

# Info

## Epilepsie



Epilepsie et génétique

## **EPILEPSIE ET GÉNÉTIQUE**

**Les épilepsies ont souvent des causes génétiques, même si toutes les mutations génétiques ne sont pas forcément « héritées ». Plus l'épilepsie se manifeste tôt et est handicapante pour la personne concernée, plus il est probable qu'elle soit d'origine génétique. Un diagnostic génétique facilite d'ores et déjà l'identification du meilleur traitement et ce sera sans doute encore plus souvent le cas à l'avenir.**

Pendant la première décennie du millénaire actuel, près des deux tiers des épilepsies qui survenaient chez les plus jeunes étaient qualifiées d'idiopathiques, c.-à-d. qu'elles n'avaient pas de cause connue.

Aujourd'hui, les choses ont beaucoup changé : en 2024, une cause génétique peut être identifiée dans environ 50 % des épilepsies graves survenant dans l'enfance. La plupart du temps, les épilepsies génétiques sont des encéphalopathies développementales et épileptiques, en anglais DEE (les encéphalopathies sont des maladies qui touchent le cerveau dans son ensemble). Elles sont souvent difficiles à soigner et s'accompagnent de retards importants ou même de régressions dans le développement. L'épilepsie n'est alors qu'un symptôme parmi d'autres.

Il n'existe toutefois pas de « gène unique de l'épilepsie ». Au contraire, on recense aujourd'hui plusieurs centaines au moins d'anomalies génétiques en lien avec l'épilepsie et ce nombre ne cesse d'augmenter grâce à la recherche. Chacun des syndromes ainsi diagnostiqués de manière toujours plus fréquente et précise fait partie des maladies rares.

### **Quand l'épilepsie est-elle héréditaire ?**

La plupart des mutations génétiques pathogènes (qui provoquent une maladie), apparaissent de novo (nouvellement) bien avant la naissance, le plus souvent au début du développement embryonnaire dans l'utérus, plus rarement déjà dans les cellules germinales de la mère (ovaires) ou du père (spermatozoïdes). Cette origine des néomutations détermine le niveau de risque des frères et sœurs ainsi que de leur descendance de développer la même maladie.

Une épilepsie n'est pas une raison de renoncer à avoir des enfants : le risque est de 3 à 5 % si l'un des parents est atteint et de 20 % environ si les deux le sont. On suppose qu'une telle prédisposition familiale aux crises épileptiques, de même qu'une épilepsie isolée, est polygénique, c'est-à-dire qu'elle implique plusieurs facteurs, pour la plupart génétiques, dont seule la somme entraîne un risque significatif de crises. À l'heure actuelle, la recherche de causes génétiques individuelles est peu utile dans ces cas. Dans un avenir proche, des scores de risque polygénique permettront toutefois des pronostics plus précis.

Les syndromes épileptiques et les encéphalopathies d'origine monogénique (mutation qui affecte un seul gène) sont très rarement héréditaires. La maladie de Niemann-Pick fait partie de ces exceptions.

### **Quand un examen génétique est-il judicieux chez les personnes atteintes d'épilepsie ?**

Plus les crises épileptiques surviennent tôt, plus la probabilité de trouver une cause génétique (monogénique) est élevée. La Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) recommande un diagnostic génétique dans les cas suivants :

- encéphalopathies développementales et épileptiques (DEE)
- syndromes épileptiques familiaux, donc héréditaires
- épilepsies très résistantes aux traitements

En cas de crises néonatales (survenant peu après la naissance), il est recommandé d'effectuer rapidement un diagnostic génétique.

### **Qu'apporte un examen génétique ?**

Bien souvent, un test génétique offre une certitude diagnostique et ce, avec plus de rapidité et de précision que d'autres examens généralement coûteux. Une étude de 2021 a montré qu'environ 12 % des diagnostics génétiques de DEE influencent le traitement.

Un diagnostic précoce permet souvent de mettre en place très tôt le traitement approprié, qu'il s'agisse du médicament le plus adapté, d'un régime spécifique ou d'autres mesures. Or, le bénéfice supérieur des traitements

commencés tôt est largement démontré. La réduction des crises a généralement un effet positif sur le développement cognitif et moteur de l'enfant. Le diagnostic génétique précis permet également d'éviter les médicaments qui aggravent une épilepsie d'origine génétique et, la plupart du temps, de se prononcer sur le pronostic et l'évolution de la maladie.

Cela contribue à épargner une longue errance médicale à la personne concernée et à ses proches, avec des examens lourds et coûteux comme les imageries par résonance magnétique et les électroencéphalogrammes de longue durée, ainsi que les prises de sang régulières.

Le résultat du test génétique peut apporter une certitude et donc un soulagement, même si le pronostic n'est pas des plus encourageants. Savoir qu'ils ne sont pas en tort ou ne sont pas passés à côté de quelque chose aide souvent les parents, tout comme le fait que l'on puisse se concentrer sur le médicament le mieux toléré afin d'améliorer la qualité de vie de la patiente ou du patient et de la famille dans son ensemble.

Un diagnostic génétique est également utile chez les adultes qui présentent des retards de développement et une épilepsie : le taux d'élucidation élevé d'environ 50 %, la part de diagnostics qui modifient le traitement et la possibilité de clarifier le risque de survenue au sein de la famille revêtent une grande importance, même à cet âge. Le diagnostic génétique révèle par ailleurs souvent que des événements précédemment suspectés pendant la grossesse, la naissance ou l'enfance ne sont pas responsables de la maladie.

Dans 2 à 3 % des cas, le test peut révéler d'autres anomalies pertinentes sur le plan médical, comme un risque accru de formes spécifiques de cancer ou de problèmes cardiaques. Elles ne sont communiquées aux personnes concernées ou à leurs proches que s'ils ont donné leur accord préalable et si une prévention ciblée est possible et judicieuse. Si déprimant qu'un tel résultat puisse être, un dépistage ou une prévention précoces peuvent s'avérer bénéfiques par la suite, en particulier pour les personnes qui présentent un dé-

ficit intellectuel. Bien souvent, elles ne sont en effet pas en mesure de signaler d'éventuels troubles affectant d'autres systèmes organiques, ou seulement avec du retard.

### Quelle est la marche à suivre ?

Tout médecin peut prescrire un test génétique. Si nécessaire, une ou un spécialiste en génétique médicale peut donner des explications et des conseils approfondis. Dans tous les cas, les personnes concernées et/ou leurs proches devraient comprendre les implications potentielles du résultat pour eux et pour la famille et décider s'ils souhaitent être informés de la détection d'autres anomalies.

Le test génétique recommandé par l'ILAE chez les patientes et patients atteints d'épilepsie comprend un séquençage de l'exome, au cours duquel les régions codantes des quelque 20 000 gènes du génome humain sont examinées. Au fur et à mesure de la baisse des coûts d'analyse et du perfectionnement de l'équipement des laboratoires, le séquençage de l'exome est peu à peu remplacé par celui du génome, dans lequel toutes les régions non codantes du génome sont également évaluées. Ces techniques ont aujourd'hui largement supplanté les méthodes plus anciennes, comme les analyses chromosomiques, par puce à ADN, monogéniques et, dans la plupart des cas, de panels de gènes. Pour augmenter encore le rendement diagnostique, il peut être utile de comparer le génome de la patiente ou du patient à celui de ses parents (étude exomique ou génomique en trio).

En Suisse, une analyse génétique requiert une garantie de prise en charge des frais par l'assurance-maladie ou l'AI, plus facile à obtenir pour les enfants gravement atteints que pour ceux chez qui l'évolution de la maladie est moins sévère ou pour les adultes. Certaines familles assument elles-mêmes les coûts très élevés – il s'agit d'un montant à quatre chiffres en 2024, mais qui ne cesse de baisser.

Une fois la question de la prise en charge réglée, un prélèvement de sang de 3 à 5 millilitres suffit. Si, aux alentours de 2010, les parents devaient encore attendre les résultats pendant près d'un an, le séquençage complexe de l'exome ou du génome ne prend bien souvent plus qu'un mois aujourd'hui et peut-être moins dans un avenir proche.

### Résultats possibles

Le test génétique peut aboutir à trois résultats :

- « Le cas est clarifié » : il met en évidence un variant pathogène, le diagnostic est désormais clair. Les résultats ne confirment pas toujours le diagnostic précédent, il arrive donc que le traitement doive être adapté. Ils permettent par ailleurs aux proches de se constituer en réseau.
- « Un VSI est trouvé » : l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'évaluer avec certitude un variant de signification incertaine (ou inconnue). Son évolution s'avère très souvent bénigne, mais il arrive aussi qu'il s'agisse effectivement d'un variant pathogène. Une réévaluation après 2 à 3 ans est alors judicieuse.
- « Aucune anomalie significative n'a été trouvée » : là non plus, une cause génétique n'est pas totalement exclue. Il peut être judicieux d'utiliser un autre échantillon d'ADN ou une autre méthode de test (par exemple pour un syndrome de l'X fragile). Le test peut également être effectué à nouveau après quelques années.

Il est d'ores et déjà impossible d'énumérer ici toutes les épilepsies génétiques rares et leurs possibilités de traitement spécifiques.

À titre d'exemple, on peut citer les syndromes de Dravet ou d'Angelman. Le syndrome de déficit en transporteur de glucose GLUT1 ou maladie de De Vivo, un trouble génétique du métabolisme du sucre, plus précisément du transport du glucose dans la cellule, a également été bien étudié. Dans ce cas, les médicaments supprimeurs de crises ont peu d'intérêt, le régime cétogène est le traitement de choix.

## Développements actuels : la médecine de précision

À l'avenir, la tendance sera aux traitements susceptibles d'influencer fondamentalement l'évolution d'une maladie génétique, notamment s'ils sont mis en œuvre dès la petite enfance. C'est déjà possible pour la sclérose tubéreuse de Bourneville, une maladie héréditaire à l'origine de nombreux autres symptômes en plus de l'épilepsie, comme des tumeurs bénignes dans le cerveau et les reins. La substance active évérolimus ne supprime pas seulement les crises épileptiques, mais a également un impact positif sur les autres symptômes, comme ces tumeurs.

L'objectif ultime, c.-à-d. la guérison, reste toutefois très éloigné. À l'heure actuelle (2024), de premières études cliniques de thérapie génique sont déjà en cours : en cas de succès, elles pourraient corriger l'activité de gènes dont le dysfonctionnement provoque les syndromes de Dravet ou d'Angelman, par exemple. Dans un avenir proche, de plus en plus d'enfants porteurs de variants génétiques pathogènes pourraient bénéficier d'un traitement ciblé précoce et ainsi grandir dans de bien meilleures conditions, voire, à terme, sans crises épileptiques ni déficits cognitifs.

L'Alliance Maladies Rares ProRaris peut éventuellement aider à trouver d'autres familles concernées : [www.prorararis.ch](http://www.prorararis.ch)

## L'épilepsie peut frapper chacun de nous

5 à 10 % de la population sont atteints d'une crise d'épilepsie à un moment ou un autre de leur vie.

A peu près 1 % de la population va souffrir d'épilepsie au cours de sa vie. En Suisse, environ 80 000 personnes sont concernées, dont à peu près 15 000 enfants et adolescents.

## La Ligue contre l'Epilepsie et ses nombreuses activités

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie se consacre à la recherche, l'aide et l'information depuis 1931.

### Recherche

La Ligue contribue à faire progresser les connaissances sur tous les aspects de l'épilepsie.

### Aide

Information et consultation à l'attention:

- des spécialistes de tous les domaines
- des personnes concernées et de leurs proches

### Information

La Ligue contre l'Epilepsie informe et sensibilise le public et favorise ainsi l'intégration des personnes atteintes d'épilepsie.

## Conseil médical :

Prof. Dr méd. Johannes R. Lemke

## Rédaction :

Julia Franke

## Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Seefeldstrasse 84  
8008 Zurich

T +41 43 488 67 77  
F +41 43 488 67 78

info@epi.ch  
www.epi.ch

CP 80-5415-8  
IBAN CH35 0900 0000 8000 5415 8

Mise à jour de l'information : septembre 2024

Réalisé avec l'aimable soutien des sponsors principaux, Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH et UCB-Pharma SA.



Jazz Pharmaceuticals.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Autres sponsors : Angelini Pharma, Bial SA, Desitin Pharma GmbH, Eisai Pharma AG, Jazz Pharmaceuticals, Kanso - régime cétogène, LivaNova PLC, Neuraxpharm Switzerland AG, NightWatch - détection des crises, Sandoz Pharmaceuticals SA, Takeda Pharma, UNEEG medical.

Les sponsors n'ont pas d'influence sur le contenu.