

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV (nouveau) :

<https://www.hug.services/groupe/departement-enfant-et-adolescent>

La première fois il faut créer un compte externe (onglet), puis après s'identifier comme collaborateur externe.

## **Colloque de pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 1<sup>er</sup> octobre 2019**

2<sup>e</sup> heure :

### **Génétique et épilepsie**

Dr C. Korff et Dr T. Ait Mouhoub

Les analyses génétiques sont utiles pour la pose du diagnostic, établir un pronostic, proposer un traitement. Des analyses génétiques permettent aussi de diminuer les coûts de la santé.

Dans la réflexion, il faut avoir une discussion entre pédiatre, neuropédiatre, et généticien : faut-il proposer une analyse génétique ? Ensuite celle-ci doit être acceptée par l'assurance et il est possible de procéder soit à une CGH array ou une analyse de l'exome. Ensuite, il est nécessaire de restituer les résultats aux parents.

1<sup>er</sup> exemple : dès l'âge de deux mois, un enfant présente des mouvements anormaux des yeux, une fatigabilité, une hypotonie. Elle présente une crise tonicoclonique à l'âge de huit mois. Un traitement de carbamazépine est introduit. Il est décidé de procéder à une analyse génétique qui met en évidence une mutation du gène SLC2A1 (impliqué dans le transport du glucose). Dans ce cas, il est possible de proposer comme traitement un régime d'ATKINS modifié, favorisant la voie de la cétogenèse.

2<sup>e</sup> exemple : une fratrie présente des troubles du développement avec aspect de trouble du spectre autistique, des crises épileptiques focales apparaissant vers l'âge de quatre ans et des troubles du comportement. Les enfants sont traités par Dépakine et Risperdal. Un examen génétique large (exome) objective la mutation du gène GAMT (mutation composite, les deux allèles sont atteints d'une manière différente), concernant le métabolisme de la créatine cérébrale. Un traitement de poudre de créatinine et ornithine peut être introduit, avec un conseil génétique pour les parents (risque de récurrence de 25%).

3<sup>e</sup> exemple : un enfant présente une hypotonie néonatale et, à l'âge de trois ans, des crises épileptiques généralisées ou des absences myocloniques. Il s'agit d'une épilepsie complexe nécessitant l'association de plusieurs antiépileptiques. L'analyse génétique montre une mutation du gène CHD2, pour laquelle il n'existe pas de modalités thérapeutiques, mais un risque de pharmacorésistance. D'une manière fortuite, est découvert également une mutation du gène de la maladie de Charcot-Marie, mutation également présente chez le père qui était asymptomatique. Cette

découverte fortuite aboutit à une proposition de prise en charge pour le père. Les parents doivent être avertis que parfois des résultats inattendus peuvent être trouvés avec conséquence pour la famille.

Le CGH array est un survol de tout le génome, à la recherche de duplication ou délétion. Il apporte des résultats dans 10 à 15% des cas.

L'exome est une analyse de tout le génome, en particulier des exons codant pour les protéines. Les exons représentent 1.5% du génome, le reste est des introns. Il y a 30 à 35% de réponse aux questions.

L'analyse de l'exome trouve 20'000 variants, 400 sont des atteintes rares connues. Parfois, la mutation trouvée peut être de signification bénigne (sans conséquence) incertaine (inconnu ou douteux) ou pathogénique (likely pathogenic ou definitely pathogenic). Le rôle du généticien est crucial pour cette interprétation. Dans l'épilepsie, il existe un panel d'analyse de 674 gènes.

Les indications à l'analyse sont posées selon le contexte familial, le type d'atteinte neurodéveloppemental, un aspect syndromique, l'aspect de l'épilepsie.

A Genève, il y a eu en 2018, 330 analyses d'exome (293 en 2017) dont 24 pour l'épilepsie.

Le taux de succès est de 21% de résultats positifs en 2018, 71% négatifs (reste incertain).

Il y a eu d'importants progrès en génétique avec une découverte de nouveaux gènes impliqués (transporteur de ions, protéines de synapse, système mTor). Souvent d'abord, les gènes sont découverts, puis leurs fonctions. Parfois, des indications thérapeutiques peuvent être capitales. Actuellement, le rendement sur plus de 1000 patients testés apporte un taux diagnostique de 38% (43% en cas d'encéphalopathie associé).

Sur une méta-analyse de plus de 13'000 patients, un taux de résultats positifs est rapporté de 3 à 50%, 27 gènes ont été clairement identifiés. Régulièrement, des nouveaux loci sont trouvés.

Il est également utile de revoir les patients pour interpréter leurs résultats au vu des nouvelles connaissances, car parfois un diagnostic peut être apporté ultérieurement.

Beaucoup de questions restent ouvertes : quel est le rôle des parties non codantes ? C'est une zone à explorer, de même que l'importance de l'épigénétique. Il faut remarquer qu'une même mutation peut s'exprimer différemment, et qu'il y a une différence entre le génotype et le phénotype (expression différente). Le phénotypage reste très important.

Pour une mutation, donner un pronostic reste une interprétation délicate.

La corrélation entre phénotype et génotype peut être très différente, ce qui complique l'interprétation génétique. De plus, l'importance de certaines mutations génétiques est remise en cause actuellement. Les mécanismes génétiques sont impliqués dans la résistance à certains traitements.

Aide thérapeutique : une mutation peut apporter une perte ou un gain de fonction et il est possible de proposer un traitement en fonction, par exemple un régime, ou certains médicaments (par exemple régime cétogène pour SLC RA+, mémantine pour GRIN2A, phénytoïne pour SCNBA (bloqueur du canal sodium)).

Cela ouvre également une place aux thérapies géniques (technique CRISP). Beaucoup de travaux sont en cours.

Il existe également des bénéfices additionnels : un résultat génétique peut donner confiance à la famille, défendre les intérêts de groupe (création d'associations de malade), diminuer la sensation de culpabilité, donner un conseil génétique à la famille.

L'analyse génétique influence les coûts de la santé, car cela permet de poser un diagnostic et d'éviter des examens multiples ou des errements thérapeutiques. Il a été calculé une économie de \$ 7000 par diagnostic posé.

En Suisse, il peut y avoir un problème de remboursement avec les assurances. Il est nécessaire de faire accepter le test par les assurances avant de le pratiquer, une lettre est à faire, en général par le généticien, pour s'assurer de la prise en charge. En général, la demande est acceptée. L'analyse chromosomique complète coûte 3800 Fr.

En conclusion :

Les analyses génétiques doivent être envisagées en cas d'épilepsie complexe, ou d'aspect syndromique, ou d'histoire familiale.

L'analyse génétique doit être correctement interprétée avec l'aide du généticien (CGH array et exome)

Il doit y avoir une stratégie d'approche et diagnostique.

Les résultats doivent être réinterprétés régulièrement, compte tenu des nouveautés scientifiques.

Il faut intégrer les résultats aux nouveaux traitements.

Il est nécessaire d'indiquer aux parents l'existence de groupe d'intérêt ou d'association.

Compte rendu du Dr V. Liberek

[vliberek@bluewin.ch](mailto:vliberek@bluewin.ch)

Transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)