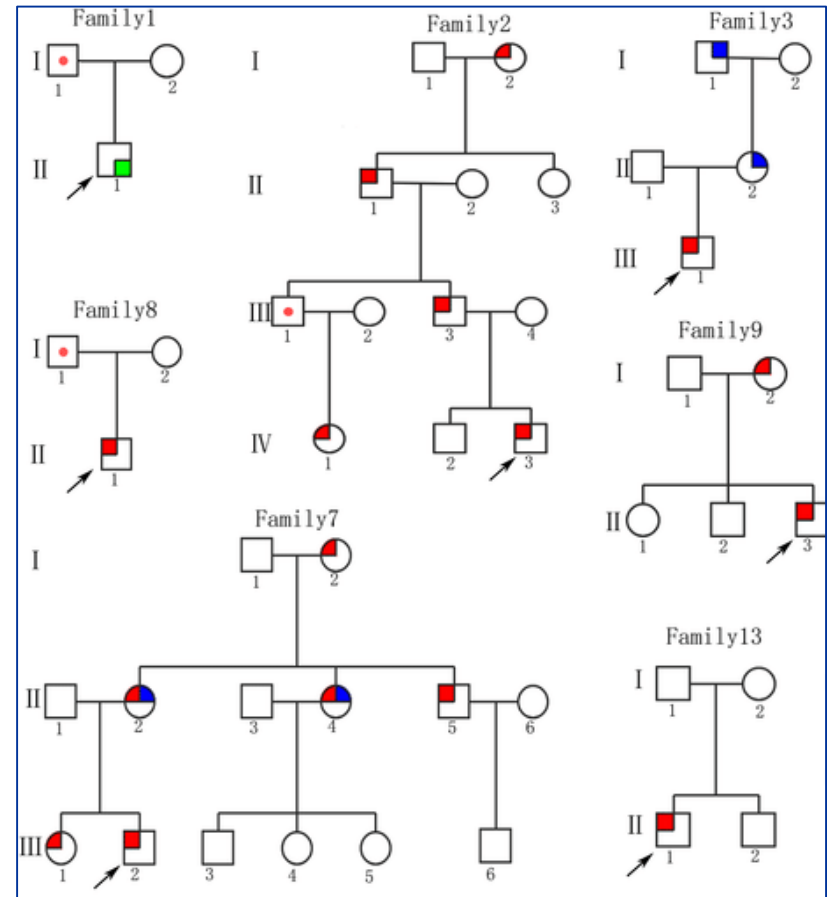
© Ciria C. Hernandez,^{1,2,*} XiaoJuan Tian,^{3,4,*} Ningning Hu,² Wangzhen Shen,² Mackenzie A. Catron,^{2,5} Ying Yang,³ © Jiaoyang Chen,³ Yuwu Jiang,^{3,6} Yuehua Zhang^{3,†} and Robert L. Macdonald^{2,†}

* These authors contributed equally to this work.

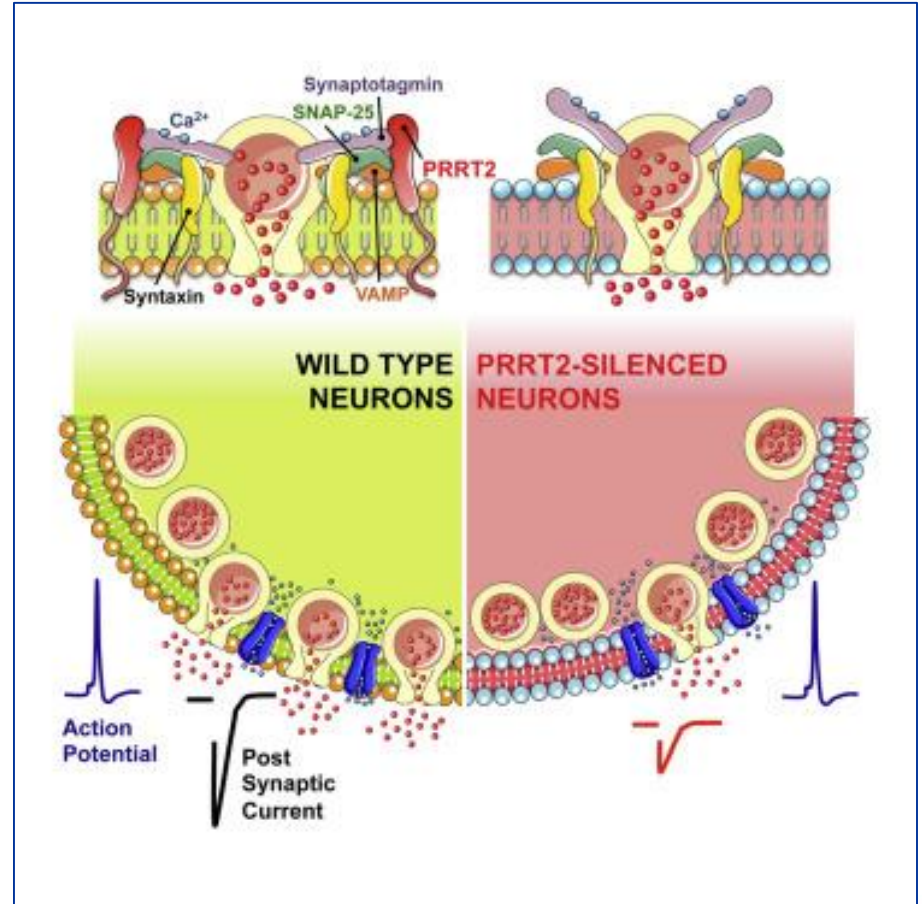
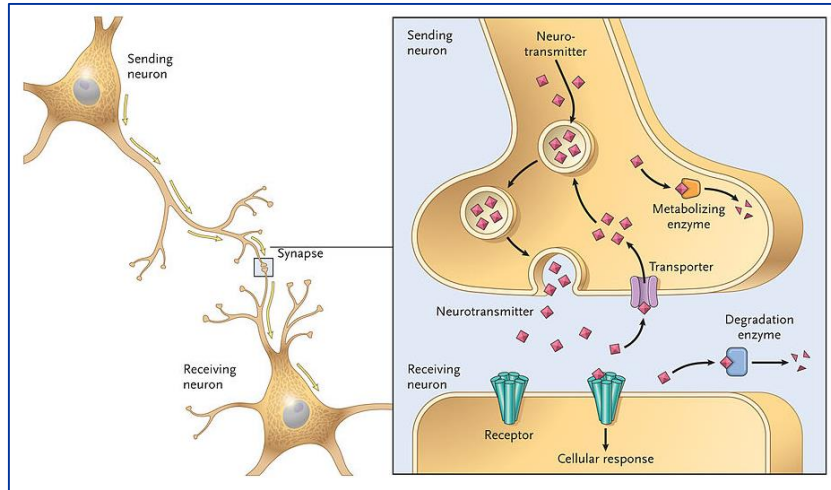
† These authors contributed equally to this work.

PRRT2

- ❑ Epilepsie infantile bénigne
- ❑ Mouvements anormaux
 - Dyskinésie paroxystique kinésigénique
- ❑ Convulsions fébriles
- ❑ Epilepsie myoclonique de la petite enfance
- ❑ Hérité dominante
 - Risque: $\frac{1}{2}$ de transmission

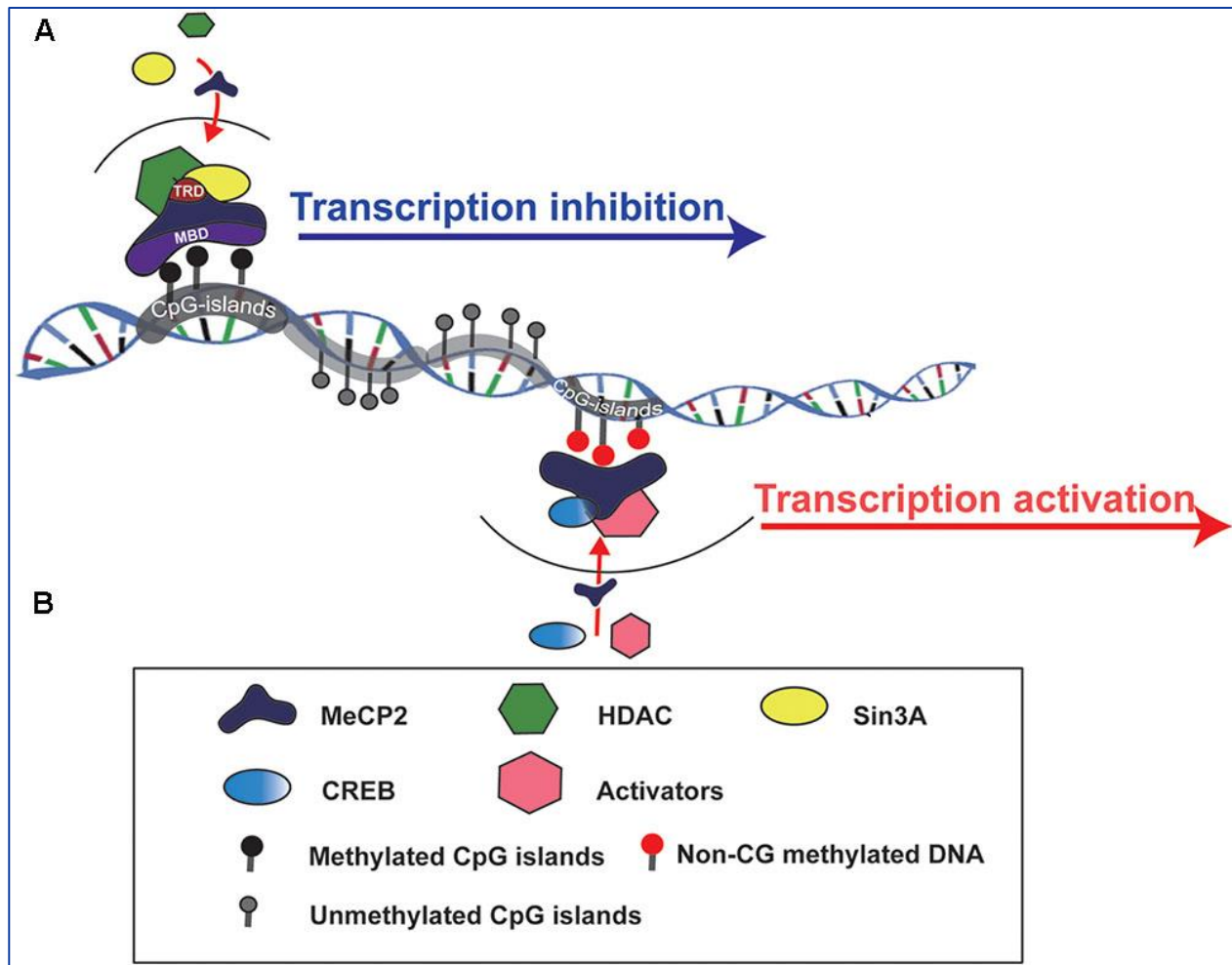


Epilepsie PRRT2



MECP2

- ❑ Développement normal 12- 18 mois
- ❑ Régression
- ❑ Mouvements anormaux
- ❑ Microcéphalie progressive
- ❑ Epilepsie
- ❑ Filles >>> garçons



MeCP2 Functions

Neuronal maturation:

- Soma size
- Neurite formation
- Synaptogenesis

MeCP2

```
graph TD; MeCP2((MeCP2)) --> Neuronal[Neuronal maturation]; MeCP2 --> Cell[Cell signaling (mTOR pathway)]; MeCP2 --> Ribosome[Ribosome biogenesis]; MeCP2 --> Protein[Protein synthesis]; MeCP2 --> Chromatin[Chromatin organization]; MeCP2 --> TranscriptionRepression[Transcriptional repression]; MeCP2 --> TranscriptionActivation[Transcriptional activation]; Cell --> Ribosome; Ribosome --> Protein;
```

Cell signaling (mTOR pathway):

- mTORC1 (P70S6K)
- mTORC2 (AKT)

Ribosome biogenesis

Transcriptional activation

Transcriptional repression

Chromatin organization

- Chromatin condensation
- Chromatin looping

Protein synthesis

MeCP2 Mutation – Deregulation

Neurodevelopmental Disorders:

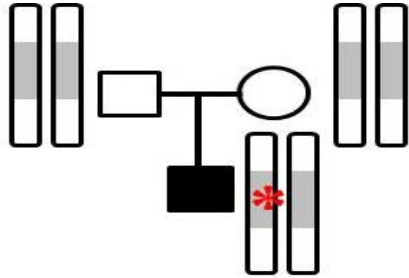
- Rett Syndrome (RTT): MeCP2 Loss-of-Function mutation
- *MECP2* Duplication Syndrome (MDS): MeCP2 Gain-of-Function mutation
- Autism Spectrum Disorders (ASD): Deregulated MeCP2 expression
- Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): Deregulated MeCP2 expression

Epilepsie et génétique

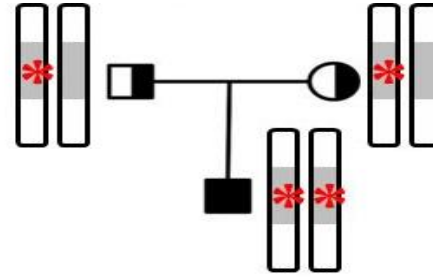
- Introduction
- Génétique/hérédité
- Apport de la génétique pour le diagnostic
- Quelques exemples
- **Utilité du diagnostic génétique**

Hérédité

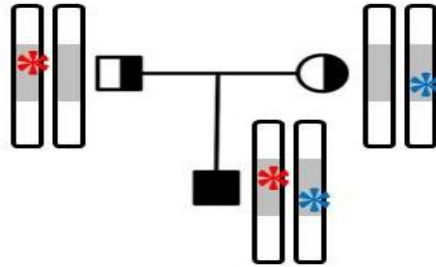
Autosomique dominant
De novo



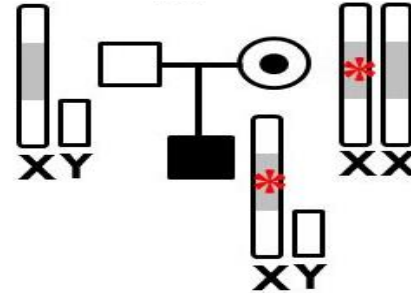
Autosomique récessif
Homozygote



Hétérozygote composite

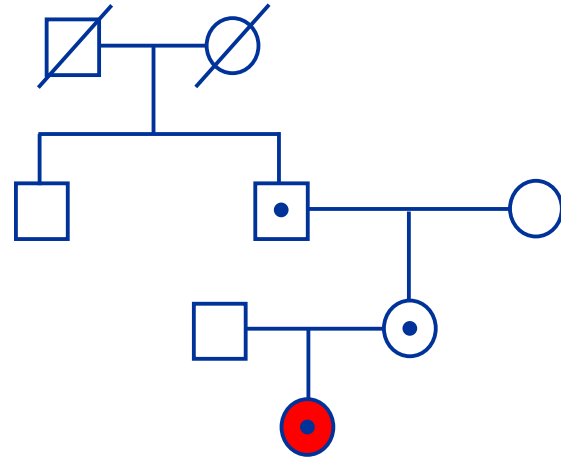


Récessif lié à l'X



Hérédité

- ❑ Classique
 - Mutation de novo dans gènes autosomiques dominants (majorité)
 - Autosomique récessif
 - Récessif lié à l'X
- ❑ Lié à l'X, limité aux filles
- ❑ X-linked dominant
 - Boys
 - Girls
- ❑ Mosaic mutations
- ❑ Complex families



Génétique → évolution de l'enfant?

- ❑ KCNQ2
 - Mutation stop: évolution bénigne
 - Mutation autre: risque d'évolution plus sévère
- ❑ SCN8A
 - Mutation activatrice: évolution sévère
 - Mutations stop: déficit intellectuel avec ou sans épilepsie
- ❑ SCN2A
 - Mutation activatrice: évolution sévère, précoce
 - ❑ Bonne réponse à un type d'antiépileptique (bloqueurs de canaux)
 - Mutation stop: apparition un peu plus tardive des symptômes
 - ❑ Mauvaise réponse aux bloqueurs de canaux

Génétique → traitement?

- ❑ PRRT2: no treatment or ...
- ❑ SCN8A: channel blockers?
- ❑ GLUT1: régime cétogène
- ❑ SCN2A: sodium channel blockers
 - < 3 months: good response
 - > 3 months: worsening
- ❑ SCN1A
- ❑ KCNQ2
- ❑ SLC6A1: Dépakine efficace
- ❑ 50/207 mutations (24%)

Test prénatal

- ❑ RFT1
- ❑ IQSEC2
- ❑ GRIN2A
- ❑ DYRK1A
- ❑ SLC2A1
- ❑ KCNQ2
- ❑ SCN1A
- ❑ SMC1A
- ❑ UBE3A
- ❑ ALDH7A1



Dépistage néonatal

- ❑ Maladies métaboliques
- ❑ Traitement précoce

Conclusion

- ❑ Epilepsie: 20% génétique
- ❑ Tests actuels: 20-30% d'efficacité
- ❑ Beaucoup d'inconnues
- ❑ Importance tests génétiques
 - Origine épilepsie
 - Evolution de l'épilepsie?
 - Traitement?
 - Risque pour frères/sœurs
 - Test prénatal

Merci de votre attention



IPG (Institut de Pathologie et de Génétique)

25 Avenue Lemaître, 6041 Gosselies 071/447115

Equipe médicale

Pr Karin Dahan
Pr Isabelle Maystadt
Dr Anne Destrée
Dr Damien Lederer
Dr Stéphanie Moortgat
Dr Dominique Roland
Pr Christine Verellen-Dumoulin
Dr Christian Dugauquier
Dr Hendrica Belge
Dr Aude Tessier

Equipe paramédicale

Stéphanie Silly
Stéphanie Dubruille
Cécile Minet
Camille Rouyer
Emilie Duchateau

diseases

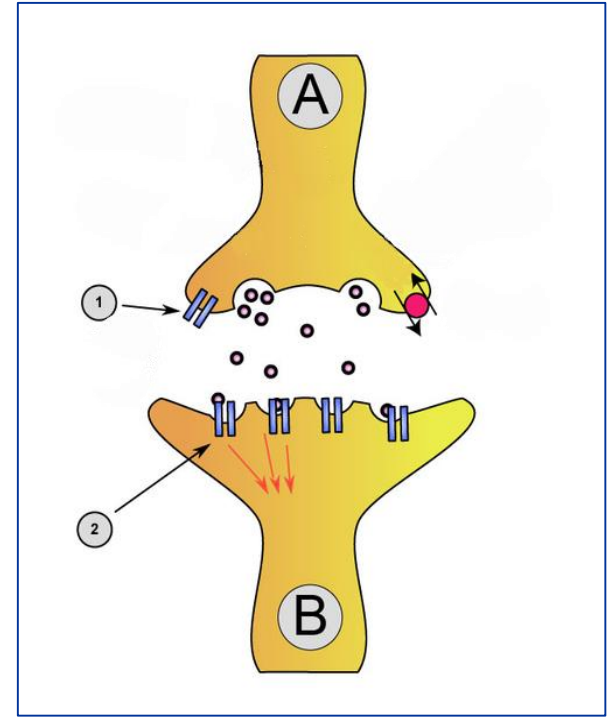
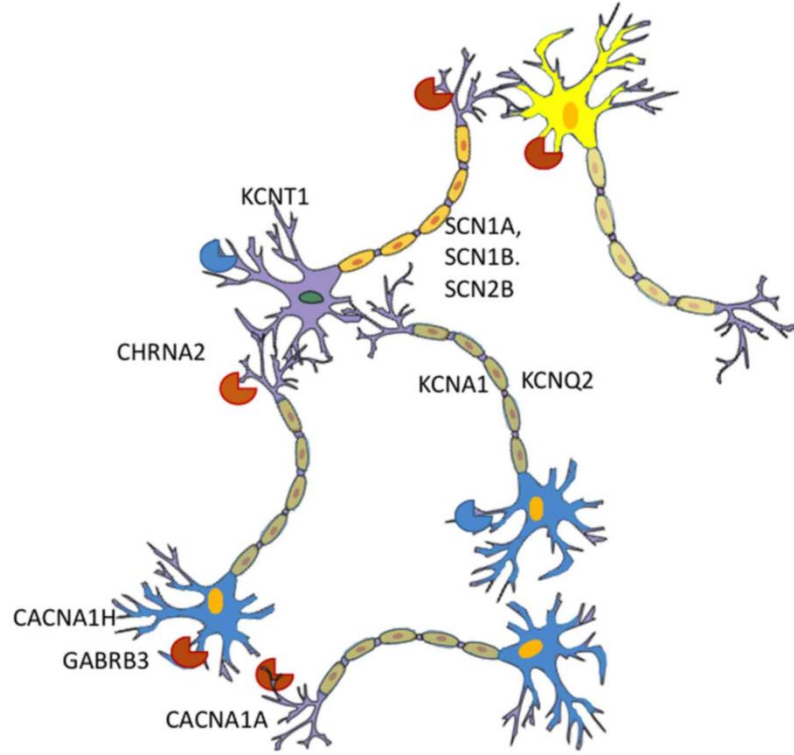
Genes	Enzyme deficit
ALDH7A1	Epilepsy pyridoxin dependent
PNPO	Pyridoxamine 5'-phosphate oxydase deficiency
PHGDH	3 phosphoglycerate dehydrogenase deficiency or L-serine biosynthesis deficiency
PSAT1	Phosphoserine aminotransferase deficiency or L-serine biosynthesis deficiency
SLC2A1	GLUT1 deficiency
BTB	Biotinidase deficiency
HLCS	Holocarboxylase synthetase deficiency
GAMT	Guanidinoacetate methyltransferase deficiency
GATM	L-arginine:glycine amidinotransferase deficiency
SLC6A8	Creatine transporter deficiency (X-linked)
ATP7A	Menkes
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase deficiency or Lesch –Nyhan syndrome (x-linked)

Fiest et al. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5272794/>

□ Incidence

- Pooled annual cumulative incidence: 67,77/100 000
 - 85 vs 65/100 000 : <18 years vs >18 years
 - 65 vs 70/100 000 : low vs high income country
 - Higher in in youngest and oldest groups

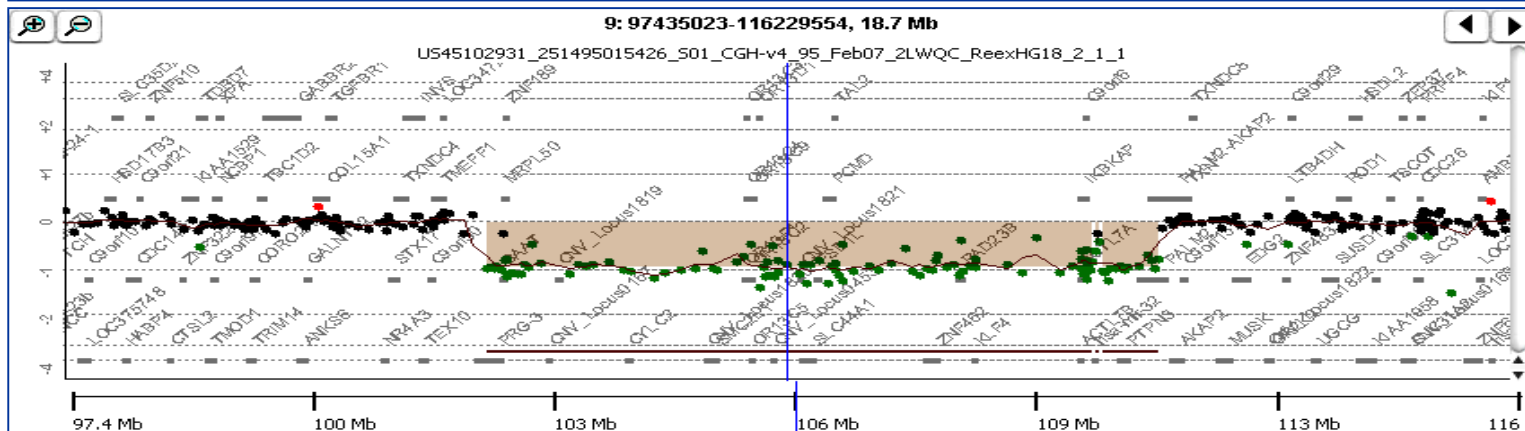
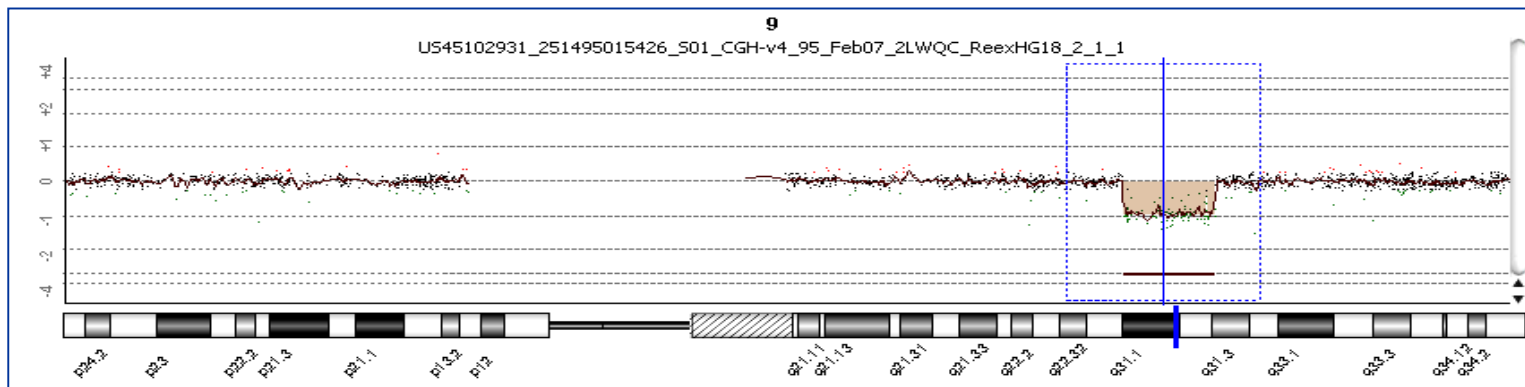
Epileptic channelopathies



Génétique et épilepsie

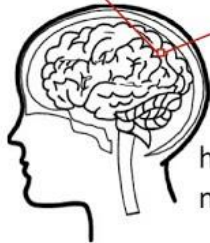
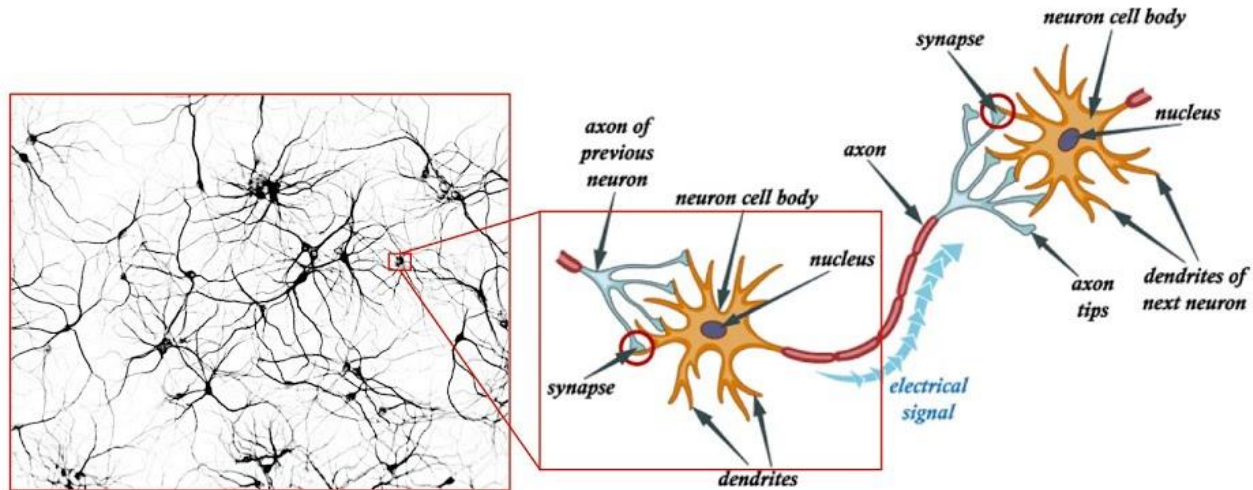
- ❑ Chromosomes: 9%
- ❑ Mutations: 22-24%

- Pénétrance
- Expressivité

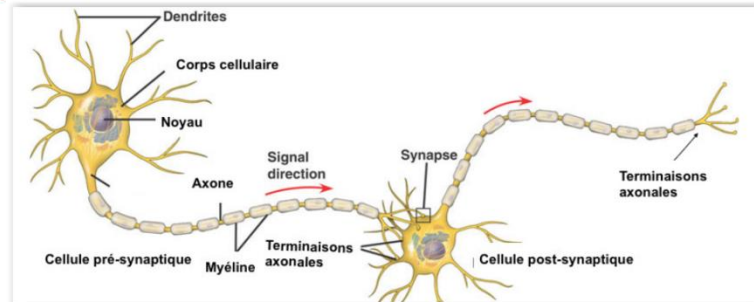


Délétion de novo de 8.7 Mb en 9q31.1-q31.3

Neurons and the brain

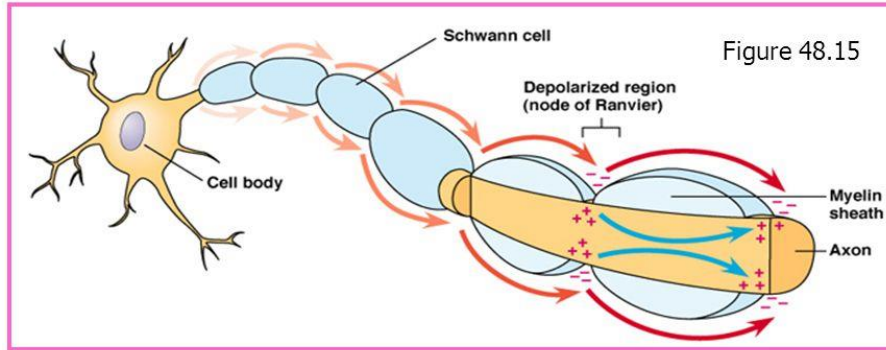


humans don't
need features

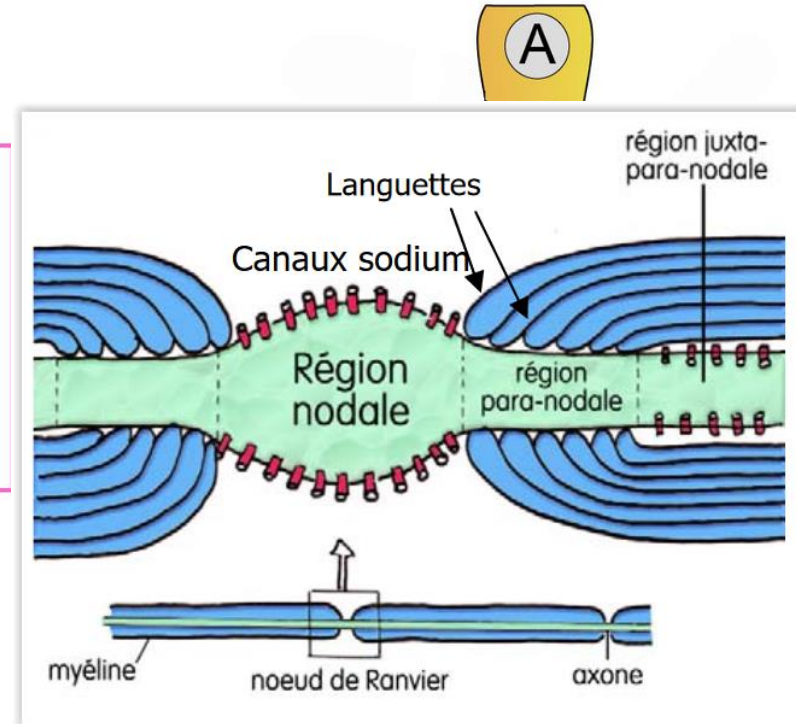




La conduction saltatoire



- L'influx nerveux " sautera " d'un nœud de Ranvier à l'autre, par le phénomène de la conduction saltatoire.
- La conduction saltatoire a pour effet:
 - accélérer la conduction électrique
 - économiser de l'énergie
 - économiser de l'espace



DEPDC5

DEPDC5 mutations and Familial Focal Epilepsy with Variable Foci (Dibbens et al., 2013)

