

Le gène PCDH-19 : le regard du neuropédiatre

Docteur Dorothee Ville, Service de neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon.

L'existence de tableaux cliniques associant épilepsie et troubles cognitifs chez des filles porteuses de mutations du gène PCDH-19 est maintenant bien reconnue.

Il s'agit d'une maladie rare, dont les premières descriptions remontent à 2008 ; la fréquence est encore inconnue, mais le pourcentage de mutations PCDH-19 chez des filles avec un tableau de convulsions fébriles et/ou d'épilepsie serait de 5 à 37%, selon les critères cliniques de sélection.

Les mutations du gène PCDH-19 sont caractérisées par une transmission génétique particulière et un tableau clinique non spécifique mais parfois suffisamment évocateur pour conduire au diagnostic.

Aspect génétique:

Le gène PCDH-19 est situé sur le chromosome X (Xq22) et code pour une protéine PCDH qui appartient à la famille des Protocadherines. Les protocadherines sont des protéines membranaires, qui interviennent dans l'adhésion entre les cellules. Elles s'expriment principalement au niveau cérébral et jouent un rôle lors du développement cérébral, notamment dans la migration des neurones et la plasticité des synapses.

La fonction précise de la protocadherine 19 n'est pas actuellement complètement élucidée. Elle pourrait réguler l'établissement de connections neuronales sur le cerveau en développement et participer au remodelage des connections synaptiques lors de la période post-natale.

Plus de 60 mutations différentes ont été identifiées, qui sont responsables de la perte de fonction de l'allèle atteint.

Les hommes porteurs d'une mutation du gène PCDH-19 sur leur chromosome X (X muté=X_m) sont asymptomatiques, même si des troubles psychiatriques discrets auraient été reportés par quelques auteurs. L'absence de symptôme chez les hommes hémizygotés (46X_mY) signifierait que la perte de fonction de la protéine dans toutes les cellules ne serait pas pathogène. La protocadherin 19 ne serait pas indispensable chez l'être humain, et son absence pourrait être compensée par la présence d'autres protéines.

Inversement, chez la femme hétérozygote (46XX_m), la mutation touchant un seul des deux chromosomes X s'exprime par une épilepsie précoce et des difficultés cognitives de niveau variable. Le gène est situé dans une région du chromosome X soumise au phénomène physiologique d'inactivation du chromosome X. L'inactivation du chromosome X est un processus à partir duquel un des deux chromosomes X de la femelle mammifère est inactivé. Elle a lieu car la femelle mammifère possède deux chromosomes X, et le mâle un seul. Or ce chromosome, contrairement au chromosome Y, possède de nombreux gènes impliqués dans le fonctionnement des cellules. Sans l'inactivation, la femelle produirait donc deux fois plus de certaines protéines que le mâle. Le choix du chromosome X se fait au hasard et conduit à un mosaïcisme tissulaire avec coexistence de cellules où le chromosome X inactivé est celui atteint, et expriment donc la protéine normale, et des cellules où le chromosome inactivé est le chromosome sain, qui n'expriment donc pas la protéine PCDH 19. Ce mosaïcisme altérerait la relation intercellulaires et pourrait expliquer la symptomatologie.

Sur l'ensemble des observations décrites, 56% des mutations surviennent de novo (c'est-à-dire non héritées par l'un des parents).

Dans les cas sporadiques (cas unique au sein d'une même famille), 72% des mutations surviennent de novo, 18% sont hérités du père, 7% sont héritées de la mère.

Le conseil génétique peut être complexe, et nécessite le recours à l'expertise de généticiens ayant une bonne connaissance de la maladie.

En cas de mutation héritée du père, toutes les filles seront atteintes.

En cas de mutation héritée de la mère, le risque de transmettre le chromosome X atteint (X_m) est de 50%, mais seules les filles étant symptomatiques, le risque d'avoir un enfant malade est de 25%.

En cas de mutation de novo, le risque de récurrence est extrêmement faible, mais il y a de rares cas de parents porteur de mosaïque, c'est-à-dire coexistence de cellules atteintes et de cellules saines parfois non détectables sur l'étude du gène sur les cellules sanguines.

La présentation clinique

Les premières observations ont été décrites chez des filles référées pour étude du gène SCNA1 devant un tableau présentant des analogies avec le syndrome de Dravet. Le tableau clinique associe chez la fille une épilepsie (souvent favorisée par la fièvre) et des difficultés cognitives de degré variable.

Les caractéristiques de l'épilepsie :

L'âge de début se situe entre 4 et 60 mois (âge moyen de 12.9 mois, âge médian de 10 mois).

Les premières manifestations sont des convulsions fébriles dans la moitié des cas, et les crises sont favorisées par la fièvre dans 90% des cas.

La sémiologie des crises est variable avec principalement des crises toniques, tonico-cloniques généralisés, focales. Les absences et les myoclonies sont beaucoup plus rares.

Des crises prolongées peuvent être observées, mais les manifestations les plus évocatrices sont caractérisées par la survenue à répétition d'orages de crises courtes sur plusieurs jours favorisées par la fièvre. Marini et al, (Epilepsia 2012) ont montré sur une population de 35 patients, l'existence d'orages de crises focales fébriles ou non fébriles chez 34 d'entre eux.

Les crises sont souvent fréquentes et résistantes aux antiépileptiques à la phase initiale de la maladie, mais ont tendance à se stabiliser avec l'âge, avec des adultes libres de crises en monothérapie ou sans traitement.

Les connaissances actuelles sur le phénotype de l'épilepsie du PCDH19 permettent de le distinguer de celui du syndrome de Dravet : le début est souvent plus tardif, la survenue de crises longues et de myoclonies est plus rare, et le pronostic semble moins sévère.

L'aspect cognitif :

Le pronostic intellectuel est variable avec un quotient intellectuel normal dans 27.7% des cas, une déficience intellectuelle légère dans 36.1% des cas, moyenne dans 21.7% des cas, sévère dans 14.5% des cas.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la sévérité de l'épilepsie et les fonctions intellectuelles.

Certains enfants peuvent présenter également des difficultés d'équilibre avec une ataxie.

Ces difficultés cognitives peuvent s'accompagner de manifestations comportementales d'expression et sévérité variable (agressivité, troubles obsessionnels, troubles du spectre autistique...)

Les aspects thérapeutiques

Aucun traitement ciblé sur la maladie n'est disponible à ce jour.

Le traitement de l'épilepsie constitue un élément clé de la prise en charge. Il n'existe pas actuellement de recommandation sur la stratégie thérapeutique ou de choix des molécules. Les benzodiazépines (Rivotril®, Urbanyl®) sont largement utilisées. Les traitements habituellement proposés dans le syndrome de Dravet ne semblent pas avoir la même efficacité dans Le PCDH-19.

Le traitement doit également associer le dépistage et la prise en charge des difficultés cognitives et comportementales. En cas de nécessité, les rééducations adéquates (orthophonie, psychomotricité...) doivent être assurées en libéral ou dans le cadre de structures adaptées (CAMPSP, CMP, SESSAD...). Les aménagements scolaires (auxiliaire de vie scolaire...) et les décisions d'orientation scolaire se font en concertation avec les différents intervenants (équipe médicale, équipe éducative, rééducateurs...)

Conclusion :

L'épilepsie en rapport avec une mutation du gène PCDH19 est maintenant bien reconnue, avec des cas décrits de plus en plus nombreux. De nombreux axes de travail et de recherche restent ouverts pour les années à venir: (études chez l'animal des mécanismes physiopathologiques, meilleure connaissance du traitement de l'épilepsie, élargissement du phénotype...)

Bibliographie :

1. Cappelletti S, Specchio N, et al. Cognitive development in females with PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015 Jan;42:36-40.
2. Depienne C, Bouteiller D, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009 Feb;5(2):e1000381.
3. Depienne C, Trouillard O, et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):E1959-75.
4. Depienne C, LeGuern E, et al. PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat*. 2012 Apr;33(4):627-34.
5. Higurashi N, Nakamura M et al. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res*. 2013 Sep;106(1-2):191-9.
6. Marini C, Mei D, et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*. 2010 Aug 17;75(7):646-53.
7. Marini C, Darra F, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):2111-9.
8. Specchio N, Marini C, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1251-7.
9. van Harssel JJ, Weckhuysen S, et al. 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.