



La Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche-Comté identifie un nouveau gène responsable d'une forme rare d'épilepsie avec déficience intellectuelle de l'enfant en collaboration étroite avec la prestigieuse Université Américaine d'Harvard.

L'équipe de génétique médicale de la FHU TRANSLAD Bourgogne Franche-Comté, à la pointe des nouvelles technologies de séquençage haut débit pangénomique dans les maladies rares, publie l'identification d'un nouveau gène responsable d'une forme rare d'épilepsie avec déficience intellectuelle de l'enfant.

Les formes syndromiques d'épilepsie avec déficience intellectuelle de l'enfant

L'épilepsie est une maladie neurologique pédiatrique fréquente, qui touche environ 7 enfants sur 10 000 avant l'âge de 2 ans et représente un vaste groupe de maladies épileptiques (ou syndromes épileptiques), dont les manifestations et les causes sont très variées. L'âge d'apparition, les signes cliniques associés présents lors des crises et les causes sous-jacentes définissent ces syndromes épileptiques dont le pronostic peut être très variable : certaines formes sont limitées à la période néonatale ou à l'enfance, d'autres sont

Communiqué de presse – 13 avril 2018

amenées à disparaître à l'âge adulte, alors que certaines deviennent des maladies chroniques qui perdurent tout au long de la vie.

Plus rarement, l'épilepsie peut s'intégrer dans un tableau clinique syndromique plus complexe, associant un retard psychomoteur ou une déficience intellectuelle. Contrairement à l'origine souvent multifactorielle (génétiques, lésionnelles cérébrales, métaboliques et/ou environnementales) des formes isolées, ces formes syndromiques plus rares sont souvent dites « monogéniques », c'est à dire clairement associées à la transmission de mutations affectant un seul gène unique ou à l'apparition d'une mutation accidentelle, non transmise par la famille.

L'identification de l'origine génétique de ces formes syndromiques s'avère majeure pour les personnes atteintes et leur famille, permettant de stopper les recherches d'une étiologie non génétique, d'identifier les mécanismes biologiques impliqués dans la maladie et de proposer un conseil génétique, voire un diagnostic génétique prénatal aux parents qui ont déjà eu un enfant souffrant d'une forme sévère.

Des avancées majeures dans la connaissance des causes génétiques des formes syndromiques d'épilepsie de l'enfant

Le Pr Christel Thauvin-Robinet, du centre de génétique du CHU Dijon Bourgogne, qui a coordonné ce travail, ne peut que confirmer les avancées majeures dans le domaine de la génétique des formes syndromiques d'épilepsie depuis une quinzaine d'années, facilitées par l'avènement du séquençage haut débit. A ce jour, plus d'une centaine de gènes ont été identifiés comme responsables de syndromes épileptiques; il est possible de rechercher des mutations de la plupart de ces gènes en diagnostic de routine. Ces cinq dernières années, le séquençage de l'exome (1% de l'ensemble du génome) de parents et de leurs enfants malades a permis d'identifier de nombreuses mutations accidentelles (non héritées des parents), impliquées dans des formes sévères d'épilepsie syndromique, telles que les encéphalopathies épileptiques.

La FHU TRANSLAD experte dans l'identification de nouveaux gènes responsables de maladies rares

Dès 2013, la FHU TRANSLAD (www.translad.org), coordonnée par le Pr Laurence Olivier-Faivre du centre de génétique du CHU Dijon Bourgogne, a perçu l'intérêt majeur du séquençage de nouvelle génération d'exome (WES) pour l'identification de nouveaux gènes responsables de maladies rares. L'équipe de recherche Inserm UMR 1231 GAD (<http://www.gad-bfc.org>) a ainsi été l'une des premières équipes en France à développer cette technologie chez des patients atteints de maladies rares grâce au soutien majeur de la Région Bourgogne Franche-Comté, du FEDER, de l'Université Bourgogne et du CHU Dijon Bourgogne.

Ainsi, l'équipe GAD a identifié par WES la même mutation dans un nouveau gène, *PACS2*, chez deux enfants atteintes d'une forme précoce d'épilepsie syndromique, survenue dès la première semaine de vie. Grâce à un appel à collaboration scientifique internationale et une collaboration étroite avec les Universités américaines d'Harvard et de Pennsylvanie, douze autres patients ont été retrouvés dans le monde, permettant de définir une nouvelle forme rare d'épilepsie syndromique de l'enfant, caractérisée par une épilepsie néonatale sévère s'améliorant nettement dans l'enfance avec un traitement adapté, un retard de développement global avec déficience intellectuelle plus ou moins associé à de l'autisme, et une particularité de morphologie du cerveau.

Ces résultats majeurs viennent d'être publiés dans l'*American Journal of Human Genetics*, l'une des plus prestigieuses revues scientifiques de génétique humaine.

Ces résultats témoignent que l'organisation intégrée de l'équipe clinique, biologique et de recherche de la FHU TRANSLAD permet un fonctionnement translationnel optimal au sein d'un solide réseau collaboratif international de haute qualité, à l'origine de publications scientifiques internationales et d'avancées majeures dans la recherche sur les maladies rares.

Communiqué de presse – 13 avril 2018

Contacts

Professeur Christel Thauvin-Robinet

Centre de Génétique, Centre de Référence Maladies Rares pour la Déficience Intellectuelle
et FHU TRANSLAD

Hôpital d'Enfants

CHU Dijon Bourgogne

14 rue Gaffarel

21079 Dijon Cedex

Tel: +33 380 293 300 Fax: +33 380 293 266

Email: christel.thauvin@chu-dijon.fr