

Résumé

L'électroencéphalogramme est, aujourd'hui, l'un des outils les plus importants dans le diagnostic de l'épilepsie. L'étude du fonctionnement du système nerveux a permis de comprendre que les signaux observés au niveau de l'électroencéphalogramme reflètent l'activité des cellules nerveuses qui le composent. Ces études ont en outre mis en évidence l'importance des phénomènes électriques et chimiques qui permettent la transmission de l'information entre cellules nerveuses ou encore la propagation de l'influx nerveux le long des nerfs. Grâce aux progrès réalisés dans les domaines de la génétique, de la biologie moléculaire et de l'électrophysiologie, il est apparu que le fonctionnement des neurones est conditionné par les protéines qui sont exprimées à la surface de leur membrane. Ceci explique que des modifications même minimales du code génétique peuvent avoir des répercussions majeures sur le fonctionnement des neurones et que cela peut engendrer des dysfonctionnements comme l'épilepsie. Ce travail illustre, aux vues des données les plus récentes, la contribution des origines génétiques dans l'épilepsie.

Epileptologie 2006; 23: 170 – 173

Mots clés: Epilepsie, génétique, canaux ioniques, activité électrique

The Importance of Ion Channels in Epilepsies and their Genetic Transmission

Electroencephalography is one of the best tools available for the clinician in the diagnosis of epilepsy. Studies of the central nervous system allowed understanding of the origin of the electric signal captured at the scalp in electroencephalography and showed that it reflects the activity of the nervous cells from the brain. These studies further revealed the determinant contribution of electrical and chemical properties that govern transmission of information between neurons or the propagation of the nervous flux along the nerves. Progresses in genetics, molecular biology and electrophysiology later unveiled the determinant role of membrane proteins in the neuronal function. This explains why very small modifications of the genetic code may engender major modifications of the nervous function and can be at the origin of brain disorders such as epilepsy. In this work, we review, in the light of these latest findings our understanding of the genetic contribution in epilepsy.

*Daniel Bertrand,
Département de Neurosciences, Centre médical Uni-
versitaire, Genève*

Key words: Epilepsy, genetics, ion channels, electrical activity

Die Bedeutung der Ionenkanäle bei Epilepsien und ihrer genetischen Übertragung

Die Elektroenzephalographie ist eine der besten Methoden zur klinischen Diagnose der Epilepsie. Dank zahlreichen Untersuchungen im Nervensystem ist heutzutage gut bekannt, wie die elektrischen Signale, die im Elektroenzephalogramm registriert werden, entstehen, und wie sie die Aktivität der Nervenzellen widerspiegeln. Diese Studien haben auch gezeigt, dass die Weiterleitung elektrischer Signale entlang der Nervenbahnen sowie die Freisetzung von chemischen Botenstoffen an Kontaktstellen zwischen Nervenzellen den Informationsfluss im Gehirn generieren. Fortschritte der Genetik, der Molekularbiologie und der Elektrophysiologie haben dann enthüllt, wie die funktionellen Eigenschaften von Nervenzellen durch eine Vielfalt von Proteinen in ihrer Zellmembran abgestimmt werden. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Mutationen in den Genen, welche für diese Proteine kodieren, erhebliche Störungen im Nervensystem auslösen können und neurologische Krankheiten wie Epilepsien verursachen. In dieser Arbeit werden die neusten Befunde der molekularen Genetik zum Verständnis der genetisch bedingten Epilepsien dargestellt.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Genetik, Ionenkanäle, elektrische Aktivität

Introduction

L'enregistrement électroencéphalographique (EEG) est l'un des outils les plus importants pour le neurologue lorsqu'il souhaite diagnostiquer une épilepsie. Pour comprendre l'importance de cet élément dans le diagnostic, il faut savoir que le tracé de l'EEG, qui est, dans les conditions normales, une fluctuation rapide de quelques microvolts présente, lors d'une crise épileptique une signature typique avec des ondes lentes de plus grande amplitude [1]. Les mesures électriques de l'EEG, qui est réalisé à l'aide d'électrodes placées sur le scalp, donnent un reflet de l'activité électrique des cellules qui composent notre cerveau et, par conséquent, pour comprendre les origines de l'épilepsie, il est indispensable de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette activité électrique [2].

Les cellules nerveuses de notre cerveau, aussi appelés neurones, présentent des propriétés électriques uniques qui sont à la base de toute activité nerveuse. Une première propriété de ces cellules est qu'au repos, c'est-à-dire en absence d'activité, elles sont chargées négativement et présentent une différence de potentiel d'environ moins soixante millivolts. La stimulation d'un neurone, par une dépolarisation jusqu'au seuil d'excitabilité, déclenche une activité électrique transitoire rapide qui dure environ une milliseconde, soit un millième de seconde. La dépolarisation et inversion du potentiel transmembranaire jusqu'à environ plus trente millivolts est suivie d'une repolarisation qui ramène la cellule à son potentiel de repos. Cette activité électrique transitoire, dont l'amplitude totale n'excède guère le dixième de volt, est communément appelée potentiel d'action et c'est elle qui se propage le long des prolongements cellulaires des neurones, ou axones, qui forment les nerfs. Ainsi, toute activité nerveuse comme, par exemple, le contrôle d'une contraction musculaire ou la transmission d'une perception sensitive met en jeu la décharge de potentiels d'action dans les fibres nerveuses. L'amplitude des potentiels d'action est relativement constante et c'est la différence de fréquence qui permet le codage de l'information nerveuse. Une fréquence élevée correspond à une stimulation intense et une fréquence basse à une stimulation faible. Ce bref rappel de l'activité nerveuse met en évidence l'importance des phénomènes électriques dans la propagation du signal le long d'un nerf ou entre des neurones à l'intérieur même de notre cerveau. Une deuxième propriété fondamentale des neurones réside dans leur capacité de communiquer entre eux par l'intermédiaire de synapses chimiques. Les éléments principaux d'une synapse sont illustrés dans la **figure 1**.

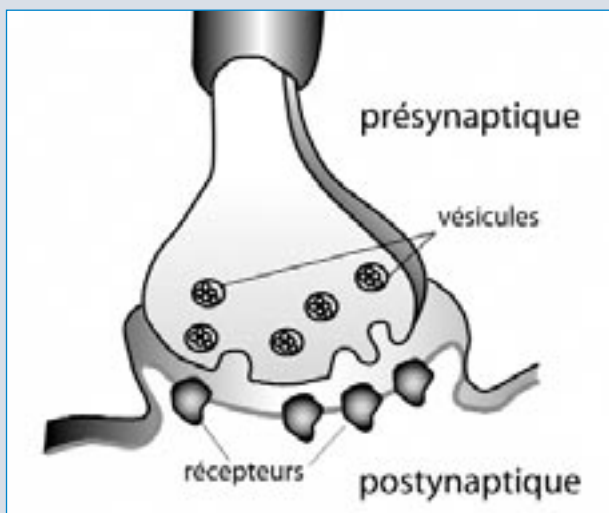


Figure 1: Schéma simplifié d'une synapse dans le système nerveux central, illustrant le stockage du neurotransmetteur dans les vésicules de la terminaison présynaptique et la présence de récepteurs dans la membrane du neurone postsynaptique.

Chaque synapse comprend une terminaison présynaptique, formée par un premier neurone, qui est séparée de la zone postsynaptique d'un autre neurone avec lequel il communique. Cette séparation physique des neurones pré- et post-synaptique implique qu'il n'existe pas de continuité électrique entre les deux cellules nerveuses et que leur communication dépend d'un mécanisme qui met en jeu des molécules chimiques, aussi appelées neurotransmetteurs. Le neurotransmetteur est synthétisé dans la partie présynaptique, ou bouton synaptique, et il est stocké dans les vésicules synaptiques. Lorsqu'un potentiel d'action envahit le bouton synaptique, il déclenche une série d'événements qui aboutissent à la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Le neurotransmetteur diffuse rapidement dans la fente synaptique qui sépare les deux neurones et se lie sur les récepteurs qui sont présents dans la membrane du neurone postsynaptique. La liaison du neurotransmetteur sur les récepteurs entraîne à son tour des modifications des propriétés membranaires du neurone postsynaptique qui se traduisent par des modifications de faible amplitude du potentiel transmembranaire du neurone. Pour bien s'imaginer la complexité des mécanismes synaptiques il est important de se rappeler qu'une synapse mesure environ un millionième de mètre et qu'un seul neurone reçoit entre cent mille et un million de contacts synaptiques provenant d'autres neurones. Il faut en outre souligner que la transmission synaptique engendre en fonction des récepteurs qui sont activés, soit une dépolarisation ou une hyperpolarisation. La dépolarisation du neurone réduit le potentiel de repos, par exemple de moins soixante à moins cinquante cinq millivolts, alors qu'une hyperpolarisation est une augmentation du potentiel de repos. Un exemple type de neurotransmission qui est bien connu est le neurotransmetteur GABA (acide-gamma-amino-butérique) provoque l'activation de récepteurs de type GABA_A qui conduisent à une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique [3]. A l'opposé, le neurotransmetteur glutamate active des récepteurs glutamatergiques qui induisent une dépolarisation du neurone postsynaptique. L'intégration des signaux électriques provenant d'un grand nombre de synapses peut conduire à la dépolarisation du neurone jusqu'au seuil d'excitabilité et déclencher ainsi la génération d'un ou plusieurs potentiels d'action.

Les découvertes progressives de ces éléments ont jeté une lumière nouvelle sur notre compréhension du système nerveux central et illustrent l'importance des mécanismes électriques qui sont à l'origine de toute activité neuronale. De plus, ils ont démontré sans équivoque que la communication entre cellules nerveuses s'effectue essentiellement par l'intermédiaire de molécules chimiques et permettent de comprendre pourquoi des médicaments, comme, par exemple les benzodiazépines (ex. valium) qui agissent sur les récepteurs de type GABA_A ont une action importante sur le fonctionnement du cerveau et peuvent, dans certains cas, réduire les crises épileptiques [4].

Aux vues de ces éléments, il devient clair que l'activité électrique des neurones engendre de faibles variations de potentiel qui peuvent être détectées par des électrodes placées sur le scalp et donne un premier élément sur l'importance de l'EEG dans le diagnostic de l'épilepsie [5]. Toutefois, pour progresser ultérieurement dans notre compréhension de cette affection neurologique nous devons nous pencher sur les mécanismes de base des propriétés électriques des neurones ainsi que sur le fonctionnement des récepteurs postsynaptiques.

Bien que les premiers éléments concernant le potentiel d'action aient été découverts durant la première moitié du vingtième siècle, ce n'est que dans les dix dernières années que l'on a commencé à en élucider les bases moléculaires et leur relation à la génétique. En effet, le potentiel d'action trouve son origine dans l'activité de protéines spécialisées qui sont synthétisées par les neurones et insérées dans la membrane. Ces protéines forment des canaux membranaires qui ont la particularité d'être sensible à la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Une modification du potentiel d'une vingtaine de millivolts suffit pour engendrer un changement de conformation de ces protéines et de provoquer leur ouverture ou leur fermeture. Le potentiel d'action d'un neurone dépend de l'activité de plusieurs canaux sensibles au voltage dont certains vont induire la dépolarisation cellulaire alors que d'autres vont, au contraire, provoquer la repolarisation du neurone. L'activité du neurone est donc étroitement liée aux types de protéines qui sont exprimées dans sa membrane et, évidemment, à leur bon fonctionnement.

Une protéine est une formée par une chaîne polypeptidique. Les peptides qui la constituent sont, à l'exemple d'un collier de perles, rattachés les uns aux autres par des ponts chimiques. C'est le repliement de la chaîne polypeptidique dans une structure tridimensionnelle qui confère à la protéine ses propriétés fonctionnelles. Toutes les informations nécessaires à la synthèse des protéines sont contenues dans le noyau de la cellule et plus précisément dans la séquence des acides désoxy-ribonucléiques (ADN) qui constitue le code génétique. La synthèse d'une protéine se décompose en deux étapes principales avec : a) la lecture de l'ADN et production d'un ARNm (acide ribonucléique messenger) qui est transporté en dehors du noyau jusqu'au site d'assemblage de la protéine et b) l'assemblage des peptides selon la séquence définie par l'ARNm. Le repliement de la protéine s'effectue par différents mécanismes dont certains prennent place pendant la synthèse alors que d'autres nécessitent des fonctionnements enzymatiques plus complexes. Les protéines membranaires, comme les canaux dépendants du voltage, sont insérées dans la membrane cellulaire. On notera que la durée de vie d'une protéine dans la membrane d'un neurone est de l'ordre de quelques jours. Ainsi, le bon fonctionnement d'un neurone dépend de sa capacité de synthèse de nouvelles protéines et du recyclage des anciennes protéines membranaires [2]. Cette description

succincte des processus cellulaires qui permettent la synthèse des protéines illustre l'importance de l'ADN dans le fonctionnement cellulaire. En effet, les variations mêmes mineures de la séquence génétique peuvent conduire à des variations des protéines synthétisées. Par exemple, la couleur des yeux illustre particulièrement bien les variations interindividuelles dans la synthèse des protéines et il est largement accepté que la couleur des yeux se transmet de manière génétique. Il est donc facilement imaginable de concevoir que les fonctionnements précis des neurones présentent des différences entre individus qui sont comparables à celles que l'on peut détecter chez les personnes qui nous entourent, par simple observation visuelle.

Bien que très précis, l'enregistrement de l'EEG ne représente qu'une mesure globale de l'activité neuronale et ne permet pas de déterminer les variations fines qui peuvent exister au niveau des potentiels d'action. Pour comprendre l'origine des ondes lentes et de grande amplitude observées pendant une crise d'épilepsie, il faut se pencher sur le fonctionnement d'un ensemble de neurones ou, autrement dit, d'un réseau neuronal. Lorsque les neurones fonctionnent normalement, leur activité est dite asynchrone, car ils ne déchargent pas des potentiels d'action tous au même instant. Ceci explique que le tracé de l'EEG est de faible amplitude et de fréquence rapide, car il reflète fidèlement les décharges de milliers de neurones qui ont chacun une activité relativement indépendante. L'observation d'ondes lentes de grande amplitude indique, en revanche, une synchronisation de l'activité neuronale [5-8]. C'est-à-dire que pour différentes raisons, les décharges des neurones s'effectuent de manière simultanée. Ceci engendre un dysfonctionnement du réseau neuronal qui est l'origine de la crise d'épilepsie [9].

En se basant sur les éléments énoncés précédemment il est aisé de comprendre que l'activité des neurones dépend d'une part des transmissions synaptiques et d'autre part de la propagation de l'influx nerveux par l'intermédiaire du potentiel d'action. Dès lors, il est évident qu'une perturbation soit des processus synaptiques, soit du déclenchement ou de la propagation du potentiel d'action peut engendrer des conséquences majeures dans le fonctionnement nerveux. A l'image d'autres affections génétiques, on peut supposer que les affections graves qui conduisent à un dysfonctionnement profond comme, par exemple, l'impossibilité de générer un potentiel d'action, ont des conséquences létales et, par conséquent, ne sont pas observées dans la population. En revanche des mutations moins importantes qui n'affectent pas les propriétés fondamentales de l'activité neuronale seront soit silencieuses ou ne seront observées que dans des situations particulières.

L'évaluation clinique d'un grand nombre d'épilepsies à progressivement mis en lumière que certaines formes d'épilepsies sont génétiquement transmissibles. L'origine génétique de ces épilepsies a ensuite pu être déter-

minée et l'on connaît aujourd'hui un répertoire grandissant de mutations qui peuvent amener à ces maladies neurologiques [10-16]. Les mutations répertoriées à ce jour comprennent de nombreuses formes, les plus simples étant la permutation d'une seule base dans le code génétique jusqu'aux modifications complexes dans lesquelles un segment entier du code est modifié. A l'échelle des protéines, ceci se répercute soit par une modification ponctuelle avec, par exemple, la substitution d'un seul acide aminé ou, dans les cas extrêmes par l'absence totale de la protéine correspondant au gène affecté. Toutefois, dans la plupart des cas, l'ensemble des individus porteurs d'une mutation, ou d'une modification du code génétique, ne sont pas nécessairement affectés. Cette observation s'explique par plusieurs phénomènes. Tout d'abord il est important de rappeler que notre code génétique provient du père et de la mère et que nos cellules comprennent deux copies correspondantes, ou allèles, qui fonctionnent principalement en parallèle. On peut donc considérer qu'il existe en parallèle deux synthèses pour une même protéine et que les effets délétères d'une mutation peuvent être contrebalancés par l'expression d'une protéine non altérée [17]. De plus, le bon fonctionnement cellulaire est garanti par une redondance importante et, par exemple, il existe des familles entières de gènes codants pour des canaux dépendant du voltage d'un type déterminé. Ceci explique que, dans la plupart des cas, les variations interindividuelles n'engendrent pas de dysfonctionnements significatifs et ne donnent lieu à des conséquences pathologiques que dans une minorité de la population.

Les connaissances acquises au cours de ces dernières années ont permis des progrès substantiels dans notre compréhension des mécanismes sous-jacents de l'épilepsie. Aussi, bien que le tracé EEG reste l'outil de base qui permette au clinicien de mesurer de manière objective la présence de crises épileptiques, les apports de la génétique et de la recherche fondamentale permettent d'éclairer d'une lumière nouvelle ces affections neurologiques.

L'augmentation des capacités de séquençages et de leur rapidité représente un atout indispensable pour confirmer les bases héréditaires qui sont parfois suspectées. Une meilleure compréhension des gènes impliqués et de leur fonctionnement permettra à terme d'ouvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques qui seront adaptées à chaque patient. Un traitement plus adapté et, parfois même développé avant l'apparition des symptômes cliniques, peut être espéré et illustre l'importance d'une compréhension des mécanismes intimes qui sont à l'origine d'une maladie aussi invalidante que l'épilepsie.

Références

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
2. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain*. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams Wilkins, 2001
3. Mohler H, Malherbe P, Draquhn A et al. *GABA_A-receptor subunits: functional expression and gene localisation*. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1990; 46: 23-34
4. Butler T. *Central and peripheral benzodiazepine receptors*. *Epilepsia* 2006; 47: 450-451
5. Timofeev I, Steriade M. *Neocortical seizures: initiation, development and cessation*. *Neuroscience* 2004; 123: 299-336
6. Gavaret M, Badier JM, Marquis P et al. *Electric source imaging in frontal lobe epilepsy*. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 358-370
7. Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. *EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches*. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 225-238
8. Steriade M, Amzica F, Timofeev I. *Cellular basis of transition between sleep and electrographic seizures*. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 999-1002
9. Avoli M, Louvel J, Pumain R et al. *Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain*. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 166-200
10. Steinlein OK. *Genetic mechanisms that underlie epilepsy*. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 400-408
11. Audenaert D, Schwartz E, Claesys KG et al. *A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures*. *Neurology* 2006; 67: 687-690
12. Fedi M, Berkovic SF, Marini C et al. *A GABA_A receptor mutation causing generalized epilepsy reduces benzodiazepine receptor binding*. *Neuroimage* 2006; 32: 995-1000
13. Moulard B, Picard F, le Hellard S et al. *Ion channel variation causes epilepsies*. *Brain Res Rev* 2001; 36: 275-284
14. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. *Fever, genes, and epilepsy*. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-430
15. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA et al. *Susceptibility genes for complex epilepsy*. *Hum Mol Genet* 2005; 14(Spec No. 2): R243-249
16. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S et al. *SCN1A mutations and epilepsy*. *Hum Mutat* 2005; 25: 535-542
17. Bertrand D. *Neuronal nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy*. *Epilepsy Curr* 2002; 2: 191-193

Adresse de correspondance :

Prof. Daniel Bertrand

Dept of Neuroscience

Centre Médical Universitaire

1, rue Michel Servet

CH 1211 Genève 4

Tel. 0041 22 379 5356

Fax 0041 22 379 5402

daniel.bertrand@medecine.unige.ch