

# Aspects génétiques des épilepsies

I. Gourfinkel-An

*Des progrès considérables ont été réalisés ces quinze dernières années dans le domaine de la génétique des épilepsies, tant dans les formes idiopathiques que symptomatiques. Il faut reconnaître qu'il n'y a pas encore de retombées de ces découvertes au plan thérapeutique. Pourtant, l'identification des gènes impliqués dans les formes familiales permet d'améliorer notre compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies et d'élaborer des modèles expérimentaux. Elle rend par ailleurs possible un diagnostic moléculaire direct, qui n'est pas sans soulever des problèmes éthiques et se heurte, dans bon nombre de cas, au problème des corrélations entre phénotype et génotype. Cet article passe en revue les connaissances actuelles sur les bases génétiques des épilepsies. En sont exclues les pathologies d'origine génétique dans lesquelles l'épilepsie n'est pas le symptôme essentiel.*

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Épilepsies familiales ; Formes mendéliennes ; Épilepsies idiopathiques ; Épilepsies symptomatiques ; Canaux ioniques ; Troubles de la migration neuronale

## Plan

■ Introduction	1
■ Épilepsies idiopathiques	2
Épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)	2
Épilepsies partielles idiopathiques	3
■ Contextes génétiques associant épilepsies et convulsions fébriles	6
Concept de « generalized epilepsy with febrile seizures plus » (GEFS+)	6
Syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)	6
■ Épilepsies myocloniques progressives (EMP)	7
Maladie d'Unverricht-Lundborg	8
Maladie de Lafora	8
■ Épilepsies en rapport avec des anomalies du développement cortical (anomalie de migration ou d'organisation corticale) d'origine génétique	9
Hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP)	9
Lissencéphalies dont l'origine génétique est prouvée	9
Polymicrogyries d'origine génétique	11
■ Anomalies chromosomiques et épilepsie	12
■ Conclusion	12

## ■ Introduction

Les épilepsies sont des affections fréquentes (prévalence évaluée entre 0,5 % et 1 %) qui constituent un ensemble hétérogène au plan étiologique. La plupart sont des pathologies multifactorielles dont le déterminisme fait intervenir des facteurs environnementaux et génétiques, dont la part respective dépend du groupe d'épilepsies considéré [1, 2]. Ainsi, dans les formes d'épilepsies dues à des causes exogènes, acquises (infection, toxique, traumatisme, etc.), les facteurs génétiques peuvent intervenir en tant qu'élément prédisposant. Dans les formes d'épilepsies dans lesquelles les facteurs génétiques sont

les plus présents, les épilepsies monogéniques (dans lesquelles un gène est causal) en sont le modèle, « l'environnement » a probablement un impact expliquant que tous les porteurs d'une mutation n'expriment pas la maladie (pénétrance incomplète), ainsi que les variabilités phénotypiques (expressivité variable).

L'existence d'une composante génétique dans l'épilepsie est connue depuis des années grâce aux études de concordance entre jumeaux et à l'analyse d'agrégations familiales. Ainsi, l'étude de concordance entre jumeaux réalisée pour différents types d'épilepsies (généralisées et partielles) montre que la concordance chez les jumeaux monozygotes est supérieure à celle des jumeaux dizygotes, confirmant la composante génétique [3]. Ceci est particulièrement net pour les épilepsies généralisées idiopathiques. Cependant, la concordance entre jumeaux monozygotes est toujours inférieure à 100 %, suggérant l'intervention de facteurs non génétiques. Par ailleurs, la concordance chez les jumeaux dizygotes est toujours plus faible que ce qu'on attend en théorie dans une maladie monogénique (soit 50 % si la transmission est dominante, 25 % si la transmission est récessive). Ceci suggère l'intervention d'autres facteurs génétiques ou de facteurs non génétiques, comme dans le cas précédent. Ces études montrent également la concordance syndromique entre jumeaux monozygotes, suggérant que certains syndromes épileptiques ont des bases génétiques spécifiques.

Les études d'agrégations familiales suggèrent également l'implication de facteurs familiaux, probablement génétiques, dans différentes formes d'épilepsies, généralisées et partielles [4]. En effet, le risque d'épilepsie chez les apparentés du premier degré (enfants, fratrie et parents) de sujets épileptiques est supérieur à celui de la population générale, mais reste inférieur à ce qu'on attend dans une maladie à transmission monogénique.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises concernant l'intervention des gènes dans les phénotypes épileptiques :

- existence de gènes spécifiques de chaque syndrome ;
- interaction entre des gènes communs à un groupe d'épilepsie (par exemple aux épilepsies généralisées idiopathiques) ou

entre des gènes de prédisposition générale à l'épilepsie et des gènes modulateurs donnant ses particularités à chaque syndrome.

Le nombre de gènes intervenant dans le déterminisme génétique des épilepsies est variable. Un gène unique dans les formes monogéniques, ou plusieurs gènes (oligo- ou multigénisme) en cas d'hérédité complexe, ce qui est le cas le plus fréquent pour les épilepsies. Dans ce dernier cas, le phénotype résulte de l'effet conjoint de polymorphismes « à risque » de plusieurs gènes dits « de susceptibilité » (ces polymorphismes sont présents dans la population générale, mais ne peuvent isolément déterminer l'épilepsie chez un individu). Ces polymorphismes de gènes différents se transmettent indépendamment les uns des autres au sein d'une famille, ce qui peut expliquer l'aspect le plus fréquent des pedigrees avec épilepsies idiopathiques : les individus affectés sont dispersés et la transmission ne paraît pas clairement mendélienne. L'identification de ces gènes de susceptibilité est particulièrement difficile et nécessite l'étude de populations très étendues et la mise en œuvre d'études particulières, dites « non paramétriques » (études de paires de germains, de trios, ou études cas-témoins). Les difficultés rencontrées dans l'étude génétique de ces épilepsies rend probablement compte des résultats contradictoires publiés.

Les formes monogéniques d'épilepsie sont les plus rares, mais ce sont celles pour lesquelles les connaissances ont le plus avancé. Elles sont théoriquement plus faciles à étudier génétiquement que celles à hérédité complexe, mais le problème majeur est de disposer de familles suffisamment grandes pour identifier de nouveaux gènes. Ce sont celles qui vont être développées ici.

## ■ Épilepsies idiopathiques

Ce sont les épilepsies les plus fréquentes. Elles sont caractérisées par l'absence de déficit neurologique ou intellectuel, par la normalité de l'imagerie cérébrale et leur âge-dépendance. La plupart ont une hérédité complexe. Les formes à hérédité mendélienne sont rares. Parmi ses dernières, l'identification de gènes codant pour des sous-unités de canaux ioniques voltage-dépendants ou dépendant d'un ligand (récepteurs-canaux) a permis de confirmer dans la pathologie humaine des mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie suspectés depuis des années (déséquilibre de la balance des influences inhibitrices et excitatrices sur les neurones), et a fait entrer celles-ci dans le groupe des canalopathies (Fig. 1). Bon nombre de ces canaux ioniques sont des cibles de molécules antiépileptiques. Les

Tableaux 1-4 résument l'ensemble des données cliniques et génétiques concernant ces formes d'épilepsies, dont seules certaines seront développées ici.

## Épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)

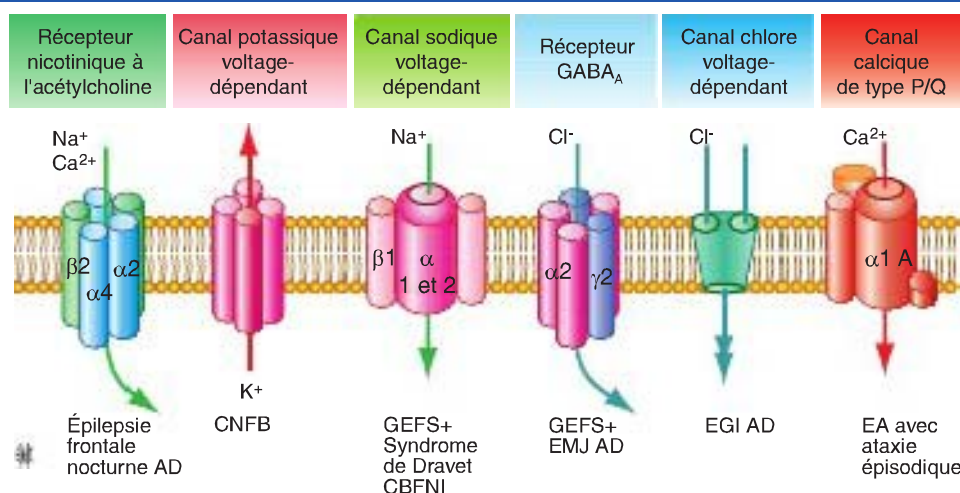
(Tableau 1) <sup>[5]</sup>

### Les convulsions néonatales familiales bénignes (CNFB) <sup>[6]</sup>

Il s'agit du premier syndrome épileptique idiopathique dans lequel une liaison génétique a été publiée <sup>[7]</sup>. Deux gènes ont à ce jour été identifiés : *KCNQ2* en 20q <sup>[8]</sup>, gène majoritairement impliqué, et *KCNQ3* en 8q <sup>[9]</sup>. Un troisième gène est suspecté. Une famille non liée à *KCNQ2* et *KCNQ3*, avec inversion péri-centrique du chromosome 5, a été décrite, offrant la possibilité de découvrir un nouveau gène dans cette région <sup>[10]</sup>. Les canaux potassiques codés par ces deux gènes ont de grandes homologues de séquences et sont tous deux exprimés de façon prépondérante dans le cerveau. Ils sont également très homologues à *KCNQ1*, exprimé préférentiellement dans le cœur et l'oreille, et impliqué dans une forme de syndrome du QT long isolé ou associé à une surdité <sup>[11, 12]</sup>. Les canaux codés par *KCNQ2* et *KCNQ3* sont fonctionnellement liés, ce qui explique pourquoi leurs mutations donnent lieu au même tableau clinique. Ils interviennent dans la repolarisation de la membrane neuronale après une dépolarisation <sup>[13]</sup>. Les mutations (plus de 60 sont décrites) ou les remaniements chromosomiques (délétions ou duplications dans *KCNQ2*) décrits entraînent une perte de fonction du canal <sup>[14, 15]</sup>. L'âge-dépendance de ce syndrome pourrait être expliquée par les variations d'expression des canaux potassium au cours de la vie <sup>[16]</sup>.

### EGI de l'enfant et de l'adolescent

L'épilepsie-absence de l'enfant et de l'adolescent, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises grand mal du réveil sont classées comme des entités séparées dans le groupe des EGI au sein de la classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques. Cependant, ces affections ont de nombreuses similitudes cliniques et électriques, ainsi que des points communs dans les réponses thérapeutiques. D'autre part, elles sont fréquemment associées au sein d'une même famille. L'ensemble de ces caractéristiques suggère qu'elles représentent un continuum d'un même contexte épileptique. Il est communément admis qu'il s'agit d'épilepsies multigéniques. Les formes monogéniques décrites ici sont rares.



**Figure 1.** Canaux ioniques neuronaux voltage-dépendants et dépendants de ligands impliqués dans l'épilepsie. AD : autosomique dominant ; CNFB : convulsions néonatales familiales bénignes ; CBFNI : convulsions bénignes familiales néonatales-infantiles ; EMJ : épilepsie myoclonique juvénile ; EGI : épilepsie généralisée idiopathique ; EA : épilepsie absence ; GEFS+ : *generalized epilepsy with febrile seizures plus*.

**Tableau 1.**

Caractéristiques cliniques et génétiques des formes familiales d'épilepsies généralisées idiopathiques.

Pathologies familiales	Mode de transmission	Gènes et loci	Principales caractéristiques cliniques et paracliniques	Évolution et pronostic
Convulsions néonatales familiales bénignes	AD	Gènes de canaux potassiques voltage-dépendants : Le plus souvent <i>KCNQ2</i> (20q13) Rarement <i>KCNQ3</i> (8q24) Autre locus suspecté sur le chromosome 5	Crises cloniques uni- ou bilatérales, souvent à bascule, crises apnéiques ou éventuellement toniques au 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> jour de vie d'un nouveau-né normal Rarement, aspect « thêta pointu alternant » sur l'EEG intercritique : non spécifique mais évocateur dans le contexte	Évolution généralement favorable, mais risque de 15 % de développer une épilepsie ultérieure (surtout une EGI) Un retard de développement psychomoteur est rapporté dans certaines familles
EGI hétérogènes	AD	Gène <i>CLCN2</i> (3q36) du canal chlore voltage-dépendant CIC2	Tableaux électrocliniques classiques des EGI	
EMJ familiales pures	AD	Gène <i>GABRA1</i> (5q34) de la sous-unité alpha-1 du récepteur GABAA Gène <i>EFHC1</i> (6p12) de la myoclonine-1	Tableaux électrocliniques classiques des EGI	
Épilepsies-absences	Rares cas sporadiques ou familiaux	Gène <i>CACNA1A</i> (19p) de la sous-unité alpha-1 du canal calcique de type P/Q	Association à une ataxie épisodique et un retard mental	Diamox actif sur l'ataxie mais pas sur les absences
Épilepsie myoclonique bénigne de l'adulte ou tremblement myoclonique cortical familial avec épilepsie	AD	8q23 (gène NI) 2p11 (gène NI) Autre locus suspecté	Myoclonies distales irrégulières associées à un tremblement d'action ressemblant à un tremblement essentiel, débutant chez l'adolescent ou l'adulte Début de crises généralisées tonicocloniques à l'âge adulte Photosensibilité fréquente Dans de rares familles : individus avec crises partielles et retard mental Les individus atteints dans une même famille peuvent avoir le tremblement ou l'épilepsie ou les deux types de manifestations IRM cérébrale normale	Bonne réponse au clonazépam et au valproate de sodium Pas d'ataxie et le plus souvent pas de dégradation cognitive

EEG : électroencéphalogramme ; EGI : épilepsies généralisées idiopathiques ; EMJ : épilepsie myoclonique juvénile ; AD : autosomique dominant ; NI : non identifié ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

### Forme familiale hétérogène d'épilepsies généralisées idiopathiques

Une cartographie du génome portant sur 130 familles avec EGI a permis d'identifier un locus en 3q36 [17]. Le gène *CLCN2* codant pour le canal chlore voltage-dépendant CIC2, largement exprimé dans le cerveau, était localisé dans l'intervalle candidat. L'implication de ce canal, qui a un rôle dans le maintien d'une concentration basse en chlore intracellulaire, dans une forme d'épilepsie familiale était une hypothèse très intéressante, puisque la concentration intraneuronale en chlore oriente les réponses à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), médiées par les récepteurs GABA-A (effet inhibiteur du GABA si la concentration est basse, effet paradoxalement excitateur si elle est élevée) [18]. Ultérieurement, trois mutations dans ce gène ont été rapportées dans trois familles d'EGI « hétérogènes » (regroupant divers types d'EGI), dont deux comportant une transmission autosomique dominante. Les conséquences sont fonctionnelles sur le canal, menant à une probable hyperexcitabilité neuronale par des mécanismes différents pour ces trois mutations (perte de fonction ou modification de la dépendance au voltage du pore du canal) [19]. Cependant, l'engouement initial est retombé. L'étude ultérieure de grandes séries [20, 21] n'a pas permis de retrouver d'autres familles liées à ce gène. Les rares publications ultérieures, contestées, rapportent probablement plutôt des variants que des mutations dans *CLCN2*. L'implication de ce gène, en tant que gène causal, est à présent controversée.

### Formes familiales pures d'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ)

Ces formes familiales sont rares. L'EMJ associe différents types de crises observées dans les EGI (crises généralisées tonicocloniques, myoclonies et absences) et peut être considérée, soit comme un ensemble complexe de traits oligogéniques, soit

comme un seul et même trait transmis « en bloc », selon un mode mendélien. Deux gènes sont à ce jour identifiés :

- Le gène *GABRA1* (5q34), codant pour la sous-unité alpha-1 du récepteur GABAA. En 2002, Cossette et al. ont décrit une grande famille de canadiens français avec EMJ à hérédité autosomique dominante [22]. Le phénotype était homogène pour les huit sujets atteints et répondait aux critères électrocliniques des EMJ. La seule variabilité intrafamiliale était la présence ou non d'absences et d'une photosensibilité. La mutation présente dans cette famille touchait un segment de la sous-unité alpha-1 du récepteur GABAA participant à la formation du pore du canal chlore du récepteur. Des études électrophysiologiques réalisées in vitro sur modèle cellulaire ont montré que la mutation diminuait le courant évoqué par le GABA, la réponse maximale et l'affinité de liaison au ligand, mais pas la potentialisation du récepteur muté par les benzodiazépines. Ce gène semble peu impliqué dans les EMJ familiales, puisqu'il n'y a pas d'autres publications à ce jour.
- Le gène *EFHC1* (6p12) codant pour la myoclonine-1 [23]. Des mutations faux-sens, non-sens, des délétions et des mutations touchant le promoteur du gène ont été identifiées dans diverses cohortes d'EMJ familiales à transmission autosomique dominante d'origines géographiques variées et également dans quelques cas isolés (mutations de novo). Ce gène est impliqué dans environ 9 % des familles d'EMJ et c'est dans les familles d'origine hispanique qu'on retrouve le plus de mutations. La myoclonine paraît impliquée dans les divisions cellulaires, l'apoptose et l'homéostasie calcique postsynaptique.

### Épilepsies partielles idiopathiques

Alors que l'importance des facteurs génétiques dans les épilepsies généralisées idiopathiques est communément admise,



**Tableau 2.**

Caractéristiques cliniques et génétiques de l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante et de l'épilepsie temporale latérale autosomique dominante.

Pathologies familiales	Gènes et loci	Âge de début	Principales caractéristiques cliniques et paracliniques	Évolution et pronostic
Épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (pénétrance variable selon les mutations : 29 %-100 %)	Gènes de sous-unités du Rr nicotinique neuronal à l'Ach : CHRNA4 (20q13.2), CHRNB2 (chs1), CHRNA2 (8p12.3-q12.3) Locus en 15q 24 (gène NI)	Très variable (de 1 an à l'âge adulte)	CP brèves, en salves, survenant typiquement pendant le sommeil, avec prédominance de signes moteurs : postures dystoniques soudaines, pédalages, déambulations (diagnostic différentiel avec le somnambulisme) ou simples réveils Vocalisation ou auras non spécifiques possibles Généralisations rares EEG percritiques souvent normaux ou non interprétables IRM cérébrale normale	Amélioration, parfois même guérison à l'âge adulte Mais pharmacorésistance possible Certaines mutations sont associées à un retard mental ou à des troubles psychotiques
Épilepsie temporale latérale autosomique dominante (pénétrance de 60 %-70 %)	LGI1 (gène de l'épitempine) (10q22-24) Autre locus recherché (seulement 30 %-50 % des familles liées à LGI1)	Adolescent ou adulte (rarement l'enfant)	CPS et CPC Aura comportant des hallucinations ou des illusions auditives Composante réflexe fréquente (déclenchement par un bruit ou la perception ou production de parole) Autres symptômes possibles : aphasia, hallucinations visuelles, signes impliquant la face mésiale du lobe temporal. Généralisations possibles IRM cérébrale : parfois anomalies structurelles du cortex externe du lobe temporal gauche	Pharmacosensibilité habituelle mais récurrence fréquente à l'arrêt du traitement AE Rares cas de pharmacorésistance

AD : autosomique dominant ; Rr : récepteur ; Ach : acétylcholine ; CP : crises partielles ; CPS : crises partielles simples ; CPC : crises partielles complexes ; AE : antiépileptiques ; NI : non identifié ; EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

le concept d'épilepsies partielles non lésionnelles d'origine génétique est nouveau. Plusieurs formes à transmission mendélienne ont été décrites ces dix dernières années (Tableaux 2-4). Il s'agit de formes rares d'épilepsies [24].

### Épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy [ADNFLE]) [25]

Il existe une variabilité intrafamiliale importante pour l'âge de début, l'expression des crises et le pronostic de l'épilepsie (Tableau 2). Des données d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons [PET] et tomographie par émission de positons [PET]) et de tomographie par émission de positons [PET] et de tomographie par émission de positons [PET] et de tomographie par émission de positons [PET] ont montré que la localisation du foyer épileptique pouvait varier d'une famille à l'autre au sein du lobe frontal, voire être insulaire [26, 27]. On ne sait pas s'il existe une variabilité intrafamiliale de la localisation du foyer.

Les mutations identifiées dans ce syndrome touchent les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine neuronaux (Tableau 2). Il s'agit de récepteurs ionotropes hétéropentamériques qui sont presque exclusivement présynaptiques. Ils pourraient avoir un rôle dans la régulation de la libération de neuromédiateurs, notamment du glutamate. Les mutations touchent différentes sous-unités du récepteur [28-30]. Il y a peu de mutations publiées pour chacune d'entre elles, mais ces mutations peuvent être récurrentes, retrouvées dans différentes familles pourtant sans ancêtre commun [31]. D'exceptionnelles mutations sont rapportées dans des cas isolés d'épilepsie frontale nocturne (mutations de novo) [32]. Les études électrophysiologiques in vitro sur modèles cellulaires exprimant des récepteurs mutés montrent que les mutations étudiées ont en commun qu'elles augmentent la sensibilité du récepteur à l'acétylcholine (gain de fonction) [33]. Une hypothèse serait l'apparition, du fait des mutations, d'un déséquilibre entre influences inhibitrices et excitatrices sur la

boucle thalamocorticale à l'origine d'une facilitation et d'une synchronisation des oscillations spontanées dans ce circuit [34].

La carbamazépine est généralement la molécule la plus efficace, et souvent à des doses plus faibles, que dans les épilepsies frontales non génétiques. Il a été démontré qu'elle bloque le récepteur nicotinique à l'acétylcholine [35]. La plupart des mutations augmentent la sensibilité du récepteur à cet effet bloqueur, ce qui explique cette efficacité particulière. D'autre part, il a été montré que la nicotine (en patch ou cigarette) peut améliorer l'état de certains patients [36].

Dans cette épilepsie, les crises surviennent surtout dans le sommeil lent. La crise débute par un éveil ou se greffe sur un éveil. Il est intéressant de noter que la prévalence des parasomnies du sommeil lent profond est plus élevée dans les familles avec cette épilepsie que dans la population générale. Ceci soulève la question de bases génétiques ou d'un mécanisme physiopathologique communs aux deux pathologies [37]. L'étude de la structure du sommeil dans cette épilepsie montre une fragmentation anormale de celui-ci avec augmentation des microréveils, comme dans les parasomnies [38]. Ceci pourrait être non pas la conséquence, mais un facteur favorisant l'émergence de ces deux types de pathologies.

Une étude récente en PET scan, utilisant un traceur marquant les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, a montré une augmentation de la densité de ces récepteurs dans différentes régions du mésencéphale et du diencéphale adjacent et notamment le noyau interpedonculaire et l'épithalamus des patients avec cette épilepsie familiale par rapport aux témoins [39]. Or, ces structures, reliées entre elles, interviendraient dans l'éveil par le biais de leur connections avec le système réticulaire activateur ascendant. Ces données pourraient constituer une piste permettant d'expliquer la structuration particulière du sommeil dans cette pathologie.

**Tableau 3.**

Caractéristiques cliniques et génétiques des formes familiales d'épilepsies partielles idiopathiques (autres que ADNLE et ADLTE).

Pathologies familiales (mode de transmission)	Gènes et loci	Âge de début	Principales caractéristiques cliniques et paracliniques	Évolution et pronostic
Épilepsie méiotemporale familiale « bénigne » (AD)	4q13.2-q21.3 (gène NI)	Adolescent ou adulte	Pas d'antécédent de CF CPS avec symptomatologie végétative et psychique CPC et généralisations rares IRM cérébrale normale	Pharmacosensibilité habituelle
Épilepsie méiotemporale familiale avec SH (AD)	Locus NI	3 premières décades	CPS et CPC fréquentes Antécédents de CF moins fréquents que dans les épilepsies méiotemporales sporadiques avec SH Antécédents de CF et présence d'une SH ségrégant de manière indépendante dans ces familles IRM cérébrale: normale ou SH (possible chez des personnes asymptomatiques)	Évolution le plus souvent favorable mais pharmacorésistance possible (moins fréquente que dans la forme sporadique)
Épilepsie méiotemporale familiale avec CF et sans SH (AD)	12q22-q23.3 (gène NI)	Enfant	Association de CF et/ou d'une épilepsie méiotemporale chez les mêmes individus ou des individus différents d'une même famille IRM cérébrale normale	Bon pronostic de l'épilepsie avec rémission possible
Épilepsie partielle familiale à foyer variable (AD, pénétrance de 70 %)	2qter (gène NI) 22q11-12, (gène NI)	3 premières décades	Un seul foyer épileptique (frontal, temporal, centropariétal ou occipital) chez un individu donné, mais variabilité intrafamiliale pour la localisation du foyer et l'évolution IRM cérébrale normale	Très variable (guérison à pharmacorésistance)
Épilepsie rolandique familiale (AD)	15q14 (gène NI)	Enfant	Tableau électroclinique complet ou seulement trait EEG caractéristique des ER IRM cérébrale normale	Évolution habituelle des ER : guérison des crises avant l'âge adulte
Épilepsie rolandique avec dyspraxie orale et de la parole (une forme AD avec anticipation et une forme liée à l'X)	Locus NI dans la forme AD Gène <i>SRPX2</i> (Xq22)	Enfant	Association d'une ER, d'une dyspraxie orale et de la parole et d'un déficit intellectuel IRM cérébrale : Le plus souvent normale Polymicrogyrie périsylvienne bilatérale chez un individu dans une famille avec mutation dans <i>SRPX2</i>	L'ER a une évolution habituelle alors que les troubles du langage sont persistants
Épilepsie rolandique avec dystonie induite par l'exercice et crampe de l'écrivain (AR)	16p12-11.2 (NI) (une famille décrite)	Enfant	ER, dystonie (axiale ou hémicorporelle) survenant après une marche prolongée, et crampe de l'écrivain IRM cérébrale normale	Guérison à l'adolescence de l'ER et de la dystonie induite par l'exercice mais persistance de la crampe de l'écrivain qui est améliorée par l'alcool

ADNFLE : épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ; ADLTE : épilepsie temporale latérale autosomique dominante ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; CPS : crises partielles simples ; CPC : crises partielles complexes ; CF : convulsions fébriles ; SH : sclérose hippocampique ; ER : épilepsie rolandique ; NI : non identifié.

**Tableau 4.**

Caractéristiques cliniques et génétiques des formes familiales d'épilepsies partielles idiopathiques du nourrisson.

Pathologies familiales (mode de transmission)	Gènes et loci	Âge de début	Principales caractéristiques cliniques et paracliniques	Évolution et pronostic
Convulsions infantiles familiales bénignes (AD)	19q12-q13.1 (gène NI) 2q24 (gène NI) 16p12-q12 (gène NI)	Entre 4 mois et 7 mois	Survenue chez un enfant normal d'une salve de CP ± secondairement généralisées sur quelques jours EEG ictal montrant un début pariéto-occipital ou temporal des crises Imagerie cérébrale normale	Évolution spontanément favorable, pronostic excellent sans complications neurologiques ultérieures
Syndrome convulsions infantiles et choréoathétose paroxystique (AD)	16p12-q12 (comme dans la forme pure) (gène NI)	Entre 3 mois et 1 an	Survenue chez les mêmes individus ou des individus différents de la même famille de convulsions infantiles bénignes et plus tardivement dans l'enfance, d'une dystonie paroxystique survenant au repos ou induite par l'exercice ou le stress Imagerie cérébrale normale	Parfois épilepsie ultérieure dans certaines familles La choréoathétose paroxystique tend à disparaître à l'âge adulte
Convulsions bénignes familiales néonatales-infantiles (AD)	<i>SCN2A</i> (2q24) (gène de la sous-unité alpha-2 du canal sodique voltage-dépendant)	Entre 2 jours de vie et 7 mois	CP parfois longues et apnéiques ± secondairement généralisées Fréquence des crises très variable selon les enfants (parfois pluriquotidiennes) EEG : décharges pariéto-occipitale ou centrale IRM normale	Évolution favorable avec arrêt des crises après l'âge de 1 an

AD : autosomique dominant ; CP : crises partielles ; NI : non identifié ; EEG : électroencéphalogramme.

## Épilepsie temporale latérale autosomique dominante (*autosomal dominant lateral temporal epilepsy* [ADLTE])

La description initiale fait référence à une épilepsie familiale, caractérisée par la présence chez divers membres d'une famille d'une aura auditive survenant isolément ou précédant des crises partielles complexes ou des généralisations secondaires [40]. Elle fut de ce fait initialement décrite comme l'« épilepsie partielle autosomique dominante avec signes auditifs ». Une autre caractéristique (inconstante) est le déclenchement des crises par certains stimuli auditifs ou la production ou la perception du langage [41, 42]. Cependant, il existe une hétérogénéité intra- et interfamiliale. En effet, l'aura auditive est inconstante chez les membres atteints d'une même famille. D'autres symptômes critiques orientant également vers le néocortex temporal, comme une aphasie ou des symptômes prenant naissance à la face mésiale du lobe temporal (déjà vu, sensation épigastrique, etc.), voire une origine extratemporale, comme une aura visuelle, sont possibles chez d'autres membres [41-45]. Des épilepsies généralisées idiopathiques et des convulsions fébriles sont également rapportés dans certaines familles. Cependant, le phénotype majoritaire reste la présence de signes impliquant la face latérale du lobe temporal (Tableau 2).

Les familles comportant au moins deux personnes avec aura auditive sont celles dans lesquelles la probabilité de trouver une mutation dans le gène *LGII* (*leucine-rich glioma inactivated 1*) (10q22-24) [46], codant pour l'épitempine, est la plus élevée (30 % à 50 % des familles positives dans ce cas) [47]. Mais des mutations dans *LGII* ont également été rapportées dans des familles avec comme seule aura une symptomatologie aphasique [41]. La recherche de mutation de *LGII* dans des cas sporadiques est exceptionnellement positive. Il existe au moins un deuxième gène impliqué dans ce syndrome familial, mais il n'a pas encore été identifié. Récemment, il a été montré que *LGII* est libérée par les neurones et entre dans la composition d'un complexe protéique au niveau de la densité neuronale postsynaptique. À ce niveau, *LGII* se fixe sélectivement à une protéine membranaire neuronale, *ADAM22* (une métalloprotéase) et elle intervient dans la régulation de la neurotransmission glutamate-récepteur AMPA [48]. Le gène codant pour *ADAM22* semblait donc un bon candidat comme deuxième gène impliqué dans cette pathologie, mais les premières publications ne rapportent pas de mutation de ce gène dans les familles avec ADLTE [49].

### “ Point fort

#### Intérêt pratique et limites de l'étude des gènes impliqués dans les épilepsies idiopathiques

L'analyse de ces gènes n'est actuellement pas possible en routine.

La recherche de mutation dans les gènes d'intérêt est :

- utile dans les formes du nourrisson : elle permet de rassurer les familles sur le caractère transitoire de ces épilepsies et d'éviter des prises en charge agressives ;
- intéressante dans les épilepsies frontales et temporales : elle indique souvent un pronostic meilleur que dans des formes non génétiques. Pour les cas pharmacorésistants, le pronostic postopératoire est actuellement mal connu dans un tel contexte et incite à la prudence.

## ■ Contextes génétiques associant épilepsies et convulsions fébriles

### Concept de « generalized epilepsy with febrile seizures plus » (GEFS+)

En 1997, Scheffer et Berkovic décrivent une grande famille, remarquable par le nombre considérable d'individus ayant eu

des convulsions fébriles (CF) et/ou étant atteints d'épilepsie, ainsi que par l'existence d'une extraordinaire variabilité phénotypique intrafamiliale [50]. En effet, certains membres avaient eu des CF « classiques », d'autres des CF dites « plus », faisant toute la particularité de ce contexte familial. Il s'agit de CF caractérisées par leur persistance au-delà de l'âge de 6 ans et par leur intrication précoce à des crises généralisées tonico-cloniques afebriles. Certains individus avaient des manifestations épileptiques généralisées survenant sans contexte fébrile (crises généralisées tonico-cloniques, absences, myoclonies, crises atoniques), pouvant s'associer de manière variable et survenant sans ou avec intervalle libre par rapport à la période des CF. Le tableau électroclinique de ces individus était plus ou moins typique d'épilepsies généralisées idiopathiques ou dans de rares cas, de celui d'un syndrome de Doose (épilepsie myoclonostatique). Pour certains ayant une épilepsie, on ne retrouvait pas d'antécédents de CF. Ce contexte familial fut appelé « GEFS+ ». Depuis, d'autres familles ont été rapportées. L'évolution et la pharmacosensibilité de l'épilepsie sont très variables au sein d'une même famille. Un déficit intellectuel est parfois observé [51]. L'imagerie cérébrale est normale en dehors de possibles scléroses hippocampiques séquellaires de CF.

Au plan génétique, la transmission est autosomique dominante et la pénétrance incomplète (70 % à 80 %). Il existe une hétérogénéité génétique. Trois gènes sont identifiés à ce jour :

- le gène *SCN1B* (19q13), codant pour la sous-unité bêta-1 du canal sodique voltage-dépendant neuronal (sous-unité qui module l'ouverture du canal). Il s'agit du premier gène identifié dans ce contexte familial [52] ;
- le gène *SCN1A* (2q31) codant pour la sous-unité alpha-1 du canal sodique voltage-dépendant neuronal (sous-unité qui forme le pore du canal) [53] ;
- le gène *GABRG2* (5q34) codant pour la sous-unité gamma-2 du récepteur GABA<sub>A</sub>. [54] Par ailleurs, un nouveau locus a été récemment rapporté en 2p24 [55].

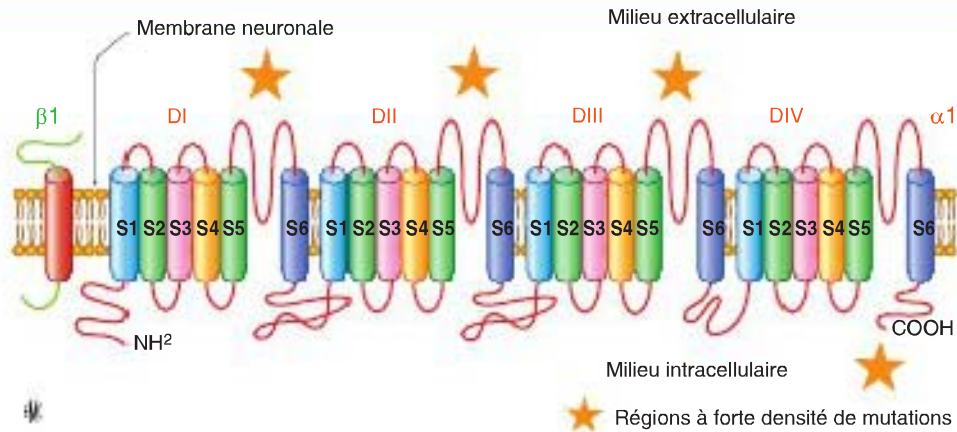
Les mutations dans *SCN1B* et *GABRG2* ne concernent que quelques familles. Pour *GABRG2*, il s'agit soit de familles GEFS+, soit de familles ayant un phénotype moins complexe comportant CF et absences [56]. Le gène *SCN1A* est à ce jour le plus souvent impliqué, même s'il ne représente que 5 % à 10 % des familles [57, 58]. De nombreuses mutations dans *SCN1A*, toujours des mutations faux-sens (changement d'un acide aminé dans la protéine), sont rapportées (Fig. 2). D'autres phénotypes individuels ont été décrits dans des familles GEFS+ liées à *SCN1A* : syndrome de Dravet, syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsie temporale, épilepsie frontale. Pour cette raison, le concept initial de GEFS+ tend à être remplacé par celui d'*autosomal dominant epilepsy with febrile seizures* (ADEFS).

### Syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)

Cette encéphalopathie rare débute typiquement par des crises avant l'âge de 1 an chez un enfant au développement psychomoteur initial normal [59]. Il s'agit de crises prolongées cloniques généralisées ou hémicorpoelles, parfois à bascule, survenant le plus souvent dans un contexte fébrile (parfois une fièvre minime) ou déclenchées par un bain ou une vaccination (un grand nombre d'« encéphalites postvaccinales » sont en fait des syndromes de Dravet [60]). Les crises sont très fréquentes au début de la maladie et les états de mal quasi constants et fréquents dans les deux premières années de vie. L'épilepsie est particulièrement pharmacorésistante. Entre 1 an et 4 ans, l'état neurologique de l'enfant se dégrade, avec une régression psychomotrice, l'apparition d'autres manifestations épileptiques (absences atypiques, crises partielles, myoclonies), une hyperactivité, des troubles du comportement. Une ataxie inconstante et éventuellement transitoire peut être observée. À partir de l'adolescence, l'épilepsie tend à être moins active, les troubles cognitifs et comportementaux dominant alors fréquemment le tableau. Les crises sont plus rares et moins prolongées et souvent alors essentiellement nocturnes. Le déclenchement des crises par une fièvre peut persister ou non.

Avant un an, l'électroencéphalogramme est dépourvu d'anomalies ou montre parfois une photosensibilité précoce qui, dans





**Figure 2.** Canal sodique voltage-dépendant neuronal.

le contexte clinique, doit attirer l'attention. Ultérieurement, des anomalies épileptiques intercritiques généralisées, focales ou multifocales et un ralentissement du rythme de base peuvent être observés, mais il n'y a pas d'anomalies spécifiques.

L'IRM cérébrale est au départ normale, mais peut montrer, si elle est réalisée des années après le début de la maladie, une atrophie corticale diffuse non spécifique, une sclérose hippocampique uni- ou bilatérale (moins fréquente cependant que ce qui serait attendu vu la fréquence des états de mal épileptiques).

Il est important de reconnaître la maladie, car certains antiépileptiques sont aggravants. D'autre part, une prise en charge thérapeutique particulière (stiripentol, médicament orphelin utilisé dans cette pathologie en association au valproate de sodium et au clobazam) peut limiter la survenue des états de mal, dont le rôle aggravant dans la dégradation cognitive est probable.

Le syndrome de Dravet survient le plus souvent de manière sporadique, mais il existe quelques cas de récurrence dans une même fratrie [61] et des cas appartenant à des familles GEFS+ [62]. L'existence d'un continuum entre événements fébriles et afebriles a poussé à rechercher l'implication du gène *SCN1A* dans ce syndrome. Effectivement, des mutations ont été retrouvées dans des cas sporadiques de syndrome de Dravet [63]. Elles sont de types plus variés que dans les familles GEFS+ (où seules sont décrites des mutations faux-sens) : mutations ponctuelles faux-sens ou aboutissant à une protéine tronquée, délétions du gène. Dans 90 % des cas, il s'agit d'une mutation dite de novo (non retrouvée chez un parent). Cependant, dans les autres cas, la mutation est transmise par un parent asymptomatique ou présentant une épilepsie peu sévère [61, 64]. Il y a alors un risque de récurrence pour un autre enfant. Un phénomène de mosaïque somatique et germinale a été démontré chez certains parents transmetteurs, permettant d'expliquer la légèreté du phénotype parental [61]. Mais le gène *SCN1A* n'est pas impliqué dans tous les cas de syndrome de Dravet. Selon les études et les critères d'inclusion, 35 % à 100 % des cas sont liés au gène *SCN1A* (Fig. 2) [58, 64]. Une mutation dans le gène *GABRG2* a été rapportée dans une famille GEFS+ dont un individu avait un syndrome de Dravet [65]. En revanche, aucune mutation de ce gène n'a été rapportée dans des cas sporadiques de syndrome de Dravet, suggérant qu'il est rarement en cause et qu'il existe probablement un autre gène à découvrir [66].

## ■ Épilepsies myocloniques progressives (EMP)

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies dégénératives, pour la plupart d'origine génétique, dont certaines correspondent à des maladies de surcharge. Elles ont en commun l'association d'une épilepsie, de myoclonies, d'un syndrome cérébelleux, d'une atteinte cognitive et une évolutivité. Les troubles psychiatriques sont fréquents. Une photosensibilité est

### “ Point fort

#### Mutations dans le gène *SCN1A*

- Les mutations aboutissant à une protéine tronquée ne sont retrouvées que dans les syndromes de Dravet (et rarement chez un parent transmetteur) et non dans les familles GEFS+.
- Les mutations faux-sens (changement d'acide aminé de la protéine) sont retrouvées dans les familles GEFS+ et le syndrome de Dravet. La localisation de la mutation dans la sous-unité alpha-1 ne permet pas de prédire le phénotype. Le conseil génétique est particulièrement difficile dans ce cas.

La plupart des syndromes de Dravet sont dus à des mutations de novo. La mutation est transmise dans 10 % des cas avec un risque de récurrence pour un autre enfant à naître, difficile à évaluer en cas de mosaïque parentale.

présente dans la majorité des cas. Les formes débutantes peuvent évoquer une épilepsie généralisée idiopathique. Selon l'étiologie sous-jacente, l'âge de début, l'importance respective de tel ou tel symptôme, l'association d'autres symptômes (par exemple dystonie, atteinte oculomotrice, atteinte visuelle, hépatosplénomégalie, atteinte osseuse) et la rapidité évolutive vont varier. L'ensemble de ces données cliniques, l'aspect de l'IRM cérébrale (présence d'anomalies de la substance blanche, des noyaux gris centraux en plus d'une atrophie corticale et cérébelleuse qui, elles, sont non spécifiques de l'étiologie), le mode de transmission et l'origine ethnique du patient sont autant de « fils d'Ariane » qui vont guider le clinicien dans le parcours souvent difficile de la recherche étiologique. Le bilan est souvent long, coûteux, invasif à la recherche d'inclusions ou d'anomalies morphologiques cellulaires spécifiques de certaines étiologies (maladie de Lafora, céréoïdes lipofuscinoses, *myoclonus epilepsy with ragged-red fibers* [MERRF]) et, bien souvent, décevant. C'est parfois seulement l'examen neuropathologique (biopsie cérébrale, autopsie) qui permettra de porter le diagnostic (dans la maladie de Kufs par exemple). La possibilité de réaliser des dosages enzymatiques et, plus récemment, d'analyser directement les gènes impliqués dans un certain nombre de ces pathologies a nettement simplifié le bilan. Cependant, les cas non étiquetés au plan étiologique sont encore non exceptionnels. Les principales caractéristiques cliniques et génétiques des ces pathologies sont résumées dans les Tableaux 5 et 6.

Les plus communes de ces pathologies rares sont la maladie d'Unverricht-Lundborg, la maladie de Lafora et l'encéphalopathie mitochondriale de type MERRF.

**Tableau 5.** Particularités cliniques et d'imagerie cérébrale selon les formes d'épilepsies myocloniques progressives.

Maladie	Âge de début	Signes neurologiques associés <sup>a</sup>	Signes extra neurologiques associés <sup>b</sup>	Particularités de l'IRM cérébrale <sup>c</sup>
Unverricht-Lundborg	Enfant-adolescent Quelques cas chez le jeune adulte			
Lafora	Enfant-adolescent Quelques cas chez le jeune adulte	Crises occipitales+++; parfois inauguraux Atteinte cognitive sévère		
MERRF ( <i>myoclonus epilepsy with ragged-red fibers</i> )	Possible à tout âge	Surdité, myopathie, atrophie optique, neuropathie périphérique	Diabète, atteinte cardiaque, lipomatose, petite taille	Anomalies de la substance blanche Calcifications des noyaux gris centraux
Céroïde-Lipofuscinoses	Selon le type (petit enfant à adulte)	Signes extrapyramidaux Atteinte cognitive sévère atrophie optique (sauf Kufs)	Rétinite pigmentaire (sauf forme adulte)	Anomalies de la substance blanche, hyposignal putaminaux et thalamiques
Sialidose	Enfant-adolescent Début tardif possible	Myoclonus facial	Tache rouge cerise au fond d'œil Hépatosplénomégalie Pieds mains brûlants	
Galactosialidose			+ Dans la galactosialidose : dysmorphie, angiokératomes, atteinte osseuse, petite taille	
Encéphalopathie avec inclusions de neuroserpine <sup>d</sup>	Adolescent-adulte	Signes frontaux Atteinte cognitive sévère		
Gaucher type 3 <sup>d</sup>	Enfant-adulte jeune	Atteinte des saccades oculaires horizontales	Hépatosplénomégalie, thrombopénie, atteinte osseuse	
Forme juvénile de maladie de Huntington <sup>d</sup>	Enfant	Dystonie, atteinte cognitive sévère		Atrophie des noyaux caudés
Forme juvénile d'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne <sup>d</sup>	Enfant-adolescent	Choréoathétose		
EMP liée à <i>KCTD7</i> (une famille publiée récemment)	Petit enfant (autour de 2 ans)	Après un développement psychomoteur initial normal, détérioration cognitive rapide et précoce		

<sup>a</sup> Signes s'associant aux signes communs des EMP.

<sup>b</sup> Inconstants mais ils orientent vers l'étiologie quand ils sont présents.

<sup>c</sup> En dehors de signes non spécifiques de l'étiologie que sont l'atrophie corticale ou cérébelleuse.

<sup>d</sup> Le tableau d'EMP est une des présentations cliniques possibles de ces maladies.

## Maladie d'Unverricht-Lundborg

Le tableau d'EMP est pur (sans autre signe neurologique ou extraneurologique notable), avec typiquement une évolution lente et une atteinte cognitive modérée et tardive (cependant, certains patients peuvent être plus sévèrement atteints) [67]. La sévérité du tableau clinique est variable, allant de patients tout à fait autonomes à d'autres confinés au fauteuil roulant du fait de l'intensité des myoclonies des membres inférieurs.

La forme balte et méditerranéenne, initialement décrites comme des entités séparées, sont en fait toutes deux dues à des mutations dans le gène de la cystatine B (*EPM1A*, 21q22.3) [68, 69]. Ces mutations touchent soit le promoteur du gène, aboutissant à une diminution de la transcription, soit la partie codante du gène (mutations ponctuelles ou délétions), aboutissant à une protéine de structure anormale et/ou ayant perdu sa fonction [70, 71]. Le promoteur contient un dodécamère (CCC CGC CCC GCG)<sub>n</sub>, qui, à l'état normal, existe en deux ou trois copies. Les allèles mutés comportent plus de 30 copies. Il n'y a pas de corrélation entre la taille de l'expansion et l'âge de début de la maladie [72]. Il y a des porteurs de prémutations ayant 12 à 17 copies, un phénotype normal et qui sont susceptibles de transmettre un allèle pathologique à leur descendance (instabilité méiotique de l'expansion) [72].

La transmission est autosomique récessive. La fréquence respective des deux types de mutations dépend de l'origine géographique des populations. Dans la forme balte, on retrouve le plus souvent une mutation hétérozygote composite (mutation ponctuelle sur un allèle, expansion du dodécamère sur l'autre).

Dans la forme méditerranéenne, dans laquelle une consanguinité est fréquente, une expansion du dodécamère sur les deux allèles est la forme la plus fréquente.

La cystatine B est un inhibiteur de protéase et paraît impliquée dans la protection contre l'apoptose, en inactivant directement ou indirectement les caspases. Cependant, les mécanismes exacts conduisant à la maladie ne sont pas encore connus. Dans un modèle murin de la maladie déficient en cystatine B, le phénotype est proche du phénotype humain et il existe une perte neuronale par apoptose, notamment dans le cervelet.

Un deuxième locus en 12p11-q13 (*EPM1B*) a été mis en évidence dans cette maladie, mais le gène n'est pas encore identifié [73].

## Maladie de Lafora

C'est une des étiologies les plus redoutables d'EMP de part l'importance et la rapidité de la dégradation cognitive et son évolution rapidement fatale dans les dix ans qui suivent le début de la maladie. L'existence de crises à point de départ occipital, parfois inauguraux, est très évocatrice de la maladie. Cette pathologie est considérée actuellement comme une maladie de surcharge (accumulation de polyglycosans). En effet, elle est caractérisée au plan anatomopathologique par la présence d'inclusions intracellulaires particulières dans le cerveau et différents organes, les corps de Lafora (*periodic acid Schiff* [PAS] positifs), dont la recherche par biopsie de peau du creux axillaire ramenant des glandes sudoripares a constitué pendant longtemps le seul moyen de faire le diagnostic.



**Tableau 6.**  
Caractéristiques génétiques des différentes épilepsies myocloniques progressives.

Mildew	Mode de transmission	Locus	Gène/protéine synthétisée
Unverricht-Lundborg	AR	21q22.3 12p11-q13	<i>EPM1A</i> /cystatine B <i>EPM1B</i> (NI)
Lafora	AR	6q24 6p22 Autre locus	<i>EPM2A</i> /laforine <i>EPM2B</i> ( <i>NHLRC1</i> )/maline
MERRF ( <i>myoclonus epilepsy with ragged-red fibers</i> )	Transmission maternelle	Mutation dans le génome mitochondrial : A8344G la plus fréquente	
<b>Céroïdes lipofuscinoses</b>			
Forme infantile	AR	1p32	<i>CLN1</i> /palmitoyl protéine thioestérase (enzymes lysosomale)
Forme infantile tardive	AR	11p15	<i>CLN2</i> /tripeptidyl peptidase I (enzymes lysosomale)
Forme juvénile	AR	16p12	<i>CLN3</i> /une protéine transmembranaire (fonction ?)
Forme adulte (maladie de Kufs)	Divers modes de transmission décrits Le plus souvent cas sporadiques	NI	<i>CLN4</i> (NI)
Forme infantile tardive variant finlandais	AR	13q22	<i>CLN5</i> /une protéine transmembranaire (fonction ?)
Forme infantile tardive variant indo-européen	AR	15q21-23	<i>CLN6</i> /une protéine transmembranaire (fonction ?)
Forme infantile tardive variant turc et <i>Northern epilepsy</i>	AR	8p23	<i>CLN7=CLN8</i> /une protéine transmembranaire (fonction ?)
<b>Sialidose</b>	AR	6p21.3	<i>NEU1</i> /Alpha-neuraminidase
<b>Galactosialidose</b>	AR	20q13	Gène de la PPCA (Proteine protectrice/cathepsine A)
<b>Encéphalopathie avec inclusions de neuroserpine</b>	AD	3q26	<i>SERPINI1</i> /neuroserpine
<b>Gaucher type 3</b>	AR	1q21	Gène de la bêta-glucocérébrosidase
<b>Forme juvénile de maladie de Huntington</b>	AD	4p16.3	<i>IT15</i> /Huntingtine
<b>Forme juvénile d'atrophie dentato-rubro-pallido-luisienne</b>	AD	12p13	Gène de l'atrophine
<b>EMP liée à KCTD7</b>	AR	7q11.2	<i>KCTD7</i> /un canal potassique

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; NI : non identifié ; EMP : épilepsies myocloniques progressives.

Cependant, cette biopsie n'est pas toujours positive. Le diagnostic génétique est actuellement possible. Deux gènes sont identifiés : le gène *EPM2A* (6q24), impliqué dans 80 % des cas, codant pour la laforine, une protéine tyrosine phosphatase [74] et le gène *EPM2B*, ou *NHLRC1* (6p22) [75], codant pour la maline, une ubiquitine ligase. Toutes deux sont impliquées par le biais de mécanismes multiples dans le métabolisme du glycoène [76]. Des études de corrélations phénotype-génotype (gène *EPM2A* ou *EPM2B*) sont en cours. Il existe au moins un troisième gène [77, 78].

## ■ Épilepsies en rapport avec des anomalies du développement cortical (anomalie de migration ou d'organisation corticale) d'origine génétique

Elles sont une cause importante d'épilepsies pharmacorésistantes, souvent associées à un retard mental et sont en rapport avec une malformation corticale survenue à un stade variable du développement (Tableau 7).

Ne sont pas abordées ici les anomalies de la gyration en rapport avec des pathologies métaboliques (notamment maladies des peroxysomes), auxquelles on doit penser quand elles sont associées à une atteinte de la substance blanche cérébrale.

### Hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP)

Celles liées au gène *FLNA* (Xq28) sont les plus fréquentes. Ce syndrome dominant lié à l'X touche essentiellement les femmes. Celles-ci font fréquemment des fausses couches précoces

du fait d'une létalité chez les embryons mâles. Quelques cas masculins avec HNP sont cependant décrits, avec un phénotype souvent beaucoup plus sévère [79, 80]. Chez les femmes atteintes, le retard mental étant discret ou absent, l'anomalie cérébrale est découverte dans le bilan d'une épilepsie partielle de sévérité variable, qui démarre à l'adolescence ou l'âge adulte ou bien fortuitement [81]. L'hétérotopie est le plus souvent bilatérale ou plus rarement unilatérale (Fig. 3). Une hypoplasie vermiennne est parfois associée. Une coagulopathie, des anomalies valvulaires cardiaques, un canal artériel persistant, des anomalies du squelette, voire un syndrome d'Ehlers-Danlos peuvent être associés [82].

Une mutation dans le gène *FLNA*, qui code pour la filamine A (protéine se liant à l'actine et intervenant dans l'organisation du cytosquelette), est retrouvée dans plus de 90 % des cas familiaux (transmission dominante liée à l'X), mais seulement 30 % des cas sporadiques [83]. Il s'agit très souvent d'une mutation aboutissant à une protéine tronquée et donc à une perte de fonction.

Il existe une forme rare, autosomique récessive, d'HNP associée à une microcéphalie liée à des mutations dans le gène *ARFGEF2* (dont la protéine est impliquée dans le transport vésiculaire) [84]. De plus, de rares cas d'HNP ont été rapportés chez des patients ayant une duplication 5p15 [85].

### Lissencéphalies dont l'origine génétique est prouvée

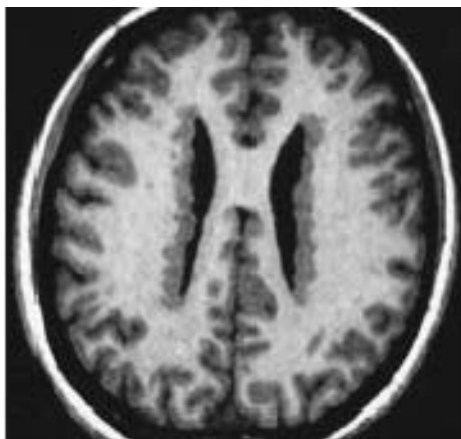
L'anomalie génétique est à l'origine d'un défaut de migration neuronale radiaire. Ce contexte recouvre en fait un spectre allant de l'agyrie (cortex épais sans sillons corticaux discernables) à la pachygyrie (cortex épais avec quelques sillons corticaux) à l'hétérotopie sous-corticale en bandes ou hétérotopie

**Tableau 7.**

Caractéristiques anatomiques, cliniques et génétiques des anomalies corticales d'origine génétique.

Type de malformation corticale	Anomalies cérébrales associées particulières	Gènes impliqués selon le sexe et les anomalies cérébrales associées	Particularités topographiques et autres anomalies cérébrales possibles	Particularités cliniques
Hétérotopie nodulaire périventriculaire		<i>FLNA</i> : surtout F (rarement H) Très rarement gène <i>ARFGEF2</i> duplication 5p15	Le plus souvent bilatérale mais forme unilatérale possible Parfois hypoplasie vermienne	<i>FLNA</i> : coagulopathie, anomalies valvulaires cardiaques, canal artériel persistant, anomalies du squelette voire syndrome d'Ehlers-Danlos sont à rechercher <i>ARFGEF2</i> : microcéphalie
Lissencéphalies type 1 Agyrie-pachygyrie	Hypoplasie cérébelleuse  Atteinte du corps calleux	H : <i>DCX</i> , <i>LIS1</i> et délétion 17p13.3 F : <i>LIS1</i> et délétion 17p13.3  Gène <i>RELN</i> ++ <i>LIS1</i> <i>TUBA3</i>  <i>ARX</i> +++ (H) <i>TUBA3</i>	<i>DCX</i> : liss. homogène ou plus sévère en avant <i>LIS1</i> : liss. plus sévère en arrière Parfois hypoplasie du cervelet del 17p13.3: liss. homogène <i>RELN</i> : liss. plus sévère en avant Hypoplasie majeure du cervelet <i>ARX</i> : liss. plus sévère en arrière Agénésie du corps calleux Anomalies de la substance blanche, hypoplasie du striatum et de la région hypothalamique Cervelet épargné <i>TUBA3</i> : liss. homogène ou plus sévère en avant Anomalies du corps calleux, hypoplasie du cervelet, anomalies des hippocampes, hypoplasie du tronc cérébral	del 17p13.3 : syndrome de Miller-Dieker : dysmorphie faciale, microcéphalie et diverses autres malformations somatiques <i>ARX</i> : épilepsie néonatale réfractaire, hypothermie, anomalies des organes génitaux externes, décès dans les premiers mois de vie <i>TUBA3</i> : phénotype très variable Microcéphalie Retard mental variable Épilepsie de début variable Diplégie spastique <i>RELN</i> : peu de données cliniques actuellement disponibles
Double cortex		<i>DCX</i> +++ : surtout F, rarement H <i>LIS1</i> : rarement H <i>TUBA3</i>	Double bande continue bilatérale ou asymétrique, localisée	
Polymicrogyries		<i>GPR56</i> Délétion 22q11	<i>GPR56</i> : PMG frontopariétale bilatérale, anomalies de la substance blanche en patches, hypoplasie du cervelet et du tronc cérébral del 22q11 : PMG de topographie variable	<i>GPR56</i> : retard mental de sévérité variable, ataxie, épilepsie, strabisme del 22q11 : sd polymalformatif variable

F : sexe féminin ; H : sexe masculin ; del : délétion ; liss : lissencéphalie ; sd : syndrome.

**Figure 3.** Hétérotopie nodulaire périventriculaire chez une patiente ayant une mutation dans la filamine A (iconographie du Dr An).

laminaire sous corticale ou double cortex (larges bandes de substance grise séparées du cortex par une fine bande de substance blanche).

Nous ne développerons pas les lissencéphalies pavimenteuses (dites *cobblestone* ou type 2), qui constituent un groupe de maladies associant à la lissencéphalie des anomalies oculaires et une dystrophie musculaire congénitale et sont liées à différents

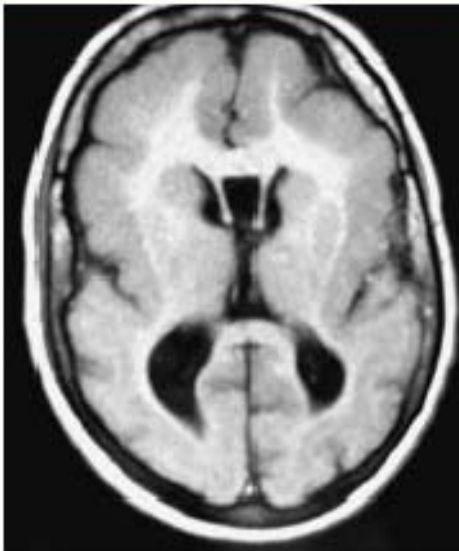
gènes impliqués dans la glycosylation des protéines [86]. La transmission est autosomique récessive. Elles sont très rares.

Les lissencéphalies classiques (type 1) sont les plus fréquentes. Les vallées sylviennes ne sont pas operculisées, le cortex est épais, comportant une architecture anormale à quatre couches plus ou moins désorganisées. Les sillons sont absents ou rares, le volume de substance blanche cérébrale est diminué (Fig. 4). L'épilepsie, pharmacorésistante, débute à quelques mois de vie (spasmes, crises partielles ou généralisées). Le retard mental est sévère et s'associe à une quadriparésie spastique.

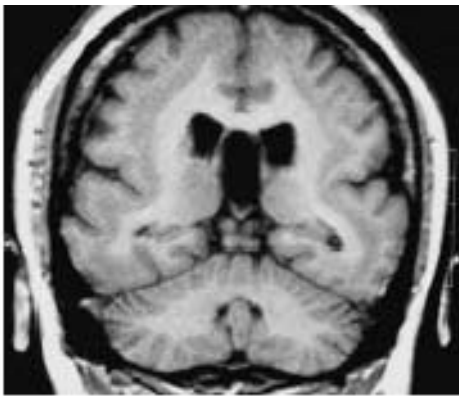
### Lissencéphalies liées aux gènes *LIS1* et *DCX*

Les gènes *LIS1* et *DCX* codent pour des protéines interagissant avec les microtubules qui ont un rôle fondamental pour la migration neuronale au cours du développement.

Les lissencéphalies impliquant le gène *LIS1* (60 % des patients), qui, elles, touchent les deux sexes, sont en rapport soit avec une délétion 17p13.3 (emportant le gène *LIS1* et d'autres gènes), qui donne lieu au syndrome de Miller-Dieker, associant une agyrie complète, une dysmorphie faciale caractéristique, une microcéphalie et éventuellement d'autres malformations somatiques ; soit des mutations ponctuelles dans *LIS1* [87]. Elles se présentent alors soit sous forme d'une agyrie diffuse ou d'une agyrie dans les régions postérieures, associée à une pachygyrie dans les régions antérieures, sans dysmorphie. Dans le syndrome de Miller-Diecker, la délétion survient le plus souvent de novo, le risque de récurrence est alors infime. Cependant, une translocation équilibrée impliquant le locus *LIS1* doit être recherchée chez un des parents car le risque de



**Figure 4.** Pachygyrie chez un patient ayant une mutation dans le gène *LIS1* (iconographie du Dr An).



**Figure 5.** Double cortex chez une patiente ayant une mutation dans le gène *DCX* (iconographie du Dr An).

réurrence lors d'une autre grossesse est alors non négligeable. Les mutations ponctuelles dans *LIS1* sont le plus souvent des néomutations, mais il existe un risque de récurrence si l'un des parents est porteur d'une mosaïque germinale (transmission autosomique dominante).

Les agyries-pachygyries impliquant le gène *DCX* (*Xq22*) [88] ne concernent que le sexe masculin. On observe dans ce cas une agyrie dans les régions antérieures et une pachygyrie dans les régions postérieures, sans dysmorphie.

Chez la femme, le phénotype en rapport avec les mutations dans *DCX* est différent (du fait d'un phénomène d'inactivation de l'*X* chez la femme) : double cortex ou hétérotopie laminaire sous corticale (double bande continue bilatérale ou asymétrique et localisée) (Fig. 5). Le retard mental est absent ou de degré variable. L'épilepsie, de sévérité variable, démarre plus tard que dans les pachygyries (enfance ou âge adulte). Quarante-vingts pour cent des femmes ayant un double cortex ont une mutation dans le gène *DCX*. Des cas rares de double cortex sont également décrits chez des garçons ayant des mutations dans *DCX* ou *LIS1* [89, 90]. Un mécanisme de mosaïque somatique a été prouvé dans certains cas, pouvant expliquer ce phénotype masculin particulier [91]. Pour les malformations liées à *DCX*, le risque de récurrence dépend du résultat de l'analyse génétique chez la mère (une IRM normale ne permet pas d'exclure le statut de conductrice). Si la mère est porteuse de la mutation, elle a un risque sur deux que l'enfant ait la mutation (transmission dominante liée à l'*X*) avec, dans le cas d'une fille, des difficultés pour prédire le phénotype, notamment concernant le risque de retard mental.



**Figure 6.** Polymicrogyrie chez un patient ayant une mutation dans *GPR56* (iconographie du Dr An).

### Lissencéphalies liées à d'autres gènes

D'autres gènes impliqués dans des lissencéphalies ont été plus récemment identifiés. Ils sont à l'origine d'anomalies cérébrales plus complexes, associant notamment, selon les gènes, des anomalies du corps calleux, du cervelet ou d'autres structures cérébrales. Leurs particularités phénotypiques (imagerie cérébrale et clinique) sont résumées dans le Tableau 7.

#### Gène « Aristaless-related homeobox gene » (*ARX*) (*Xp22*)

Donnant la lissencéphalie *X-linked lissencephaly with abnormal genitalia* (XLAG), il touche le sexe masculin [92]. Les femmes hétérozygotes (mère, sœurs d'un patient atteint) peuvent avoir de manière inconstante une agénésie du corps calleux et/ou une épilepsie et/ou un retard mental. Le gène *ARX* intervient dans la spécification de certains types neuronaux et dans le guidage axonal. Au plan histologique, outre une organisation corticale anormale, il y a une absence d'interneurones gabaérgiques, caractéristique de cette pathologie. Le risque de récurrence de lissencéphalie dans la fratrie dépend du résultat de l'analyse génétique chez la mère (une IRM normale ne permet pas d'exclure le statut de conductrice). Si la mère est porteuse de la mutation, elle a un risque sur deux que l'enfant ait la mutation (transmission dominante liée à l'*X*) avec, dans le cas d'une fille, des difficultés pour prédire le phénotype, notamment concernant le risque de retard mental.

Ce gène est aussi impliqué dans d'autres phénotypes que les lissencéphalies : retard mental, syndrome de West, syndrome de Partington.

#### Gène *TUBA3* (ou *TUBA1A*) (*12q13*)

Il code pour l'alpha-3-tubuline, qui forme avec une bêta-tubuline un hétérodimère qui interagit avec la double cortine [93]. Les mutations sont le plus souvent des néomutations, mais il existe un risque de récurrence si l'un des parents est porteur d'une mosaïque germinale (transmission autosomique dominante).

#### Gène *RELN* (*7q22*)

Il code pour la reeline humaine (protéine extracellulaire sécrétée par les cellules de la couche moléculaire) [94]. Son rôle est de stopper la migration neuronale en interagissant avec des récepteurs de surface de ces cellules. La transmission est autosomique récessive.

### Polymicrogyries d'origine génétique

Les polymicrogyries (PMG) sont dues à une organisation corticale anormale pendant le développement. Elles sont caractérisées par un nombre excessif de gyri de petite taille comportant une lamination anormale (Fig. 6). Elles ont des causes variées génétiques et environnementales (infection intra-utérine à CMV, hypoperfusion foetale). Dans ce dernier cas, elles sont le plus souvent unilatérales et souvent associées à des calcifications cérébrales. Celles d'origine génétique sont le plus souvent bilatérales, mais des formes unilatérales sont également



observées, notamment dans les cas de remaniements chromosomiques. Les signes neurologiques sont très variés, discrets à sévères, dépendant de l'étendue et de la topographie de la PMG : retard mental, épilepsie, déficits neurologiques localisés.

Si plusieurs familles avec PMG de topographie spécifique sont publiées [95], à ce jour le seul gène identifié est le gène *G-protein coupled receptor 56 (GPR56)* (16q13), codant pour un récepteur couplé aux protéines G, fortement exprimé par les cellules progénitrices neuronales [96]. La PMG est bilatérale et a une prédominance frontopariétale. La transmission est autosomique récessive.

Une PMG périsylvienne bilatérale est décrite chez quelques individus appartenant à des familles atteintes d'une forme particulière d'épilepsie rolandique avec retard mental et dyspraxie orale et liées au gène *SRPX2* (Xq22). Reste à savoir si ce gène peut être impliqué dans les polymicrogyries en dehors de ce contexte très particulier.

Des PMG de topographie variable sont décrites dans de multiples réarrangements chromosomiques. D'autres malformations cérébrales ou somatiques peuvent être associées. En cas de délétion 22q11, anomalie chromosomique la plus fréquemment impliquée et à rechercher systématiquement, la PMG peut être uni- ou bilatérale et de topographie variable [97]. Il existe une dysmorphie plus ou moins sévère et des malformations cardiaques sont fréquentes.

## ■ Anomalies chromosomiques et épilepsie

On a évalué à 400 les aberrations chromosomiques qui peuvent comporter une épilepsie, que ces anomalies soient associées ou non à une malformation cérébrale. Certaines d'entre elles donnent lieu à un tableau électroclinique spécifique, dont la reconnaissance conduira le clinicien à demander une analyse orientée du caryotype [98]. En termes de recherche, les régions chromosomiques impliquées constituent des régions de choix pour la recherche de nouveaux gènes responsables d'épilepsie.

### “ Point important

#### Aberrations chromosomiques associées à une épilepsie et responsables d'un tableau électroclinique spécifique

Trisomie 21  
 Monosomie 1p36  
 Syndrome de Wolf-Hirschhorn (syndrome 4p-)  
 Syndrome d'Angelman  
 Syndrome de Miller-Dieker  
 Inversion-duplication du 15  
 Chromosome 20 en anneau  
 Chromosome 14 en anneau

## ■ Conclusion

Si l'étude génétique de syndromes épileptiques bien définis a permis l'identification de nouveaux gènes, la génétique a également permis d'individualiser de nouvelles entités cliniques familiales non répertoriées dans la classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques ou d'enrichir le spectre clinique d'entités déjà décrites.

L'avancée des connaissances confirme combien les bases génétiques des épilepsies sont complexes : transmission polygénique ou mendélienne, hétérogénéité allélique (plusieurs mutations d'un même gène impliquées pour une même pathologie), hétérogénéité génétique (plusieurs gènes impliqués pour une même pathologie).

Les gènes impliqués dans les épilepsies interviennent par le biais de mécanismes sous-jacents multiples : anomalies du développement, mort neuronale, modification de l'excitabilité neuronale dans le cadre de canalopathies. Il est étonnant de noter que des mutations de sous-unités différentes d'un même récepteur peuvent être impliquées dans un même syndrome (récepteur nicotinique à l'acétylcholine et épilepsie frontale nocturne autosomique dominante) ou dans des syndromes très différents (récepteur GABA dont les sous-unités impliquées dans les familles GEFS+ et les EMJ familiales sont pourtant toutes deux préférentiellement associées dans le récepteur au niveau cérébral).

La plupart des découvertes génétiques ont bénéficié aux épilepsies à hérédité monogénique, qui sont pourtant les plus rares. Toutefois, on peut espérer que ces découvertes vont permettre d'aborder la compréhension des épilepsies à hérédité complexe en mettant à jour des gènes de susceptibilité.



## ■ Références

- [1] Bird TD. Epilepsy. In: King RA, Rotter JL, Motulsky AG, editors. *The genetic basis of common diseases*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 732-52.
- [2] Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 1996;**71**:570-5.
- [3] Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;**43**:435-45.
- [4] Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Risch N. Birth cohort and familial risk of epilepsy: the effect of diminished recall in studies of lifetime prevalence. *Am J Epidemiol* 1995;**141**:235-41.
- [5] Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;**46**(suppl9):15-20.
- [6] Plouin P, Anderson VE. Les crises néonatales idiopathiques bénignes familiales ou non. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: John Libbey and Co; 2002. p. 3-14.
- [7] Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;**337**:647-8.
- [8] Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;**18**:25-9.
- [9] Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;**18**:53-5.
- [10] Concolino D, Iembo MA, Rossi E, Giglio S, Coppola G, Miraglia Del Giudice E, et al. Familial pericentric inversion of chromosome 5 in a family with benign neonatal convulsions. *J Med Genet* 2002;**39**:214-6.
- [11] Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996;**12**:17-23.
- [12] Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997;**15**:186-9.
- [13] Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998;**282**:1890-3.
- [14] Lerche H, Biervert C, Alekov AK, Schleithoff L, Lindner M, Klinger W, et al. A reduced K+ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999;**46**:305-12.
- [15] Heron SE, Cox K, Grinton BE, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Deletions or duplications in KCNQ2 can cause benign familial neonatal seizures. *J Med Genet* 2007;**44**:791-6.
- [16] Tinel N, Lauritzen I, Chouabe C, Lazdunski M, Borsotto M. The KCNQ2 potassium channel: splice variants, functional and developmental expression. Brain localization and comparison with KCNQ3. *FEBS Lett* 1998;**438**:171-6.
- [17] Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000;**9**:1465-72.
- [18] Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;**3**:728-39.

- [19] Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramírez A, Poser B, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003;**33**: 527-32.
- [20] Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Schmied M, Hotzy C, Asmus F, et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics* 2006;**7**: 265-8.
- [21] Everett K, Chioza B, Aicardi J, Aschauer H, Brouwer O, Callenbach P, et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;**75**:145-53.
- [22] Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002;**31**:184-9.
- [23] Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;**36**:842-9.
- [24] Andermann F, Kobayashi E, Andermann E. Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future. *Epilepsia* 2005;**46**(suppl10): 61-7.
- [25] Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994;**343**:515-7.
- [26] Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997;**49**: 969-75.
- [27] Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia* 2006;**47**:755-65.
- [28] Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;**11**:201-3.
- [29] De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000;**26**:275-6.
- [30] Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet* 2006;**79**:342-50.
- [31] Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, Berkovic S, Scheffer IE, Brodtkorb E. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;**41**:529-35.
- [32] Phillips HA, Marini C, Scheffer IE, Sutherland GR, Mulley JC, Berkovic SF. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;**48**:264-7.
- [33] Kuryatov A, Gerzanich V, Nelson M, Olale F, Lindstrom J. Mutation causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca<sup>2+</sup> permeability, conductance, and gating of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1997;**17**:9035-47.
- [34] Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic receptors in circuit excitability and epilepsy. *J Neurobiol* 2002;**53**:580-9.
- [35] Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999;**40**: 1198-209.
- [36] Willoughby JO, Pope KJ, Eaton V. Nicotine as an antiepileptic agent in ADNFLE: an N-of-one study. *Epilepsia* 2003;**44**:1238-40.
- [37] Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci* 2005;**26**(suppl3):s225-s232.
- [38] Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;**111**(suppl2):S129-S135.
- [39] Picard F, Bruel D, Servent D, Saba W, Fruchart-Gaillard C, Schöllhorn-Peyronneau MA, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006;**129**(Pt8): 2047-60.
- [40] Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995;**10**:56-60.
- [41] Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002;**52**: 364.
- [42] Brodtkorb E, Michler RP, Gu W, Steinlein OK. Speech-induced aphasic seizures in epilepsy caused by LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005;**46**: 963-6.
- [43] Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000;**54**:2173-6.
- [44] Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003;**44**:1289-97.
- [45] Chabrol E, Popescu C, Gourfinkel-An I, Trouillard O, Depienne C, Senechal K, et al. Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. *Arch Neurol* 2007;**64**:217-22.
- [46] Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;**30**: 335-41.
- [47] Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, Barker-Cummings C, Gilliam TC, Pedley TA, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2004;**62**:1120-6.
- [48] Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006;**313**:1792-5.
- [49] Chabrol E, Gourfinkel-An I, Scheffer IE, Picard F, Couarch P, Berkovic SF, et al. Absence of mutations in the LGI1 receptor ADAM22 gene in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;**76**:41-8.
- [50] Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;**120**(Pt3):479-90.
- [51] Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999;**65**:1078-85.
- [52] Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George Jr. AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;**19**:366-70.
- [53] Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;**24**: 343-5.
- [54] Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;**28**:46-8.
- [55] Audenaert D, Claes L, Claes KG, Deprez L, Van Dyck T, Goossens D, et al. A novel susceptibility locus at 2p24 for generalised epilepsy with febrile seizures plus. *J Med Genet* 2005;**42**:947-52.
- [56] Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;**28**:49-52.
- [57] Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005;**25**: 535-42.
- [58] Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007;**48**:1678-85.
- [59] Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: John Libbey and Co; 2002. p. 81-104.
- [60] Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006;**5**:488-92.
- [61] Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, Fedirko E, Baulac S, Saint-Martin C, et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2006;**27**:389.
- [62] Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E, Gatti A, Lanzi G. Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two Italian families. *Epileptic Disord* 2001;**3**: 29-32.
- [63] Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;**68**: 1327-32.