

Fiche d'information sur *l'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles* causée par les mutations du gène *PCDH19*.

Une maladie génétique rare

Les mutations dans le gène *PCDH19* causent une maladie génétique rare appelée *épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles*.

Cette maladie se caractérise par la survenue de crises d'épilepsie récurrentes très précocement au cours de la vie des petites filles, la première crise ayant généralement lieu entre l'âge de 6 mois et 18 mois, même si le début peut être plus tôt (vers 2-3 mois) ou, au contraire, plus tardif (jusqu'à 5 ans). L'apparition de l'épilepsie s'accompagne généralement, mais pas toujours, d'un ralentissement du développement moteur et cognitif de l'enfant, et la survenue possible de troubles du comportement dans l'enfance. Une prise en charge adaptée est nécessaire.

L'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles présente des similitudes cliniques avec un autre syndrome épileptique rare appelé syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson). Toutefois, ce syndrome, qui est dû dans 80% des cas à une mutation d'un autre gène appelé *SCN1A*, touche les filles comme les garçons.

Une transmission inhabituelle, touchant seulement les filles

L'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles affecte principalement les filles qui sont porteuses d'une mutation de *PCDH19*. Les garçons peuvent être porteurs d'une mutation sans exprimer la maladie. Ils pourront toutefois transmettre cette mutation à leurs enfants de sexe féminin.

PCDH19 est un gène localisé sur le chromosome X. Il permet de synthétiser une protéine appelée protocadhérine 19, qui joue très probablement un rôle dans le développement et la maturation du cerveau humain (Fig.1).

Les filles ont deux copies du chromosome X ; les garçons ont une seule copie du chromosome X et une copie du chromosome Y (Fig. 2). On pense actuellement que pour développer la maladie, il faut la présence d'un chromosome X normal et d'un chromosome X muté, ce qui explique pourquoi seules les filles sont atteintes (Fig. 3). Dans de très rares cas, des garçons ayant un chromosome X normal dans certaines cellules et un chromosome X muté dans d'autres cellules (mosaïques) peuvent également être atteints.

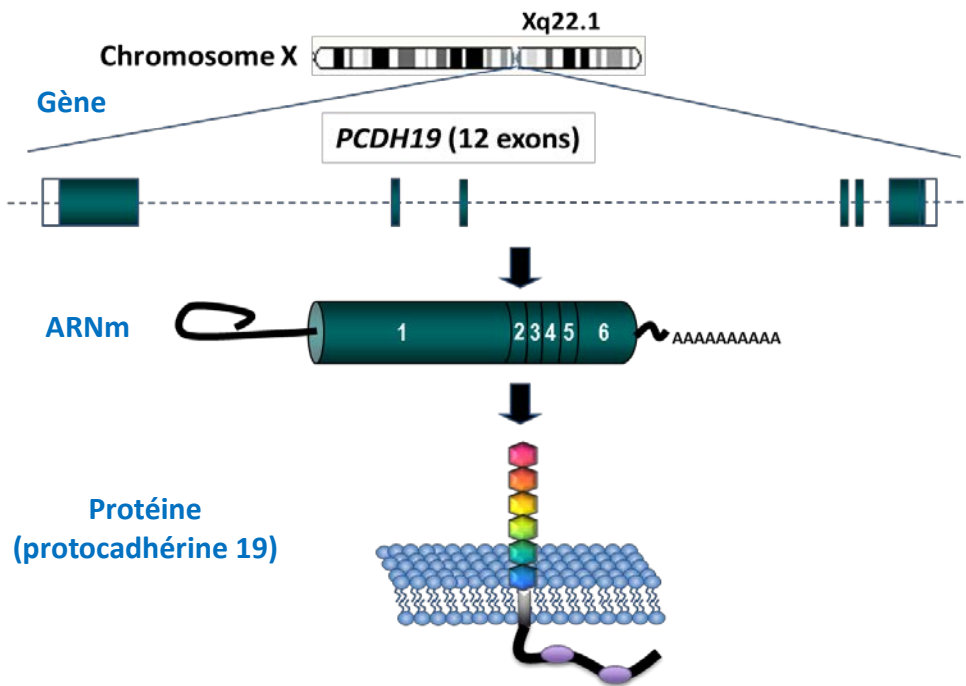


Fig. 1 localisation du gène *PCDH19* sur le chromosome X. *PCDH19* permet la synthèse d'une protéine appelée protocadhérine 19.

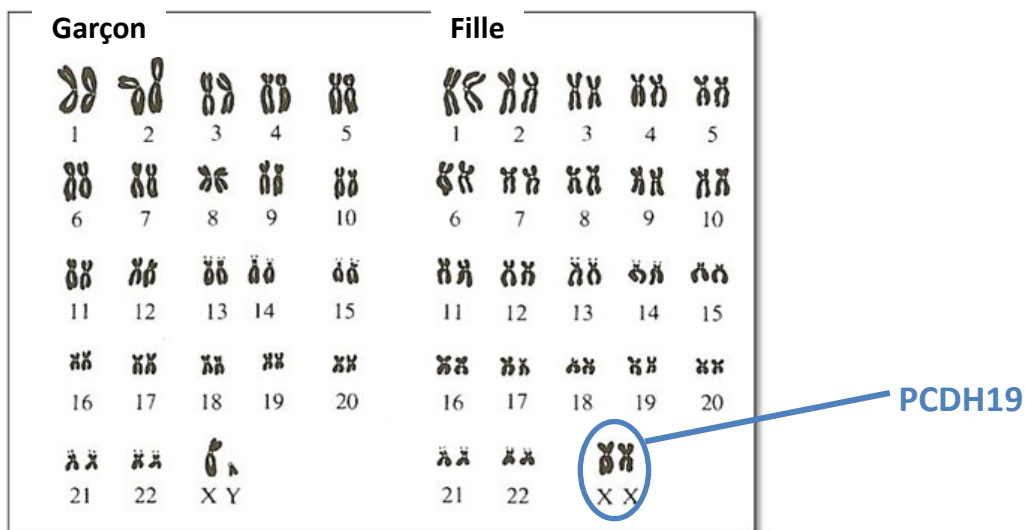


Fig. 2 Caryotypes masculin (à droite) et féminin (à gauche) montrant la présence de deux chromosomes X chez les filles

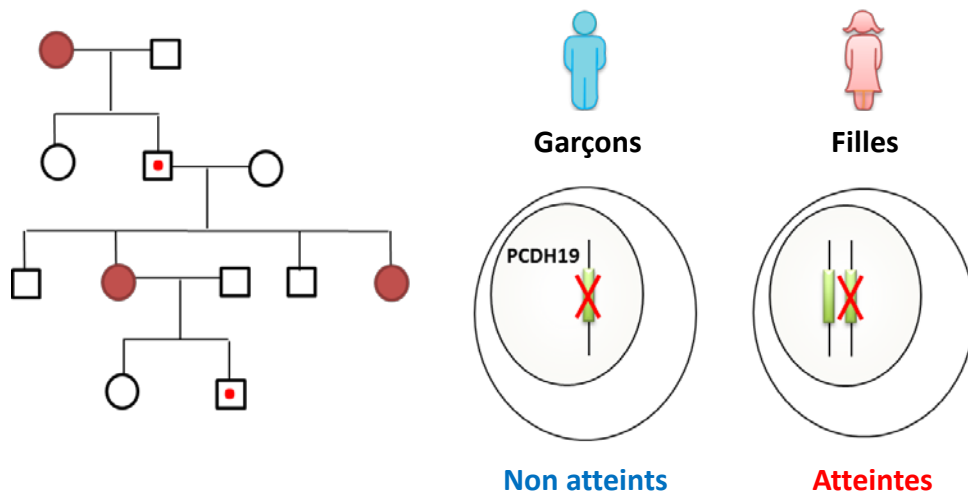


Fig. 3 Seules les filles avec une copie normale et une copie mutée du chromosome X sont atteintes. Les garçons portant une copie unique du chromosome X muté ne sont pas atteints mais peuvent transmettre la mutation à leur fille qui pourra développer la maladie.

Diagnostic de la maladie

Le diagnostic d'*épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles* est le plus souvent évoquée par un neuropédiatre ou un généticien d'après les manifestations présentées par les petites filles atteintes (crises d'épilepsie récurrentes, retard de développement). Un diagnostic génétique, basé sur le séquençage du gène *PCDH19* et l'identification de la mutation, permet de confirmer le diagnostic clinique. L'étude génétique est réalisée à partir d'un prélèvement de sang de l'enfant, après information des parents et signature d'un consentement spécifique autorisant cette analyse. Cette analyse peut prendre plusieurs semaines et même parfois jusqu'à quelques mois.

Une fois la mutation identifiée, il est important de réaliser une analyse génétique chez les parents afin de proposer un conseil génétique adapté dans la famille et connaître le risque de récurrence de la maladie lors des grossesses ultérieures (voir *Risque de récurrence de la maladie*).

Type de mutations rencontrées dans le gène *PCDH19*

En 2015, plus de 130 mutations différentes ont été recensées dans le gène *PCDH19* chez des patientes atteintes d'*épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles* (sources : HGMD et LOVD). Seulement certaines mutations sont récurrentes, et le plus souvent les patientes portent une mutation « *privée* » du gène *PCDH19*, c'est-à-dire une mutation qui n'a pas encore été observée chez d'autres patientes.

Ces mutations sont de tous types :

- Mutations de type **faux-sens** (substitution de base entraînant le remplacement d'un acide aminé de la protéine par un autre) : ce type de mutation est rencontré presque exclusivement dans le premier exon de PCDH19 qui code pour la partie extracellulaire de la protocadhérine 19 ;
- Mutations de type **non-sens** (substitution de base entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré dans la séquence codante de la protéine) ;
- Mutations **altérant les sites d'épissage** (entraînant l'apparition d'anomalies d'épissage de l'ARN messenger) ;
- Petites insertions ou délétions de quelques bases (**indels**) (entraînant le plus souvent l'apparition d'un codon stop prématuré dans la séquence codante de la protéine) ;
- ainsi que des délétions plus grandes (**microréarrangements**) pouvant entraîner la perte de la séquence codante de plusieurs exons du gène voire la délétion du gène entier.

Les mutations du gène PCDH19 causant *l'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles* entraînent une perte de fonction du gène et/ou de la protéine muté(e).

Transmission de la mutation causant la maladie

Chez des patientes ayant une mutation du gène *PCDH19* sans histoire familiale (pas d'autres cas atteint de cette maladie dans la famille), l'analyse des parents montre que la mutation est survenue *de novo* (absente des deux parents) dans la moitié des cas. Dans l'autre moitié des cas, la mutation est transmise par un père qui ne présente pas de signe de la maladie (Fig. 4).

Dans des cas beaucoup plus rares, c'est la mère qui transmet la mutation à sa fille. Les mères porteuses de mutation de *PCDH19* peuvent présenter des signes de la maladie ou non (voir *Variantes de la maladie*).

Enfin, il est possible que la mutation soit présente chez un des deux parents (père ou mère) mais dans un nombre très limité de cellules : c'est ce que l'on appelle une mosaïque somatique parentale. Le parent porteur n'est généralement pas malade du fait du nombre limité de cellules portant la mutation, mais il est possible qu'il présente des symptômes de la maladie si ce nombre de cellules mutées est important. Les cas de mosaïques sont les seuls cas où les garçons peuvent présenter des symptômes de la maladie. Parfois le nombre de cellules mutées est si faible que la mutation est indétectable à partir des analyses faites sur les prélèvements de sang des parents mais ces cas sont importants à déceler et évoquer car un parent porteur d'une mosaïque somatique a des risques de transmettre la mutation à ses

enfants de façon récurrente. Dans le cas où les cellules mutées sont limitées aux cellules germinales des parents (ovules ou spermatozoïdes), on parle de mosaïque germinale.

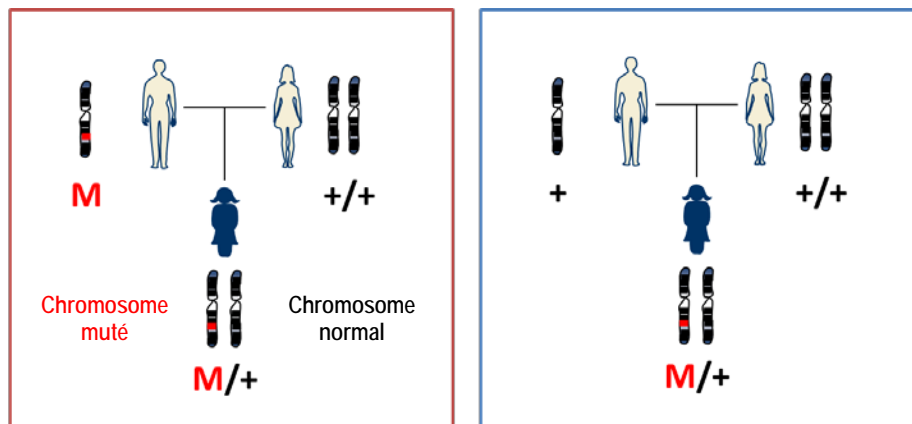


Fig. 4 Les filles atteintes peuvent avoir reçu la mutation d'un père non atteint (panel de droite) ou la mutation peut être survenue *de novo* (aucun des parents biologiques n'est porteur, la mutation est apparue chez l'enfant)

Variantes de la maladie

Le signe le plus évocateur de *l'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles* est la survenue de crises épileptiques brèves se répétant plusieurs fois par jour sur plusieurs jours (orages de crises), présentes chez plus de 90% des patientes ayant une mutation du gène *PCDH19*. Les crises d'épilepsie sont souvent déclenchées par la fièvre dans les premières années mais des crises afebriles deviennent prépondérantes avec le temps. Toutefois la présence de ces signes est également observée dans d'autres types d'épilepsie liés à des mutations d'autres gènes comme le syndrome de Dravet.

Une déficience intellectuelle et des troubles du comportement apparaissent chez une majorité de patientes mutées lorsque celles-ci grandissent; leur sévérité est toutefois variable et leur présence n'est pas systématique. Par ailleurs, certaines patientes mutées ne présentent aucun signe de la maladie sans que l'on ne sache actuellement pourquoi.

Il existe donc une grande variabilité des signes cliniques associés à *l'épilepsie avec déficience intellectuelle limitée aux filles*, et il est donc difficile actuellement de prédire la sévérité de la maladie chez une petite fille chez qui une mutation du gène *PCDH19* est identifiée précocement.

Risque de récurrence de la maladie et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est le procédé qui consiste à informer les patients et leur famille de la nature et des conséquences de leur maladie génétique, du risque de transmettre la

mutation à leurs enfants, ou d'avoir une autre enfant atteint de la maladie pour un couple à risque.

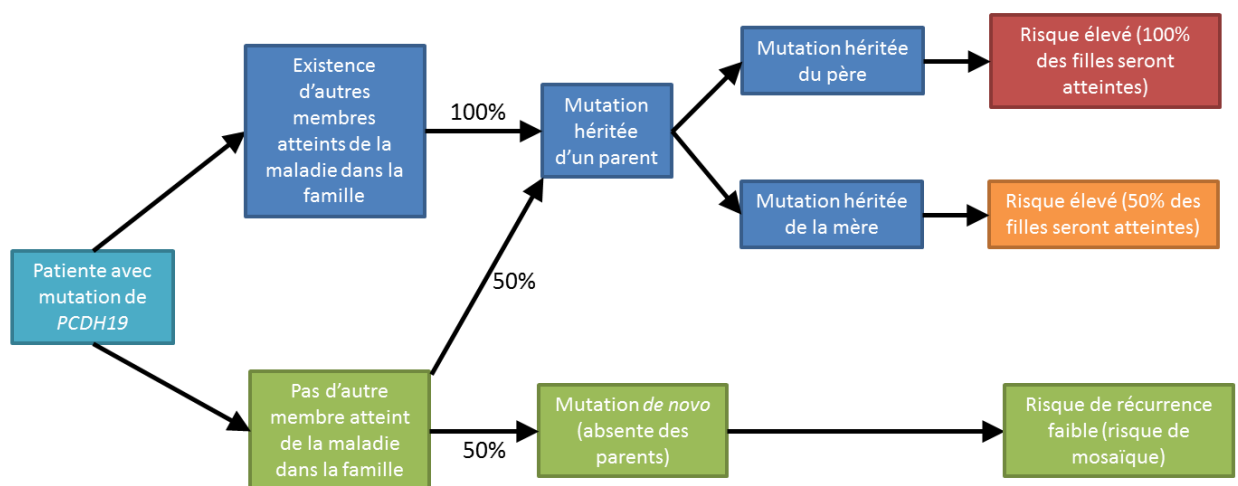
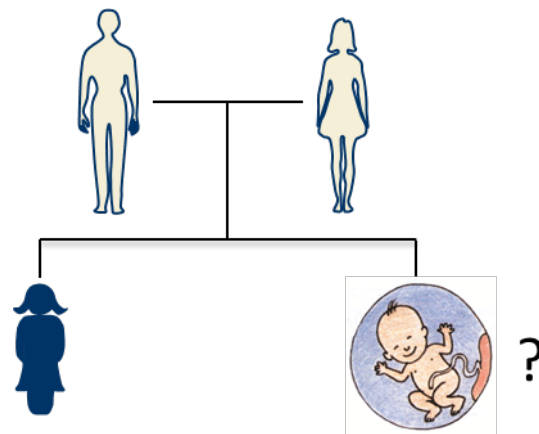


Fig. 5 Risque de récurrence de la maladie en fonction de l'histoire familiale et de la transmission de la mutation

Le risque de récurrence de la maladie (risque d'avoir un autre enfant atteint) pour un couple ayant une petite fille porteuse d'une mutation du gène *PCDH19* va dépendre de l'origine de la mutation (Fig. 5). Si la mutation est présente chez l'un des parents, le risque d'avoir un autre enfant atteint est élevé et dépend du parent porteur de la mutation : toutes les filles d'un père porteur d'une mutation seront porteuses d'une mutation et donc susceptibles de développer la maladie. Si la mère est porteuse de la mutation, le risque pour une fille du couple d'être atteinte est de 50% (une fille sur deux seront atteintes selon que le chromosome normal ou muté est transmis par la mère). Si la mutation est survenue *de novo* et qu'aucun des deux parents n'est porteur, le risque pour le couple d'avoir un autre enfant

atteint devient très faible. Il n'est cependant pas nul car un des deux parents peut avoir une quantité très faible de la mutation dans ses cellules (cas de la mosaïque germinale).

Les couples ayant un risque de récurrence de la maladie peuvent demander à bénéficier d'un diagnostic prénatal pour les prochaines grossesses. Le diagnostic prénatal est un geste invasif consistant à prélever *in utero* des cellules d'origine fœtale afin de vérifier la présence ou non de la mutation identifiée chez l'enfant atteint du couple. Le prélèvement est réalisé après information des parents et signature d'un consentement adapté généralement autour de la 12^{ème} semaine de grossesse. Si le fœtus est porteur de la mutation, une interruption médicale de grossesse sera proposée.

Auteurs : Christel Depienne et Caroline Nava

Département de génétique
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75 013 Paris

Création : 23 février 2015

Mise à jour : 11 mars 2015

Bibliographie

Cappelletti S, Specchio N, Moavero R, Terracciano A, Trivisano M, Pontrelli G, Gentile S, Vigevano F, Cusmai R. Cognitive development in females with PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Jan;42:36-40.

Camacho A, Simón R, Sanz R, Viñuela A, Martínez-Salio A, Mateos F. Cognitive and behavioral profile in females with epilepsy with PDCH19 mutation: two novel mutations and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2012 May;24(1):134-7.

Depienne C, LeGuern E. PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat.* 2012 Apr;33(4):627-34.

Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, Gourfinkel-An I, Poirier K, Rivier F, Berquin P, Nabbout R, Chaigne D, Steschenko D, Gautier A, Hoffman-Zacharska D, Lannuzel A, Lackmy-Port-Lis M, Maurey H, Dusser A, Bru M, Gilbert-Dussardier B, Roubertie A, Kaminska A, Whalen S, Mignot C, Baulac S, Lesca G, Arzimanoglou A, LeGuern E. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):E1959-75.

Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, Benyahia B, Quelin C, Carpentier W, Julia S, Afenjar A, Gautier A, Rivier F, Meyer S, Berquin P, Hélias M, Py I, Rivera S, Bahi-Buisson N, Gourfinkel-An I, Cazeneuve C, Ruberg M, Brice A, Nabbout R, Leguern E. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by

mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet.* 2009 Feb;5(2):e1000381.

Dibbens LM, Kneen R, Bayly MA, Heron SE, Arsov T, Damiano JA, Desai T, Gibbs J, McKenzie F, Mulley JC, Ronan A, Scheffer IE. Recurrence risk of epilepsy and mental retardation in females due to parental mosaicism of PCDH19 mutations. *Neurology.* 2011 Apr 26;76(17):1514-9.

Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, Bomar J, Sutton E, Vandeleur L, Shoubridge C, Edkins S, Turner SJ, Stevens C, O'Meara S, Tofts C, Barthorpe S, Buck G, Cole J, Halliday K, Jones D, Lee R, Madison M, Mironenko T, Varian J, West S, Widaa S, Wray P, Teague J, Dicks E, Butler A, Menzies A, Jenkinson A, Shepherd R, Gusella JF, Afawi Z, Mazarib A, Neufeld MY, Kivity S, Lev D, Lerman-Sagie T, Korczyn AD, Derry CP, Sutherland GR, Friend K, Shaw M, Corbett M, Kim HG, Geschwind DH, Thomas P, Haan E, Ryan S, McKee S, Berkovic SF, Futreal PA, Stratton MR, Mulley JC, Gécz J. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):776-81.

Dimova PS, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A novel PCDH19 mutation inherited from an unaffected mother. *Pediatr Neurol.* 2012 Jun;46(6):397-400.

Duszyc K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D. Epilepsy and mental retardation restricted to females: X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *J Appl Genet.* 2015 Feb;56(1):49-56.

Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, Tarantino P, Conti P, Labate A, Di Rosa G, Quattrone A, Gambardella A. PCDH19 mutations in female patients from Southern Italy. *Seizure.* 2015 Jan;24:118-20.

Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, Nakamura K, Kato M, Usui D, Mogami Y, Fujiwara Y, Ito T, Ikeda H, Imai K, Takahashi Y, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kirino T, Tomonoh Y, Inoue T, Takano K, Shimakawa S, Hirose S. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res.* 2013 Sep;106(1-2):191-9.

Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 Mar;99(1-2):28-37.

Hynes K, Tarpey P, Dibbens LM, Bayly MA, Berkovic SF, Smith R, Raisi ZA, Turner SJ, Brown NJ, Desai TD, Haan E, Turner G, Christodoulou J, Leonard H, Gill D, Stratton MR, Gécz J, Scheffer IE. Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families. *J Med Genet.* 2010 Mar;47(3):211-6.

Jamal SM, Basran RK, Newton S, Wang Z, Milunsky JM. Novel de novo PCDH19 mutations in three unrelated females with epilepsy female restricted mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Oct;152A(10):2475-81.

Leonardi E, Sartori S, Vecchi M, Bettella E, Polli R, Palma LD, Boniver C, Murgia A. Identification of Four Novel PCDH19 Mutations and Prediction of Their Functional Impact. *Ann Hum Genet.* 2014 Sep 17.

Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, Ferrari A, Sicca F, Mastrangelo M, Spaccini L, Canopoli ML, Cesaroni E, Zamponi N, Caffi L, Ricciardelli P, Grosso S, Pisano T, Canevini MP, Granata T,

Accorsi P, Battaglia D, Cusmai R, Vigevano F, Dalla Bernardina B, Guerrini R. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):2111-9.

Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E, Ferrari A, Moreira A, Pisano T, Specchio N, Vigevano F, Battaglia D, Guerrini R. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*. 2010 Aug 17;75(7):646-53.

Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D, Trivisano M, Sicca F, Fusco L, Cusmai R, Darra F, Bernardina BD, Bertini E, Guerrini R, Vigevano F. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1251-7.

Terracciano A, Specchio N, Darra F, Sferra A, Bernardina BD, Vigevano F, Bertini E. Somatic mosaicism of PCDH19 mutation in a family with low-penetrance EFMR. *Neurogenetics*. 2012 Nov;13(4):341-5.

Trivisano M, Specchio N, Vigevano F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: A case of PCDH19-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Mar;19(2):248-50.

van Harssel JJ, Weckhuysen S, van Kempen MJ, Hardies K, Verbeek NE, de Kovel CG, Gunning WB, van Daalen E, de Jonge MV, Jansen AC, Vermeulen RJ, Arts WF, Verhelst H, Fogarasi A, de Rijk-van Andel JF, Kelemen A, Lindhout D, De Jonghe P, Koeleman BP, Suls A, Brilstra EH. Clinical and genetic aspects of PCDH19-related epilepsy syndromes and the possible role of PCDH19 mutations in males with autism spectrum disorders. *Neurogenetics*. 2013 Feb;14(1):23-34.

Vincent AK, Noor A, Janson A, Minassian BA, Ayub M, Vincent JB, Morel CF. Identification of genomic deletions spanning the PCDH19 gene in two unrelated girls with intellectual disability and seizures. *Clin Genet*. 2012 Dec;82(6):540-5

Walters J, Wells-Kilpatrick K, Pandeleos T. My epilepsy story--PCDH19 alliance. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):968-9.