

L'épilepsie dans les maladies chromosomiques

Pierre GENTON

Centre Saint Paul - H.H. Gastaut

Marseille

Epilepsies et gènes

- Maladies héréditaires
 - Épilepsies+ : ex. maladie de Lafora
 - Maladie + épilepsie: ex. ST Bourneville
- Epilepsies « idiopathiques », cause génétique
 - Canalopathies... : ex. syndrome GEFS+
- Chromosomopathies/aberrations chromosomiques
 - Ex.: syndrome d'Angelman

Epilepsies et gènes

- Maladies héréditaires
 - Épilepsies+ : ex. mal Rares, autosomiques dominantes ou récessives....
 - Maladie + épilepsie: ex. ST Bourneville
- Epilepsies « idiopathiques »
 - Canalopathies... Fréquentes, hérédité complexe, multifactorielles, multigéniques...
- Chromosomes
 - Ex.: syndromes Rares, plus ou moins caractéristiques, souvent spectaculaires, pathogénies complexes...

Epilepsies et gènes

- Maladies héréditaires
 - Épilepsies+ : ex. maladie de Lafora
 - Maladie + épilepsie: ex. ST Bourneville
- Epilepsies « idiopathiques », cause génétique
 - Canalopathies... : ex. syndrome GEFS+
- Chromosomopathies/aberrations chromosomiques
 - Ex.: syndrome d'Angelman

Epilepsie et chromosomopathies

- Aberrations chromosomiques = causes rares d'épilepsies
- Epilepsie fréquente dans les chromosomopathies
 - Il y a au moins 150 anomalies chromosomiques avec épilepsie
- Présentation spécifique/évocatrice de l'épilepsie = quelques entités seulement

Prévalence de l'épilepsie dans les anomalies chromosomiques

Anomalies chromosomiques associées à une épilepsie +/- bien caractérisée

r20 : env. 100% 4p- : 88% Angelman : 63%

inv dup (15) : 65% 1p36 : 62% Xfra : 20%

Klinefelter: 10% T12p: 30% T21 : 10%

Délétions, translocations variables.... Cas uniques....

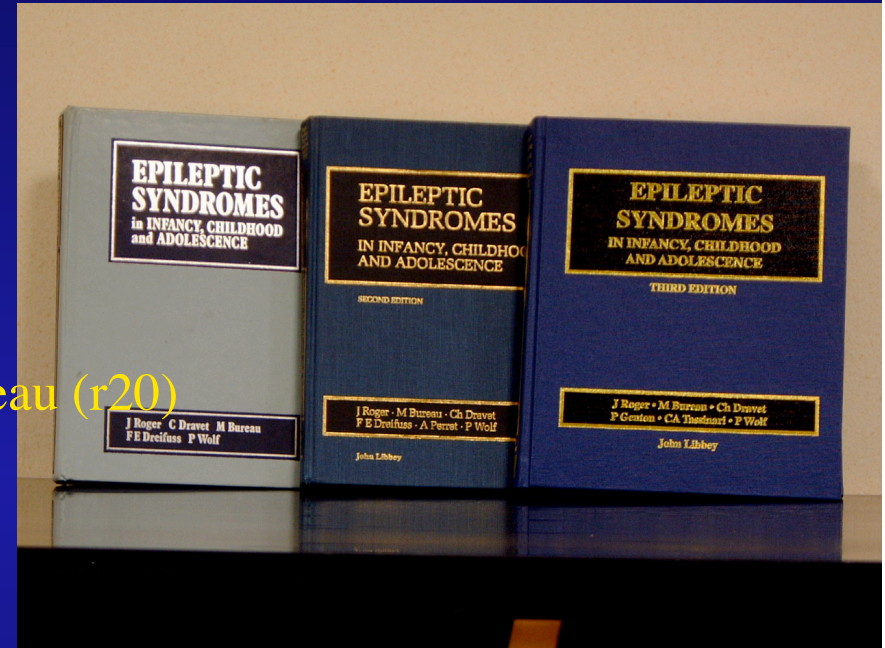
Faiblement associées

22q11 : 13% Prader-Willi : 5%

Smith Magenis (17p11.2): 15%

Epilepsie et chromosomopathies

- Présentation spécifique dans :
 - Syndrome de Down (trisomie 21)
 - Syndrome d'Angelman
 - Syndrome du chromosome 20 en anneau (r20)
 - Syndrome de l'X fragile
 - Syndrome de Klinefelter (XXY)
- Autres étiologies à connaître
 - Trisomie 12p
 - r14
 - inv-dup(15)
 - 1p36



Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent (3rd edn), J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari & P. Wolf
©2002 John Libbey & Co Ltd, pp. 431-456.

Chapitre 29

Epilepsies et anomalies chromosomiques

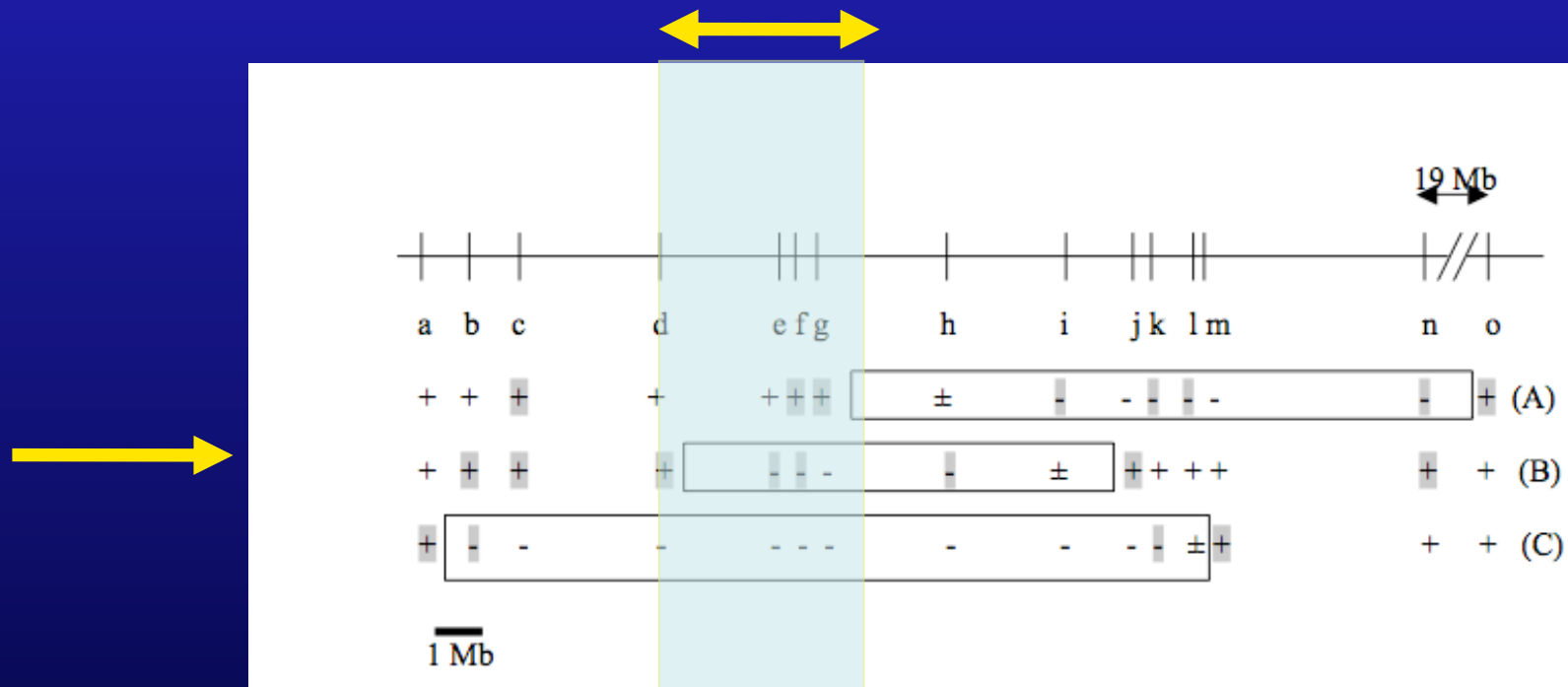
Giuseppe GOBBI*, Pierre GENTON**, Antonella PINI*, Fiorella GURRIERI*** et Marie-Odile LIVET****

*Child Neurology and Psychiatry Unit, Maggiore "C.A. Pizzardi" Hospital, Bologna, Italie; **Centre Saint Paul, Marseille, France; ***Institute of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Catholic University, Rome, Italie; ****Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier du pays d'Aix, 13100 Aix-en-Provence, France

Une délétion particulière...

- Pereira et al., 2004
- Un cas avec épilepsie sévère (2 cas connus, 1 sans épilepsie)

Région critique pour épilepsie (cluster de 5 gènes des canaux Na)

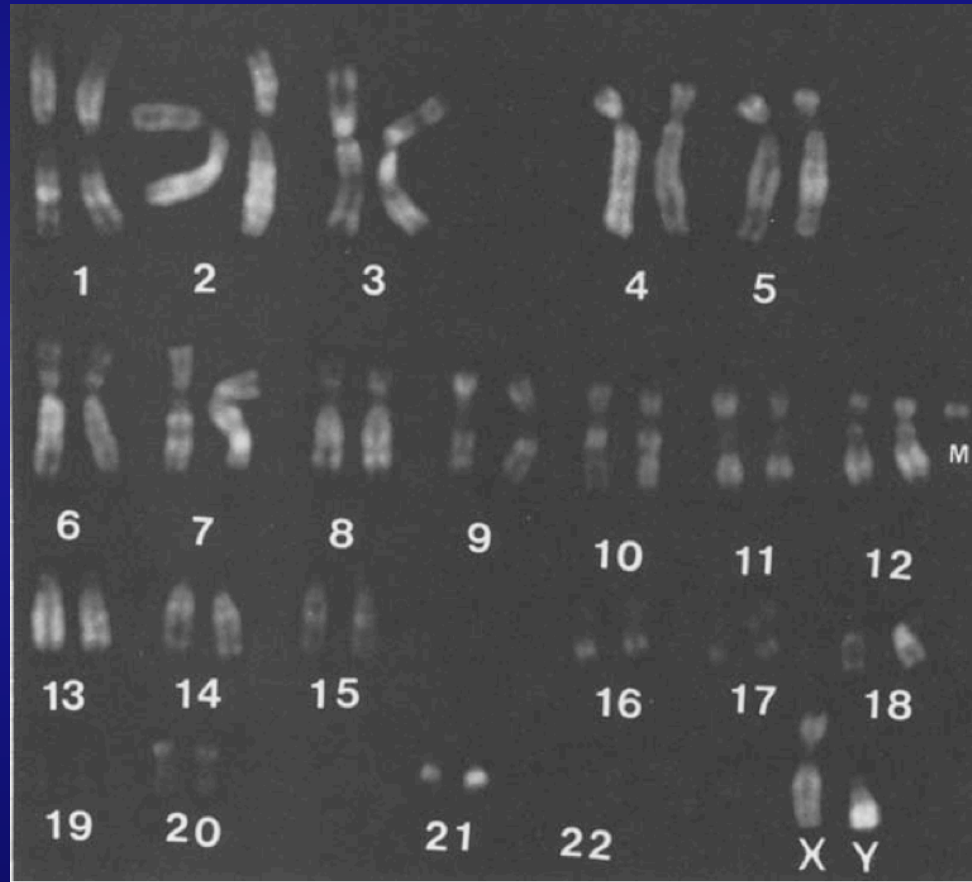


Un autre exemple particulier: trisomie 3p

- Très rare, peu connue
- RM sévère, petite taille, obésité
- Début précoce de l'épilepsie
- Phénotype très stable depuis
- Proche du s. de Lennox-Gastaut
 - Longues décharges de PO lentes
 - Crises toniques longues en sommeil



Trisomie 12p



Trisomie 12p

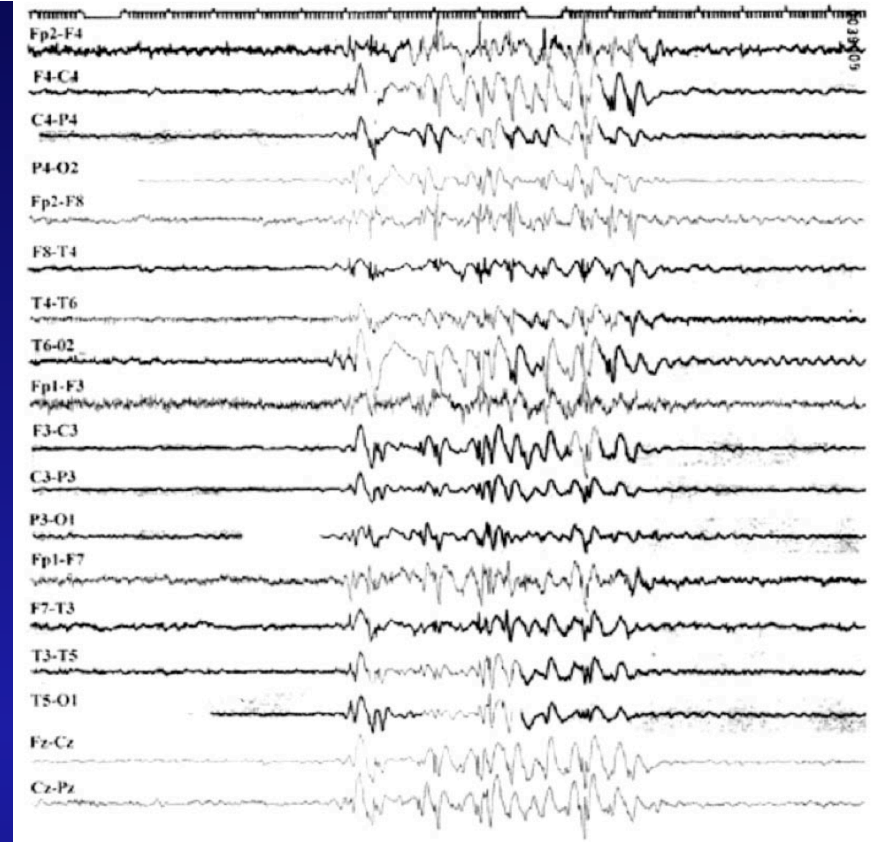
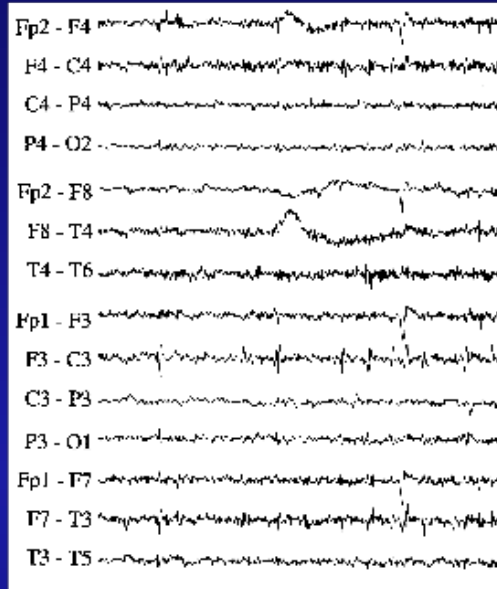
- Héritée (réarrangement parental équilibré) ou de novo, rupture au niveau 12p11 (3 canaux K+ ???)
- 5 catégories génétiques
- RM sévère, absence de langage, hypotonie
- Faciès arrondi, front proéminent, occiput plat, hypertélorisme, épicanthus bilatéral, lèvre inférieure proéminente, implantation basse des oreilles, micrognathisme...
- Epilepsie: 30% des cas (pour les 5 catégories)
 - crise généralisées, souvent fébriles au début
 - Absences myocloniques avec PO à 3 Hz (Guerrini et al., 1990)

inv-dup (15)

- Tétrasomie (partielle) du chromosome 15
 - différents points de fracture identifiés
 - avec ou sans implication de la région PWS et AS
 - mosaïque possible
- RM et retard langage, autisme, ataxie, hypotonie
- Dysmorphie modérée: microcéphalie, bosses frontales, œdème des paupières, micropénis avec hypospadias

inv-dup (15)

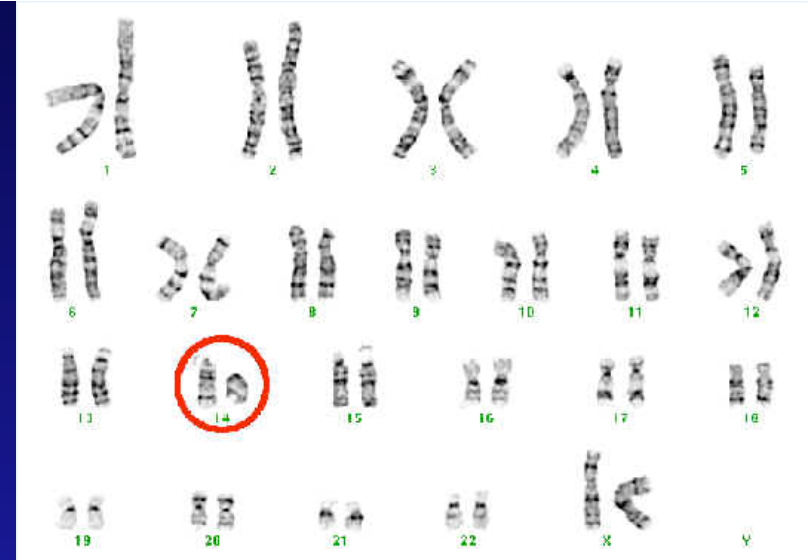
Un cas avec
pointes
« bénignes »
(Gobbi et al.)



- Epilepsie: trait majeur dans ce syndrome (2/3)
 - EGS de type Lennox-Gastaut, évol. Sévère
 - parfois spasmes puis myoclonies
 - parfois crises réflexes +++

Chromosome 14 en anneau

- Mosaïque, parfois homogène
- Délétion distale sur q
- Phénotype (Réthoré et al. 1984)
 - épilepsie sévère, EGS ou frontale, à début précoce
 - retard mental avec retard de langage +++
 - microcéphalie
 - dysmorphie: visage allongé, rétrognathisme, palais ogival
 - cataracte corticale, taches maculaires
 - IRM: parfois atrophie du corps calleux

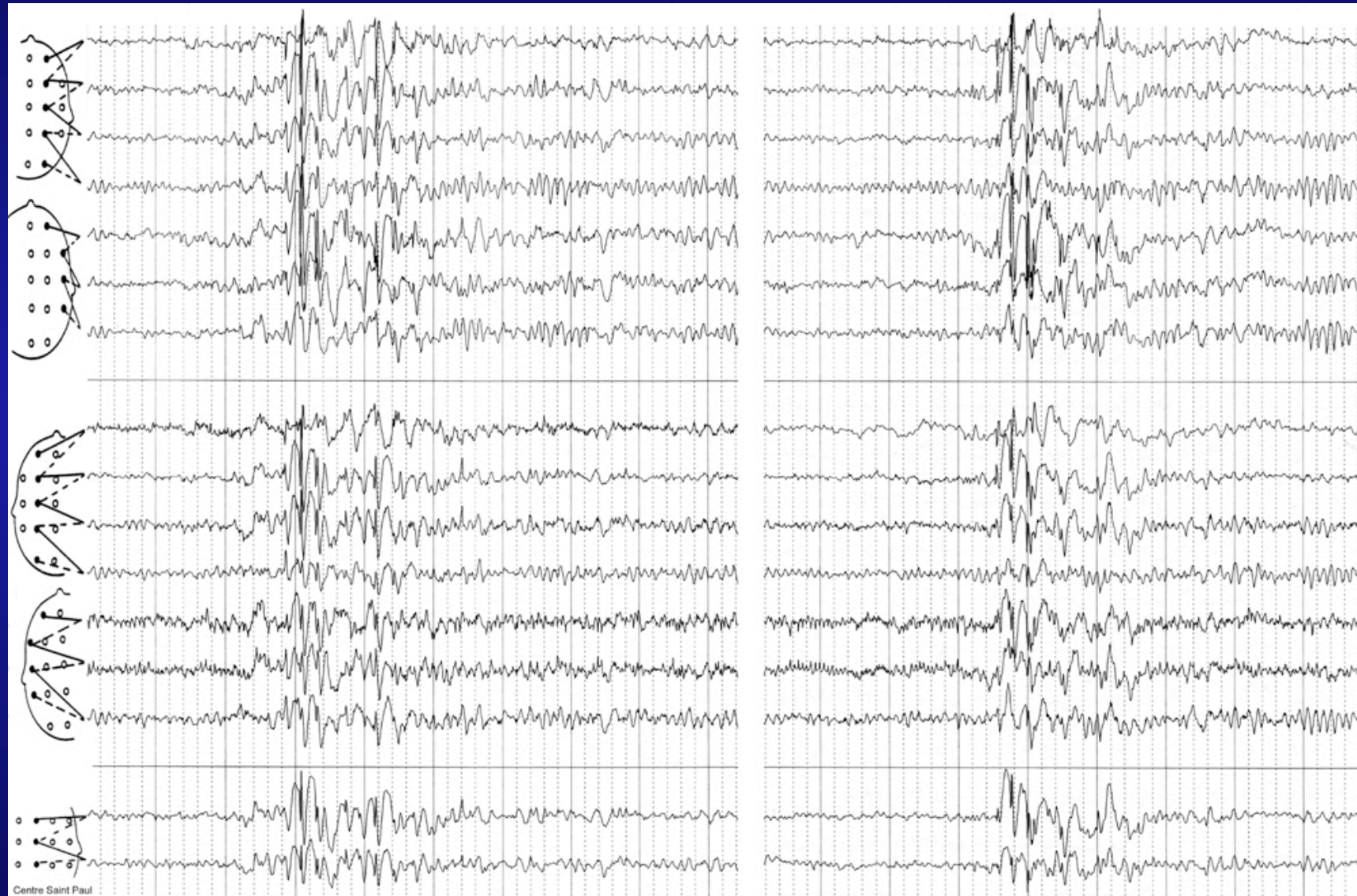


Syndrome de Klinefelter

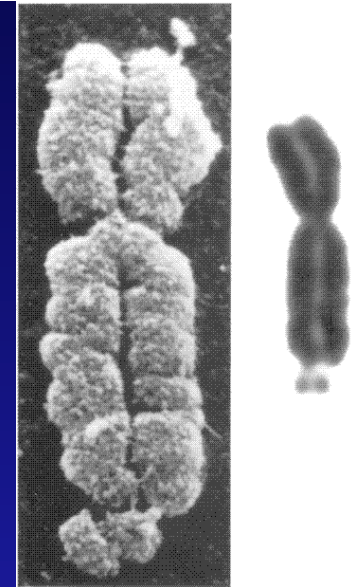
- Trisomie XXY (Klinefelter, 1942)
- Moins sévère dans mosaïques, plus si XXXY, XXXX...
- 1,7/1000 naissances
- Diagnostic:
 - Soit tôt (RM (20%), troubles comportement, épilepsie)
 - Soit tard (infertilité, dysmorphie, hypogonadisme, gynécomastie, hypotrophie testiculaire)
- Épilepsie: 2 à 10% des cas (<<anomalies EEG)
 - souvent épilepsie généralisée et PO rapides
 - Rarement épilepsie focale
 - Évolution le plus souvent bénigne



Klinefelter syndrome



X-fragile



- 1/1500 individus masculins
- Fragilisation: Xq27.3, avec > 200 multiplets CGG
 - Hyperméthylation région promotrice du gène FMR-1
 - non exprimée chez les mères porteuses (sauf >200)
 - mâles porteurs: 50-100 triplets (prémuation)
 - 2 autres sites décrits
- Cause fréquente de RM chez le garçon
- Retard langage, macroorchidie, hypotonie, visage allongé, grandes oreilles, palais ogival, front proéminent...

X-fragile

(Martin-Bell syndrome)

- Epilepsie: 20%
 - Début entre 3 et 12 ans
 - Expression très variable
 - Crises partielles complexes = 90%
 - CGTC rares chez 50%
 - Rarement EGS (West puis SLG)
- EEG: anomalies très fréquentes, > épilepsie
 - PE somesthésiques géants
 - Pointes « rolandiques » (controversé)

Monosomie 1p36

- Plus de 50 cas rapportés
 - Une naissance sur 5-10 000 ?
- Syndrome clinique
 - Dysmorphie évocatrice
 - Hypotonie +++ < 1 an
 - Retard Mental sévère, absence de langage
 - Surdité de perception
 - Cardiopathie
- Epilepsie > 60%

Monosomie 1p36 : Syndrome épileptique

Épilepsie à début précoce :

Crises partielles cloniques polymorphes: J9 à 2 mois

Spasmes en flexion: vers 6 mois, pharmacorésistance

Évolution vers une épilepsie généralisée
symptomatique fréquente

Pas de crise à plus de 2 ans : 1/3 des cas

4p- Wolf Hirshhorn syndrome

- Délétion de taille variable en 4p16
- Syndrome clinique facile à reconnaître :
 - Dysmorphie typique : « Greek warrior helmet », crâne asymétrique
 - Fente labiale ou palatine
 - Dents fusionnées...
 - Retard de croissance pre et postnatal (alimentation)
 - Retard mental sévère
- Épilepsie 90 %

4p- Wolf Hirshhorn syndrome

ID no.	Previous karyotype	Previous FISH	aCGH
867	46,XX		arr cgh 4p16.3(RP1-36P21 → RP11-357G3) × 1,11p15.5(RP1-44H16 → RP11-371C18) × 3
372	46,XX		arr cgh 4p16.3(RP1-36P21 → RP11-357G3) × 1,11p15.5(RP1-44H16 → RP11-371C18) × 3
415	46,XX	ish del(4)(p16.3)(WHS-), der(4)t(4;11)(4pter-;11pter+)	arr cgh 4p16.3(RP1-36P21 → RP11-357G3) × 1, 7p22.3p22.1(RP1-164D18 → RP11-161C7) × 3
003	46,XX	ish del(4)(p16.3)(WHS-), der(4)t(4;11)(4pter-;11pter+)	arr cgh 4p16.3p16.2(RP1-36P21 → RP11-91B20) × 1, 11p15.5(RP1-44H16 → RP11-371C18) × 3
311	46,XX	ish del(4)(p16.3)(WHS-), der(4)t(4;11)(4pter-;11pter+)	arr cgh 4p16.3p16.1(RP1-36P21 → RP11-101J14) × 1, 8p23.3p23.2(RP11-91J19 → RP11-1K11) × 3
412	46,XX	ish del(4)(p16.3)(WHS-), der(4)t(4;7)(4pter-;7pter+)	arr cgh 4p16.3p16.1(RP1-36P21 → RP11-101J14) × 1, 8p23.3p23.1(RP4-580L5 → RP11-780O22) × 3
400	46,XX	ish del(4)(p16.3)(WHS-)	arr cgh 4p16.3p16.1(RP1-36P21 → RP11-101J14) × 1, 8p23.3p23.1(RP11-91J19 → RP11-18L2) × 3
		ish del(4)(p16.3)(WHS-)	
		ish del(4)(p16.3)(WHS-)	
		ish del(4)(p16.3)(WHS-)	
		ish del(4)(p16.3)(WHS-)	

4 p16 : Cluster GABA

4p- Wolf Hirshhorn syndrome : épilepsie

Pic d'incidence : 9-10 mois

+++ états de mal fébrile : 58%

Plus tard, entre 1-5 ans

crises myocloniques suivies d'absences atypiques

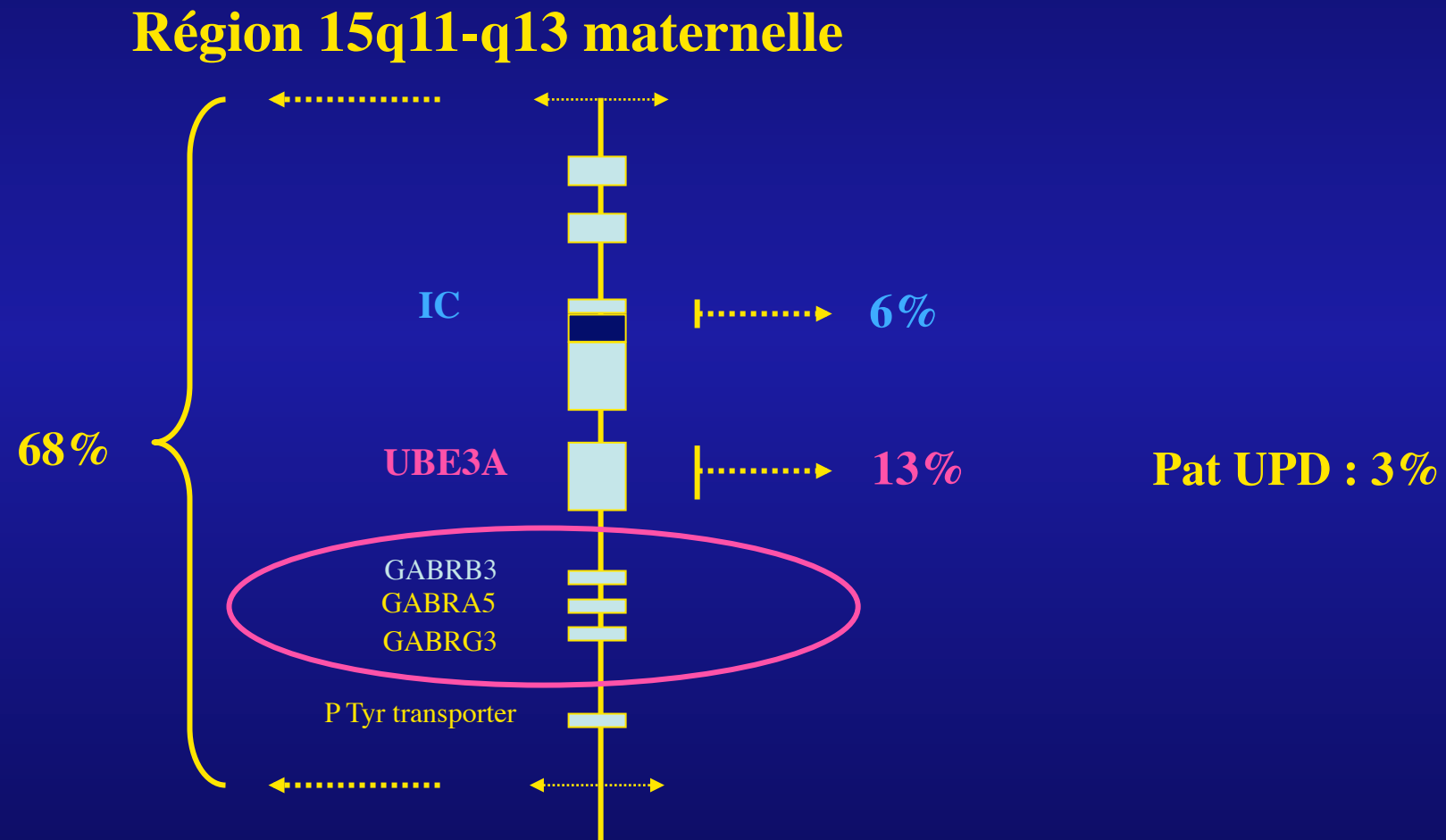
répondent aux traitements par VPA, ESM

Le syndrome d'Angelman

Syndrome d'Angelman (1964)

- « happy puppet syndrome »
- Monosomie partielle 15q
- Quatre formes génétiques distinctes
 - Délétion d'origine maternelle 15q11-13 (70%)
 - Origine paternelle = syndrome de Prader-Willi
 - Disomie uniparentale d'origine paternelle (5%)
 - Défaut d'imprinting
 - Mutation du gène maternel d'ubiquitine-protéine ligase (UBE3A)
- Risque de récurrence faible sauf dans les deux dernières formes (récurrence = 50%)

Angelman: génotype



Syndrome d'Angelman: phénotype

- Faciès très évocateur
- Rire réactionnel, automatique
- Absence de langage
- Contact possible
- Anxiété fréquente, insomnie
- « tremblement » = *myoclonus cortical rapide*
- EEG très évocateur

Syndrome d'Angelman

- Critères diagnostiques majeurs (100%)
 - Retard de développement majeur
 - Retard de langage majeur
 - Sans usage de mots chez la plupart
 - Communication réceptive et nonverbale meilleure
 - Ataxie et « tremblement », Hyperactivité
 - Rire immotivé (ou réactionnel à toute stimulation)
- Traits associés (80%)
 - Microcéphalie postnatale
 - Épilepsie
 - Aspect anormal de l'EEG
- Critères mineurs (80%)
 - Occiput plat, protrusion de la langue, hypopigmentation...

Épilepsie de l'AS : corrélation phénotype / génotype

Sévérité croissante



**Paternal
UPD**

Défauts IC

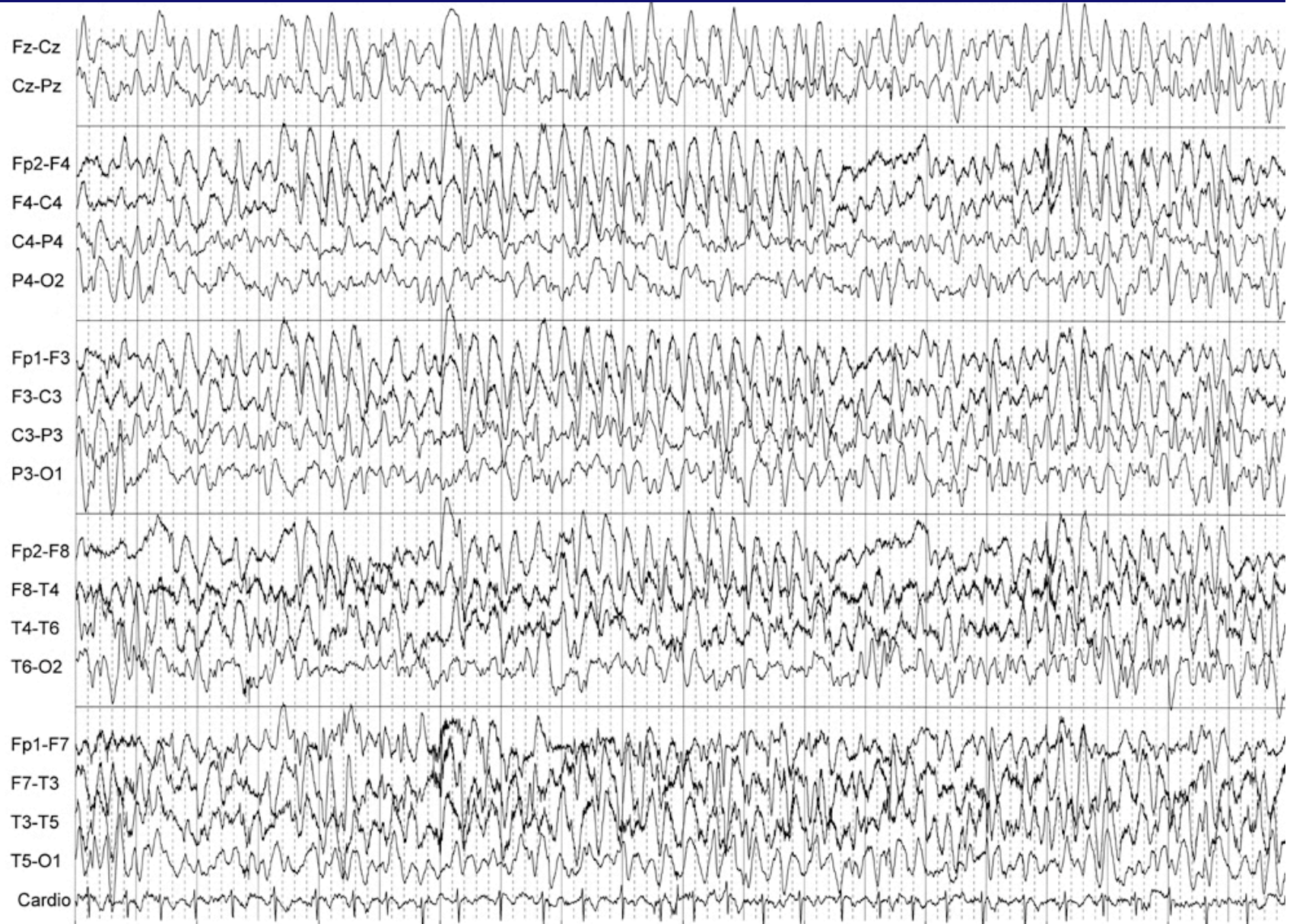
**Mutation
UBE 3A**

**Délétion
15q11-q13**

Épilepsie rare
Normocéphalie
Pas d'hypopigmentation

Épilepsie sévère
Microcéphalie
Hypopigmentation

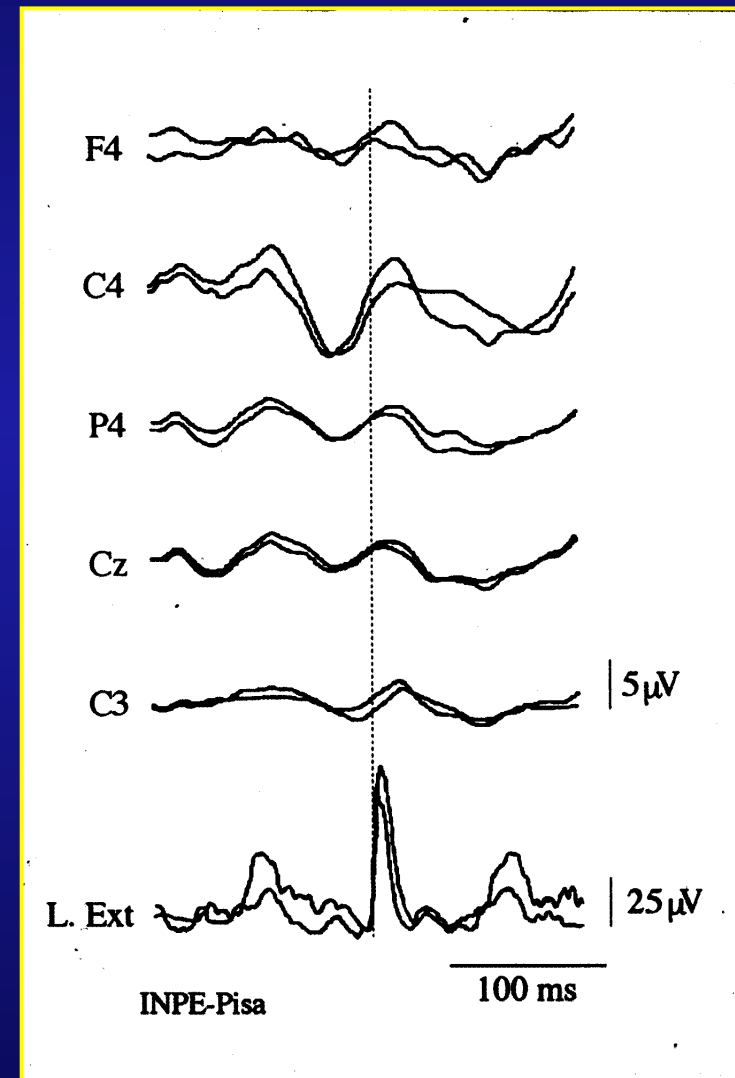
Angelman syndrome



Angelman syndrome

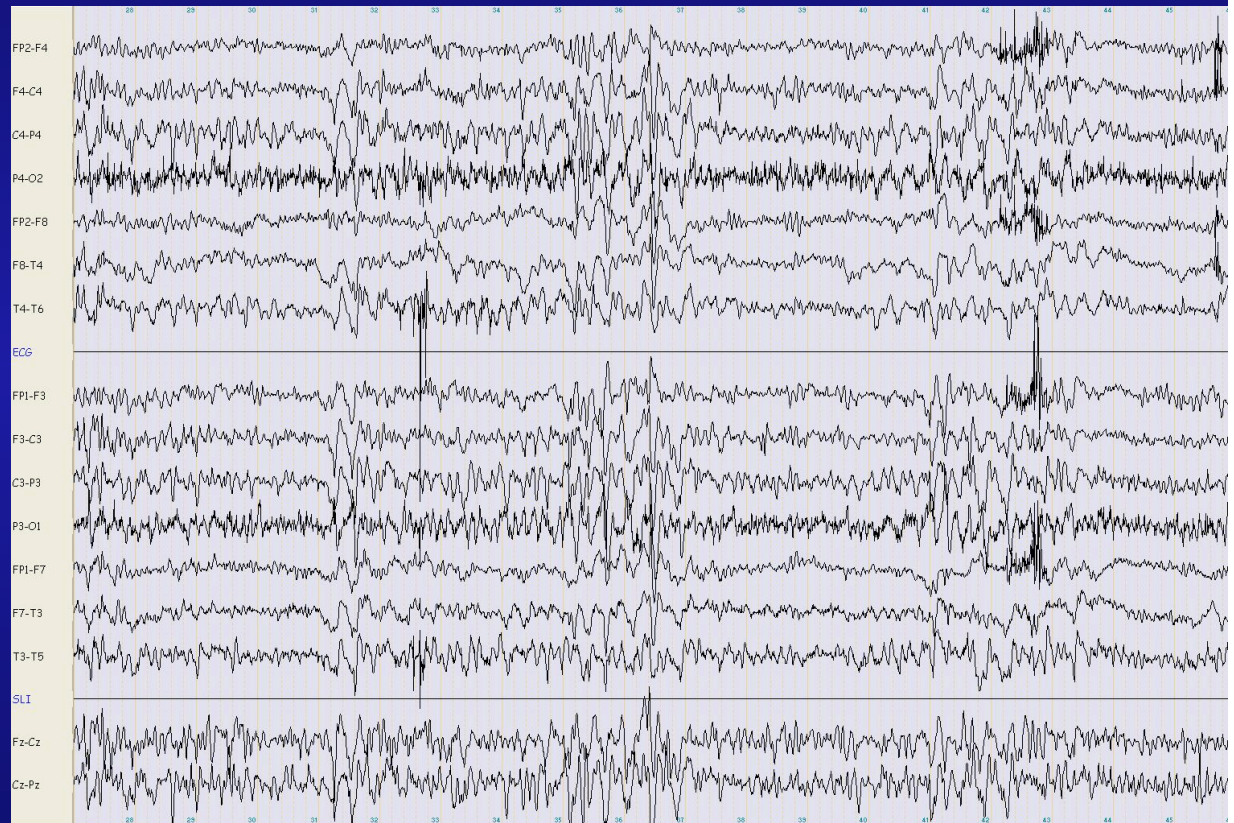


« cortical myoclonus »
Guerrini et al., 1996

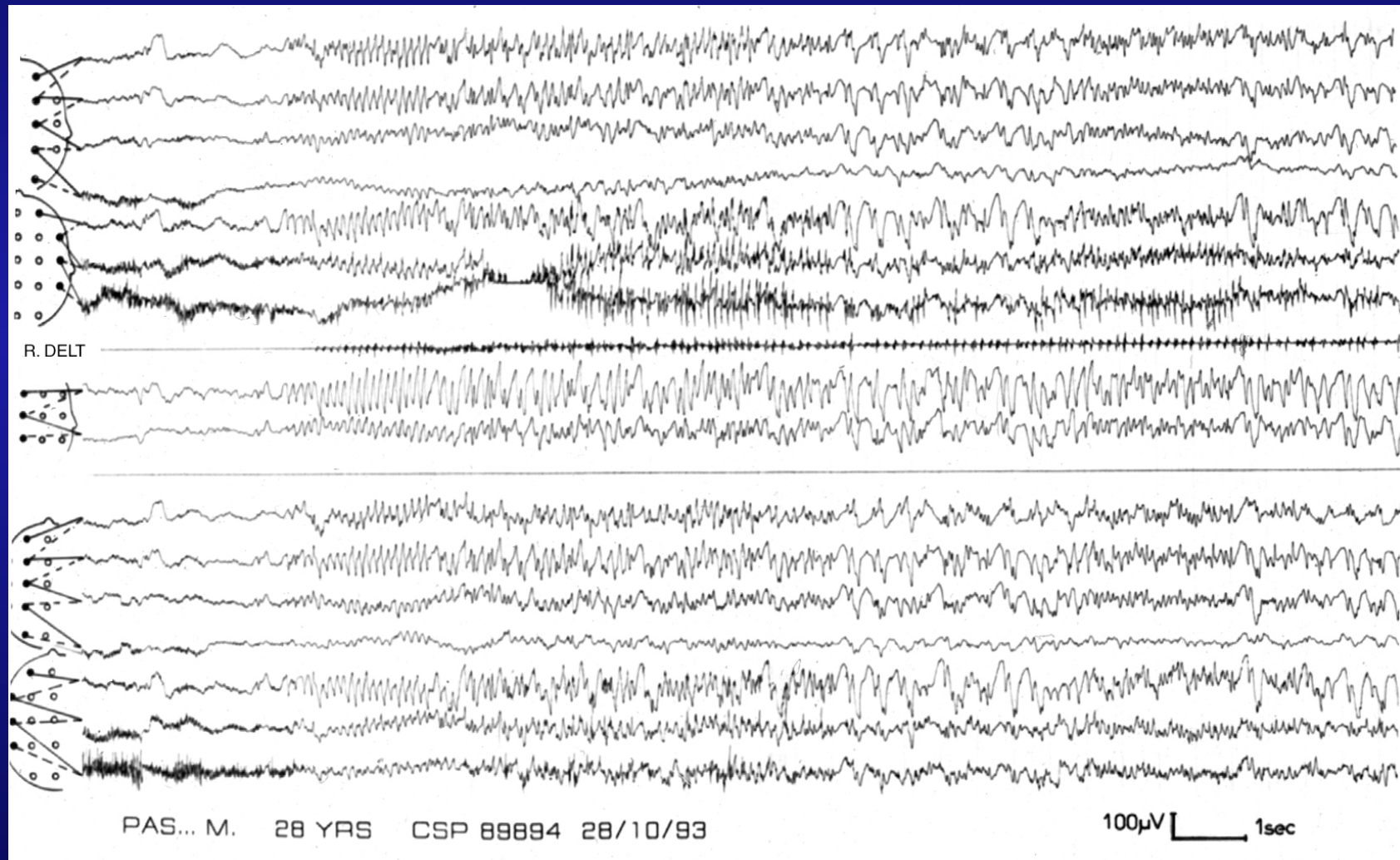


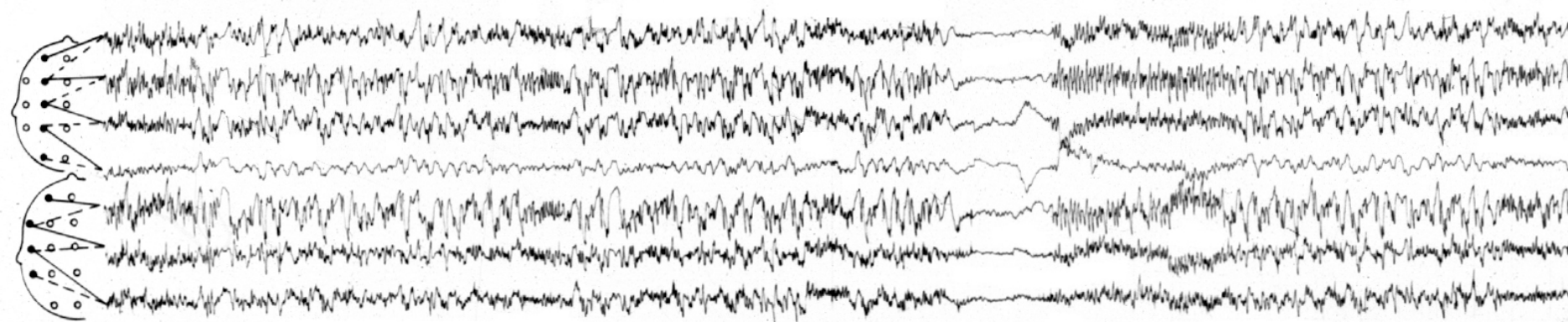
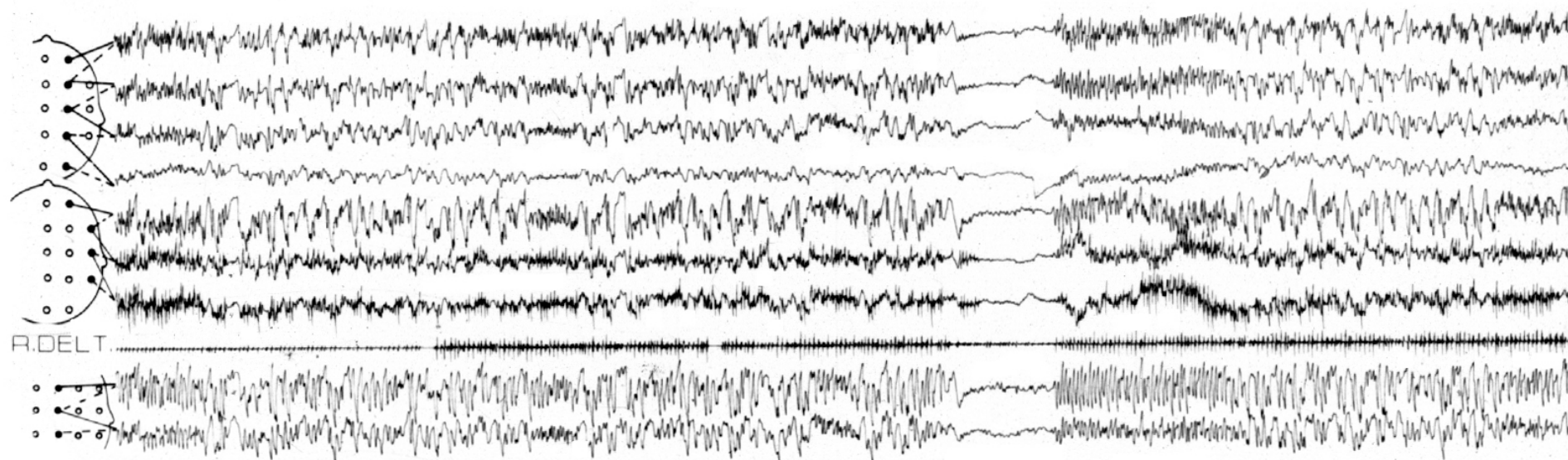
Syndrome d'Angelman: phénotype

47 ans



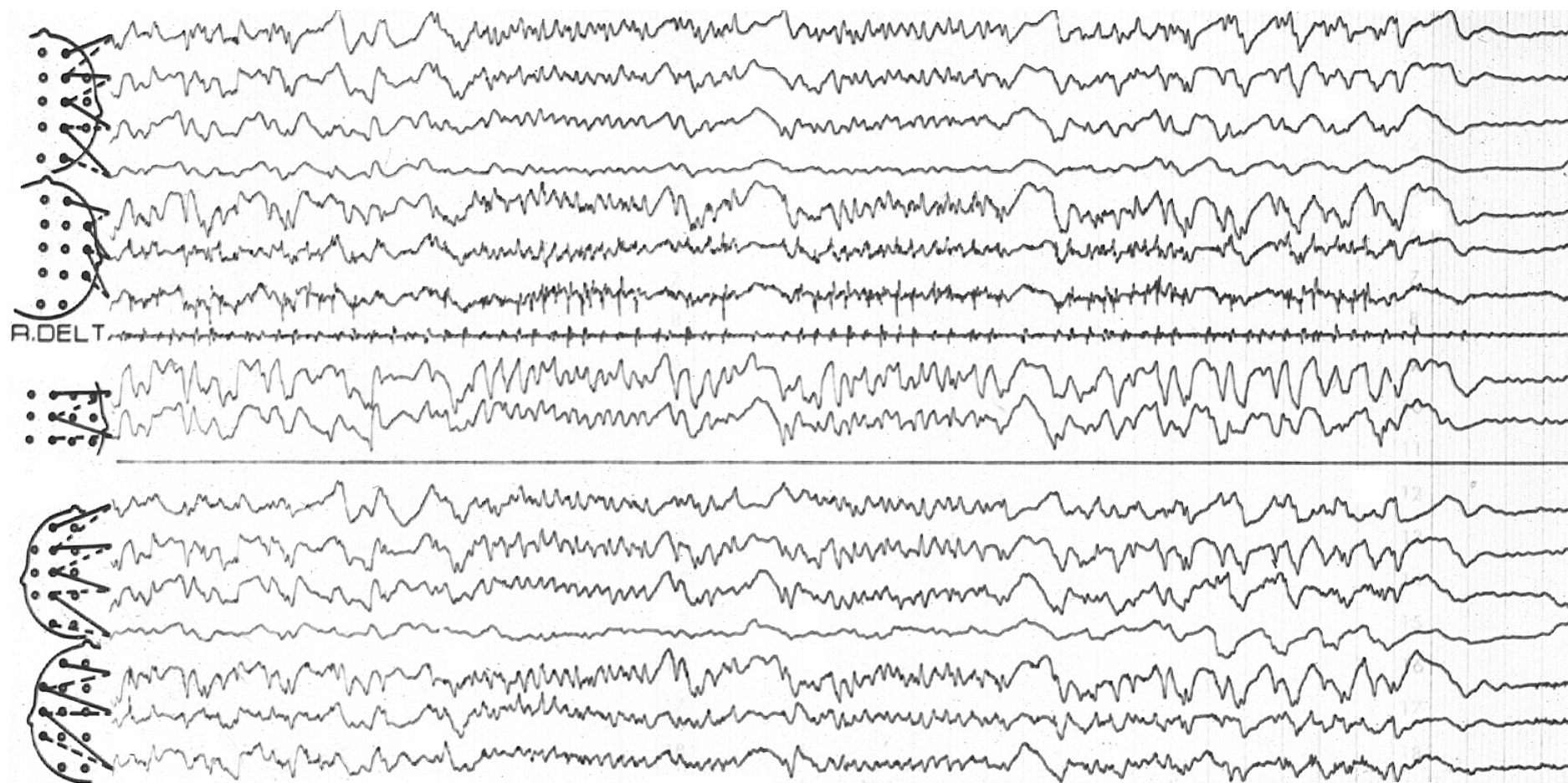
SA: souvent méconnu par les neurologues...





PAS... M. 28 YRS CSP 89894 28/10/93

1sec 100 μ V



PAS... M. 26 YRS CSP 88894 28/10/93

100 μ V  1sec

Syndrome d'Angelman

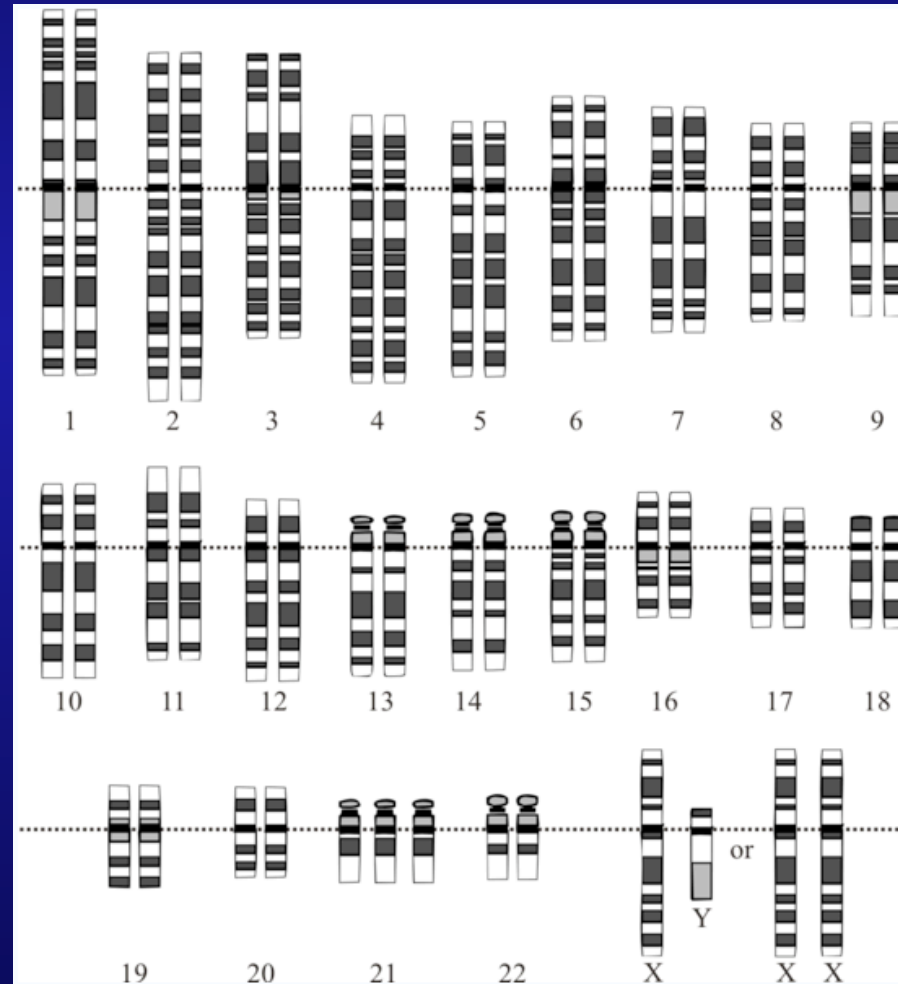
- Traitements à effet aggravant:
 - Carbamazépine
 - Phénytoïne
- Traitements utiles
 - Valproate
 - Clobazam
 - Piracétam (lévétiracétam ?)

Trisomie 21 (syndrome de Down)

Une naissance /800 – 1000

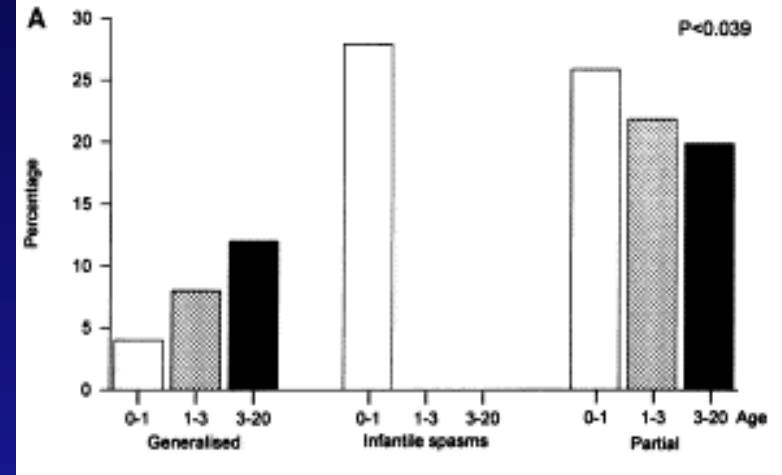
Près de 1000 nouveaux
cas/an en France

Population épileptique tout
à fait significative



Trisomie 21

- Incidence élevée de l'épilepsie
- Spasmes infantiles
 - Parfois relativement bénins
- Convulsions fébriles : moins que la population générale
 - Pas chez l'enfant (environ 1,4%)
 - Mais > 12% chez l'adulte
- Syndrome de Lennox-Gastaut tardif
- Crises réflexes +++
- « Epilepsie myoclonique sénile »



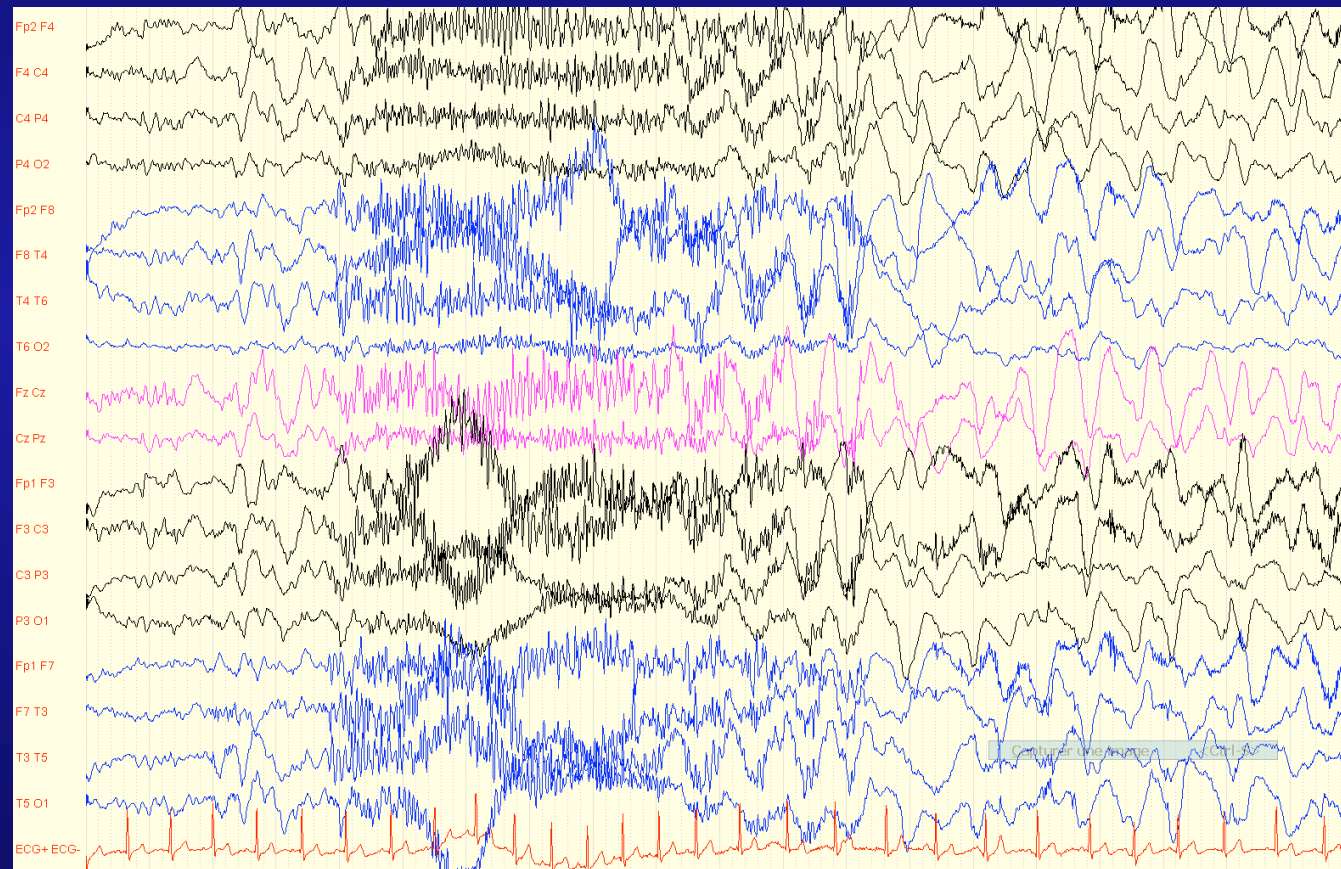
Trisomie 21

- **Spasmes infantiles fréquents**
 - 2-5% contre 0,5% dans population générale
 - EEG en faveur d'un syndrome de West
« idiopathique »
 - Début tardif, souvent après 1 an
 - Diagnostic souvent tardif
 - Moins d'épilepsies ultérieures que dans les autres étiologies
 - Pronostic variable, parfois relativement bénin

Trisomie 21

- **Syndrome de Lennox-Gastaut tardif**
 - Début autour de 8 – 10 ans
 - Début fréquemment par crises réflexes
 - Puis constitution rapide du tableau caractéristique au complet:
 - Crises toniques
 - Absences atypiques et autres crises
 - EEG caractéristique

Crise tonique, patient de 20 ans



Trisomie 21

- **Crises réflexes fréquentes**
 - À tous les âges
 - Intégrées ou non à un syndrome épileptique autre (SLG, épilepsie focale, épilepsie myoclonique)
 - Photosensibilité possible
 - Autostimulation possible
 - Guerrini et al., 1991

T21: exemple de crise réflexe

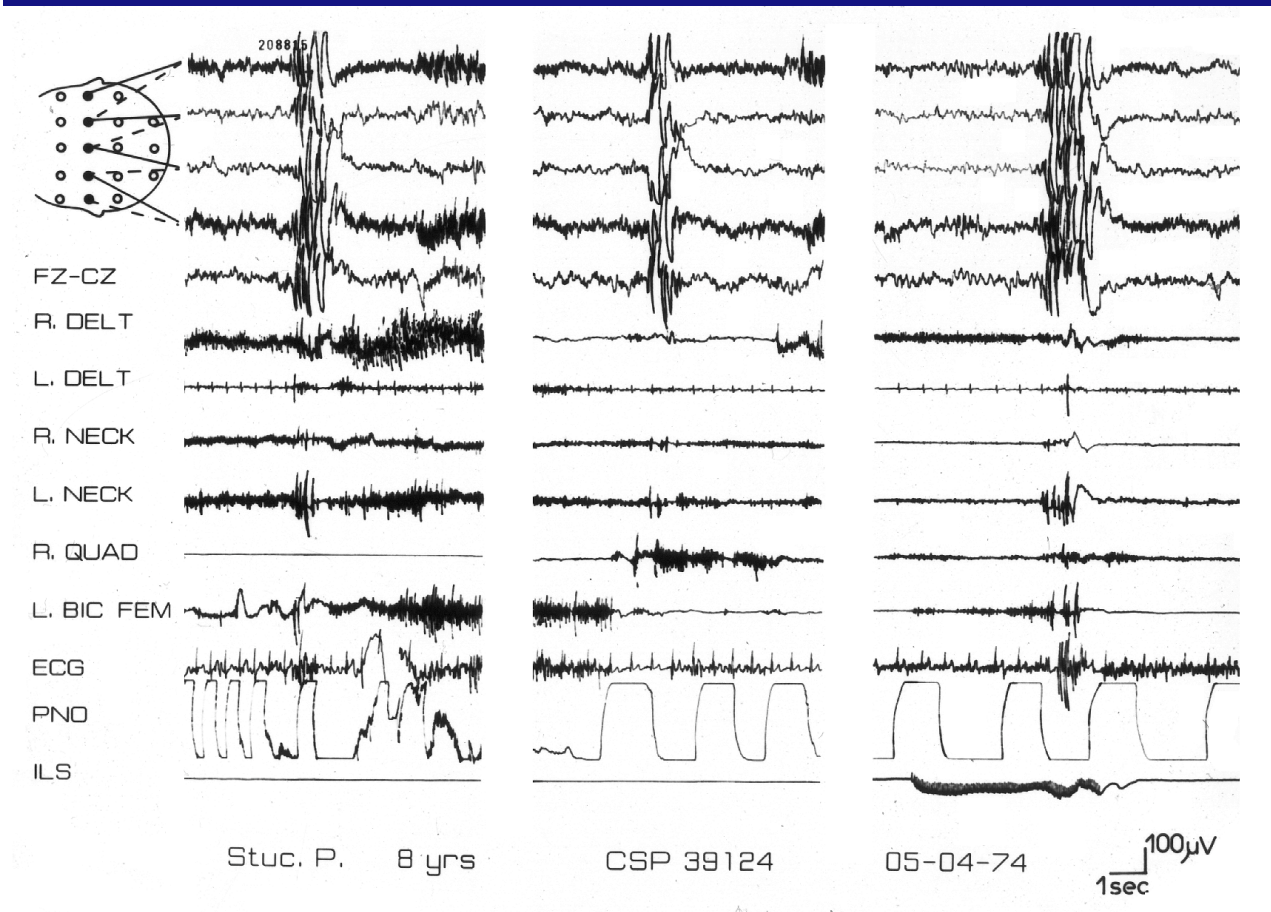


Tableau
d'épilepsie
myoclonique
bénigne du
nourrisson à 8 ans,
avec
photosensibilité

Trisomie 21

- **Epilepsie myoclonique sénile**
 - Genton et Paglia 1994; Li et al., 1995
 - De Simone et al., 2006; Crespel et al., 2007
 - Début après premiers signes de détérioration mentale de type Alzheimer
 - Myoclonies matinales, puis CGTC
 - Sensibles au traitement, mais évolution lentement péjorative, parallèlement à la détérioration mentale
 - Lésions neuropathologiques identiques à Alzheimer

Trisomie 21

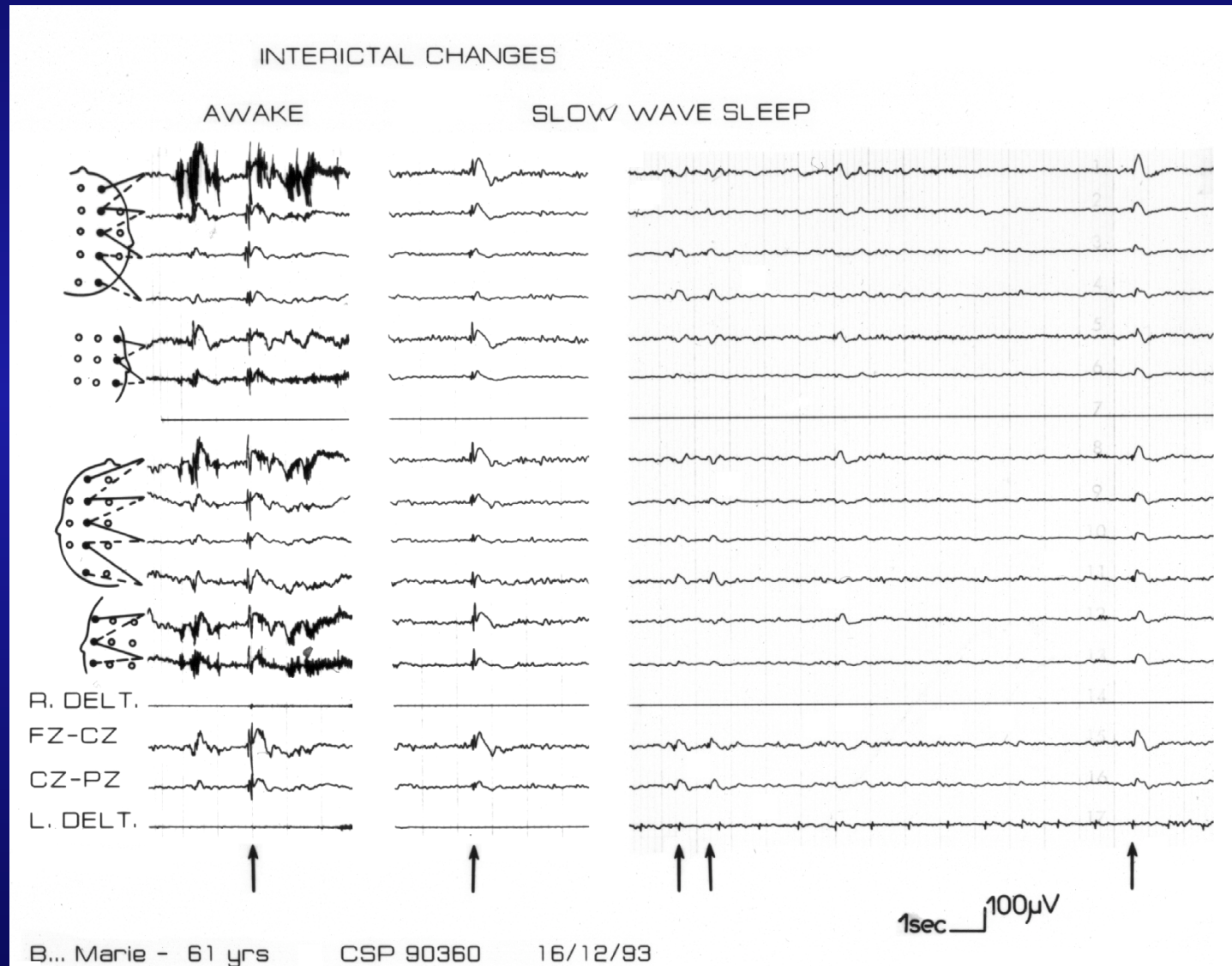
B.... Marie - T21 Age 49 - 1981



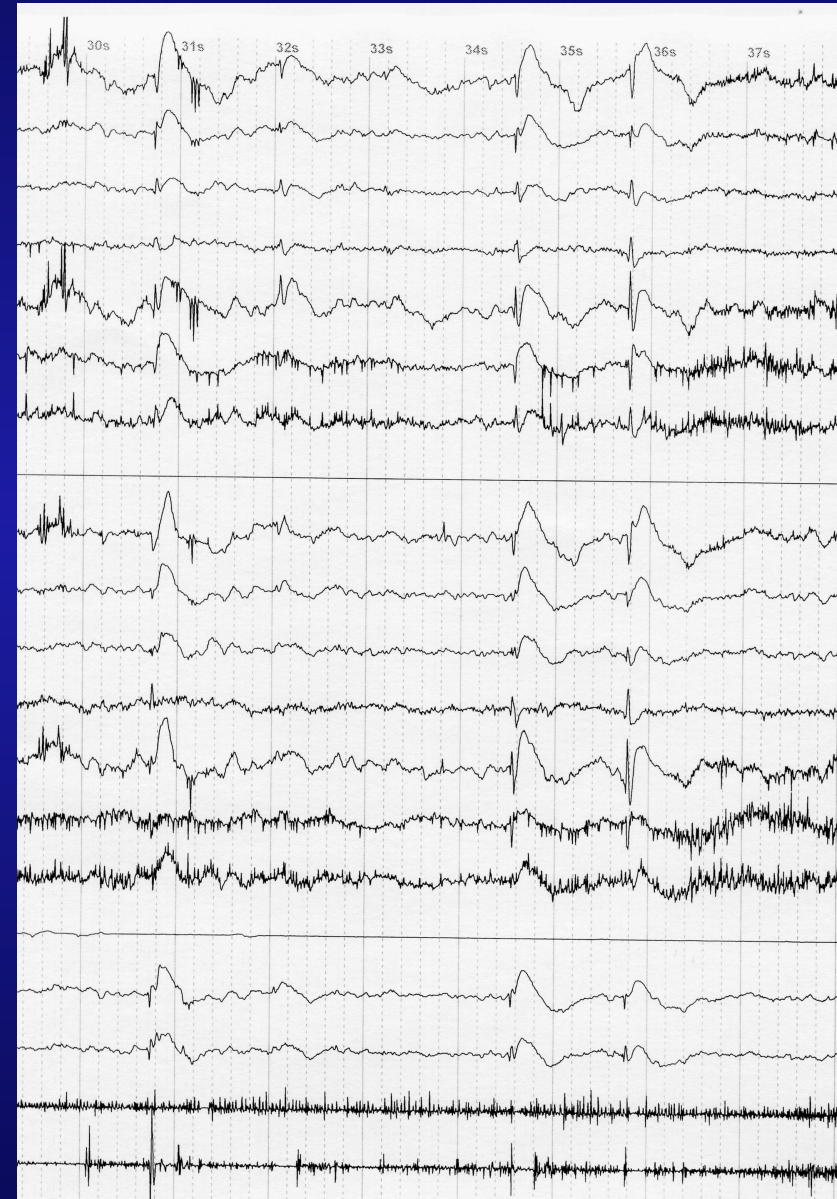
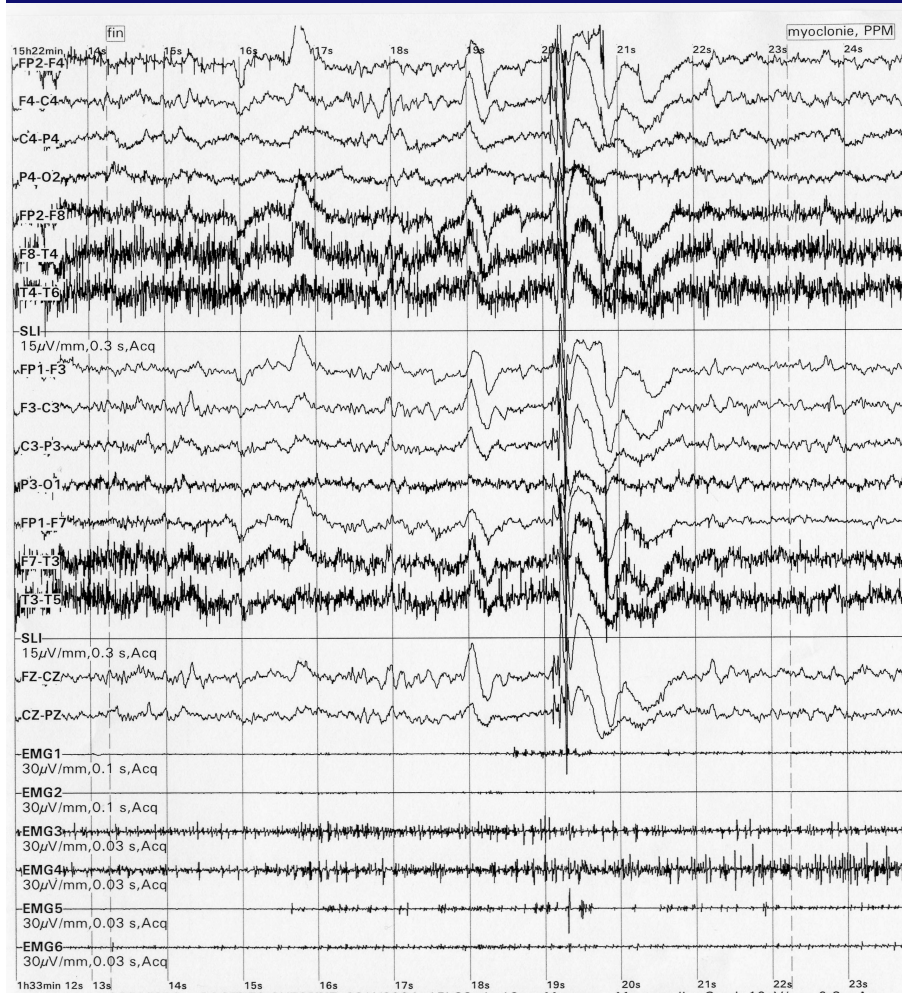
B.... Marie - T21 Age 62 - 1994 2 yrs after sz. onset



Trisomie 21, épilepsie myoclonique sénile

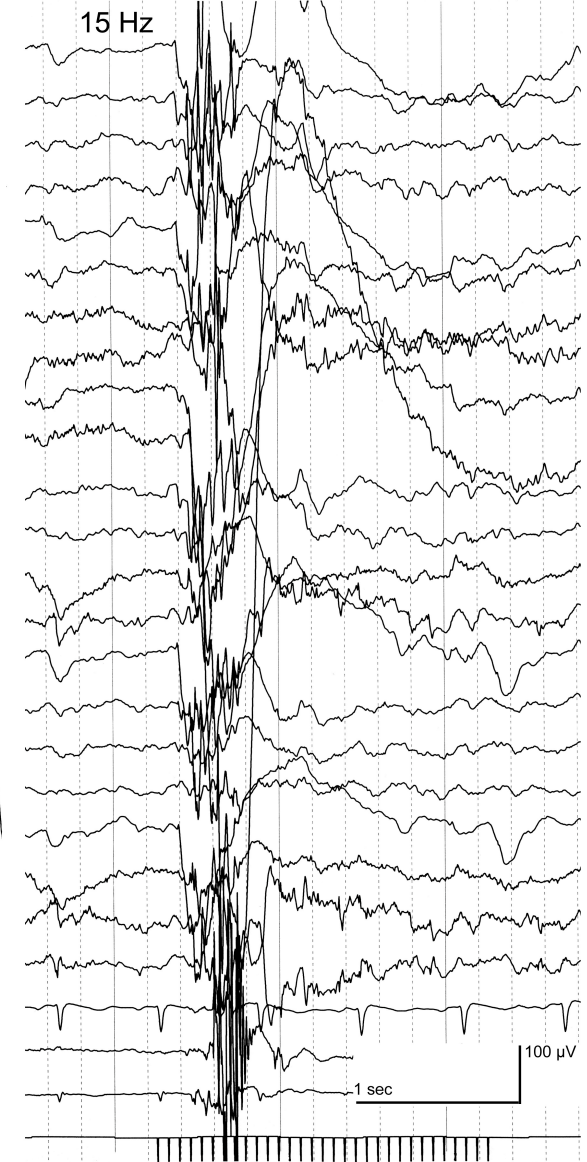
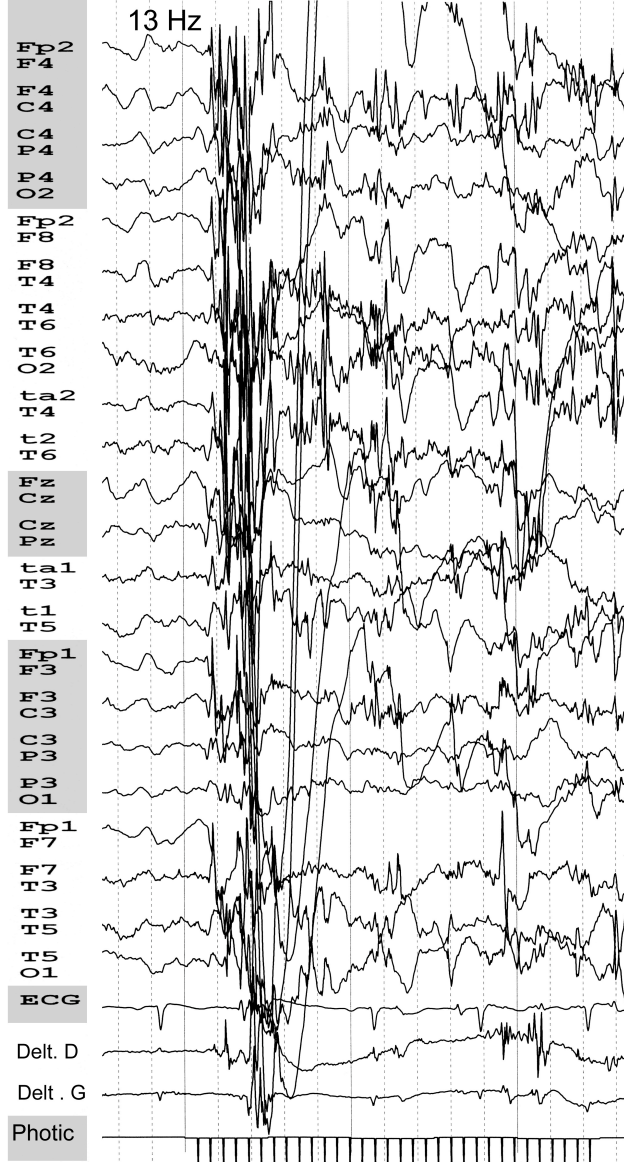
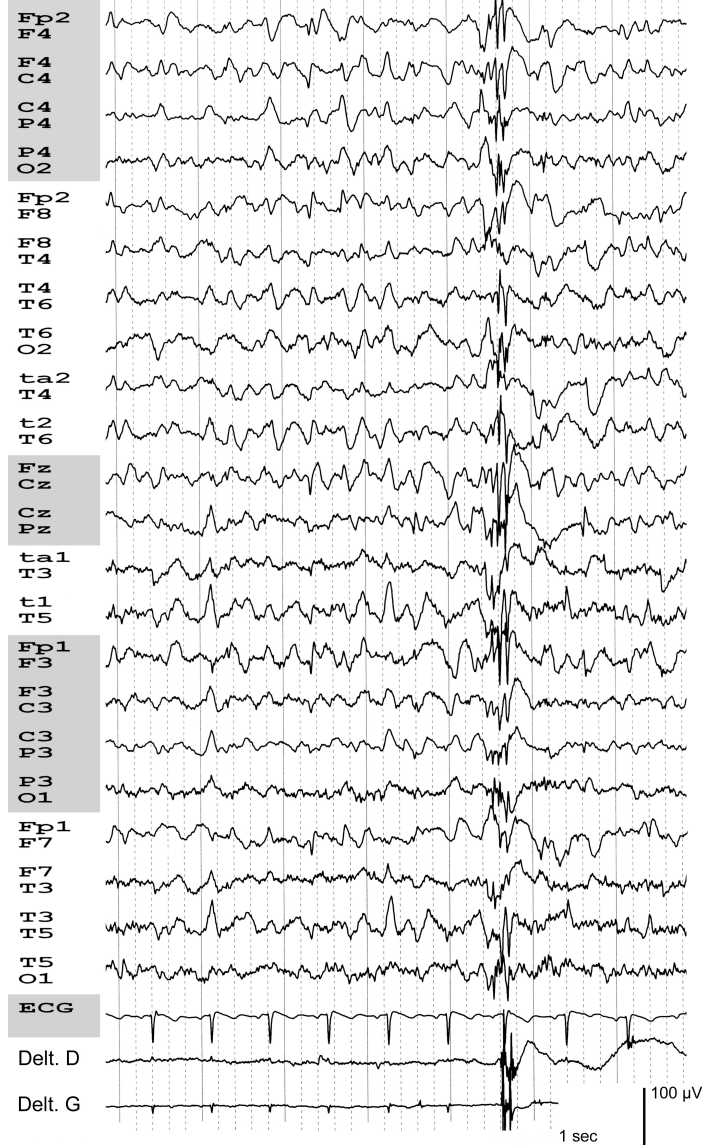


Trisomie 21, épilepsie myoclonique sénile



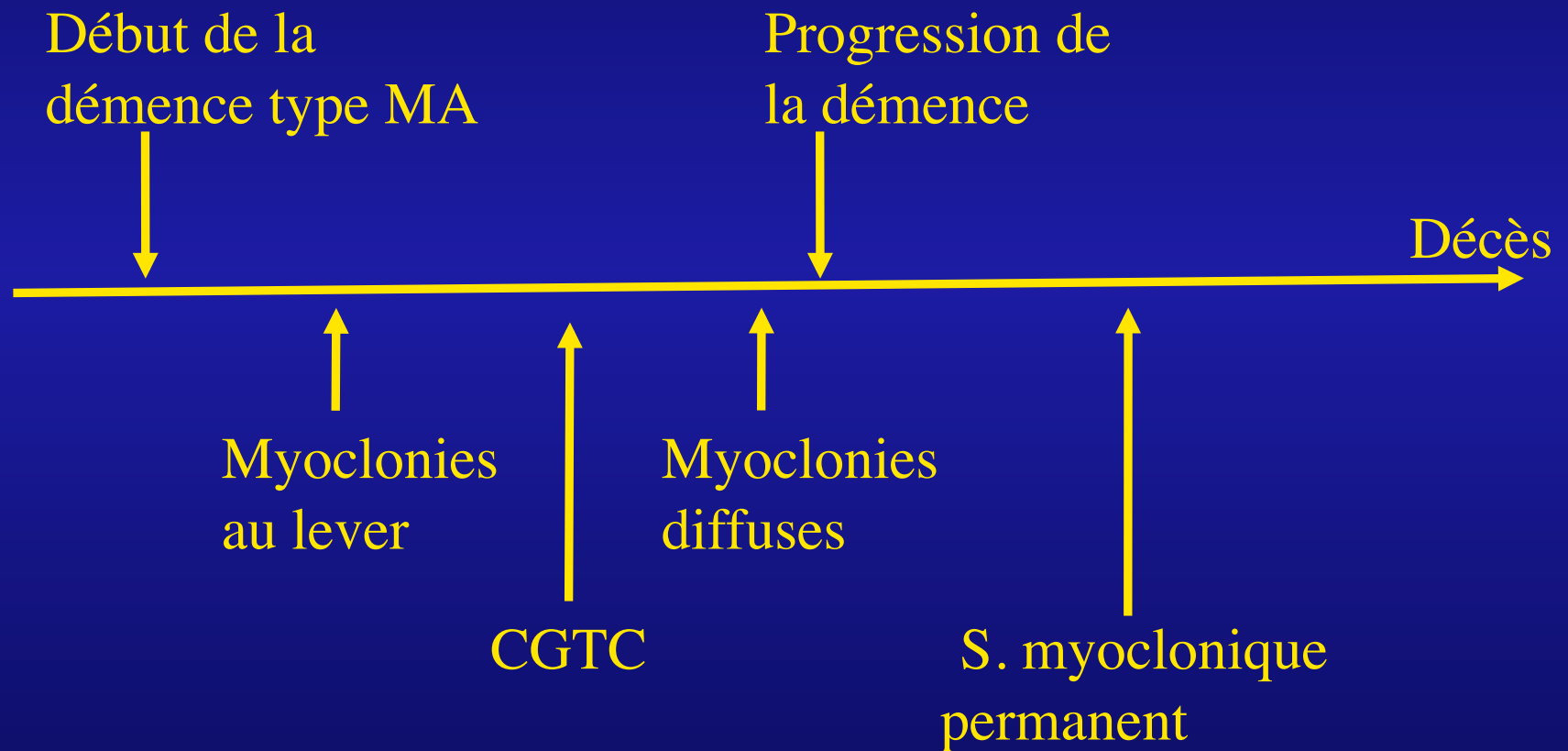
Trisomie 21, épilepsie myoclonique sénile

Unité médico-chirurgicale de l'épilepsie, Montpellier, FRANCE



Trisomie 21, épilepsie myoclonique sénile

Histoire naturelle : début entre 38 et 60 ans



Chromosome 20 en anneau: un syndrome épileptique

Inoue et al. 1997; Genton et al. 2000

Chromosome 20 en anneau: un syndrome épileptique

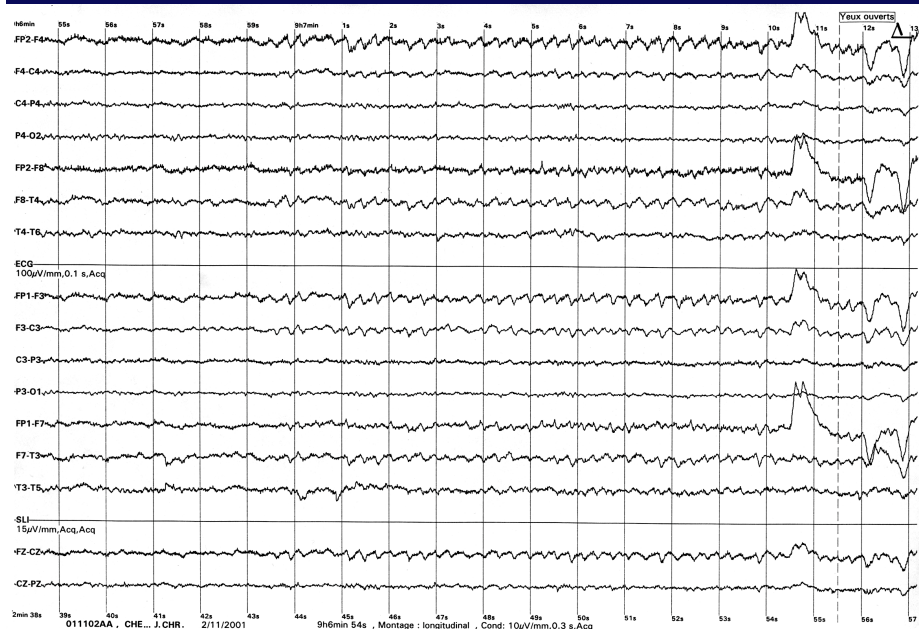
- Pas de dysmorphie
- Mosaïque 1-100%
 - Sans influence sur le tableau clinique

- Délétion partie distale,
- RM variable, proportion
- Epilepsie et EEG caractéristiques

Il faut examiner au moins 100 mitoses avant d'exclure le diagnostic !!!

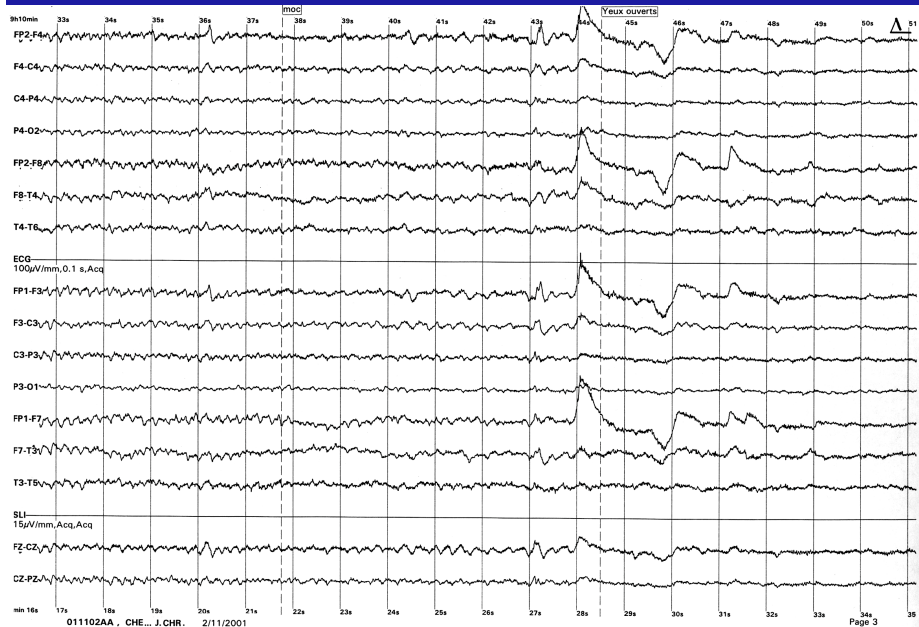
Tableau clinique évocateur

- Age de début des crises de 1 jour à 17 ans
- « Absences » longues, pattern EEG caractéristique (activités lentes thêta diffuses)
- Autres types de crises: « toniques »,
- Comportement: anxiété, désinhibition, impulsivité
- Retard mental: optionnel, proportionnel à l'importance de la mosaïque



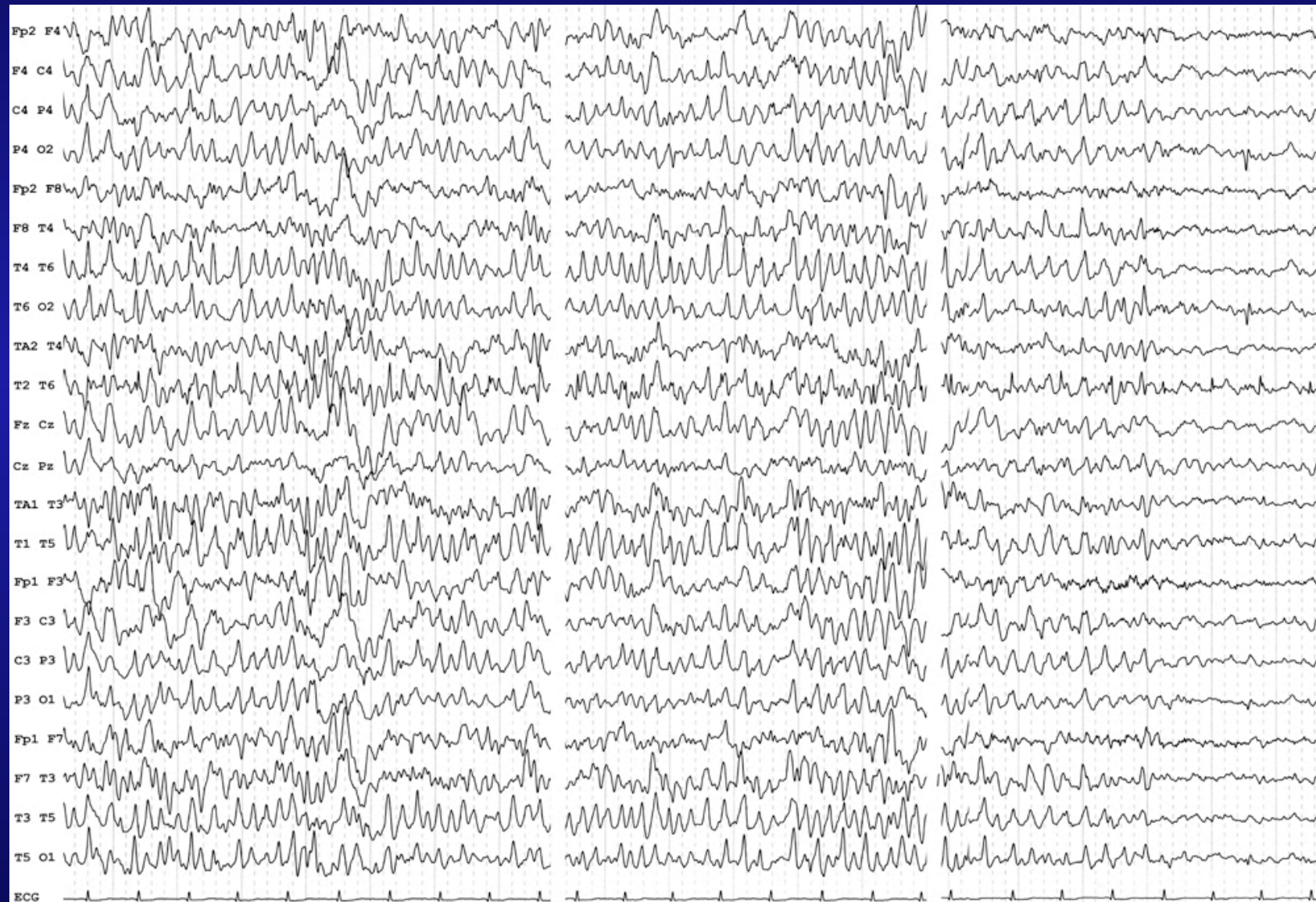
Début d'un « état »

Pendant l'« état »

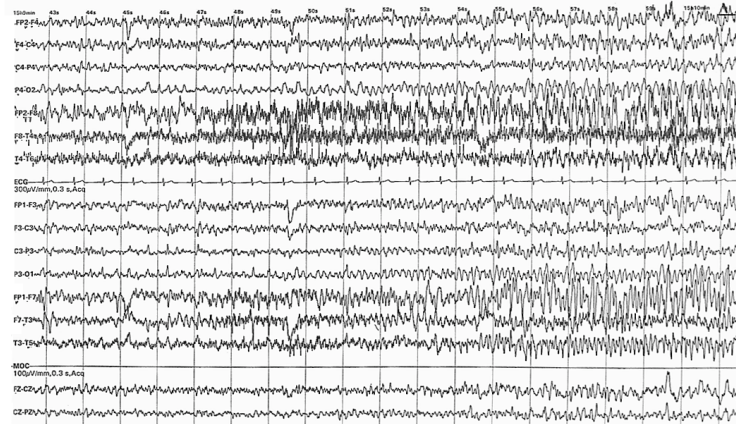


Fin de l'« état »

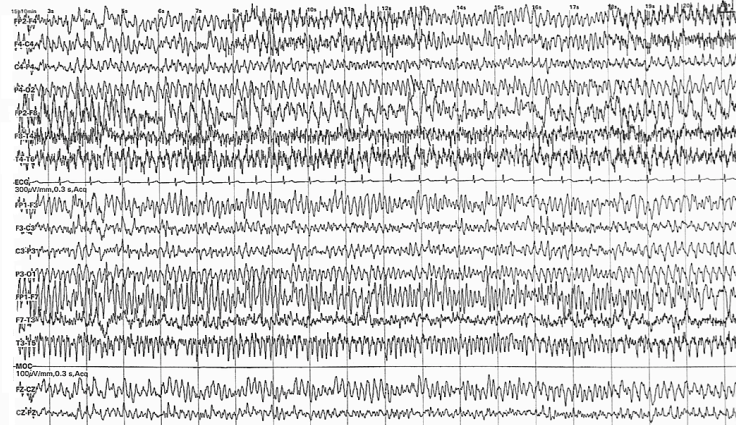
r20: typical aspect and offset of « absence »



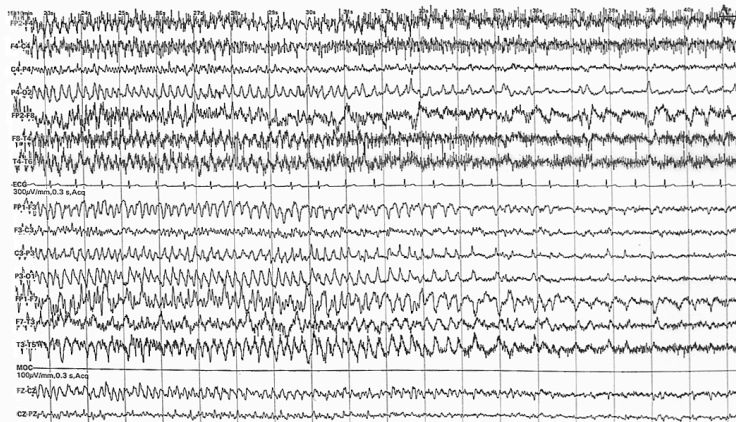
A



B



C



LEM. N. 19 Yrs CSP 00316BD

- Crise motrice au cours d'un état d'absence

L'épilepsie du r20

- Crises typiques:
 - États d'absence, durant de qq minutes à plusieurs heures = 100%
- Autres crises
 - Crises nocturnes à sémiologie frontale, frayeur, illusions visuelles
 - Crises généralisées avec myoclonies, CGTC
- Pharmacorésistance, VNS ?

En conclusion :

- Quelques tableaux cliniques très évocateurs
 - Par l'épilepsie
 - r20
 - Par la dysmorphie et/ou le contexte clinique
 - Angelman, T21, X-fra...
- Association très fréquente d'une épilepsie à une anomalie chromosomique
- Association rare d'une anomalie chromosomique à une épilepsie (encore que..... cf T21)
- Pensez-y !!!

