

UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Place des explorations génétiques dans l'enquête étiologique des  
épilepsies à début pédiatrique. Étude de pratiques dans la cohorte  
lilloise et impact sur la prise en charge des patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2022 à 18 heures  
au Pôle Formation  
par **Marie BALERDI**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE**

**Monsieur le Docteur Jamal GHOU MID**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Roseline CAUMES**

---

*BALERDI Marie*

## Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

*BALERDI Marie*

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
I. GENERALITES.....	8
A. Définitions.....	8
B. Épidémiologie.....	9
II. CLASSIFICATION DES EPILEPSIES SELON L'ILAE.....	10
A. Caractérisation du type de crise.....	11
B. Identification du type d'épilepsie.....	12
C. Identification du syndrome épileptique.....	12
D. Nouvelle terminologie.....	15
E. Comorbidités cognitives.....	15
III. GENERALITES SUR LES ETIOLOGIES DES EPILEPSIES.....	17
IV. ÉTIOLOGIES GENETIQUES DES EPILEPSIES.....	19
A. Épilepsies génétiques de cause monogénique ou plurifactorielle.....	20
B. Types d'anomalies génétiques et mécanismes d'hérédité dans les épilepsies monogéniques.....	21
C. Mécanismes d'hérédité.....	23
D. Corrélation génotype-phénotype dans les épilepsies monogéniques.....	24
E. Physiopathologie des épilepsies génétiques.....	25
F. Principaux gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques.....	28
V. DEMARCHE ETIOLOGIQUE ACTUELLE DANS LES EPILEPSIES A DEBUT PEDIATRIQUE.....	31
A. Démarche diagnostique générale dans les épilepsies.....	31
B. Démarche diagnostique génétique dans les épilepsies.....	33
C. Coût de la démarche étiologique.....	41
VI. ENJEUX ET IMPACT DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE L'EPILEPSIE.....	42
A. Objectifs de la prise en charge en médecine personnalisée et médecine de précision.....	42
B. Approches thérapeutiques proposées dans la littérature pour certains gènes.....	43
VII. NOTRE ETUDE.....	47
A. Justification.....	47
B. Objectif principal.....	47
C. Objectifs secondaires.....	47
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>48</b>
I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ETUDE.....	48
II. POPULATION.....	49
A. Critères d'inclusion.....	49
B. Critères d'exclusion.....	49
III. CONSENTEMENT.....	50
IV. METHODE DE RECUEIL.....	50
A. Données générales.....	50
B. Données génétiques.....	52
V. GESTION DES DONNEES.....	53
VI. ANALYSE STATISTIQUE.....	53
<b>RESULTATS.....</b>	<b>55</b>
I. DESCRIPTION GLOBALE DE LA POPULATION.....	55
II. DESCRIPTION DES CRISES, DU SYNDROME ELECTROCLINIQUE, DE L'EEG ET DE L'EPILEPSIE POUR LES PATIENTS AVEC ET SANS DIAGNOSTIC GENETIQUE.....	57

III.	PARCOURS DIAGNOSTIQUE ET DEMARCHE ETIOLOGIQUE GLOBALE SELON L'INDICATION DU BILAN GENETIQUE .....	60
A.	<i>Explorations génétiques dans le bilan étiologique</i> .....	60
B.	<i>Examens complémentaires hors bilan génétique</i> .....	62
C.	<i>Nombre et temporalité des examens complémentaires dans le bilan étiologique</i> .....	63
IV.	DESCRIPTION DES DIAGNOSTICS GENETIQUES .....	66
V.	RENDEMENT DIAGNOSTIQUE ET RECHERCHE DE FACTEURS ASSOCIES AU DIAGNOSTIC GENETIQUE .....	69
VI.	IMPACT DU DIAGNOSTIC GENETIQUE SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT .....	73
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>75</b>
I.	ANALYSE GLOBALE DES RESULTATS ET COMPARAISON DE NOTRE COHORTE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....	75
A.	<i>Effectifs</i> .....	75
B.	<i>Profil des patients</i> .....	76
C.	<i>Rendement diagnostique global</i> .....	78
D.	<i>Diagnostics génétiques dans notre cohorte</i> .....	80
II.	RENDEMENTS DIAGNOSTIQUES ET FACTEURS ASSOCIES AU DIAGNOSTIC GENETIQUE.....	82
A.	<i>Épilepsie</i> .....	82
B.	<i>Age de début des crises</i> .....	82
C.	<i>Syndrome électroclinique</i> .....	83
D.	<i>Crises en contexte de fièvre</i> .....	84
E.	<i>État de mal</i> .....	85
F.	<i>IRM anormale</i> .....	86
G.	<i>Histoire familiale</i> .....	86
H.	<i>Déficiência intellectuelle et retard des acquisitions</i> .....	86
I.	<i>Patients adultes ayant débuté une épilepsie en période pédiatrique</i> .....	87
III.	PLACE DU BILAN GENETIQUE DANS L'ENQUETE ETIOLOGIQUE .....	88
A.	<i>Approche selon le profil du patient</i> .....	88
B.	<i>Approche médico-économique et place des techniques NGS dans le bilan étiologique</i> .....	90
C.	<i>Place des autres examens dans le bilan étiologique actuel</i> .....	93
IV.	IMPACT DU DIAGNOSTIC ET MEDECINE DE PRECISION .....	96
A.	<i>Information et conseil génétique</i> .....	96
B.	<i>Modification de la prise en charge ou de la stratégie thérapeutique dans notre cohorte</i> .....	96
C.	<i>Modification de la prise en charge ou de la stratégie thérapeutique dans la littérature</i> .....	98
D.	<i>Perspectives de médecine personnalisée et de précision</i> .....	99
E.	<i>Médecine de précision chez les patients adultes</i> .....	99
V.	POINTS FORTS ET LIMITES.....	101
VI.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	103
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>107</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>114</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication Inter Auriculaire
CIV	Communication Inter Ventriculaire
CLN2	Céroïde Lipofuscinose de type II
CNB(F)	Convulsions Néonatales Bénignes (Familiales)
CNV	<i>Copy Number Variation</i> - variabilité du nombre de copies
CPK	Créatine PhosphoKinase
CSWS	<i>Continuous Spike-and-Wave during Sleep</i> – pointes ondes continues du sommeil
DEE	Encéphalopathie Développementale et Épileptique
EEG	Electroencéphalogramme
EEIP	Encéphalopathie Epileptique Infantile Précoce
EME	<i>Early Myoclonic Encephalopathy</i> - encéphalopathie myoclonique précoce
EMP	Epilepsies Myocloniques Progressive
EODEE	<i>Early Onset Developmental and Epileptic encephalopathy</i> - Encéphalopathies développementales et épileptiques à début précoce
GEFS+	<i>Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus</i> - Epilepsies génétiques avec crises fébriles plus
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> - Ligue internationale contre l'épilepsie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i> - séquençage de nouvelle génération
OS	Syndrome d'Ohtahara
PAGEM	PAnel de Gènes pour les Epilepsies Monogeniques
PGTNDE	Panel de Gènes impliqués dans les Troubles du Neurodéveloppement et l'Épilepsie réalisé à Lille
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RD	Rendement Diagnostique
SCN1A	<i>Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1</i>
SNV	<i>Single Nucleotide Variant</i> - variant d'un nucléotide
VSI	Variant de Signification Indeterminée
WES/exome	<i>Whole Exome Sequencing</i> - séquençage de l'exome entier
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i> - séquençage du génome entier

## RESUME

Le développement des techniques de séquençage à haut débit depuis 2005 a permis l'identification de nouveaux gènes associés à l'épilepsie à un rythme exponentiel. Il n'existe pas de recommandations situant la place des analyses génétiques dans l'enquête étiologique d'une épilepsie. Notre objectif était de décrire les caractéristiques des patients épileptiques ayant bénéficié d'un bilan génétique dans notre centre et l'impact du résultat génétique sur leur prise en charge. A partir de ces éléments nous avons souhaité discuter de la place de ces analyses dans le bilan étiologique d'une épilepsie.

Notre étude était rétrospective observationnelle monocentrique sur dossier médical. Elle comprend 179 patients porteurs d'épilepsie ayant eu un bilan génétique prescrit et réalisé au CHU de Lille et qui était rendu entre le 01/01/2019 et le 31/09/2021. Nous avons recueilli des données concernant les patients, l'épilepsie, les comorbidités, les explorations dans le bilan étiologique et l'impact du diagnostic.

Le rendement diagnostique (RD) global (exome et panel) était de 45,25% (n=81/179). Une déficience intellectuelle était observée chez 82% des patients (n=110/133). Les 10 gènes les plus fréquents représentaient 30% des diagnostics. Quinze patients ont eu une modification de la stratégie thérapeutique après le diagnostic génétique. Certains profils de patients avaient un rendement diagnostique supérieur au rendement global : les syndromes de Dravet/GEFS+ (73%), les encéphalopathies développementales et épileptiques à début néonatal (63%) et les crises en période néonatale (69%). Les crises en contexte de fièvre étaient statistiquement associées à un diagnostic génétique ( $p < 0,001$ ). Ces profils pourraient bénéficier de la réalisation précoce d'un exome dans l'enquête étiologique.

# INTRODUCTION

## I. GENERALITES

### A. Définitions

Selon la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), une **crise d'épilepsie** est définie comme « la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau ».

L'ILAE définit l'**épilepsie** comme une pathologie cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette condition<sup>1</sup>. Selon une définition opérationnelle plus adaptée à l'usage clinique, l'épilepsie est une pathologie cérébrale définie par l'une des situations suivantes <sup>1</sup>:

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) sont survenues à plus de 24 heures d'intervalle.
- Une crise non provoquée (ou réflexe) est survenue chez un patient présentant une probabilité de récurrence de crises non provoquées au cours des 10 prochaines années d'au moins 60%.
- Un syndrome épileptique a été diagnostiqué.

## **B. Épidémiologie**

L'épilepsie fait partie des pathologies neurologiques les plus fréquentes. Sa prévalence est estimée à 7,6 cas pour 1000 personnes<sup>2</sup>. C'est une pathologie pouvant survenir tout au long de la vie dont l'incidence varie selon l'âge avec un pic d'incidence chez l'enfant avant 5 ans et après 65 ans<sup>3</sup>. Dans une revue systématique, en Europe, son incidence était estimée chez l'enfant et l'adolescent à 70 nouveaux cas pour 100 000 par an ; chez l'adulte de 20 à 64 ans à 30 pour 100 000 ; et au-delà de 65 ans à 100 pour 100 000<sup>4</sup>.

L'incidence de l'épilepsie est particulièrement élevée dans la première année de vie. Dans une cohorte nationale norvégienne, son incidence au cours de la première année de vie était environ 3 fois supérieure (144 pour 100 000 années-personnes) par rapport à celle d'enfants âgés de 1 à 10 ans<sup>5</sup>.

La présentation clinique et les causes de l'épilepsie sont extrêmement variables selon les patients. En raison de cette hétérogénéité clinique et étiologique, les classifications internationales ont évolué de manière dynamique avec l'enrichissement des connaissances scientifiques.

## II. CLASSIFICATION DES EPILEPSIES SELON L'ILAE

La classification des épilepsies est un outil important pour le praticien qui reflète l'état actuel des connaissances sur la pathologie épileptique <sup>6</sup>. Elle fournit un cadre pour le diagnostic et permet une description homogène des patients. L'utilisation de ces classifications permet de rapprocher le patient d'un groupe présentant les mêmes caractéristiques et de guider le bilan diagnostique et les traitements en fonction des données de la littérature. L'utilisation des classifications permet également de créer des cohortes homogènes afin de réaliser des études pour évaluer les prises en charges, la stratégie thérapeutique ou le devenir des patients.

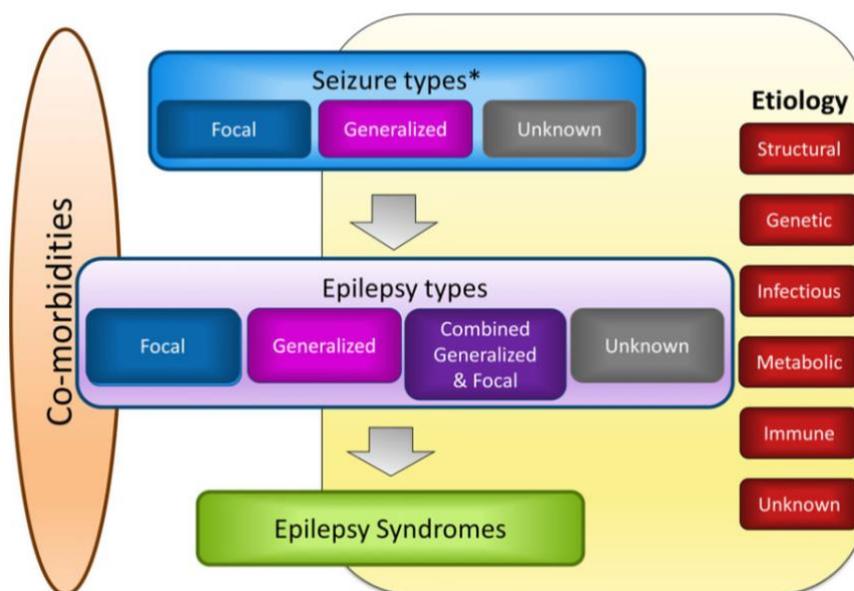
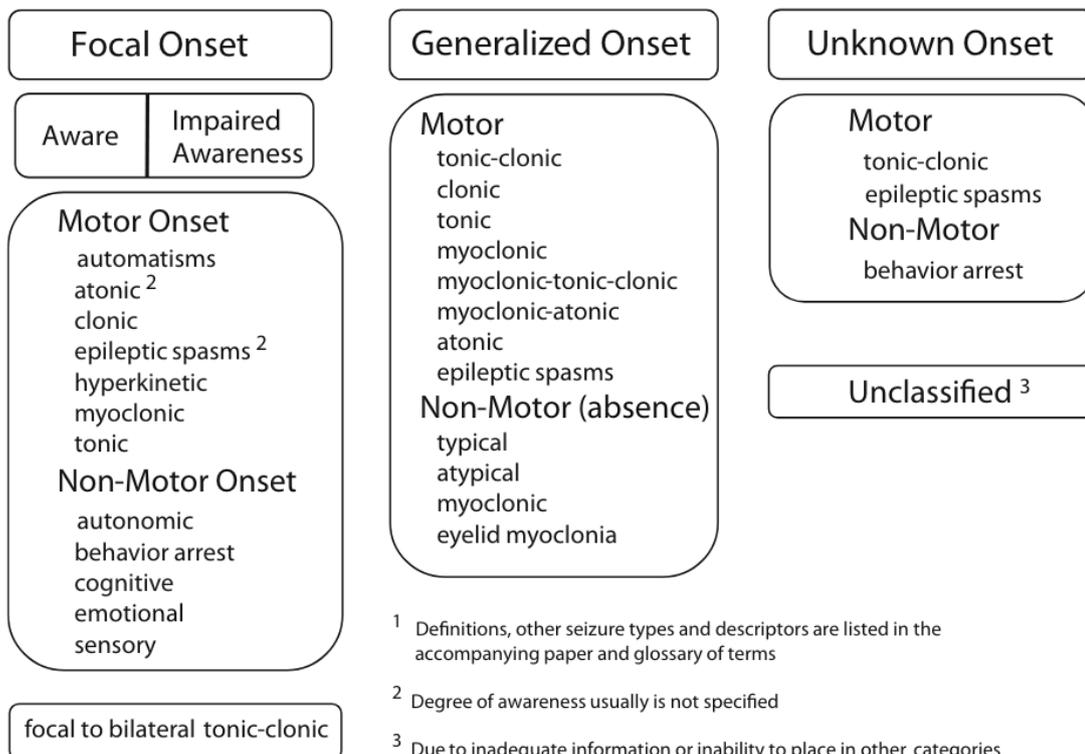


Figure 1 : Cadre de classification des épilepsies d'après l'ILAE <sup>6</sup>

La classification des épilepsies de l'ILAE en 2017<sup>6</sup> comprend trois niveaux de réflexion selon le niveau d'information disponible (**Figure 1**).

## A. Caractérisation du type de crise

Le premier niveau est la caractérisation des types de crises principalement classés en trois groupes selon le point de départ : focal, généralisé ou inconnu (**figure 2**)<sup>7</sup>. Les **crises focales** proviennent de réseaux limités à un hémisphère, mais elles peuvent rapidement engager des réseaux bilatéraux. On parlera alors de bilatéralisation secondaire. Les crises focales peuvent être accompagnées d'une altération de l'état de conscience ou non. Elles peuvent être accompagnées de signes moteurs ou non moteurs. Les **crises généralisées** prennent leur origine au sein des réseaux neuronaux bilatéraux. Les crises généralisées peuvent, elles aussi, être accompagnées de signes moteurs ou non moteurs. Les **crises à point de départ inconnu** concernent les situations où les informations cliniques et électroencéphalographiques ne permettent pas de les classer parmi les deux groupes précédents. Elles seront reclassées ultérieurement.



**Figure 2** : Classification étendue des crises d'après l'ILAE <sup>7</sup>

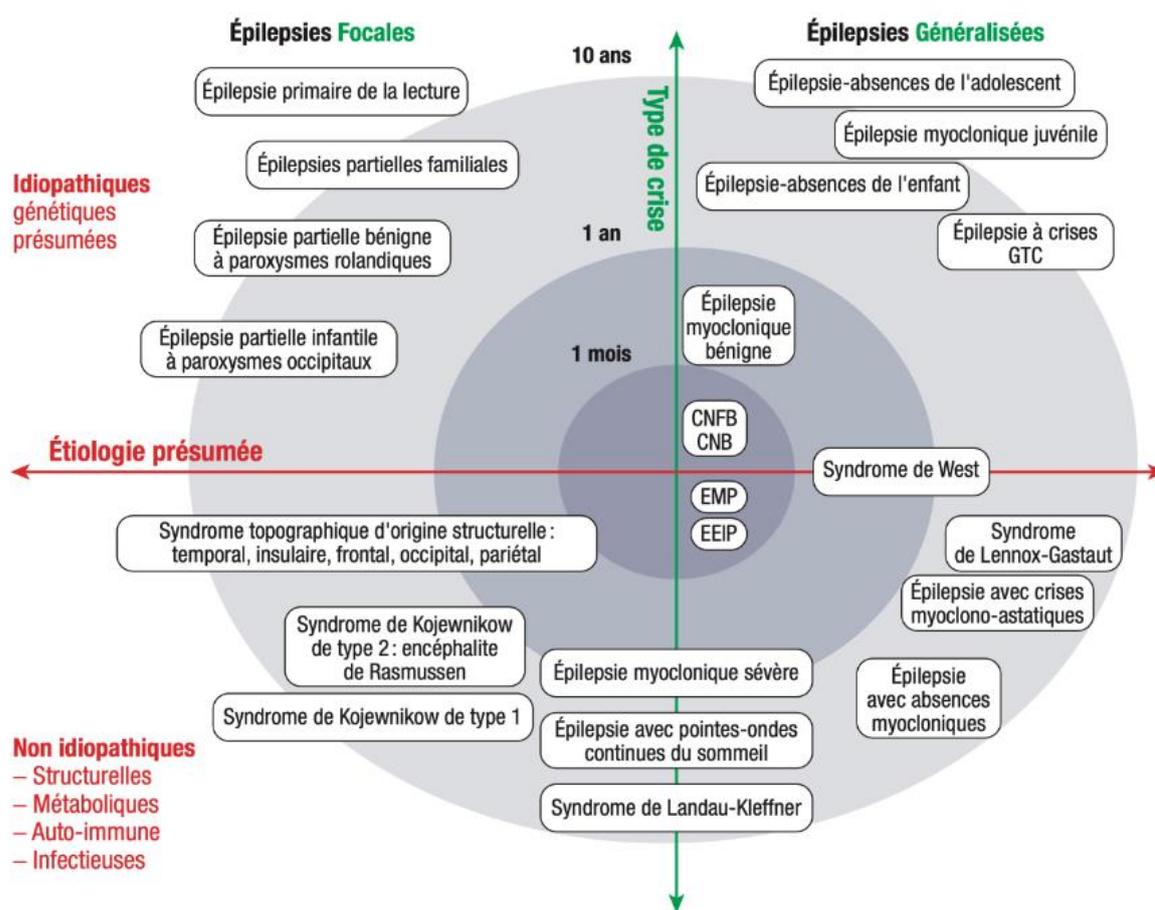
## B. Identification du type d'épilepsie

Le deuxième niveau est l'identification du type d'épilepsie : «focal», «généralisé», «généralisé et focal», ou «inconnu». Les **épilepsies focales** impliquent un processus pathologique focal (limité à une localisation), multifocal, ou hémisphérique. Les **épilepsies généralisées** peuvent comprendre différents types de crises généralisées et sont généralement associées à un EEG critique montrant des pointes-ondes généralisées. Les **épilepsies généralisées et focales** comprennent des crises appartenant à ces deux groupes. Elles comprennent, par exemple, le syndrome de Dravet ou le syndrome de Lennox-Gastaut mais également des épilepsies d'origine structurale, métabolique ou génétique. Le terme **épilepsie de type « inconnu »** est utilisé lorsque le type de crise n'est pas clairement déterminé. Lorsque le tableau clinique ne correspond à aucun syndrome électro-clinique connu, le type d'épilepsie peut être le diagnostic final dans cette classification.

## C. Identification du syndrome épileptique

Le troisième niveau est la synthèse des éléments cliniques et paracliniques qui peut permettre de définir un syndrome épileptique spécifique. Un syndrome épileptique est une association de caractéristiques électro-cliniques comprenant l'âge de début, les types de crises et les anomalies EEG ainsi que l'étiologie et les facteurs associés (profil neurocognitif, anomalies de l'examen clinique ou de l'imagerie cérébrale). Les différents syndromes officiellement reconnus par l'ILAE en 2010 sont représentés dans le **tableau 1**. La **figure 3** représente ces syndromes selon l'âge de début des crises et l'étiologie d'après un travail de S. Nguyen The Tich. Les classifications et les syndromes évoluent continuellement. Ainsi, en période néonatale, il est proposé de regrouper les encéphalopathies myocloniques précoces (EME) et le syndrome

d'Ohtahara (OS) dans un syndrome plus large des encéphalopathies développementales et épileptiques à début précoce (EODEE). Les classifications syndromiques sont en cours de révision. Le nouveau cadre de classification proposé par l'ILAE est représenté en **Annexe 1**.



**Figure 3** : Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début. CNB(F) = convulsions néonatales bénignes (familiales); EMP = épilepsies myocloniques progressives; EEIP = encéphalopathie épileptique infantile précoce. Figure issue du collège des enseignants de neurologie, 2019 d'après S. Nguyen The Tich<sup>8</sup>

TYPICAL AGE AT ONSET	EPILEPSY SYNDROME
<b>NEONATAL PERIOD</b>	Self-limited familial neonatal epilepsy <i>Developmental and epileptic encephalopathies (EODEE)</i> - Early myoclonic encephalopathy (EME) - Ohtahara syndrome (OS)
<b>INFANCY</b>	Epilepsy of infancy with malignant migrating seizures West syndrome Myoclonic epilepsy in infancy Self-limited familial and nonfamilial infantile epilepsy Dravet syndrome Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders
<b>CHILDHOOD</b>	Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) Panayiotopoulos syndrome Childhood epilepsy with centrotemporal spikes Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type) Myoclonic atonic epilepsy Lennox-Gastaut syndrome Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave (CSWS) Landau-Kleffner syndrome Childhood absence epilepsy Epilepsy with myoclonic absences
<b>ADOLESCENCE-ADULT</b>	Juvenile absence epilepsy Juvenile myoclonic epilepsy Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone Progressive myoclonic epilepsies Autosomal dominant epilepsy with auditory features Other familial temporal lobe epilepsies
<b>LESS SPECIFIC AGE RELATIONSHIP</b>	Familial focal epilepsy with variable foci Reflex epilepsies

**Tableau 1** : Tableau récapitulant les principaux syndromes épileptiques d'après la classification de l'ILAE en 2010 de Berg et *al.*<sup>9</sup>. Les notions nouvelles qui n'ont pas encore fait l'objet d'une intégration officielle dans les classifications sont en italique.

## D. Nouvelle terminologie

La classification de 2017<sup>6</sup> introduit plusieurs termes utiles à la caractérisation des patients et de leur épilepsie :

- Le terme d'épilepsie « auto-limitée » fait référence à une probable résolution spontanée du syndrome.
- L'épilepsie « pharmacosensible » se rapporte à une épilepsie qui sera probablement contrôlée (réduction franche ou arrêt des crises) avec un traitement anticonvulsivant adapté.

Dans la classification des épilepsies de l'ILAE en 2017<sup>6</sup>, l'étiologie est ajoutée au diagramme de classification soulignant la volonté actuelle d'intégrer la démarche étiologique à chaque étape du diagnostic car elle a des implications thérapeutiques (**Figure 1**).

## E. Comorbidités cognitives

L'épilepsie se caractérise non seulement par une susceptibilité personnelle à la récurrence de crises mais également par des comorbidités possibles : cognitives, comportementales et psychosociales<sup>1</sup>. Ainsi, les épilepsies pédiatriques survenant avant l'âge de 3 ans sont associées à des troubles du neurodéveloppement dans environ 25% des cas<sup>10</sup>. Les épilepsies actives et pharmacorésistantes de l'enfant sont associées à des comorbidités neurodéveloppementales d'autant plus sévères qu'elles débutent tôt dans la vie<sup>11</sup>.

A la suite de ces observations, l'ILAE a introduit en 2010 le concept « **d'encéphalopathie épileptique** » défini par Berg et *al.*<sup>9</sup> comme une situation où l'activité épileptique elle-même contribue à des altérations cognitives et

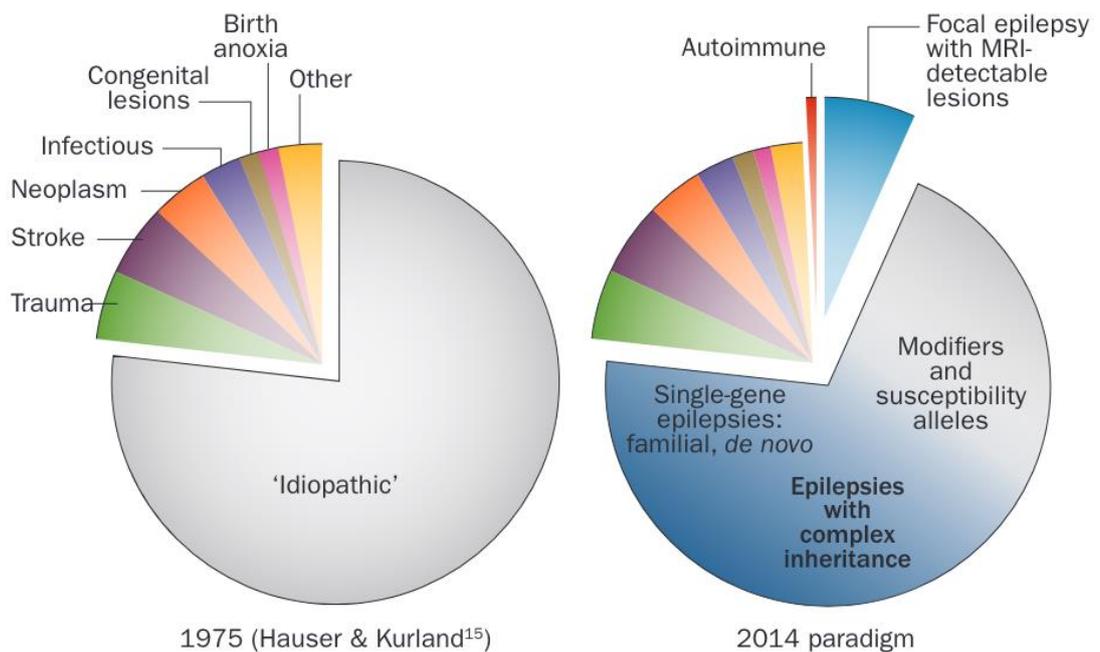
comportementales sévères au-delà de ce que l'on peut attendre de la seule pathologie sous-jacente (telle qu'une malformation corticale)<sup>9</sup>. Dans les encéphalopathies épileptiques, comme le syndrome de Dravet, le contrôle des crises par un traitement antiépileptique adapté permet d'améliorer le devenir développemental et cognitif ainsi que la qualité de vie des enfants <sup>12</sup>. La classification de 2017 précise qu'il s'agit d'une situation où il n'y a pas d'altération cognitive et comportementale préexistante et où la mutation génétique n'est pas connue pour être responsable de trouble du neurodéveloppement.

Le terme « **encéphalopathie développementale** » signifie qu'il y a une altération cognitive et comportementale indépendante d'une activité épileptique.

Dans certaines pathologies avec épilepsie, les crises semblent être une des manifestations cliniques d'un processus pathologique sous-jacent complexe. Par exemple, dans l'encéphalopathie précoce par mutation *SCN2A* ou *KCNQ2*, l'atteinte cognitive développementale peut persister après l'arrêt de l'épilepsie <sup>13</sup>. L'ILAE a ainsi introduit en 2017 la notion « **d'encéphalopathie développementale avec épilepsie** » (DEE) au cours de laquelle l'épilepsie et les comorbidités cognitives et développementales résultent d'un même processus physiopathologique mais se développent indépendamment. Les deux facteurs jouent un rôle dans l'altération cognitive et comportementale.<sup>6</sup>.

### III. GENERALITES SUR LES ETIOLOGIES DES EPILEPSIES

Notre compréhension de la cause des épilepsies a évolué au cours du temps. La **figure 4** représente cette évolution. Les épilepsies secondaires à une pathologie aiguë (infection, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, tumeur, anoxie) ou à des malformations cérébrales étaient déjà décrites depuis plus de cinquante ans<sup>14</sup>. Mais la majorité des épilepsies étaient alors classées comme « idiopathiques », c'est-à-dire, sans cause évidente identifiée<sup>15</sup>. Aujourd'hui, l'approche syndromique et les progrès de la neuroimagerie et de la génétique ont permis de définir de nouvelles classes étiologiques et plus particulièrement d'explorer les causes des épilepsies anciennement regroupées sous le terme « idiopathiques ».



**Figure 4** : Progrès dans la compréhension des étiologies des épilepsies<sup>15</sup>

Selon L'ILAE, dès la première crise, la prise en charge de l'épilepsie comprend la recherche d'une étiologie. On peut retenir six groupes étiologiques principaux dans cette classification : structurale, génétique, infectieuse, métabolique, immune,

inconnue<sup>6</sup>. Ces groupes ne sont pas hiérarchisés et peuvent s'associer chez un même patient.

L'épilepsie est **structurale** lorsqu'une anomalie visible à l'imagerie cérébrale (IRM cérébrale le plus souvent) peut expliquer les crises observées lors de l'évaluation électroclinique (EEG, description clinique des crises). Les épilepsies structurales peuvent être acquises (accident vasculaire cérébral, séquelles traumatiques, infectieuses, polymicrogyrie secondaire à une infection fœtal par le cytomégalovirus..), d'origine génétique (malformations corticales cérébrales) ou les deux (sclérose tubéreuse de Bourneville)<sup>6</sup>.

Les épilepsies **infectieuses** débutent à la phase aiguë d'une infection ou à la phase post infectieuse.

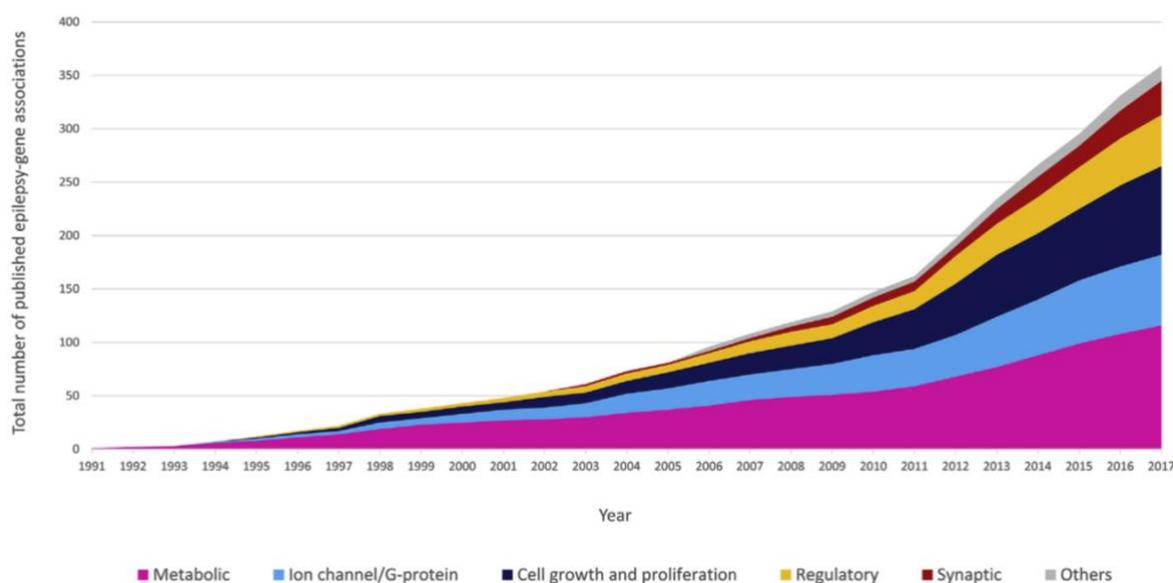
Les épilepsies **immunitaires** sont secondaires à une pathologie dysimmunitaire. L'épilepsie est donc une manifestation de la pathologie sous-jacente.

Les épilepsies **métaboliques** sont causées par une pathologie spécifique du métabolisme dont l'épilepsie est une manifestation. Elles ont fréquemment une origine génétique. Pour certaines, il existe des thérapies spécifiques ou des recommandations de prises en charge permettant d'améliorer le pronostic à long terme ou de limiter le surhandicap.

Enfin, nous allons aborder au cours de ce travail les épilepsies de cause **génétique**.

## IV. ÉTIOLOGIES GENETIQUES DES EPILEPSIES

La proportion des épilepsies d'étiologie génétique n'est pas précisément connue. Le développement des techniques de séquençage à grande échelle depuis 2005 a permis l'identification de nouveaux gènes associés à l'épilepsie à un rythme exponentiel <sup>16</sup> (**Figure 5**).



**Figure 5** : Découverte des gènes associés à l'épilepsie (1991-2017) d'après Symonds et McTague <sup>16</sup>

Une estimation ancienne, relayée dans la littérature, établit que 20 à 30 % des épilepsies ont une cause acquise. Les 80% restantes pourraient donc être d'origine génétique<sup>3</sup>. Le spectre des épilepsies génétiques comprend à l'une des extrémités les causes monogéniques, où un variant dans un seul gène est responsable de la pathologie. A l'autre extrémité du spectre, se situent les épilepsies de causes polygéniques et multifactorielles où une participation environnementale est possible<sup>15</sup> (**Figure 4**). Le diagnostic génétique est particulièrement fréquent parmi les épilepsies débutant dans la période néonatale ou la petite enfance<sup>16</sup>.

## **A. Épilepsies génétiques de cause monogénique ou plurifactorielle**

### **1) Épilepsies génétiques de cause monogénique**

Les gènes impliqués dans les épilepsies sévères monogéniques *de novo* et les épilepsies monogéniques familiales sont aujourd'hui mieux connues. Ils ont été mis en évidence grâce à l'utilisation des techniques de séquençage de nouvelle génération chez des individus présentant des épilepsies sévères au phénotype clinique bien défini. L'identification et la classification de ces variants est plus aisée. Les analyses en trio pour les encéphalopathies épileptiques précoces ont permises d'identifier un grand nombre de variants pathogènes survenus *de novo*<sup>17</sup>. Leur spectre clinique s'étend des épilepsies auto limitées néonatales à des pathologies métaboliques sévères responsables d'épilepsies<sup>17,18</sup>.

Les causes monogéniques d'épilepsies étant mieux connues, elles représentent la majorité des diagnostics génétiques d'épilepsie à l'heure actuelle.

### **2) Épilepsies génétiques sans cause monogénique identifiée**

Une épilepsie peut également résulter de variations polygéniques. Les facteurs modulant la sévérité (expressivité), la pénétrance et l'hétérogénéité phénotypique et génotypique de ces épilepsies restent mal connus<sup>19</sup>. Par exemple, les épilepsies génétiques généralisées (épilepsie absence de l'enfant, épilepsie absence de l'adolescent, épilepsie myoclonique juvénile et épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques seules) sont des syndromes électrocliniques courants<sup>20</sup>. Elles ont parfois un caractère familial mais avec une hérédité complexe. Il est donc probable

que des variants géniques participent à leur pathogenèse. Quelques gènes et des CNV ont été identifiés comme potentiellement impliqués dans ces épilepsies (canaux ioniques) mais il n'y a pas de lien de causalité directe établi entre leur présence et la survenue de ces épilepsies. Ainsi ces épilepsies sont probablement de cause multifactorielle, polygénique avec une participation environnementale à leur pathogenèse<sup>21</sup>.

## B. Types d'anomalies génétiques et mécanismes d'hérédité dans les épilepsies monogéniques

Différents types d'anomalies génétiques sont responsables de ces épilepsies monogéniques. Les informations sur le type d'anomalie génétique sont particulièrement importantes en clinique pour permettre un conseil génétique adapté au patient et à sa famille.

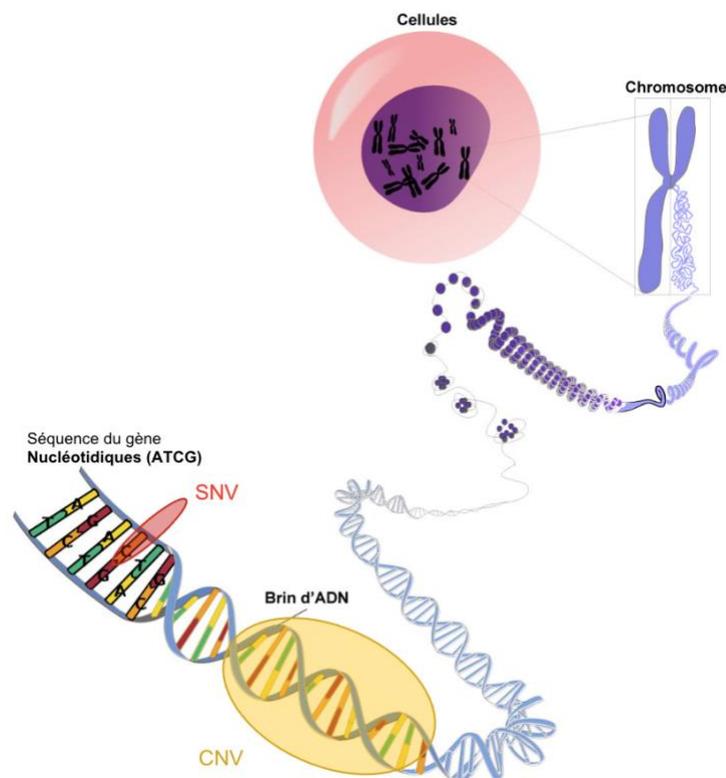


Figure 6 : Adaptée d'après les ressources du National Human Genome Research Institute

## 1) Variants pathogènes concernant un nucléotide ou plusieurs (SNV pathogènes)

Les variants concernant un ou plusieurs nucléotides ( $n \leq 10$ ) représentent la majorité des diagnostics génétiques dans les épilepsies à début pédiatrique (Figure 7)<sup>22</sup>.

## 2) Variants pathogènes du nombre de copie du gène (CNV pathogènes)

La variation du nombre de copies (délétion ou duplication de matériel génétique de plus de 100 paires de bases) est une cause moléculaire d'épilepsie. Ces variations peuvent parfois être présente de manière physiologique chez l'homme, ou être un facteur de risque de développer une épilepsie, ou être directement pathogène. Ainsi, lorsqu'un CNV est identifié, sa pathogénicité doit être établie en fonction de plusieurs facteurs (la présence en population générale, les gènes concernés, la taille, la ségrégation familiale)<sup>23,24</sup>.

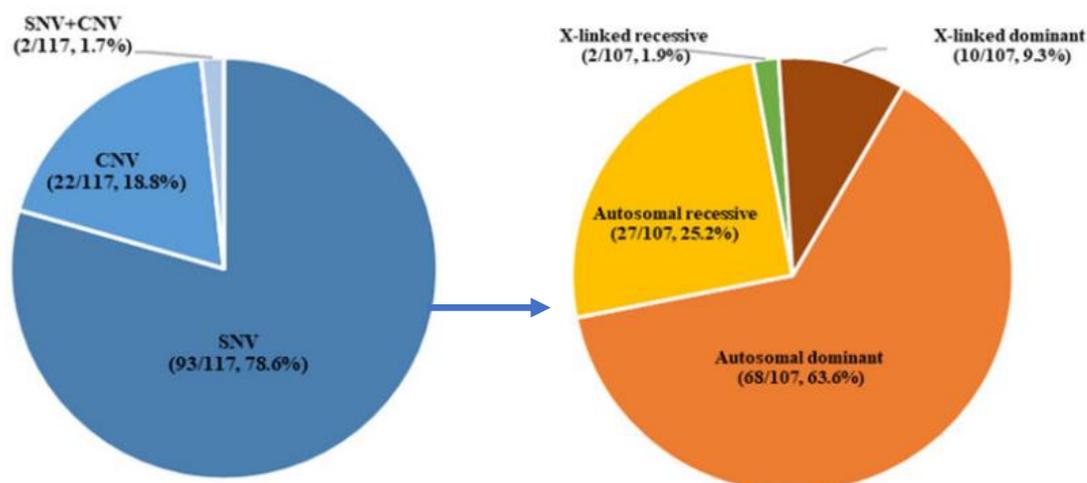
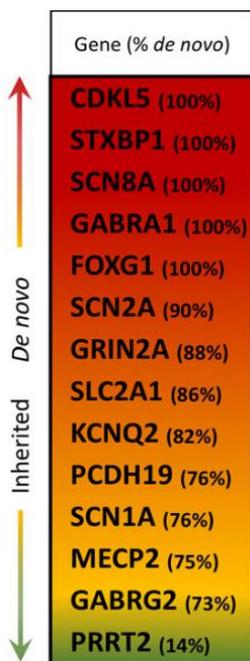


Figure 7 : Type de variants pathogènes ou probablement pathogènes identifiés dans une cohorte de 117 enfants épileptiques d'après Zou et al. <sup>22</sup>.

## C. Mécanismes d'hérédité

**Variants constitutionnels d'hérédité mendélienne** : autosomiques dominants, autosomiques récessifs ou lié à l'X. Les mutations dominantes *de novo* sont fréquemment identifiées dans les épilepsies monogéniques<sup>25</sup>. Cela signifie que la mutation est apparue chez l'individu atteint et n'a pas été transmise par les parents.



**Figure 8** : Proportion de variants *de novo*, hérités et récurrents dans un groupe de gènes sélectionnés d'après Lindy et al.<sup>25</sup>. Les gènes en rouge ont des taux élevés de variants *de novo* pathogènes ou probablement pathogènes. Les gènes en vert ont des taux plus faibles de variants *de novo*.

**Les variants en mosaïque**, modulent la sévérité du phénotype du patient. Au cours du développement, à chaque division cellulaire, des mutations spontanées peuvent survenir. On aboutit ainsi à la cohabitation de deux populations cellulaires chez un individu. L'une est porteuse de la variation, et l'autre ne l'est pas. Plus la mutation survient tôt dans le développement et plus la part des cellules porteuses sera importante. Certains patients présentent des mutations somatiques responsables d'une pathologie (ex : syndromes neurocutanés), d'autres peuvent être uniquement porteurs d'un mosaïcisme germlinal sans présenter de symptôme. Le mosaïcisme germlinal modifie le risque de transmettre la variation à la descendance<sup>26</sup>

## D. Corrélation génotype-phénotype dans les épilepsies monogéniques

Des facteurs liés à la relation génotype-phénotype des épilepsies restent encore mal compris. Ainsi, le paysage génétique des épilepsies est caractérisé par une **hétérogénéité génotypique**. Cela signifie que plusieurs gènes peuvent être à l'origine d'un même syndrome électroclinique. Les épilepsies présentent également une **hétérogénéité phénotypique**. Ce qui signifie qu'un même gène peut être responsable de plusieurs phénotypes cliniques différents<sup>17,18,23</sup>. Cette variabilité phénotypique pourrait être attribuée à des gènes modificateurs ou des polymorphismes participant à la détermination de l'expression phénotypique ou à des facteurs environnementaux<sup>27</sup>.

Un SNV pathogène peut avoir différentes conséquences sur la fonction du gène<sup>26</sup> :

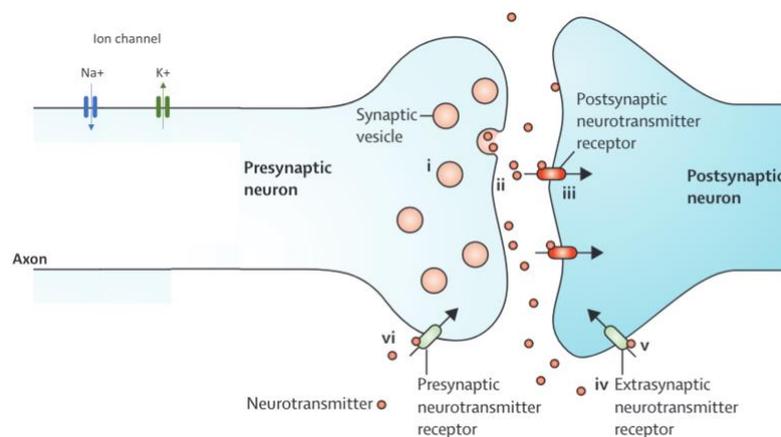
- On parle de **mutation « perte de fonction »** lorsque la mutation entraîne une perte totale ou partielle d'expression du gène ou la synthèse d'une protéine partiellement ou totalement inactive.
- On parle de mutation **« gain de fonction »** lorsque la mutation entraîne l'apparition d'une nouvelle fonction, une altération de la fonction de la protéine normale, une modification des propriétés fonctionnelles de la protéine.

Pour une mutation dans un même gène, le phénotype peut être différent entre un patient avec une mutation perte de fonction et un autre avec une mutation gain de fonction. Ceci est particulièrement décrit dans les canalopathies. Par exemple, des mutations gain de fonction de *SCN2A* sont impliquées dans des encéphalopathies développementales et épileptiques sévères à début néonatal. Les mutations perte de

fonction de *SCN2A* sont impliquées dans des épilepsies à début plus tardif. Elles ont un phénotype moins sévère, et les patients peuvent présenter une déficience intellectuelle<sup>28</sup>.

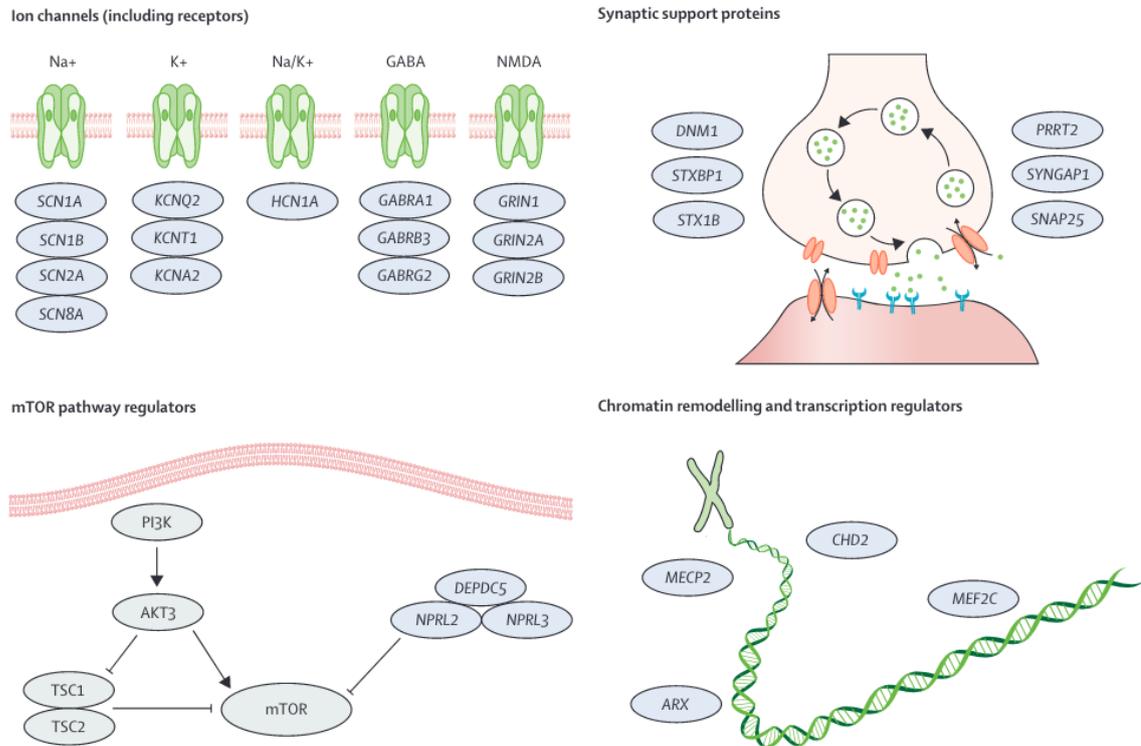
## E. Physiopathologie des épilepsies génétiques

Une crise d'épilepsie est une synchronisation transitoire anormale d'un groupe de neurones dans le cerveau. Cette dérégulation de l'activité neuronale peut être localisée ou généralisée. L'hypersynchronisation neuronale entraîne des décharges électriques visibles à l'EEG « crise électrographique ». Ces décharges neuronales anormales sont responsables de symptômes qui constituent la crise « électro-clinique » et qui sont variables selon les zones et les réseaux impliqués<sup>29</sup>. L'unité fonctionnelle de base qui permet la transmission de l'influx électrique au point de contact entre deux neurones est la synapse (**Figure 9**)<sup>29</sup>. Dans le neurone, l'influx électrique est transmis jusqu'à la synapse par des échanges ioniques via les canaux ioniques disposés le long de l'axone (**Figure 9**).



**Figure 9** : Le neurone présynaptique excité transmet l'influx électrique le long de son axone jusqu'à membrane présynaptique. Il libère des vésicules contenant les neurotransmetteurs (i) dans la fente synaptique (ii) les neurotransmetteurs activent les récepteurs post-synaptiques (iii) Les neurotransmetteurs peuvent également réguler la libération pré-synaptique des neurotransmetteurs via les récepteurs pré-synaptiques (vi). Adapté d'après Moshé et al.<sup>29</sup>

Plusieurs voies moléculaires peuvent être impliquées dans la genèse d'une épilepsie (**Figure 10**).



**Figure 10** : Fonctions et voies moléculaires impliquées dans la physiopathologie de l'épilepsie <sup>23</sup>

Les mécanismes les plus connus sont les dysfonctionnements des canaux ioniques regroupés sous le terme de « **canalopathies** ». De manière physiologique, le réseau neuronal se régule autour d'un point d'équilibre entre excitation et inhibition. Un déséquilibre favorisant l'excitabilité du réseau ou réduisant l'inhibition peut engendrer une épilepsie. Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires qui régulent le flux d'ion au travers de la membrane du neurone. C'est ce flux d'ion qui est responsable de la génération de l'influx électrique excitateur ou inhibiteur selon le type de neurone. Les canalopathies sont un groupe d'épilepsies avec un large spectre clinique. L'âge de début et les caractéristiques cliniques varient en fonction du profil d'expression temporelle et spatiale du canal muté<sup>30</sup>. Les canalopathies comprennent

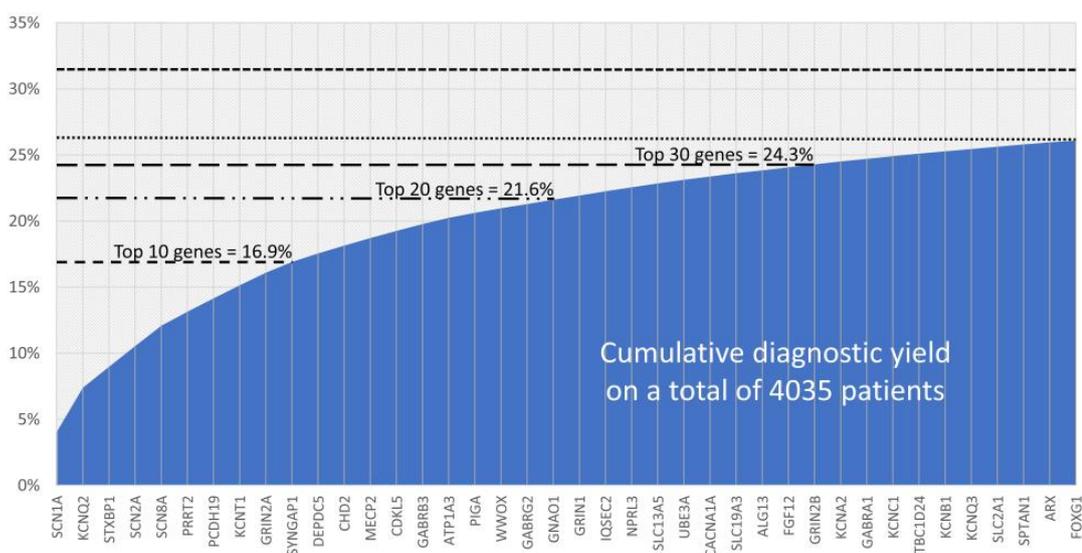
notamment des pathologies secondaires aux mutations des canaux sodiques voltages dépendants (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*...) et des canaux potassiques voltages dépendants (*KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*, *KCNC1*...).

Les pathologies affectant la transmission synaptique des neurotransmetteurs sont appelées « **synaptopathies** ». Les mutations dans des protéines pré-synaptiques et post-synaptiques peuvent altérer la fonction de la synapse et conduire à une épilepsie. Parmi les synaptopathies pré-synaptiques, des mutations sont identifiées dans les molécules du transport vésiculaire des neurotransmetteurs (*STXBP1*, *SYN1* et *SYN2*, *PRRT2*, *DNM1*). Les synaptopathies post-synaptiques comprennent les mutations des récepteurs GABAergiques (*GABRG2*), des récepteurs glutamatergiques AMPA (*GRIA2*), des récepteurs glutamatergiques NMDA (*GRIN2A*, *GRIN2B*). Elles comprennent également des mutations dans des molécules des voies d'aval de la communication post synaptique (*SYNGAP1*, voie RAS) et des facteurs de transcription, de prolifération et de croissance de la synapse (*CDKL5*).

Des transporteurs (*SLC2A1* transport cérébral du glucose, et *FOLR1* transport cérébral des folates), des facteurs de transcription ou de remodelage chromatinien (*MECP2*, *ARX*), et des protéines du métabolisme cellulaire comme l'apoptose (*WWOX*) peuvent également être impliqués dans les épilepsies <sup>17</sup>.

## F. Principaux gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques

En 2022, on connaît plus de 150 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques. Certains gènes sont fréquemment représentés au sein des cohortes mais la majorité des gènes représentent des variants ultrarares qui concernent un faible nombre de patients<sup>16,25</sup> (**Figure 11**).



**Figure 11** : Diagnostics génétiques les plus fréquents dans le PAGEM<sup>31</sup>

Dans l'étude du réseau EPIGENE, analysant les résultats depuis 2014 du panel de gènes pour les épilepsies monogéniques (PAGEM) proposé par le centre de Génétique Médical de Marseille. Les dix principaux gènes (*SCN1A*, *KCNQ2*, *STXBP1*, *SCN2A*, *SCN8A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *KCNT1*, *SYNGAP1* et *GRIN2A*) représentaient environ 17% des patients et plus de 50% des diagnostics confirmés (**Figure 11**). Le PAGEM regroupe 144 gènes d'épilepsies monogéniques. Il ne comprend pas les gènes associés à un phénotype de déficience intellectuelle avec épilepsie au second plan. Dans la méta-analyse de Symond et McTague<sup>16</sup>, les dix gènes les plus fréquemment impliqués étaient : *SCN1A*, *KCNQ2*, *CDKL5*, *SCN2A*, *STXBP1*, *PCDH19*, *PRRT2*, *SCN8A*, *MECP2*, *SLC2A1* (**Figure 12**).

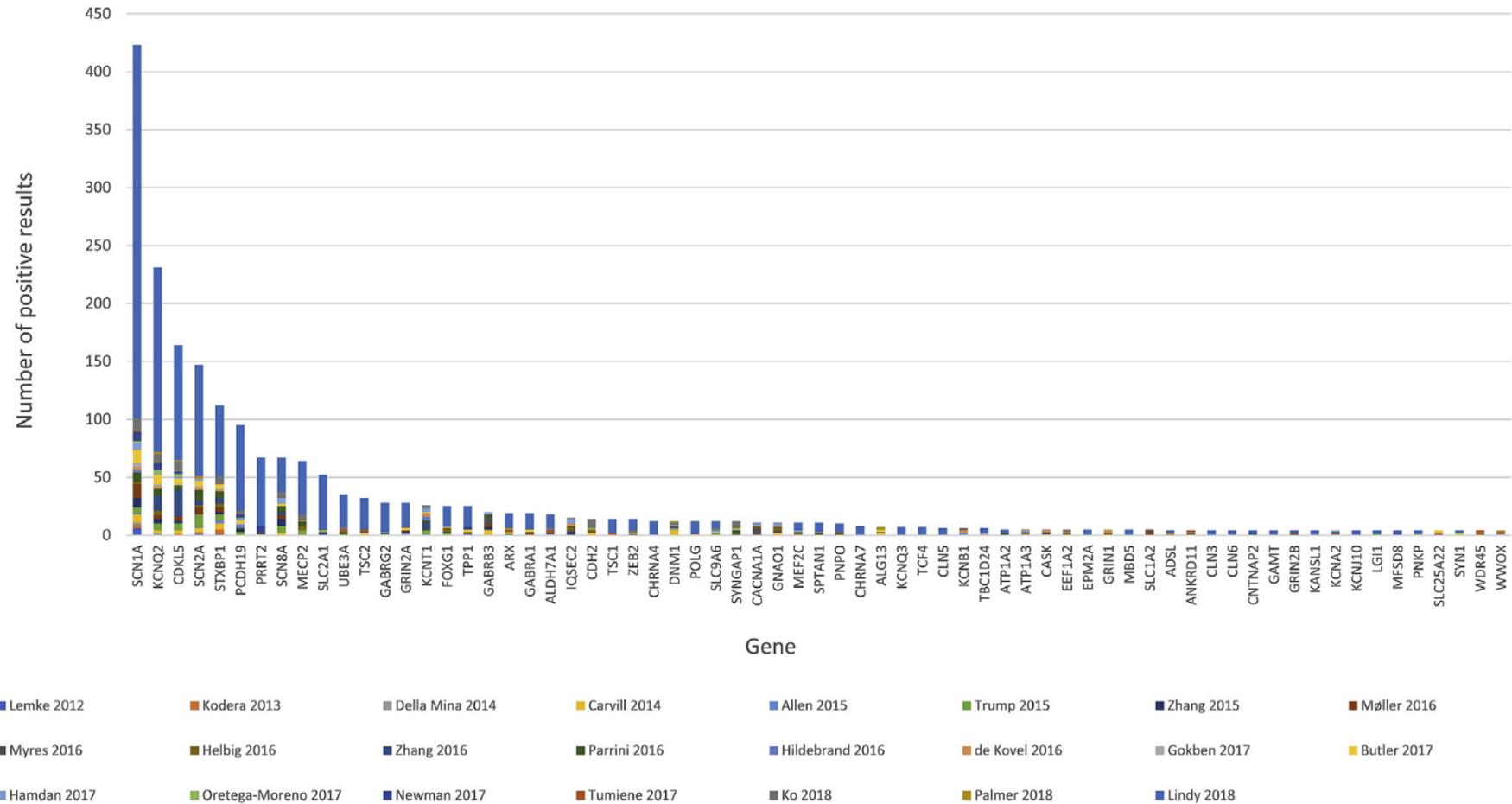
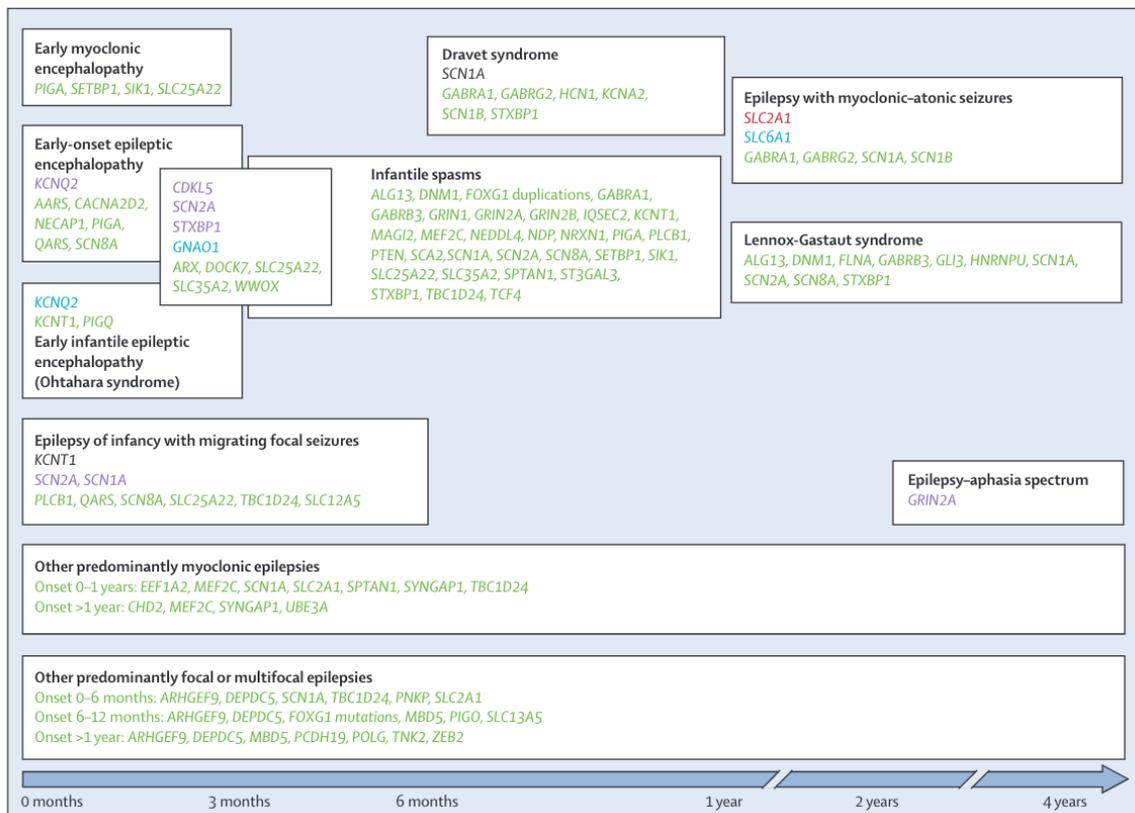


Figure 12 : Gènes les plus fréquemment impliqués dans les épilepsies monogéniques selon la méta-analyse de Symond et al. comprenant 24 études<sup>16</sup>

Dans ces gènes fortement représentés on observe que les canalopathies sont très représentées parmi lesquelles on trouve les gènes des canaux sodiques (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*) et des canaux potassiques (*KCNQ2*, *KCNT1*). Leur surreprésentation parmi les gènes récurrents peut être en partie expliquée par leur intolérance globale aux variations faux sens qui ont des conséquences négatives (gain ou perte de fonction par exemple)<sup>32</sup>.

Les gènes de synaptopathies sont également très souvent représentés dans les épilepsies monogéniques : *STXBP1*, *PRRT2*, *GRIN2A*, *SYNGAP1*, *CDKL5*.

On observe sur la **Figure 13** que les gènes les plus fréquemment impliqués actuellement dans les épilepsies monogéniques correspondent à des syndrome électrocliniques à début précoce<sup>17</sup>.



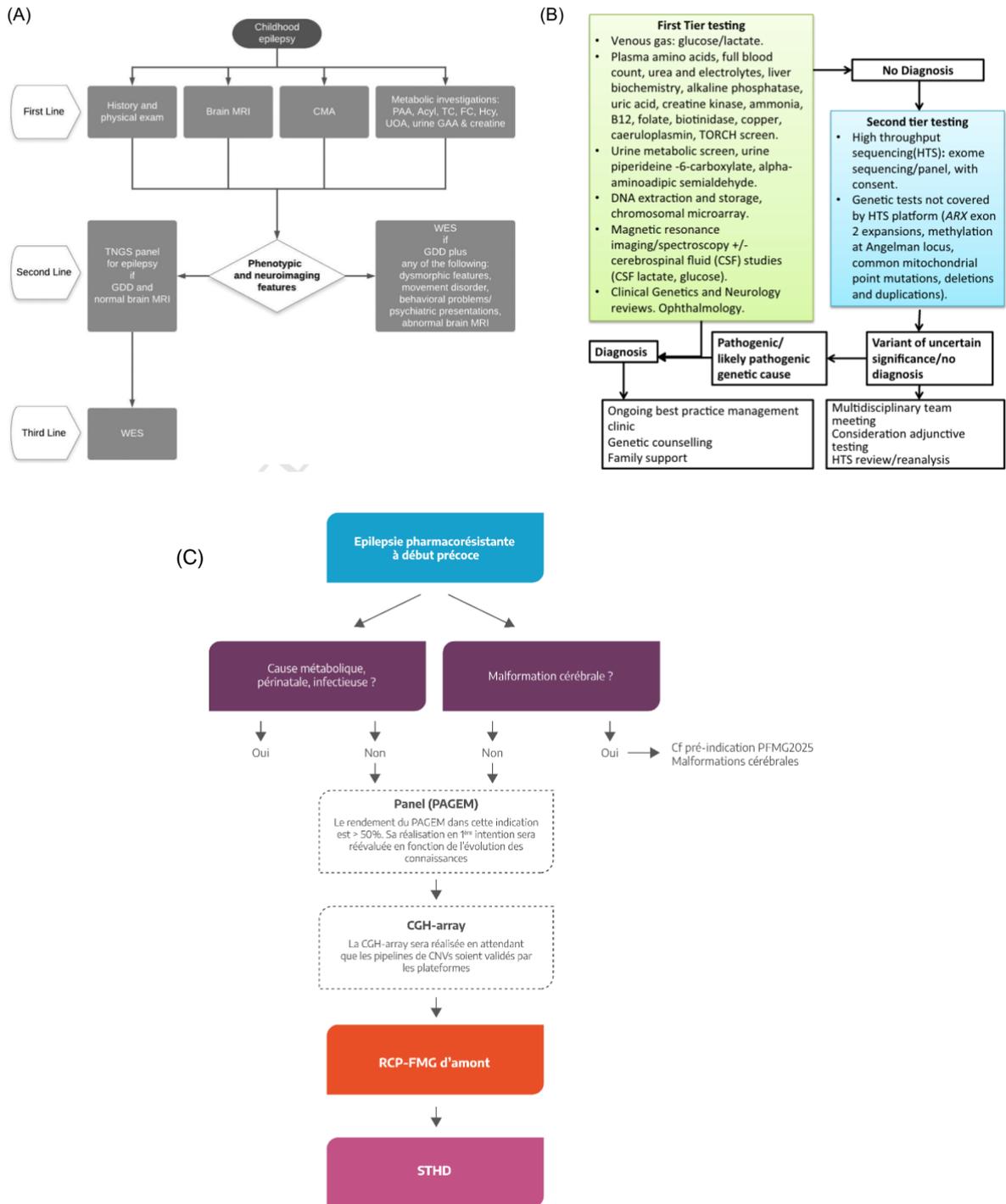
**Figure 13** : Certains gènes connus en 2016, associés à des syndromes électrocliniques du nourrisson et de l'enfant <sup>17</sup>. Les gènes qui représentent au moins 50% des cas sont en noir, 10–50% sont en violet, 5 –10% des cas sont en rouge, moins de 5% des cas sont en bleu. Les gènes qui représentent un pourcentage inconnu de cas sont en vert.

## V. DEMARCHE ETIOLOGIQUE ACTUELLE DANS LES EPILEPSIES A DEBUT PEDIATRIQUE

Selon l'ILAE en 2017, un diagnostic étiologique de l'épilepsie doit être envisagé dès le début de la prise en charge et à chaque étape du parcours diagnostique<sup>6</sup>.

### A. Démarche diagnostique générale dans les épilepsies

Comme représenté dans les classifications actuelles, les épilepsies de l'enfant ont des étiologies variées<sup>27</sup>. Les causes acquises concernent majoritairement la période néonatale. Elles sont recherchées à l'anamnèse, au bilan biochimique (troubles hydroélectrolytiques, toxiques) et à l'IRM cérébrale pour les lésions cérébrales acquises (encéphalopathie anoxo-ischémique, hémorragie intraventriculaire, AVC, traumatisme et infections). D'autres causes structurales sont recherchées à l'IRM cérébrale comprenant : les dysplasies corticales focales et autres malformations et anomalies cérébrales (par lissencéphalie, polymicrogyrie et dysplasie septo-optique), les syndromes neurocutanées (sclérose tubéreuse de Bourneville et autres), les tumeurs. En cas de crises focales, les explorations étiologiques sont répétées pour chercher à identifier une épilepsie structurale car ce type d'épilepsie peut répondre à une prise en charge chirurgicale dont la précocité sera directement corrélée au bénéfice sur le neurodéveloppement de l'enfant<sup>33</sup>. Certaines maladies métaboliques sont également recherchées de manière plus ou moins systématique dans un bilan dont l'étendue est variable en fonction des centres. Enfin, en contexte évocateur, un bilan immunitaire est réalisé à la recherche d'une encéphalite dysimmunitaire convulsivante. Plusieurs auteurs ont proposé des stratégies diagnostiques dans les épilepsies à début précoce (**Figure 14 A et B**) mais il n'existe pas de consensus international établi.



**Figure 14 :** Arbre diagnostique guidant le bilan étiologique proposés dans la littérature : **(A)** proposé par Costain et *al.* pour les épilepsies de l'enfant<sup>34</sup> Abbreviations: Acyl = acylcarnitine profile; CMA = chromosomal microarray analysis; FC = free carnitine; GAA = guanidinoacetate; Hcy = homocysteine; PAA = plasma amino acids; TC = total carnitine; TNGS = targeted next-generation sequencing; UOA = urine organic acids; WES = whole exome sequencing. **(B)** proposé par Palmer et *al.*<sup>35</sup> pour le bilan étiologique de l'encéphalopathie épileptique **(C)** Arbre décisionnel définissant la place de l'analyse du génome dans les épilepsies pharmacorésistance à début précoce selon le plan France Médecine Génomique 2025.

En France, la réalisation du PAGEM est actuellement recommandée en première intention dans les épilepsies pharmacorésistantes à début précoce (**Figure 14 C**)<sup>31</sup>. En l'absence de diagnostic parmi les gènes du PAGEM, la réalisation d'une ACPA est recommandée puis le dossier peut être discuté en RCP France Médecine Génomique pour avoir accès au séquençage du génome. Les données nécessaires pour présenter un patient à cette RCP sont : l'âge de début des crises, le types des crises, les EEGs intercritiques et si disponibles des EEGs critique, examen neurologique et neuro-développemental, anomalies extra-neurologiques, une imagerie cérébrale (IRM), antécédents familiaux d'épilepsie ou autre trouble du neurodéveloppement<sup>36</sup>.

## **B. Démarche diagnostique génétique dans les épilepsies**

Une épilepsie d'origine génétique est évoquée dans différents contextes cliniques. Il n'existe pas de recommandations internationales déterminant le profil des patients pour chaque type d'examen génétique. Les études sont limitées par l'hétérogénéité des profils de patients dans les cohortes. Parmi les auteurs ayant travaillé à cette hiérarchisation des examens, on peut citer le travail d'un comité consultatif d'experts canadiens. Ils ont proposé des profils de patients qui devraient bénéficier d'un bilan génétique<sup>37</sup>. Leurs critères se rapprochent des critères d'inclusions des différentes études concernant le bilan étiologique des épilepsies génétiques.

Ainsi, les patients pouvant bénéficier d'un bilan génétique par NGS pourraient être ceux présentant : certains syndromes électrocliniques qui ont des causes génétiques connues (**Figure 13**), un tableau d'encéphalopathie sévère avec épilepsie, une épilepsie à début précoce avant 24 mois sans syndrome électroclinique identifié,

une épilepsie non isolée (retard des acquisitions, déficience intellectuelle associée), un contexte malformatif (dysmorphie, anomalies d'organe), une pharmacorésistance, une histoire familiale d'épilepsie, des symptômes associés évoquant une pathologie métabolique ou neurodégénérative, des mouvements anormaux<sup>34,37</sup>.

La perspective d'une étiologie curable est un élément important en faveur de la réalisation d'un bilan génétique par NGS<sup>37</sup>. Les épilepsies précoces monogéniques sont un groupe comprenant un grand nombre de gènes connus dont des canalopathies et synaptopathies. Il s'agit de groupes avec un rendement diagnostique élevé<sup>38</sup>.

Une fois l'indication du bilan génétique établie, la sélection de l'examen à réaliser en première intention dépend du profil du patient, et de la présence ou l'absence d'une hypothèse clinique spécifique.

Pour certaines épilepsies de cause génétiques, en cas d'hypothèse spécifique, il existe des examens diagnostiques non génétiques. Le déficit en transporteur du glucose *GLUT1*, secondaire à une mutation *SLC2A1*, peut être diagnostiquée à la ponction lombaire en cas de rapport glycorachie/glycémie abaissé. Certaines maladies métaboliques d'origine génétique peuvent être diagnostiquées au bilan métabolique. Il s'agit de maladies rares (concernant moins de 1% de la population) dont la présentation clinique est souvent peu spécifique. Ainsi, les bilans métaboliques réalisés à la recherche de ces pathologies sont souvent réalisés à titre systématique avec peu de spécificité.

## 1) Explorations génétiques disponibles dans le bilan diagnostique des épilepsies

Le **séquençage par méthode Sanger** permet l'analyse détaillée de la séquence d'un seul gène (la séquence du gène est à l'enchaînement précis des nucléotides A, T, C et G). Il inclut une évaluation quantitative pour mettre en évidence des délétions ou des duplications à l'échelle d'un exon.

**L'ACPA, analyse chromosomique sur puce à ADN**, est une analyse pan-génomique quantitative. Elle permet de mettre en évidence les délétions ou les duplications (CNV) au sein du chromosome avec une résolution de 50-100 kb. Il s'agit d'une analyse comparative pour laquelle l'ADN du patient est comparé à un génome de référence. Elle ne permet pas de mettre en évidence des anomalies chromosomiques équilibrées (sans perte ou gain de matériel). Sa résolution peut être insuffisante pour mettre en évidence des microdélétions ou microduplications exoniques. Dans notre cohorte les patients présentant des CNV pathogènes n'ont pas été inclus.

Depuis 2005, le développement des techniques de **NGS** a permis de découvrir un grand nombre de gènes impliqués dans les épilepsies et d'apporter un diagnostic à un nombre croissant de patients <sup>16</sup>.

Un **panel de gènes** est une technique de séquençage de nouvelle génération. Il s'agit d'une analyse ciblée d'un sous-ensemble de gènes (sélectionnés pour leur association avec un phénotype donné). Les panels de gènes détectent les SNV pathogènes. Ils ciblent un nombre défini de gènes à une profondeur de séquençage plus élevée et à un coût moindre par rapport au séquençage de l'exome entier et du génome entier. Leur rendement diagnostique est directement influencé par la sélection

des gènes et du profil des patients. Le terme de « panel » peut également faire référence à une méthode bioinformatique permettant d'analyser les données de séquençage d'exome ou de génome en ne traitant qu'un sous-ensemble de gènes.

Le **séquençage de l'exome entier (exome ou WES)**, est une technique de séquençage de nouvelle génération permettant de séquencer l'ensemble des régions codantes du génome (qui sont appelées les « exons »). Chez l'homme, les exons représentent environ 1 à 2% du génome et comprennent environ 20 000 gènes<sup>39</sup>. La détection de CNV est possible via l'application de méthodes bioinformatiques. Le séquençage de l'exome entier est associé à une profondeur de séquençage élevée des régions codantes à un coût moindre en comparaison au séquençage du génome entier.

Le **séquençage du génome entier (WGS)**, est une technique de séquençage de nouvelle génération permettant de séquencer la totalité des régions codantes et non codantes du génome humain. Il permet une couverture plus uniforme des régions codantes et non codantes. Cependant, il a une profondeur de séquençage inférieure à l'exome et aux panels. Son coût est plus élevé<sup>40</sup>. Actuellement des plateformes nationales de recherche permettent l'accès à cette technique qui n'est pas encore accessible en routine dans notre centre. L'analyse du génome entier est coûteuse en temps car le nombre de variants à analyser est plus élevé. Parmi ces nombreux variants, l'analyse du génome peut révéler des données incidentes (sans rapport avec la pathologie motivant l'analyse) ou des facteurs génétiques de prédisposition à d'autres pathologies. La détection de CNV est possible via l'application de méthodes bioinformatiques.

Test	Indications	Resolution	Detects	Not detected	Disadvantages
Karyotype	Epilepsy along with dysmorphism, multi-organ dysfunction	> 3–5 Mb	Chromosomal rearrangements such as balanced translocations or ring chromosomes; aneuploidy	Smaller changes	
Genomic microarray	Epilepsy with dysmorphism, congenital anomalies, neuropsychiatric features	> 100–300 Kb	Copy-number variations (CNVs)	Balanced rearrangements, point mutations	
Targeted gene sequencing	Clinical suspicion of a monogenic epilepsy	< 100 bp	Changes in a single gene (point mutations, exonic deletions, small CNV) and subsequent amino acid alterations	–	Only one gene tested at a time, time-consuming
Next-generation sequencing gene panel	Clinical phenotype with genetic heterogeneity	< 1 Kb	Excellent read depth (>50-100 X) and also evaluates flanking intronic sequences and intragenic deletions and duplications	Non-coding areas/introns, large insertions/deletions/duplications of exons, mosaicism	Incidental findings, longer turn-around time
Whole-exome sequencing (WES)	Undefined epilepsy syndrome, reflex testing	< 1 Kb	Sequencing of most of the protein encoding exons and splice junctions	Underrepresentation of the first exons of several genes, “low coverage” genes, 5'- and 3'-untranslated regions, regulatory regions and repeat regions	Labor-intensive, ethical issues (paternity, discovery of genes related to diseases with later onset)
Whole-genome sequencing	Only available in a research setting, reflex testing	Wide range	Analyzes most of the DNA content of the entire genome		Lower depth as compared with WES

Figure 15 : Comparaison des examens génétiques fréquents<sup>37</sup>

## 2) Évolutions de la biologie moléculaire dans le diagnostic des épilepsies et pratique lilloise

Dans notre centre, le bilan génétique peut être prescrit par un neuropédiatre, un généticien ou un neurologue. Le bilan génétique est prescrit à l'occasion d'une consultation ou lors d'une hospitalisation en neuropédiatrie. En génétique clinique, il est prescrit lors d'une consultation dédiée ou lors d'une consultation rapide à l'occasion d'une hospitalisation.

L'ACPA est utilisée comme examen génétique de première ligne à la recherche de CNV. En cas de déficience intellectuelle associée, la recherche d'un XFragile par l'étude du gène *FMR1* peut être réalisée.

Le séquençage ciblé par la méthode Sanger a été la méthode de référence pour obtenir un diagnostic génétique spécifique pendant de nombreuses années. Il a l'avantage d'être fiable et peu coûteux. Malgré l'avènement des techniques de NGS, le séquençage ciblé du gène *SCN1A* est resté disponible dans notre centre jusqu'à novembre 2018.

A Lille, le premier panel de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle a été mis en place en novembre 2015. Il comprenait 22 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques (***ARHGEF9, CASK, CDKL5, CHD2, DYRK1A, FOXG1, GABRB3, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, IQSEC2, KCNQ2, MBD5, MECP2, SCN2A, SCN8A, SLC9A6, SPTAN1, STXBP1, SYNGAP1, TCF4, WDR45***).

Ce panel s'est enrichi avec l'évolution des connaissances et de la technique. Le panel « DI300 » comprenait 285 gènes d'avril 2017 à juillet 2018. Il incluait 38 gènes d'épilepsies monogéniques (***ARHGEF9, ARX, CASK, CDKL5, CLCN4, CNKSR2,***

BALERDI Marie

DYRK1A, **FOLR1**, FOXG1, GABRB3, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, **HDAC4**, IQSEC2, **KCNJ10**, **KCNMA1**, KCNQ2, **KCNQ3**, MBD5, MECP2, **MEF2C**, **PCDH19**, **PNKP**, **PRRT2**, SCN2A, SCN8A, **SLC2A1**, **SLC6A1**, SLC9A6, SPTAN1, **ST3GAL3**, STXBP1, **SYN1**, SYNGAP1, TCF4, **UBE3A**, WDR45).

En juillet 2018, le panel « DI500 » comprenait 482 gènes (**Annexe 2**) dont les 144 gènes d'épilepsies monogéniques qui constituaient le panel PAGEM (**Annexe 3**)<sup>31</sup>.

Dans notre étude nous regroupons l'ensemble de ces évolutions du panel sous le terme générique : panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement et l'épilepsie (PGTNDE).

Depuis novembre 2020, le panel de gènes a été remplacé par le séquençage de l'exome. L'analyse des données de l'exome comprend une première lecture rapide *in silico* des gènes du panel PGTNDE. Si la première analyse ne met pas en évidence de variant pathogène ou probablement pathogène, l'exome entier est analysé. L'analyse permet d'identifier des CNV par des méthodes bioinformatiques en analysant la profondeur de séquençage associée à chaque région codante.

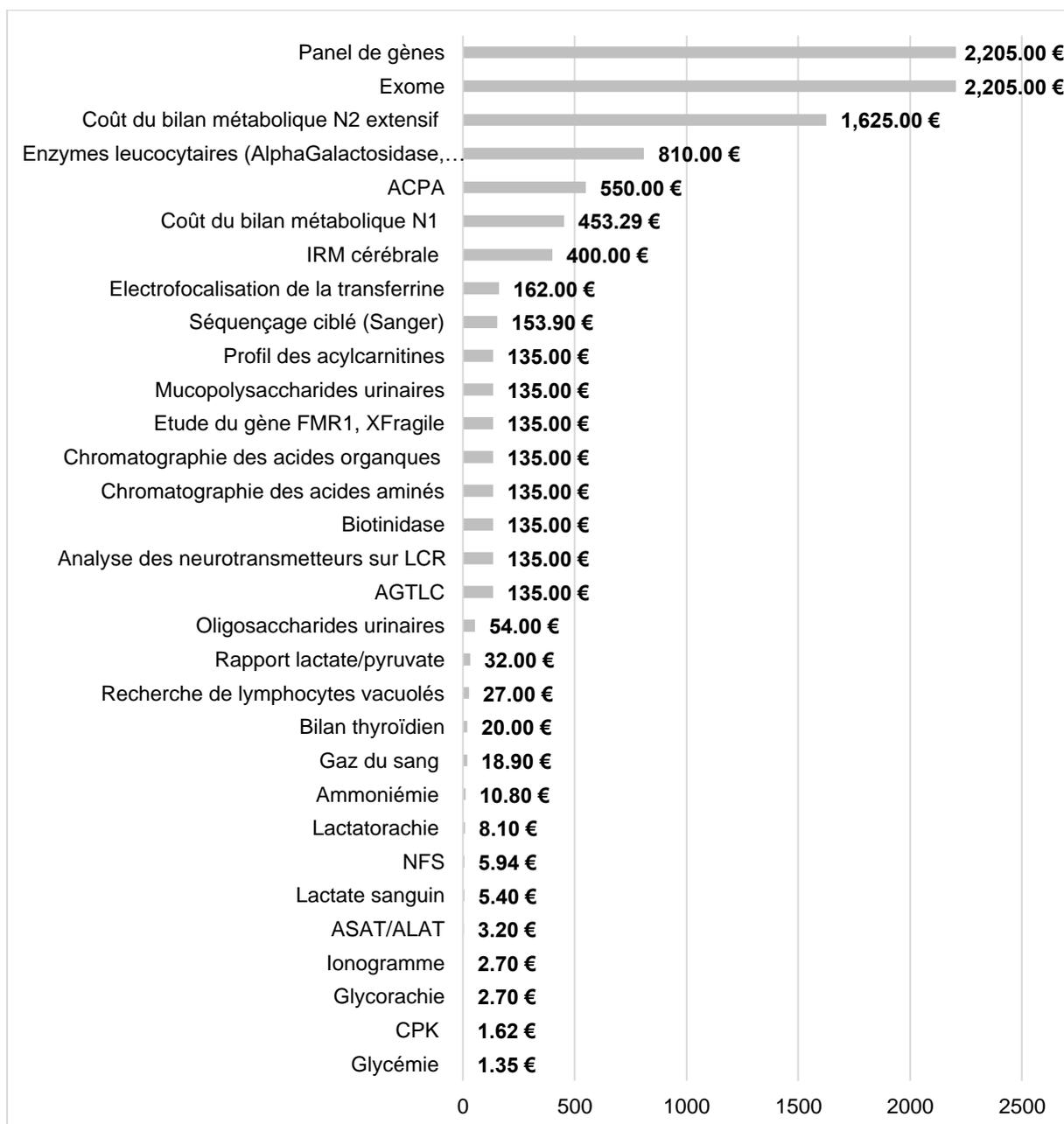
### 3) Critères pour l'établissement d'un diagnostic génétique

L'interprétation du panel de gènes ou du séquençage d'exome par les équipes de génétique moléculaire s'appuie sur les données cliniques du patients transmises par le clinicien. Lorsqu'un variant est identifié, sa pathogénicité est déterminée selon les critères de *l'American Collège of Medical Genetics (ACMG)*. Ils comprennent : le type de variant, son retentissement sur la protéine, sa présence ou son absence en population générale, sa concordance avec le tableau clinique, les données de littérature, la ségrégation familiale (analyse « en trio », variant présent chez un membre de la famille atteint de la même pathologie). La classification ACMG comprend 5 classes de variants<sup>41</sup> :

- Variant classe 1 : bénin
- Variant classe 2 : probablement bénin
- Variant classe 3 : variant de signification indéterminée (VSI)
- Variant classe 4 : variant probablement pathogène
- Variant classe 5 : variant pathogène

## C. Coût de la démarche étiologique

La démarche d'analyse médico-économique consiste à évaluer une prise en charge en cherchant à optimiser le résultat pour le patient en limitant le coût total. La **Figure 16** présente une estimation du coût de certains examens du bilan étiologique basée sur les tarifs de la caisse nationale d'assurance maladie et la cotation pour chaque examen.



**Figure 16** : Coût des principaux examens prescrits dans le bilan étiologique des épilepsies

## VI. ENJEUX ET IMPACT DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE L'EPILEPSIE

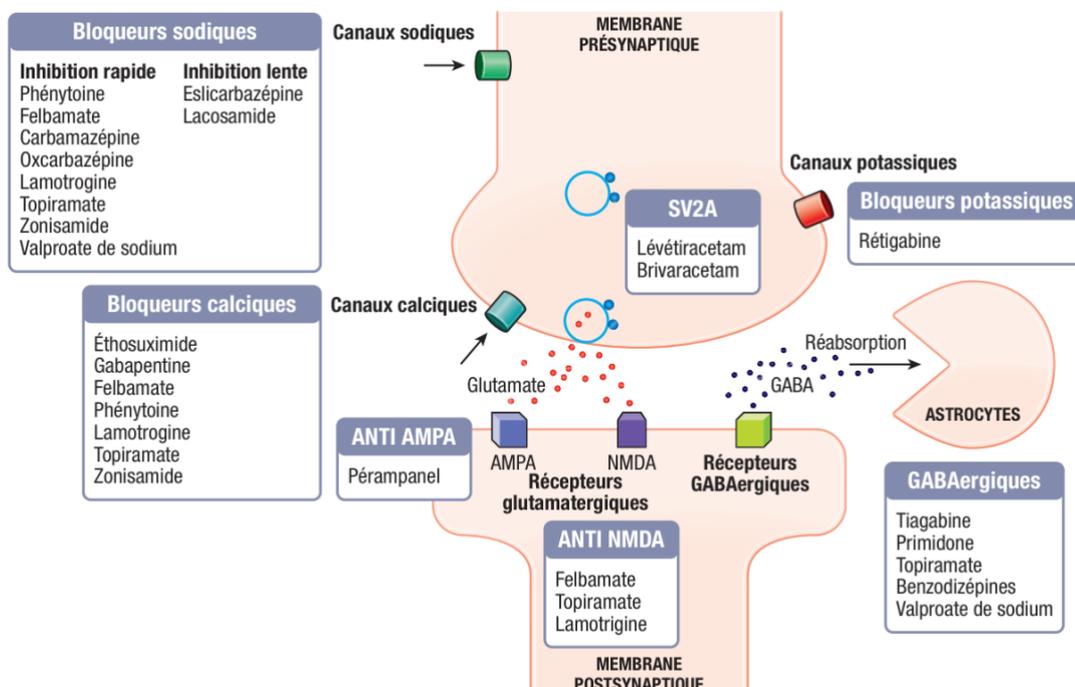
### A. Objectifs de la prise en charge en médecine personnalisée et médecine de précision

Un nombre croissant de gènes et de mécanismes physiopathologiques ont été identifiés dans les épilepsies génétiques au cours des dernières années. Celles-ci sont caractérisées par une hétérogénéité génotypique et phénotypique. Ainsi, chacun des patients recevant un diagnostic d'épilepsie génétique nécessitera une prise en charge thérapeutique et un accompagnement personnalisé. La prise en charge « **personnalisée empirique** »<sup>42</sup> est nourrie par le partage des données phénotypiques. Les cohortes de patients porteurs de variants similaires nous informent sur les pistes thérapeutiques à explorer, des comorbidités à explorer et les besoins rééducatifs. Elles permettent d'informer la famille sur les perspectives d'évolution et le pronostic. Elles permettent également au praticien de cibler les objectifs de sa prise en charge (degré acceptable de contrôle des crises, développement cognitif, qualité de vie, traitement curatif)<sup>24,43</sup>.

La connaissance de l'étiologie génétique permet également d'utiliser ou de développer des médicaments ciblant la voie physiopathologique altérée. C'est le principe de la « **médecine de précision** »<sup>44</sup>. Cette approche offre des perspectives intéressantes pour la pratique clinique mais il existe encore peu de stratégies thérapeutiques établies dans les épilepsies génétiques. En effet, la majorité des traitements proposés dans la littérature n'ont pas été évalués par des essais cliniques.

## B. Approches thérapeutiques proposées dans la littérature pour certains gènes

Un nombre croissant de traitements anticonvulsivants sont aujourd'hui disponibles. Il existe différentes classes thérapeutiques avec des mécanismes d'action variés (**Figure 17**). Ces traitements sont évalués sur des cohortes larges d'adultes épileptiques sur des indications qui ne correspondent pas précisément aux indications des syndromes épileptiques pédiatriques. Les études pédiatriques sont peu nombreuses. Malgré la disponibilité de 28 traitements anticonvulsivants différents, 1/3 des patients présentent une épilepsie pharmacorésistante<sup>42</sup>. Les épilepsies rares de causes monogéniques présentent des singularités. Ces études de cohorte ne permettent pas de guider le clinicien dans son choix thérapeutique de manière optimale. Les observations sur certains syndromes permettent de recommander ou de contre-indiquer l'utilisation de certains traitement<sup>29</sup>.



**Figure 17:** Mode d'action des principaux traitements anticonvulsivants d'après le collège national des enseignants de neurologie <sup>8</sup>

Les tableaux en **Annexe 4 et 5** récapitulent les thérapies de substitution et les traitements de précision disponibles pour les épilepsies génétiques d'après Nabbout et Kuchenbuch<sup>44</sup>.

### 1) Exemples de thérapies de substitution

Le **déficit en GLUT1** (transporteur du glucose 1), causé par des mutations de *SLC2A1*, est une pathologie atteignant le transporteur du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique. Les patients peuvent présenter des symptômes neurologiques variables allant des mouvements anormaux aux épilepsies focales ou généralisées comprenant parfois des absences atypiques à début précoce. Les patients peuvent également présenter une déficience intellectuelle<sup>45</sup>. Le traitement de substitution par régime cétogène permet de contourner le déficit de glucose cérébral en utilisant la voie énergétique alternative des corps cétoniques (**Figure 18**). Il permet d'arrêter les crises et d'améliorer les symptômes neurologiques réversibles<sup>46</sup>.

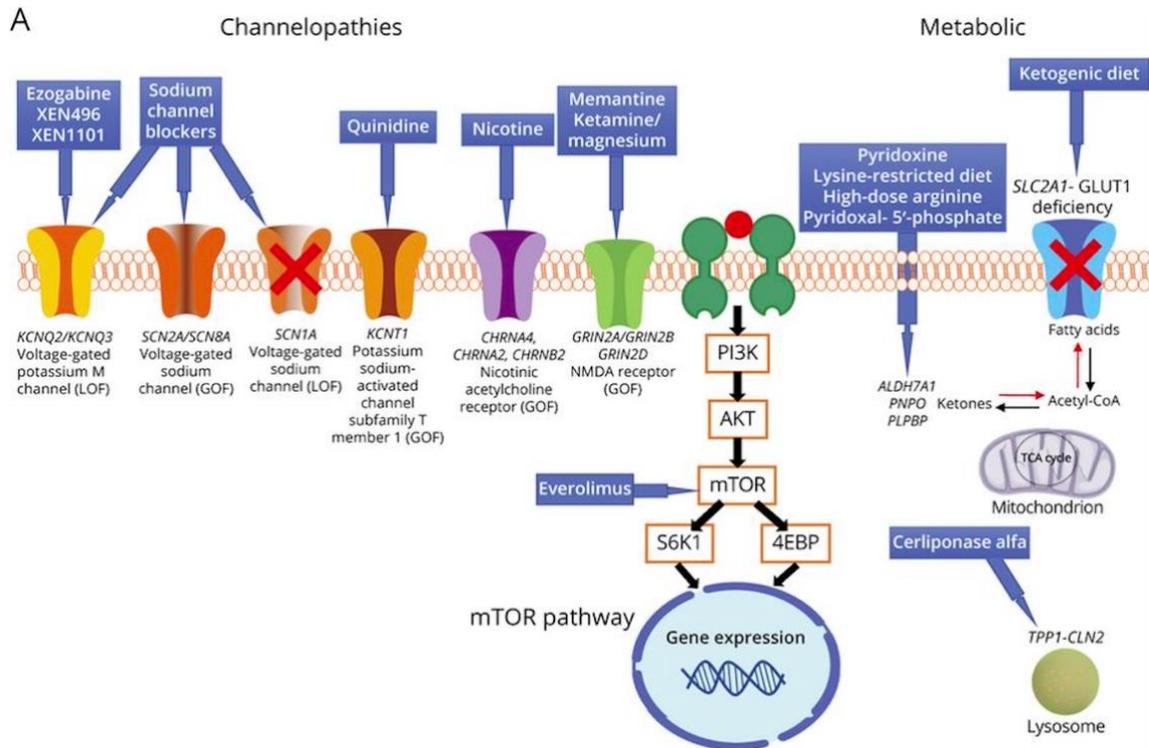
La **céroïde lipofuscinose de type 2** est causée par des mutations dans le gène *TPP1* responsable d'un déficit enzymatique (**Figure 18**). La thérapie de substitution par cerliponase alfa intraventriculaire pourrait permettre un ralentissement ou une stabilisation de la dégradation sur le plan moteur et du langage<sup>47</sup>.

Le **déficit en transporteur cérébral des folates** est causé par des mutations dans le gène *FOLR1*. La thérapie substitutive par acide folinique peut diminuer la sévérité des crises et les symptômes neurologiques associés<sup>48</sup>.

## 2) Exemples de stratégie thérapeutique guidée par le diagnostic génétique

Les mutations de **SCN1A** sont responsables d'un spectre d'épilepsies de sévérité variable allant du phénotype GEFS+ au syndrome de Dravet. Dans le syndrome de Dravet, il existe des recommandations guidant la prise en charge personnalisée<sup>49</sup>. Il est recommandé d'éviter les facteurs déclenchant les crises (hyperthermie, privation de sommeil). Le traitement anticonvulsivant par inhibiteur des canaux sodiques (**Figure 18**) peut entraîner une aggravation de crises. Le traitement de première ligne comprend les benzodiazépines et le valproate<sup>50</sup>. Des traitements anticonvulsivants dont les indications sont restreintes peuvent être indiqués : stiripentol<sup>51</sup>, fenfluramine<sup>52</sup>, cannabidiol<sup>51</sup>. Le régime cétogène peut être essayé. Malgré l'évolution de cette encéphalopathie développementale et épileptique vers la déficience intellectuelle, un meilleur contrôle des crises pourrait limiter le surhandicap lié à l'encéphalopathie épileptique. La prise en charge actuelle concerne principalement le traitement de crises. Des nouvelles thérapies de précision sont en cours de développement comprenant des thérapies géniques et des oligonucléotides antisens<sup>53</sup>.

Les stratégies thérapeutiques peuvent être différentes en cas de mutation de type gain ou perte de fonction. Ainsi, pour les mutations **SCN2A** gain de fonction, les bloqueurs des canaux sodiques peuvent aider à contrôler les crises. Alors que pour les mutations perte de fonction, ce traitement peut aggraver l'épilepsie<sup>28</sup>.



**Figure 18:** Représentation de plusieurs thérapies de précision disponibles dans les épilepsies génétiques<sup>54</sup> comprenant les canalopathies et des pathologies métaboliques avec épilepsie.

## **VII. NOTRE ETUDE**

### **A. Justification**

Il y a eu une évolution rapide des pratiques avec l'entrée des techniques de NGS dans le bilan étiologique des épilepsies de l'enfant. Ces techniques permettent d'augmenter le taux de diagnostic chez les patients épileptiques<sup>55</sup>. Elles présentent également des limitations comme l'augmentation du nombre de variants de signification indéterminée et la découverte de données incidentes. Les études récentes de coût-bénéfice tendent à promouvoir l'utilisation de ces techniques précocement dans le bilan étiologique. En effet, l'obtention d'un diagnostic génétique permet de mettre fin à ce bilan et évite la réalisation d'examens coûteux et parfois invasifs<sup>56</sup>. Il peut également guider la stratégie thérapeutique. Cependant, les épilepsies débutant dans l'enfance sont un spectre de pathologies hétérogènes dans leur présentation clinique et leurs étiologies. Il n'existe pas de recommandations internationales guidant le déroulement de l'enquête étiologique selon les différents profils de patients épileptiques et situant la position des examens génétiques.

### **B. Objectif principal**

Notre objectif principal était de déterminer le rendement diagnostique dans notre cohorte et de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients explorés ainsi que l'impact de l'exploration génétique sur la prise en charge.

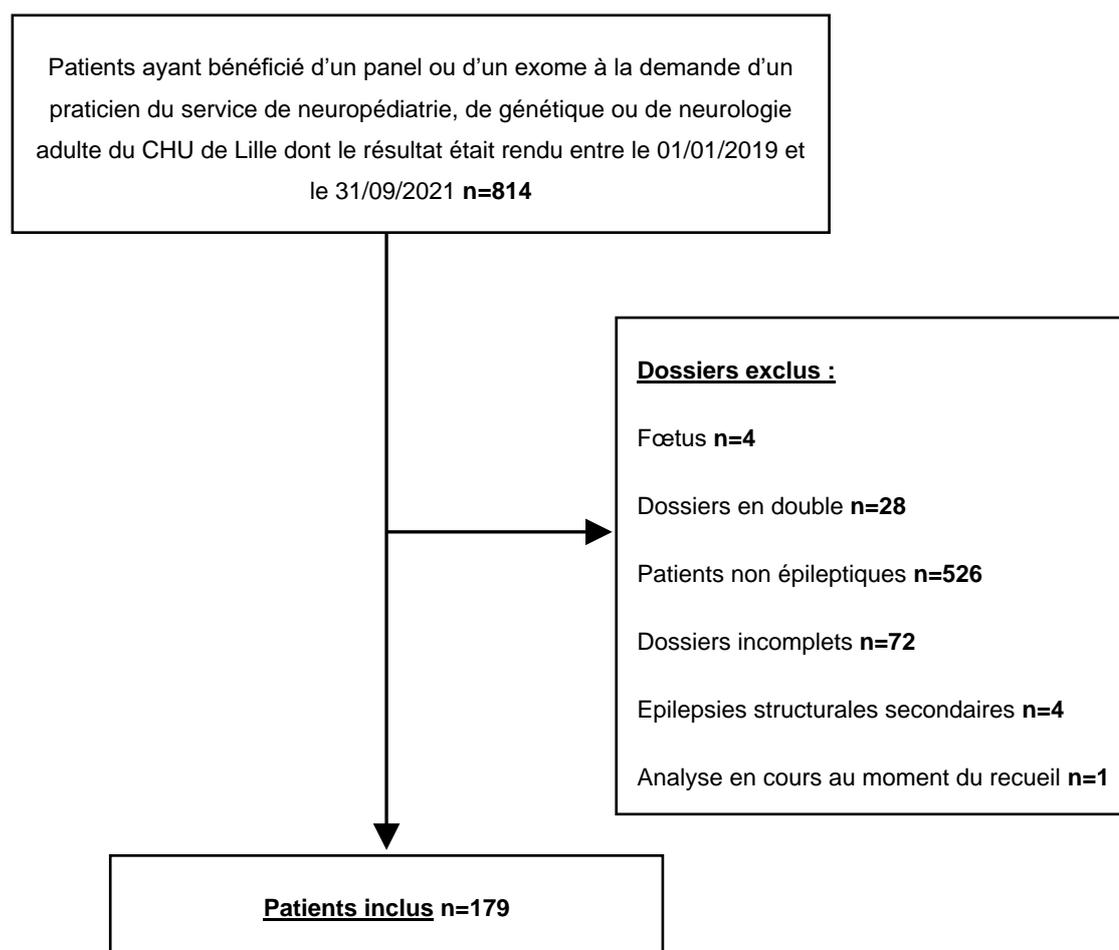
### **C. Objectifs secondaires**

Nous avons recherché des facteurs prédictifs d'un diagnostic positif dans notre cohorte afin de situer la place du bilan génétique pour différents profils de patients.

## MATERIELS ET METHODES

### I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ETUDE

Notre étude était rétrospective, observationnelle et monocentrique. Tous les patients éligibles avaient bénéficié d'un panel de gènes ou d'un séquençage d'exome dans le bilan étiologique d'une épilepsie à la demande d'un praticien du service de neuropédiatrie, de génétique ou de neurologie adulte du CHU de Lille. Les résultats devaient avoir été rendus entre le 01/01/2019 et le 31/09/2021. Nous avons inclus 179 patients (**Figure 19**).



**Figure 19** : Diagramme de flux récapitulant les étapes de sélection des patients.

## II. POPULATION

### A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient :

- Patients ayant bénéficié d'un panel de gènes impliqués dans les épilepsies ou d'un exome au CHU de Lille
- Prescrit par un praticien du service de neuropédiatrie, de génétique ou de neurologie adulte du CHU de Lille.
- Les résultats devaient avoir été rendus entre 01/01/2019 et le 31/09/2021.

Après application de ces critères 814 dossiers de patients étaient éligibles.

### B. Critères d'exclusion

Nous avons exclu 635 dossiers parmi les 814 dossiers éligibles :

- Dossiers de patients non épileptiques n'ayant jamais présenté de crise (n=526)
- Dossiers en double correspondant à des patients ayant bénéficié d'un panel puis d'un WES. Seul le dossier WES était conservé (n=28)
- Dossiers incomplets ne permettant pas de réaliser notre recueil (n=72)
- Dossiers concernant un fœtus à l'issue d'une interruption médicale de grossesse (n=4)
- Épilepsies structurales secondaires à un AVC néonatal, une anoxie périnatale sévère ou une pachygyrie (n=4)
- Analyse du bilan génétique toujours en cours au moment du recueil (n=1)
- Anomalie chromosomique pathogène (CNV) expliquant le phénotype (n=1)

Nous avons ainsi inclus 179 patients dans notre étude.

### **III. CONSENTEMENT**

Le consentement signé par l'ensemble des patients lors de l'analyse génétique stipule la saisie informatique des données médicales nécessaires à l'examen.

### **IV. METHODE DE RECUEIL**

Les données cliniques et paracliniques étaient collectées rétrospectivement sur le dossier médical par deux investigateurs, une interne en pédiatrie (MB) et une neuropédiatre avec une expertise dans les épilepsies d'origine génétique (RC).

#### **A. Données générales**

L'épilepsie a été définie et classée selon la classification de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE)<sup>6</sup>. Les données phénotypiques comprenaient : caractéristiques générales du patient, la caractérisation des crises et de l'épilepsie, résultats d'EEG, compte rendu d'IRM, bilans biochimiques et métaboliques, antécédents personnels et familiaux, histoire neurodéveloppementale. Les types de crises étaient recueillis comme ils étaient décrits dans les courriers médicaux. Lorsque les types de crises n'étaient pas clairement écrits, ils étaient déterminés en utilisant les informations de sémiologie disponibles dans les courriers médicaux et les comptes rendus d'EEG ou de monitoring-EEG. Il était parfois impossible de préciser le type de crises à partir des données disponibles. Le syndrome électroclinique était recueilli dans les courriers médicaux. La pharmacorésistance était définie comme l'absence de réponse à deux traitements anticonvulsivants adaptés bien tolérés<sup>57</sup> sur une période de 6 mois. Le tracé EEG était recueilli comme un tracé d'encéphalopathie en cas de

tracé de suppression-burst, d'hypsarythmie, de pointes ondes continues du sommeil ou de tracé de fond ralenti ou mal organisé.

Le bilan génétique étudié dans notre travail concerne principalement les techniques de NGS : exome et panels de gènes (dont PGTNDE). L'ACPA et l'étude du gène *FMR1* sont recueillis comme des examens du bilan diagnostique mais ils ne font pas partie du bilan génétique NGS.

Les patients ont été classés par l'investigateur selon trois grands cadres d'indication pour la réalisation du bilan génétique : 1) Syndrome épileptique pour lequel des causes génétiques sont connues, 2) épilepsie pharmacorésistante, 3) Déficience intellectuelle avec épilepsie (comprenant les encéphalopathies développementales avec épilepsie).

Les examens réalisés dans le bilan des épilepsies sont de deux types. Certains examens sont réalisés à la recherche du diagnostic. Ils s'intègrent dans le « bilan étiologique » de l'épilepsie. D'autres examens sont réalisés dans un but de guider la prise en charge plus immédiate et d'évaluer le retentissement, indépendamment du diagnostic. La classification du type de crise est importante pour la prise en charge immédiate du patient bien qu'elle participe également à l'orientation du diagnostic étiologique. Ainsi, la réalisation des EEG et monitoring-EEG participe au coût de la prise en charge du patient mais a une dimension thérapeutique plutôt qu'étiologique. Les explorations neurophysiologiques comprenaient la réalisation de potentiels évoqués ou d'un électromyogramme.

Le recueil des explorations métaboliques était divisé en deux niveaux. Le premier niveau correspondait à un bilan de base proposé par Ream et *al.*<sup>58</sup> comprenant : glycémie, ionogramme sanguin, transaminases, numération formule

sanguine, gaz du sang, lactatémie, ammoniémie, chromatographie des acides aminés sanguins, chromatographie des acides organiques urinaires, cétonurie. Les explorations métaboliques de second niveau correspondaient à des bilans plus spécifiques de pathologies métaboliques (ex : bilan de maladie lysosomale ou peroxysomales, ponction lombaire pour recherche de maladies métaboliques, cycle redox...) ainsi que la reprise de bilans métaboliques dans un second temps après la réalisation du bilan de premier niveau. Le bilan métabolique de niveau 2 « extensif » est défini comme un bilan métabolique comprenant l'ensemble des examens cités dans la **figure 16**. Le bilan biochimique comprenait les CPK et le bilan thyroïdien (les autres examens étant communs avec le bilan métabolique de niveau 1.

Les malformations recueillies comprenaient des malformations mineures du système nerveux central ou des malformations extra neurologiques majeures. Cela comprenaient : des malformations cérébrales (hypoplasie cérébelleuse, polymicrogyrie, hétérotopie), des anomalies de la ligne médiane (lucette bifide, agénésie du corps calleux, insuffisance vélaire), malformation de la charnière cervico-thoracique (Chiari), malformations cardiaques (CIA, CIV, sténose valvulaire, cardiopathie complexe), anomalies squelettiques, anomalies ophtalmologiques (atrophie optique, cataracte), malformation digestive (antéposition anal), génito-urinaires (hypospade).

## **B. Données génétiques**

Nous avons collecté sur dossier pour chaque patient la présence ou l'absence de diagnostic génétique au moment du recueil. Le diagnostic génétique est défini ici comme l'identification d'un variant classe 4 (probablement pathogène) ou classe 5 (pathogène) selon les critères de l'*American College of Medical Genetics*<sup>41</sup>. Le bilan

généétique était considéré comme négatif en l'absence de variant classe 4 ou 5 et/ou en cas d'identification d'un variant de classe 3 (de signification indéterminée). En cas de variant classe 3, 4 ou 5, le nom du gène concerné était recueilli.

## **V. GESTION DES DONNEES**

Les données étaient anonymisées par les investigateurs. Les données administratives des patients étaient conservées sur un document indépendant. Les données recueillies étaient regroupées sur un fichier Excel protégé, stocké sur un serveur protégé du CHU de Lille.

## **VI. ANALYSE STATISTIQUE**

Les statistiques étaient réalisées par le service de Biostatistiques du CHU de Lille par Mme C. Martin. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

La recherche de facteurs associés au diagnostic génétique a été mise en place à l'aide de modèles de régression logistique binomiale. Les odds-ratio et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés pour les variables significativement associées au diagnostic génétique.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

*BALERDI Marie*

Le calcul du rendement diagnostique prenait en compte les diagnostics génétiques positifs (variants classe 4 et 5). L'analyse statistique a tenu compte des données manquantes.

## RESULTATS

### I. Description globale de la population

Cent soixante-dix-neuf patients étaient inclus. Cent soixante-huit patients étaient épileptiques (93%), et 11 (7%) avaient seulement présenté des crises non occasionnelles sans recevoir un diagnostic d'épilepsie. Tous les patients avaient bénéficié d'un panel de gènes ou d'un exome au cours du bilan étiologique. Notre cohorte comprenait 76 filles (42%) et 103 garçons (58%). L'âge de début des crises était en moyenne 31 (écart-type : 48 ; interquartiles : 4 - 36) mois (extrêmes : naissance – 37 ans). Soixante-dix-huit pourcents des patients (n=140/179) avaient moins de 18 ans au moment du recueil et 22% (n=39/179) avaient plus de 18 ans. Les caractéristiques globales des patients sont décrites dans le **tableau 2**.

L'épilepsie était isolée chez 15% des patients (n=27/174). Un retard des acquisitions avait été décrit chez 86% des patients (n=147/171). Une déficience intellectuelle était observée chez 82% des enfants (n=110/133) suffisamment âgés pour porter ce diagnostic. Une scolarisation adaptée (institut médico-éducatif ou milieu ordinaire avec accompagnant d'élève en situation de handicap) était rapportée dans 90% des cas (n=127/140).

Les patients présentaient des éléments malformatifs associés à l'épilepsie dans 35% des cas (n=57/160).

Une histoire familiale d'épilepsie au premier degré était présente chez 24% des patients (n=42/170).

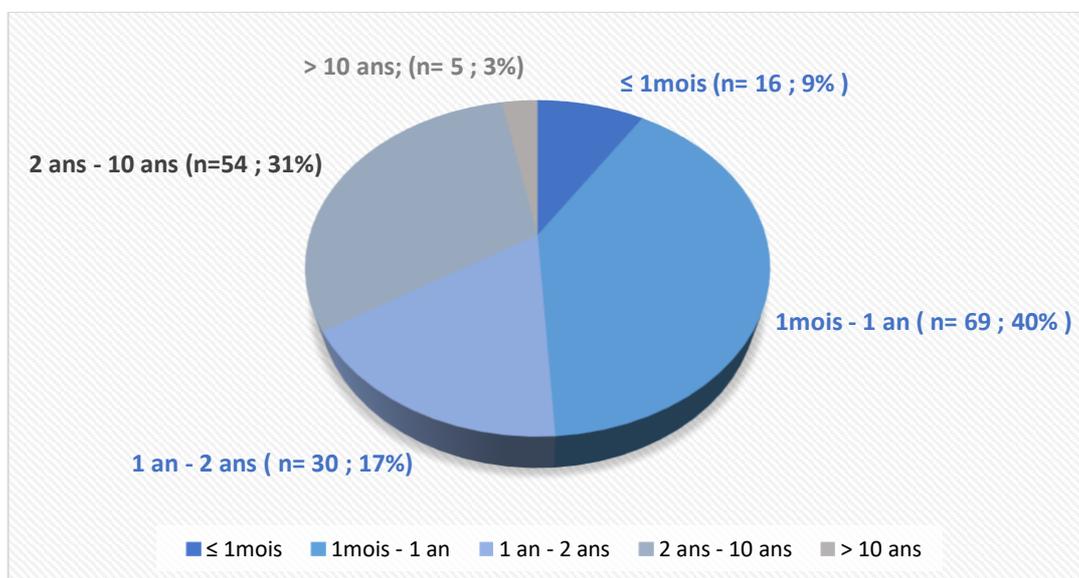
	Tous les patients inclus		Patients avec diagnostic génétique		Patient sans diagnostic génétique	
	n= 179	DM	n= 81	DM	n= 98	DM
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	76 (42%)		30 (37%)		46 (47%)	
<b>Age de début des crises, mois, moyenne (SD ; EI)</b>	31 (48 ; 36-4)		30 (41 ; 36-4)	1	31 (53 ; 38-5)	4
≤ 1 mois, n (%)	16 (9%)	6	11 (14%)	1	5 (5%)	4
1 mois à 1 an, n (%)	69 (40%)	6	30 (38%)	1	39 (41%)	4
1 an à 2 ans, n (%)	30 (17%)	6	13 (16%)	1	17 (18%)	4
2 ans à 10 ans, n (%)	54 (31%)	6	23 (29%)	1	31 (33%)	4
> 10 ans, n (%)	5 (3%)	6	3 (4%)	1	2 (2%)	4
<b>Enfants &lt; 18 ans, n (%)</b>	140 (78%)		64 (79%)		76 (78%)	
<b>Adultes ≥ 18 ans, n (%)</b>	39 (22%)		17 (21%)		22 (22%)	
<b>Retard des acquisitions, n (%)</b>	147 (86%)	8	68 (86%)	2	79 (85%)	5
<b>Anomalie de l'examen neurologique, n (%)</b>	100 (60%)	12	47 (61%)	4	53 (54%)	
<b>Scolarisation adaptée, n (%)</b>	127 (91%)	39	57 (70%)		70 (71%)	
<b>Déficience intellectuelle, n (%)</b>	110 (82%)	45	51 (88%)	23	59 (77%)	21
<b>Épilepsie isolée, n (%)</b>	27 (16%)	6	9 (11%)	2	18 (19%)	3
<b>Histoire familiale d'épilepsie, n (%)</b>	42 (25%)	9	19 (23%)		23 (23%)	
<b>Malformation associée, n (%)</b>	57 (36%)	19	22 (27%)		35 (36%)	
<b>Microcéphalie, n (%)</b>	40 (26%)	28	17 (26%)	15	23 (27%)	12
<b>Macrocéphalie, n (%)</b>	8 (5%)	28	4 (6%)	15	4 (5%)	12

**Tableau 2** : Caractéristiques démographiques globales et des patients avec et sans épilepsies.

## II. Description des crises, du syndrome électroclinique, de l'EEG et de l'épilepsie pour les patients avec et sans diagnostic génétique

Nous avons inclus 179 patients ayant présenté au moins une crise. La sévérité du tableau clinique était variable, allant des crises isolées et de l'épilepsie auto limitée à des tableaux d'encéphalopathie épileptique pharmacorésistante conduisant au décès du patient.

L'âge de début des crises était inférieur ou égal à 1 mois (n=16 ; 9%), 1 mois à 12 mois (n=69 ; 40%), 13 mois à 24 mois (n=30 ; 17%), 25 mois à 10 ans (n=54 ; 31%) et plus de 10 ans (n=5 ; 3%) (**Figure 20**).



**Figure 20** : Répartition de l'âge de début de l'épilepsie chez les patients avec diagnostic génétique

Lors du bilan génétique, le type de crise n'était pas spécifié ou un seul type de crise était rapporté dans 61% (n=108) des cas. Il y avait plusieurs types de crises identifiés dans 39% (n=71) des cas. Les crises rapportées étaient : toniques ou cloniques ou tonico-cloniques généralisées (n=87/178 ; 49%), focales ou multifocales (n=79/170 ; 47%), des spasmes (n=38/162 ; 24%), des absences typiques ou atypiques (n=37/176 ; 21%). Les crises en contexte fébrile pour 28 patients (16%). Trente et un patients avaient présenté au moins un état de mal (17%). Le traitement comprenait une polythérapie anticonvulsivante avec trois molécules ou plus chez 35 patients (20%). L'épilepsie était pharmacorésistante pour 84 patients (47%).

L'EEG montrait le plus souvent des anomalies paroxystiques généralisées (n=28/68 ; 41%) chez les patients ayant reçu un diagnostic génétique. Il y avait des anomalies paroxystiques focales dans 31% (n=21/68) des cas et un tracé d'encéphalopathie dans 19% (n=13/68) des cas. Chez les patients avec un bilan génétique négatif, l'EEG montrait des proportions équivalentes d'anomalies paroxystiques focales (n=30/90 ; 33%), généralisées (n=27/90 ; 30%) et de tracé encéphalopathique (n=23/90 ; 26%).

Le syndrome électroclinique ou le type d'épilepsie décrit dans les courriers était : une épilepsie focale (n=46 ; 28%), des spasmes infantiles (n=25 ; 15%), un syndrome de Dravet ou bien des crises entrant dans le spectre GEFS+ (n=12 ; 7%) dont deux patients entraient dans le syndrome GEFS+, une encéphalopathie développementale et épileptique à début précoce (OEDEE) dans 5% des cas (n=8). Le type d'épilepsie était inconnu dans environ un quart des situations (n=39 ; 24%).

	Tous les patients inclus		Patients avec diagnostic génétique		Patient sans diagnostic génétique ou avec VSI	
	n= 179	DM	n= 81	DM	n= 98	DM
<b>Épilepsie</b>	167 (94%)	1	74 (91%)		92 (94%)	
<b>Age de début des crises, mois, moyenne (SD ; EI)</b>	31 (48 ; 36-4)		30 (41 ; 36-4)	1	31 (53 ; 38-5)	4
≤ 1 mois, n (%)	16 (9%)	6	11 (14%)	1	5 (5%)	4
1 mois à 1 an, n (%)	69 (40%)	6	30 (38%)	1	39 (41%)	4
1an à 2 ans, n (%)	30 (17%)	6	13 (16%)	1	17 (18%)	4
2 ans à 10 ans, n (%)	54 (31%)	6	23 (29%)	1	31 (33%)	4
> 10 ans, n (%)	5 (3%)	6	3 (4%)	1	2 (2%)	4
<b>Nombre de type de crises</b>						
0-1	108 (61%)	2	48 (59%)		60 (63%)	2
2-3	56 (32%)	2	25 (31%)		31 (32%)	2
>3	15 (8%)	2	8 (10%)		7 (7%)	2
<b>Type de crises</b>						
Spasmes, n (%)	38 (24%)	18	12 (16%)	7	26 (30%)	11
Crises focales ou multifocales, n (%)	79 (46%)	9	39 (49%)	2	40 (44%)	7
Crises toniques, cloniques, CTCG, n (%)	87 (49%)	2	41 (51%)		46 (48%)	2
Absences, n (%)	37 (21%)	4	15 (19%)	1	22 (23%)	3
Crises en contexte fébrile, n (%)	28 (16%)	4	21 (26%)	1	1 (1%)	3
<b>État de mal, n (%)</b>	30 (17%)		17 (21%)		13 (13%)	
<b>Type d'épilepsie ou syndrome identifié</b>						
EODEE, n (%)	8 (5%)	16	5 (7%)	8	3 (3%)	8
Spasmes Infantiles, n (%)	25 (15%)	16	7 (10%)	8	18 (20%)	8
Syndrome de Dravet/GEFS+, n (%)	12 (7%)	16	9 (12%)	8	3 (3%)	8
Épilepsie focale, n (%)	46 (28%)	16	18 (25%)	8	28 (31%)	8
Non apparenté à un syndrome connu/ « Inconnu »	39 (24%)	16	26 (36%)	8	13 (14%)	8
<b>Caractéristiques de l'EEG, n</b>						
Anomalies focales, n (%)	50 (28%)		20 (25%)		30 (31%)	
Anomalies généralisées, n (%)	55 (31%)		28 (35%)		27 (28%)	
Tracé d'encéphalopathie, n (%)	36 (20%)		13 (16%)		23 (23%)	
<b>Polythérapie anticonvulsivante ≥ 3 molécules, n (%)</b>	35 (20%)		16 (20%)		19 (20%)	1
<b>Pharmacorésistance, n (%)</b>	84 (47%)		40 (49%)		44 (45%)	

**Tableau 3** : Description des crises et du type d'épilepsies des patients avec et sans diagnostic génétique

### **III. Parcours diagnostique et démarche étiologique globale selon l'indication du bilan génétique**

Dans leur parcours diagnostique, tous les patients de notre cohorte avaient bénéficié d'un bilan génétique. Les patients ont été classés selon trois grands cadres d'indication de ce bilan génétique : syndrome épileptique pour lequel des causes génétiques sont connues (n=65/166 ; 39%), épilepsie pharmacorésistante (n=32/166 ; 19%), déficience intellectuelle associée à une épilepsie (n=69/166 ; 42%)(**Tableau 4**).

#### **A. Explorations génétiques dans le bilan étiologique**

Le bilan génétique était prescrit par un neuropédiatre (n=94 ; 52%), un généticien (n=76 ; 42%) ou un neurologue (n=10 ; 6%) (**Tableau 4**). Le bilan génétique était plus souvent prescrit par un neuropédiatre dans l'indication d'un syndrome épileptique avec causes génétiques connues (n=28/65 ; 43%) ou d'une pharmacorésistance (n=16/32 ; 50%). Il était plus souvent prescrit par un généticien dans l'indication d'une épilepsie associée à une déficience intellectuelle (n=35/69 ; 51%). Il y avait une hypothèse spécifique lors de la réalisation du bilan génétique pour 18 patients (10%). Les hypothèses formulées comprenaient : le syndrome de Dravet (cinq mutations *SCN1A*, une mutation *SLC6A1*, deux patients sans diagnostic génétique), le déficit de *GLUT1* (une mutation *SLC2A1* et une mutation *SCN8A*), le syndrome de Rett (une mutation *MECP2*), le syndrome de Lesch-Nyhan (une mutation *HPRT1*). L'ACPA avait été réalisée chez 132 patients (74%). Un panel de moins de cent gènes ou un séquençage ciblé avait été réalisé chez 37 patients (22%). Le bilan génétique comprenait un panel de plus de cent gènes impliqués dans l'épilepsie pour 145 patients (87%) et un séquençage de l'exome pour 48 patients (30%)

	Tous les patients inclus		Syndrome épileptique avec causes génétiques connues		Épilepsie pharmacorésistante		Déficience intellectuelle associée	
	n = 179	DM	n = 65	DM	n = 32	DM	n = 69	DM
<b>Spécialité du médecin prescripteur</b>								
Neuropédiatre, n (%)	94 (53%)		28 (43%)		16 (50%)		29 (42%)	
Généticien, n (%)	76 (42%)		25 (38%)		13 (41%)		35 (51%)	
Neurologue, n (%)	10 (6%)		12 (18%)		3 (9%)		5 (7%)	
<b>Hypothèse spécifique lors du bilan génétique, n (%)</b>	18 (10%)	7	12 (19%)	1	4 (14%)	3	2 (3%)	2
ACPA, n (%)	132 (78%)	9	41 (65%)	2	20 (74%)	5	61 (94%)	4
Étude du gène <i>FMR1</i> , n (%)	36 (22%)	18	4 (7%)	4	8 (30%)	5	22 (36%)	8
<b>Panel de moins de 100 gènes ou séquençage de gène spécifique, n (%)</b>	37 (22%)	14	9 (15%)	3	8 (29%)	4	20 (32%)	6
<b>Panel de plus de 100 gènes, n (%)</b>	145 (87%)	12	52 (83%)	2	23 (85%)	5	60 (92%)	4
Exome, n (%)	48 (30%)	17	14 (23%)	4	9 (35%)	6	23 (37%)	6
IRM cérébrale, n (%)	161 (93%)	5	56 (86%)	0	29 (97%)	2	64 (97%)	3
Biochimie, n (%)	148 (92%)	18	54 (89%)	4	27 (96%)	4	58 (95%)	8
Bilan métabolique de 1 <sup>er</sup> niveau, n (%)	109 (71%)	26	39 (64%)	4	20 (80%)	7	45 (78%)	11
Bilan métabolique de 2 <sup>nd</sup> niveau, n (%)	66 (47%)	40	23 (40%)	7	12 (60%)	12	26 (50%)	17
Ponction lombaire, n (%)	55 (40%)	42	24 (41%)	6	10 (48%)	11	18 (37%)	20
Monito-EEG, n (%)	62 (42%)	30	31 (53%)	6	13 (62%)	11	13 (23%)	13
Explorations neurophysiologiques, n (%)	55 (35%)	24	19 (32%)	5	11 (42%)	6	21 (36%)	11

Tableau 4 : différents examens réalisés au sein du bilan étiologique selon l'indication

## B. Examens complémentaires hors bilan génétique

Une IRM cérébrale avait été réalisée de manière quasi systématique dans le bilan étiologique (n=161/174 ; 93%). Les patients entrant dans l'indication « syndrome épileptique pour lequel des causes génétiques sont connues » avaient eu une IRM cérébrale dans 86% (n=56/65) des cas. Elle était normale ou montrait des anomalies aspécifiques dans 75% (n=49/65) des cas.

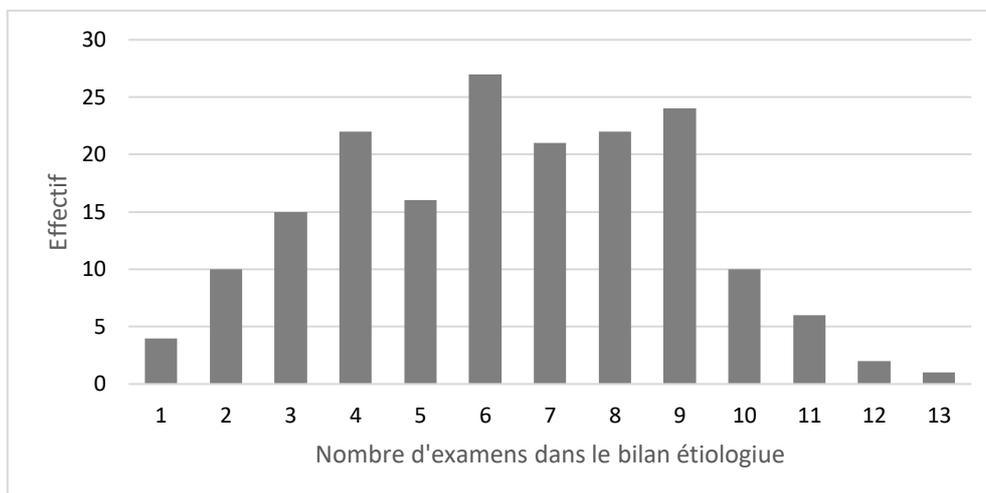
Les patients avaient presque tous (n=148/161 ; 92%) bénéficié d'un bilan biochimique de base comprenant au minimum un bilan hépatique, un bilan thyroïdien, des CPK. Le bilan métabolique de premier niveau avait été réalisé chez 64% à 80% des patients selon l'indication du bilan (**Tableau 4**). Il était normal ou présentait des anomalies aspécifiques dans 91% (n=95/103) des cas. Le bilan métabolique de second niveau était réalisé chez 66/139 patients (47%) et était normal dans 94% (n=62/65) des cas. Il était plus souvent réalisé dans le groupe des patients qui ont obtenu un diagnostic génétique (n=36/65 ; 55%) que dans le groupe des patients sans diagnostic génétique (n=31/75 ; 41%). Une ponction lombaire était réalisée chez moins de la moitié des patients (n=55/137 ; 41%). Cet examen était normal dans 93% (n=51/55) des cas. Nous avons deux patients atteints de déficit en transporteur du glucose dans notre cohorte. Pour un patient, le diagnostic a été obtenu par la ponction lombaire. Le diagnostic génétique a été réalisé dans un second temps. Pour l'autre patient, le diagnostic était génétique d'emblée.

Un monitoring-EEG était réalisé chez plus de la moitié des patients (n=31/59 ; 53%) explorés pour un « syndrome épileptique pour lequel des causes génétiques sont connues » ou une pharmacorésistance (n =13/21 ; 62%) et dans moins d'un quart des cas pour les patients explorés pour une déficience intellectuelle (n=13/56 ; 23%).

Des explorations neurophysiologiques étaient pratiquées pour environ un tiers des patients (n=55/155 ; 35%).

### C. Nombre et temporalité des examens complémentaires dans le bilan étiologique

Le nombre d'examens complémentaires réalisés dans le bilan étiologique est représenté dans la **figure 21**. Le bilan étiologique comprenait en moyenne 6,4 (écart-type : 2,6 ; interquartiles : 4 - 8) examens.



**Figure 21** : Nombre d'examens dans le bilan étiologique

Chez les patients ayant débuté leur épilepsie depuis moins de 4 ans, soit depuis janvier 2018 (n=64), il n'y a pas de diminution du nombre d'examens complémentaires dans le bilan étiologique (**Figure 22**). Le nombre moyen d'examens dans le bilan étiologique pour les patients ayant débuté leur épilepsie depuis moins de 4 ans et de 6,4 examens. Il était de 6,3 examens auparavant.

Chez ces patients, le délai moyen entre le début de l'épilepsie et la réalisation du bilan génétique était en moyenne de 8 mois (écart-type : 7,2).

Chez les patients, qui ont débuté leur épilepsie entre 2012 et 2018 (n=52), le délai moyen entre le début de l'épilepsie et la réalisation du bilan génétique était de 45 mois (écart-type : 20,3). Chez les patients, qui ont débuté leur épilepsie avant 2012 (n=62), le délai moyen entre le début de l'épilepsie et la réalisation du bilan génétique était de 185 mois (écart-type : 20,3).

Vingt-trois patients avaient eu un rendu de panel négatif et ont bénéficié d'un WES par la suite. Le WES a permis un diagnostic génétique pour près de la moitié (11/23 ; 48%).

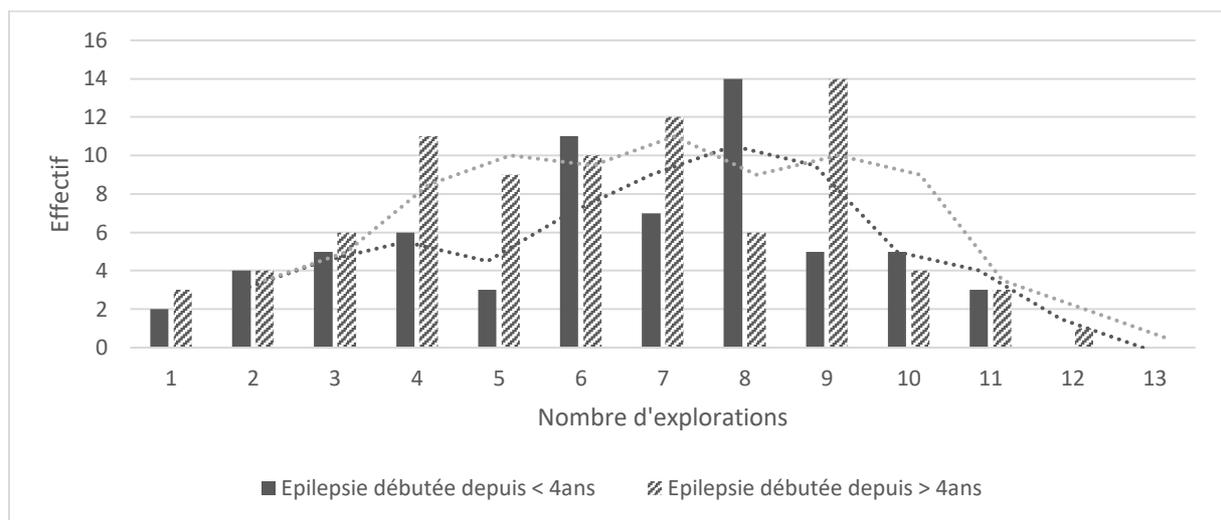
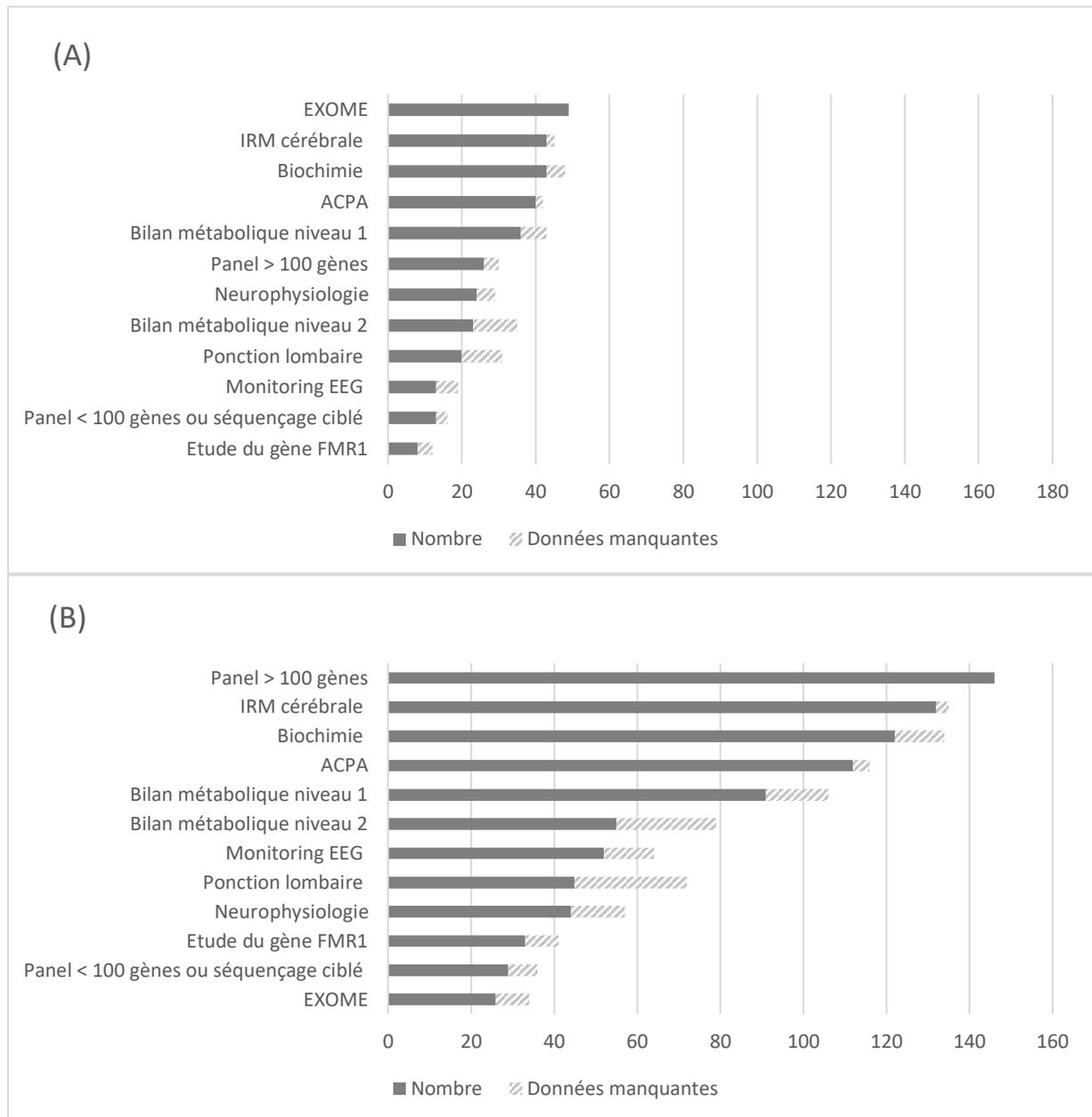


Figure 22 : Nombre d'examens dans le bilan étiologique selon la date du début de l'épilepsie



**Figure 23:** (A) Effectif de patients explorés par l'exome ayant bénéficié de chaque examen dans le bilan étiologique. (B) Effectif de patients explorés par un panel >100 gènes ayant bénéficié de chaque examen dans le bilan étiologique

## IV. Description des diagnostics génétiques

Le rendement diagnostique était de 45,25% (n=81) dans notre cohorte de 179 patients. Pour les 98 patients restants, il n'y avait pas de diagnostic génétique. Un variant de signification indéterminée était rendu pour 22 patients.

Chez les patients avec un diagnostic génétique, le gène *SCN1A* (n=8) était le plus fréquemment concerné par des variants pathogènes (**Figure 24**). Cinq des huit patients présentaient un syndrome de Dravet. Un patient présentait un phénotype GEFS+. Un patient avait présenté des crises myocloniques pharmacorésistantes débutées à l'âge de 12 mois sans autre type de crises lors du bilan génétique. Un patient présentait une épilepsie décrite comme focale dont l'IRM révélait une atrophie cérébelleuse sans lésion focale explicative.

Les autres gènes impliqués dans l'épilepsie plusieurs fois dans notre cohorte étaient : *PCDH19* (n=2), *SYNGAP1* (n=2), *PUF60* (n=2), *CACNA1A* (n=2), *SLC2A1* (n=2), *WWOX* (n=2), *DEPDC5* (n=2), *MECP2* (n=2). Les 10 gènes les plus fréquents représentaient 30% (n=24/81) des diagnostics génétiques.

Le **Tableau 5** présente les diagnostics génétiques selon l'âge de début des crises et la **Figure 24** représente l'ensemble des diagnostics génétiques dans notre cohorte ainsi que leur nombre.

Age de début des crises	1 mois ou moins	1 mois+1 jour à 12 mois	12 mois+ 1 jour à 24 mois	25 mois à 10 ans	Plus de 10 ans
<b>Gènes présentant un variant pathogène ou probablement pathogène (n&gt;1)</b>	<i>GABRB3</i>	<i>AP4B1</i>	<i>ARFGEF1</i>	<i>ARFGEF1</i>	<i>CHD8</i>
	<i>HPRT1</i>	<i>ASNS</i>	<i>CACNA1A</i>	<i>ATRX</i>	<i>NHS</i>
	<i>PIGA</i>	<i>CACNA1A</i>	<i>IL1RAPL1</i>	<i>CAMK2A</i>	<i>SYNGAP1</i>
	<i>SCN2A</i>	<i>CACNA1C</i>	<i>KCNA2</i>	<i>CEP290</i>	
	<i>SCN8A</i>	<i>CDKL5</i>	<i>KCNB1</i>	<i>CHD2</i>	
	<i>SLC25A12</i>	<i>CSNK2B</i>	<i>MTOR</i>	<i>DEAF1</i>	
	<i>SLC2A1</i>	<i>DEPDC5 (2)</i>	<i>OPHN1</i>	<i>EEF1A2</i>	
	<i>TBL1XR1</i>	<i>DYNC1H1</i>	<i>PCDH19 (2)</i>	<i>FOLR1</i>	
	<i>TUBA1A</i>	<i>EIF2AK2</i>	<i>PIGN</i>	<i>GRIN2A</i>	
	<i>WWOX (2)</i>	<i>HECW2</i>	<i>PPP2R5D</i>	<i>GRIN2B</i>	
		<i>KAP1</i>	<i>PUF60</i>	<i>KMT5B</i>	
		<i>KARS1</i>	<i>SYNGAP1</i>	<i>MECP2 (2)</i>	
		<i>KAT6A</i>		<i>NEXMIF</i>	
		<i>KCNQ2</i>		<i>OSGEP</i>	
		<i>PRRT2</i>		<i>PUF60</i>	
		<i>RORB</i>		<i>SLC6A1</i>	
		<i>SCN1A (8)</i>		<i>THOC2</i>	
		<i>SLC2A1</i>		<i>TPP1</i>	
		<i>SON</i>		<i>TRIO</i>	
		<i>SYN1</i>		<i>UNC80</i>	
	<i>TBC1D24</i>		<i>WDR45</i>		
	<i>UGDH</i>		<i>ZEB2</i>		

**Tableau 5** : Variants pathogènes et probablement pathogènes identifiés dans notre cohorte selon l'âge de début des crises

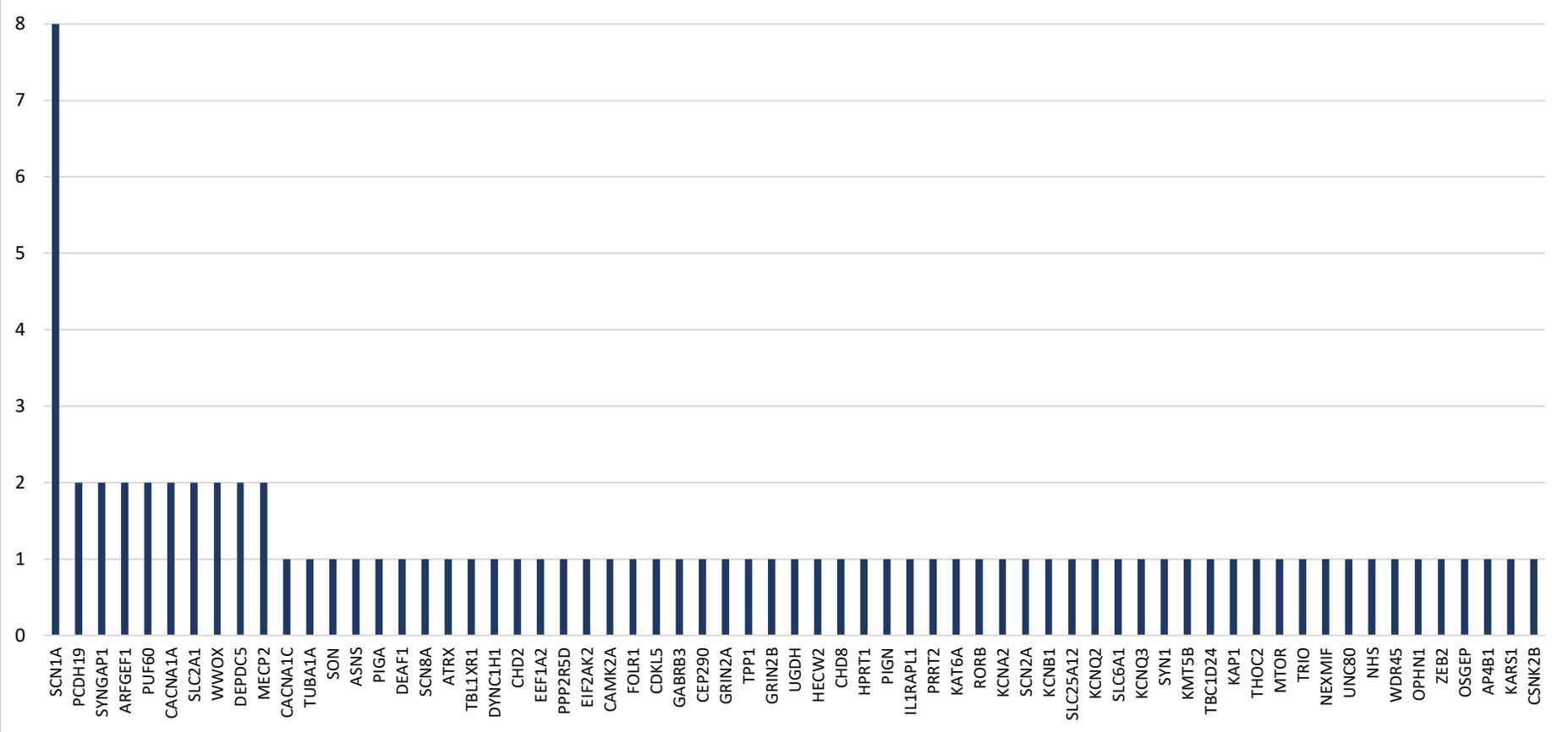


Figure 24 : Variants pathogènes et probablement pathogènes identifiés dans notre cohorte.

## V. Rendement diagnostique et recherche de facteurs associés au diagnostic génétique

Le rendement diagnostique global était de 45,25% (n=81/179) dans notre cohorte de 179 patients.

Les patients ont été classés selon trois grands cadres d'indication pour la réalisation du bilan génétique. Le rendement diagnostique dans chacune de ces indications était : syndrome épileptique pour lequel des causes génétiques sont connues (n=25/65 ; 38%), épilepsie pharmacorésistante (n=13/32 ; 40%), déficience intellectuelle associée à une épilepsie (n=35/69 ; 51%).

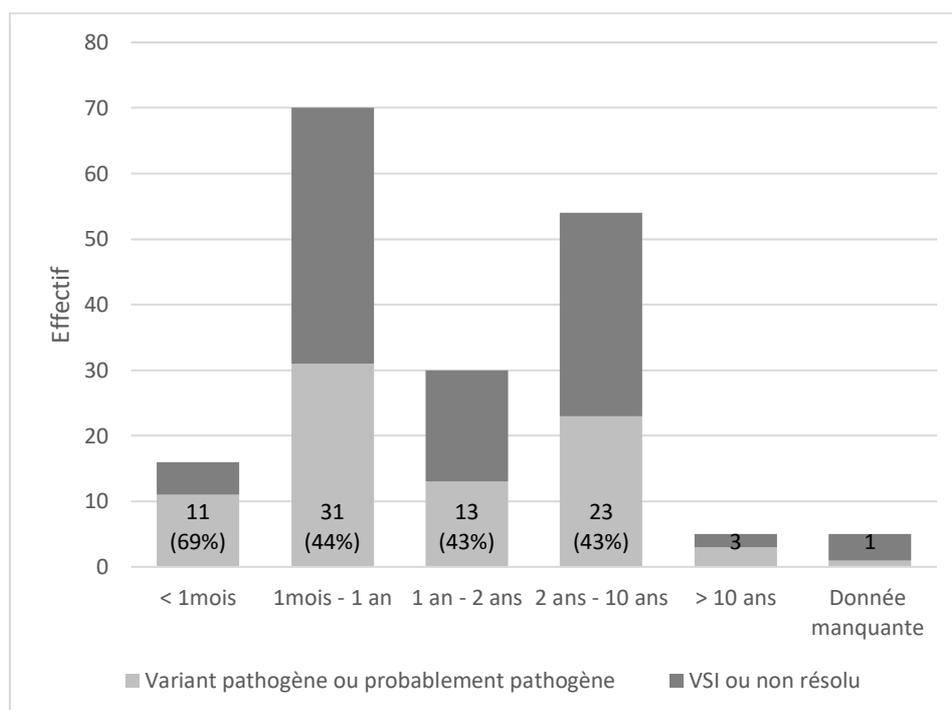
Certaines populations de patients avaient un rendement plus élevé. Nous avons observé un rendement diagnostique de 67% (n=10/15) lorsque les **crises avaient débuté avant 1 mois de vie (figure 25)**. Le rendement diagnostique pour les **crises débutant avant 6 mois** était de 46% (27/58). Le rendement diagnostique pour les **crises débutant avant 12 mois** (comprenant le groupe <1 mois, le groupe 1 mois-1an) était de 46% (40/85). Le rendement diagnostique pour les **crises débutant avant 24 mois** était de 46% (53/115).

Les **crises en contexte fébrile** (crises fébriles simples ou complexes) étaient très significativement associées au diagnostic génétique positif (p<0,001). Le rendement diagnostique chez les enfants ayant présenté des crises en contexte fébrile était de 75% (n=21/28). Les gènes impliqués étaient : *AP4B1*, *CACNA1A*, *CACNA1C*, *HPRT1*, *IL1RAPL1*, *KAP1*, *KCNB1*, *OPHN1*, *PCDH19*, *PUF60*, *SCN1A* (n=7), *SON*, *SYNGAP1*, *UNC80*, *WDR45*.

Les patients ayant présenté **au moins un état de mal** avaient un rendement diagnostique de 57% (n=17/30). Ceux ayant **débuté les crises avant l'âge de 12 mois et qui ont présenté au moins un état de mal** au cours de leur histoire clinique avaient un taux de diagnostic génétique plus élevé de 76% (n=13/17). Seulement 5 de ces patients présentaient un variant de *SCN1A* et d'autres variants impliquaient *DEPDC5*, *SCN2A*, *EIF2AK2*, *PIGA*, *SON* et *TBC1D24*, *TUBA1A*.

Un **syndrome de Dravet était clairement évoqué** avant le bilan génétique chez six patients. Cinq des patients avaient présenté au moins un état de mal lors du bilan génétique. Des crises en contexte fébrile avaient été identifiées avant le bilan génétique chez quasi tous ces patients (n=7/8). Le patient pour qui les crises fébriles n'avaient pas été observées présentait une épilepsie décrite comme focale.

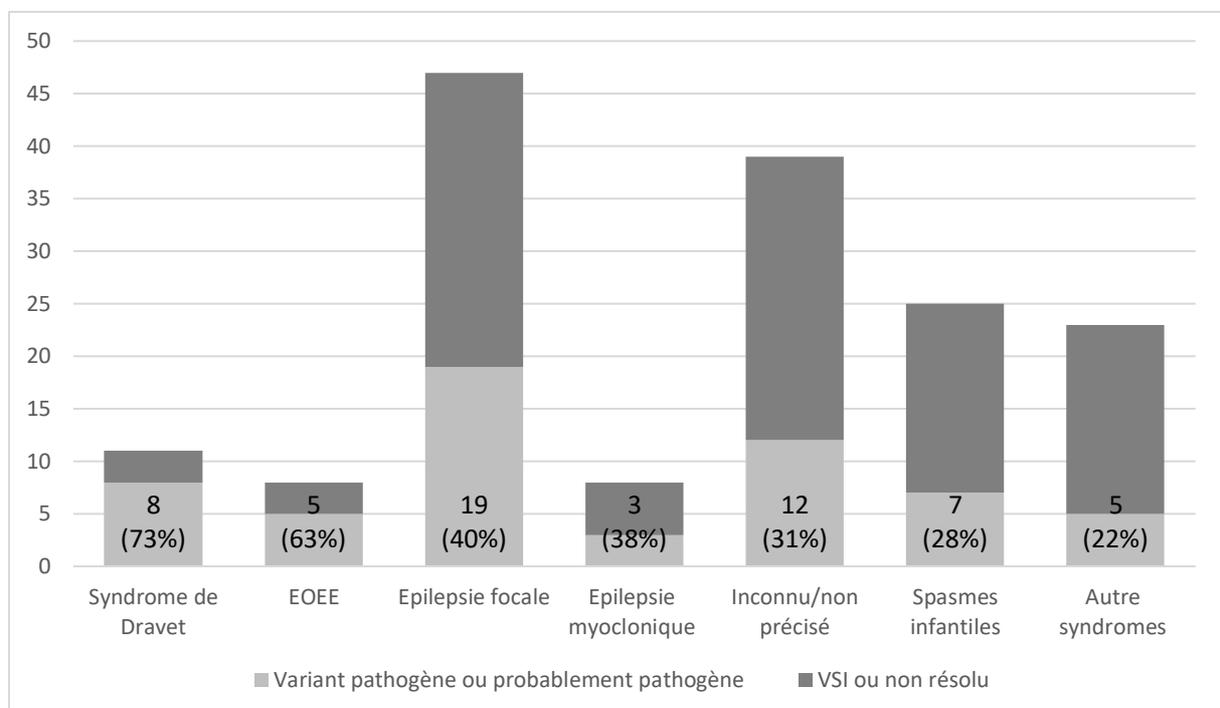
Parmi les 13 patients ayant présenté des **crises en contexte de fièvre débutées avant l'âge de 12 mois**, 12 patients (92%) ont reçu un diagnostic génétique : *AP4B1*, *CACNA1C*, *HPRT1*, *KAP1*, *SCN1A* (n=7), *SON*.



**Figure 25** : Rendement du panel/exome selon l'âge de début de l'épilepsie

Les **crises de type « spasme »** étaient significativement associées au bilan génétique négatif ( $p=0,038$ ) avec un rendement diagnostique de 32% ( $n=12/38$ ) chez ces patients.

Le rendement diagnostique était variable selon les **syndromes épileptiques** (**Figure 26**). Le rendement diagnostique le plus élevé concernait le syndrome de Dravet 73% ( $n = 8/11$ ) et les encéphalopathies épileptiques à début précoce 63% ( $n = 5/8$ ).



**Figure 26** : Rendement diagnostique du panel/exome selon les principaux syndromes électrocliniques.

Une **IRM anormale** était associée à un rendement diagnostique de 46%.

Certaines caractéristiques tendaient vers une association au diagnostic génétique positif sans que la significativité statistique ne soit atteinte : la déficience intellectuelle ( $p=0,094$  ;  $n=52/111$ ), les syndromes épileptiques et types d'épilepsie ( $p=0,094$ ). Différents facteurs analysés sont récapitulés dans le **tableau 6**.

Facteurs cliniques ou paracliniques	p	OR (95% CI)
<b>Crises en contexte fébrile</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,223 (0,089 -0,559)</b>
<b>Début des crises avant 1 an et au moins un état de mal</b>	<b>0,0187</b>	<b>0,245 (0,076-0,791)</b>
<b>Spasmes</b>	<b>0,042</b>	<b>2,202 (1,020-4,755)</b>
Déficience intellectuelle associée	0,094	NC
Syndrome électroclinique ou type d'épilepsie	0,094	NC
Épilepsie isolée	0,17	NC
État de mal	0,17	NC
Sexe féminin	0,18	NC
Age de début des crises (0 – 1 mois ; 1 mois – 24 mois ; 25 mois – 10 ans)	0,25	NC
Indication du bilan génétique	0,44	NC
Pharmacorésistance	0,45	NC
Caractéristiques EEG	0,48	NC
IRM anormale	0,88	NC
Retard des acquisitions	0,88	NC
Histoire familiale d'épilepsie au 1 <sup>e</sup> degré	0,96	NC

**Tableau 6:** Recherche de facteurs associés au diagnostic génétique dans notre cohorte. L'Odds ration (OR) mesure ici l'association à un diagnostic génétique négatif (absence de gène identifié ou identification d'un VSI). L'intervalle de confiance (CI) est présenté à côté de son OR.

## VI. Impact du diagnostic génétique sur la prise en charge du patient

Parmi les 179 patients de la cohorte, le bilan génétique a eu un impact sur la prise en charge ultérieure pour 64 (36%) patients.

Quinze patients ont eu une adaptation du traitement à la suite du bilan génétique. Ils avaient un diagnostic génétique impliquant les gènes : *SCN1A* (n=7), *SLC2A1* (n=2), *FOLR1*, *KAT6A*, *PIGA*, *SLC6A1*, *TPP1*. Les différents types d'adaptations étaient :

- *SCN1A* : Introduction d'un traitement anticonvulsivant pour un patient qui n'avait qu'un traitement de crise auparavant. Prescription de cannabidiol. Adaptation des traitements anticonvulsivants selon les associations recommandées dans le syndrome de Dravet. Recommandation d'éviter les bloqueurs des canaux sodiques.
- *KAT6A* : Introduction d'une vitaminothérapie aspécifique
- *SLC2A1* : Arrêt des traitements médicamenteux anticonvulsivants. Thérapie de précision avec introduction du régime cétogène.
- *SLC6A1* : Introduction d'un traitement anticonvulsivant.
- *TPP1* : Confirmation génétique d'une anomalie simultanément identifiée au bilan métabolique. Thérapie de précision avec introduction d'une thérapie enzymatique spécifique par cerliponase alpha.
- *FOLR1* : Thérapie de précision avec introduction d'acide folinique par voie oral.

*BALERDI Marie*

Quinze patients ont bénéficié d'un bilan d'extension à la recherche de pathologie d'organe associée ou de bilans rééducatifs pour rechercher une anomalie neurodéveloppementale.

Il y avait une traçabilité pour une information délivrée au patient et à sa famille à la suite du bilan génétique chez 56 patients. En cas de diagnostic génétique, cette information pouvait concerner la pathologie et les perspectives d'évolution (n=51). Elle concernait un conseil génétique pour la famille ou le patient lui-même (n=48).

Le diagnostic génétique avait un impact sur la prise en charge globale pour 13 patients. Il s'agissait principalement d'une orientation vers une structure médico-éducative et la mise en place d'un suivi développemental spécialisé. Il conduisait à une décision de pose de gastrostomie pour un patient. Il conduisait à une décision d'entrer dans une démarche de soins proportionnés (n=3) dont une décision d'arrêt des soins conduisant au décès.

Le diagnostic génétique a permis l'arrêt des explorations étiologiques chez 61 patients. Il a conduit à des bilans génétiques chez d'autres membres de la famille pour 31 patients.

Les diagnostics à l'âge adulte ( $\geq 18$  ans) dans notre cohorte impliquaient les gènes : *DEAF1*, *PUF60*, *U 80*, *SCN1A*(n=2), *GRIN2B*, *LRP12*, *TNRC6B*, *ADGRV1*, *KMT5B*, *KCNQ2*, *CACNA1C*, *SCN8A*, *MED16*, *KCNB1*, *SYN1*, *GRIN2A*, *CAMK2A*, *KCNQ3*, *AP4B1*, *CHD8*, *TBC1D24*. Deux patients présentant des mutations *SCN1A* ont eu des implications thérapeutiques de médecine personnalisée.

## DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique à partir du dossier médical sur une cohorte de 179 patients épileptiques ou ayant présenté au moins une crise. Ils devaient avoir bénéficié d'une technique NGS (exome ou panel de gènes). Notre objectif principal était de déterminer le rendement diagnostique dans notre cohorte et de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients explorés ainsi que l'impact de l'exploration génétique sur la prise en charge. Nous avons recherché les facteurs associés à un diagnostic positif dans notre cohorte afin de discuter la place du bilan génétique pour différents profils de patients.

### **I. ANALYSE GLOBALE DES RESULTATS ET COMPARAISON DE NOTRE COHORTE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE**

#### **A. Effectifs**

Il existe peu de cohortes comprenant des profils aussi divers (âge et caractéristiques des patients) que la nôtre. Nous avons inclus 179 patients, ce qui correspond aux effectifs de la littérature. Les études similaires comprenaient entre 91 et 216 patients : 107 patients<sup>59</sup>, 91 patients<sup>60</sup>, 197 patients<sup>34</sup>, 180 patients<sup>61</sup>, 151 patients<sup>62</sup>, 105 patients<sup>63</sup>, 216 patients<sup>64</sup>.

## **B. Profil des patients**

### **1) Sélection des patients inclus**

Dans notre cohorte, les patients présentaient tous des crises. Ils avaient bénéficié d'un panel de gènes ou un exome réalisé dans notre centre au cours du bilan étiologique. Les patients présentant des CNV pathogènes identifiés à l'ACPA ne sont pas représentés dans notre cohorte car ils n'ont pas nécessité de poursuivre les explorations génétiques par une technique de NGS. Un patient a reçu un diagnostic de CNV via l'exome (en parallèle d'une ACPA) et il a été exclu. Une épilepsie en contexte de malformation majeure du système nerveux central (pachygyrie) n'a pas été incluse. Les gènes impliqués dans ces pathologies sont explorés dans des panels dédiés. Ainsi, ces patients n'étaient pas représentés dans notre cohorte. Trois patients éligibles présentant une épilepsie structurale secondaire (AVC néonatal) ont été exclus de manière à réduire l'hétérogénéité des profils de patients. Les patients présentant une épilepsie non génétique ne sont pas représentés dans notre cohorte.

### **2) Comparaison du profil de nos patients à la littérature**

De nombreuses études sélectionnent des profils de patients épileptiques selon l'âge et la présentation clinique. Notre cohorte a la particularité d'inclure des profils de patients variés. Elle inclut des enfants et des adultes qui ont débuté leur épilepsie dans l'enfance. Il y a peu d'études similaires dans la littérature. Nous avons cherché à représenter l'état actuel de la cohorte lilloise de patients épileptiques ayant bénéficié d'un panel ou d'un exome dans l'hypothèse d'une épilepsie de cause génétique. Des critères d'inclusion large étaient nécessaires pour représenter l'ensemble de la

pratique dans notre centre. Il en résulte une hétérogénéité clinique qui caractérise notre cohorte.

Le **retard des acquisitions** était présent dans 86% des cas (n=147) ce qui est cohérent avec les études similaires : 79% (n=83/105)<sup>65</sup>, 92.8% (n =183/197)<sup>34</sup>, 54% (n=49/91)<sup>60</sup>.

Les patients présentaient une **déficiência intellectuelle** dans 82% des cas (n=110 ; 82%). Les patients recueillis « sans déficiência » étaient majoritairement trop jeunes pour porter ce diagnostic. Lee et al.<sup>65</sup> retrouvent une proportion plus faible mais l'âge des patients n'étant pas mentionné et la proportion de retard des acquisitions étant cohérente avec la nôtre il est possible qu'il y ait plus d'enfants jeunes dans leur cohorte. Nous avons observé une proportion d'étude du gène FMR1 assez faible (n=22 ; 36%) chez les patients avec DI associée. Il pourrait s'agir d'un biais de notre recueil rétrospectif sur dossier médical. Ce résultat peut aussi montrer une pratique moins systématique de cet examen en cas d'épilepsie associée au tableau de déficiência intellectuelle.

**L'âge de début des crises** moyen était de 31 mois dans notre cohorte. Dans les cohortes similaires, il était de : 57 mois<sup>34</sup>, 16 mois<sup>60</sup>. Dans notre cohorte, les crises avant 12 mois représentaient 49% (n=85/179) de l'effectif ce qui est cohérent avec la proportion de 55% (n=109/196) de Costain et al.<sup>34</sup> et 66% de Balciunienne et al.<sup>62</sup>. Lee et al. trouvaient seulement 24% (n=25/107) de crises avant 12 mois mais ce chiffre est possiblement sous-évalué, car la donnée était manquante pour 30 patients.

Notre cohorte comprenait une **hétérogénéité clinique dans les types d'épilepsies et de syndromes** observés. Elle comprenait des épilepsies focales (n=46 ; 28%), des épilepsies de type inconnu (n=39 ; 24%), des spasmes infantiles

*BALERDI Marie*

(n=25 ; 15%), des syndromes de Dravet ou des profils GEFS+ (n=12 ; 7%), des EODEE (n=8 ; 5%). Ces proportions sont comparables aux études similaires qui n'ont pas sélectionné un profil spécifique d'épilepsie et qui présentent donc également cette hétérogénéité clinique. En effet la cohorte de 91 enfants épileptiques de Hoelz et *al.*<sup>60</sup>, comprenait des épilepsies focales (n=30 ; 33.0%) dans une proportion similaire à la nôtre, des encéphalopathies épileptiques (n=36 ; 39.6%), des syndromes GEFS+ (n=6 ; 6.6%). La cohorte de Lee et *al.*<sup>59</sup> de 107 patients, la proportion d'épilepsies focales (n=33; 31%) était également similaire. La proportion de polythérapie anticonvulsivante comprenant plus de 3 molécules était moins importante dans notre population (n=35/178 ; 20%) que dans celle de Lee et *al.* (40,95%).

L'écart d'âge entre les patients était très large allant de 10 à 506 mois dans notre cohorte. Nous n'avons pas trouvé de cohorte similaire incluant des adultes et des enfants. Les données cliniques et paracliniques concernant le bilan diagnostique étaient plus difficilement recueillies chez les patients adultes avec un plus grand nombre de données manquantes.

### **C. Rendement diagnostique global**

Le rendement diagnostique global dans notre cohorte de 179 patients était de 45,25% (n=81/179). A titre de comparaison, le rendement diagnostique du PAGEM est de 31,3% (n=1265/4035)<sup>31</sup>. Le PAGEM comprend actuellement 144 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques qui sont inclus dans les analyses NGS de notre centre. Notre rendement diagnostique est probablement supérieur car notre analyse comprend un plus grand nombre de gènes. Elle comprend aussi des gènes de trouble du neurodéveloppement avec ou sans épilepsie. Ainsi les patients présentant une

déficience intellectuelle avec épilepsie au second plan sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic dans notre cohorte.

Le rendement diagnostique est très variable selon les études en fonction de la sélection de la population de patients et du type d'analyse génétique réalisées<sup>66</sup>. Un rendement diagnostique entre 18 et 29% est rapporté pour les panels de gènes (dépendant du nombre et de la sélection des gènes dans le panel) et un rendement diagnostique entre 33 et 57% pour l'exome<sup>55</sup>. Notre rendement diagnostique est concordant avec ceux rapportés dans la littérature bien que légèrement supérieur aux cohortes similaires comme celle de Lee et *al.*<sup>59</sup> dans laquelle le rendement du WES est de 35,71%. Dans la cohorte de Roctus et *al.*, les patients présentant une épilepsie à début pédiatrique sans diagnostic étiologique après réalisation d'une ACPA, d'un panel de gènes ou d'un exome, le rendement diagnostique lors de l'analyse de l'exome était de 40% (50/125)<sup>67</sup>. Dans une cohorte de 72 patients présentant une épilepsie et un trouble du neurodéveloppement, le rendement de l'exome chez le patient seul, sans analyse en trio, permettait un diagnostic génétique dans 37% des cas<sup>56</sup>. Dans la cohorte de Costain et *al.* de 197 patients présentant une épilepsie non isolée, le rendement de l'exome était de 37% (40/109) et le rendement du panel était de 19% (31/163)<sup>34</sup>. Il est possible que le rendement de ces deux études soit plus faible en raison de l'absence d'analyse en trio. Le rendement diagnostique des panels de gènes est directement influencé par la taille des panels, la sélection des gènes et le profil des patients. Notre rendement élevé est donc possiblement en lien avec le travail de sélection des gènes par les équipes de biologie moléculaire et la juste sélection des patients par les cliniciens. D'autre part, Lee et *al.*<sup>68</sup> ont rapporté un rendement variable en fonction de l'âge de début des crises allant de 50% avant six mois, 39,6% avant 12 mois à 34,5% avant 24 mois. L'âge moyen de notre cohorte était plus faible que celui

de Costain et *al.* et que la proportion de moins d'un an était plus élevée que pour Lee et *al.*. Ce facteur d'âge peut avoir influencé notre rendement diagnostique global.

Les patients ayant eu un diagnostic génétique via un panel de gènes réalisé hors de notre centre ne sont pas inclus. Notre étude n'incluait pas les patients ayant reçu un diagnostic génétique de mutation dans *SCN1A* par séquençage ciblé. Étant donné la fréquence de ces mutations, notre taux diagnostique pourrait être sous-estimé.

#### D. Diagnostics génétiques dans notre cohorte

La majorité des gènes mis en évidence concernaient un seul patient. Cette hétérogénéité génétique est concordante à celle retrouvée dans la littérature<sup>34,38</sup>. Les 10 gènes les plus fréquents représentaient 30% (n=21/81) des diagnostics génétiques. Les gènes appartenant au « top 10 » des diagnostics du PAGEM<sup>31</sup> (*SCN1A*, *KCNQ2*, *SCN2A*, *SCN8A*, *PRRT2*, *PCDH19*, *SYNGAP1* et *GRIN2A*) représentaient 17 diagnostic génétiques dans notre cohorte, soit 21% des diagnostics génétiques (n=17/81).

Notre cohorte comprend seulement huit patients avec une mutation **SCN1A** (variant classe 4 ou 5). Cela peut être expliqué par la disponibilité d'un diagnostic par méthode Sanger dans notre centre jusqu'en novembre 2018. Certains patients présentant un syndrome de Dravet ont reçu la confirmation du diagnostic génétique par la méthode Sanger et ne font donc pas partie de notre cohorte. L'inclusion de ces patients dans les analyses NGS de notre centre augmentera probablement le rendement du panel *in silico* à l'avenir car le syndrome de Dravet fait partie des profils avec un taux de diagnostic génétique élevé. Parmi les huit mutations *SCN1A*, cinq patients présentaient un syndrome de Dravet. Un patient présentait un phénotype

*BALERDI Marie*

GEFS+. Un patient avait présenté des crises myocloniques pharmacorésistantes débutées à l'âge de 12 mois sans autre type de crises lors du bilan génétique. Un patient présentait une épilepsie décrite comme focale dont l'IRM révélait une atrophie cérébelleuse sans lésion focale explicative.

Certaines épilepsies génétiques se manifestent par des crises focales ou peuvent survenir de manière concomitante à malformation du développement cortical. C'est le cas pour certains variants *SCN1A*<sup>69</sup>, *PCDH19*<sup>70</sup>, *DEPDC5*<sup>71</sup> par exemple. Dans notre cohorte, les deux patients qui ont reçu un diagnostic génétique de mutation dans *PCDH19* présentaient une épilepsie focale ayant fait évoquer une dysplasie corticale. Leurs parcours diagnostiques comprenaient trois IRM cérébrales et un monitoring-EEG dans l'hypothèse d'une chirurgie. Les deux patients présentant des variants pathogènes de *DEPDC5* avaient une épilepsie de type focal. Pour ces patients avec une épilepsie focale sans anomalie IRM concordante avec la localisation EEG des crises, le bilan génétique a permis le diagnostic.

Deux patients ont présenté des variants pathogènes *SLC2A1* qui correspondent au déficit en transporteur du glucose 1. Deux patients présentaient des mutations *MECP2* dans le cadre d'un syndrome de Rett.

## II. RENDEMENTS DIAGNOSTIQUES ET FACTEURS ASSOCIES

### AU DIAGNOSTIC GENETIQUE

#### A. Épilepsie

Les 179 patients de notre cohorte étaient sélectionnés parmi une population de 786 patients ayant bénéficié d'un bilan génétique (WES ou PGEDI) à la demande d'un praticien du service de neuropédiatrie, de génétique clinique ou de neurologie du CHU de Lille. Le rendement diagnostique dans cette population était de 35% (273/786). Ainsi, parmi les patients explorés, le rendement diagnostique est plus élevé chez les patients ayant présenté une épilepsie ou au moins une crise convulsive. Ce résultat est concordant avec la cohorte de Helbig et *al.* qui rapportait un rendement diagnostique par WES significativement supérieur chez les patients épileptiques (112/293 ; 38,2%) en comparaison aux patients non épileptiques (210/730 ; 28,7%)<sup>43</sup>.

#### B. Age de début des crises

Comme attendu, nous avons observé un rendement diagnostique augmenté à 67% (n=10/15) chez les enfants débutant leurs crises dans le premier mois de vie. Dans l'étude de Jang et *al.*<sup>72</sup> sur des enfants débutant les crises dans la première année (exclusion des spasmes infantiles), le rendement diagnostique par panel des crises à début néonatal était cohérent avec le nôtre (61,5% ; n=16/26). Dans celle de Moller et *al.*<sup>64</sup> les épilepsies néonatales avaient un rendement similaire de 57% (12/21). Dans l'étude de Trump et *al.*, les patients avec des crises débutant avant 2 mois de vie avaient cinq fois plus de chances d'obtenir un diagnostic génétique ( $p < 0,0001$  ; OR=5)<sup>73</sup>.

Symonds et *al.* ont montré une association statistiquement significative entre l'âge de début des crises inférieur à 6 mois et le diagnostic génétique pour un panel de 104 gènes dans une cohorte nationale prospective d'enfants de moins de trois ans présentant une épilepsie<sup>38</sup>. Cependant, dans notre cohorte, le rendement des crises débutant avant 6 mois (n=27/58 ; 46%), avant 12 mois (n= 40/85 ; 46%) et avant 24 mois (n= 53/115 ; 46%) était similaire au rendement global, tout âge confondu.

La non-inclusion de certains patients avec un syndrome de Dravet dans notre étude participe possiblement à diminuer les rendements du bilan génétique dans la première année.

Ainsi, l'âge de début des crises avant un mois a le rendement le plus élevé parmi les différentes classes d'âge.

### **C. Syndrome électroclinique**

Nous avons observé des rendements diagnostiques plus élevés pour certains syndromes électrocliniques.

Comme attendu selon les données de la littérature, les rendements diagnostiques les plus élevés concernaient le syndrome de **Dravet** (n = 8/11 ; 73%) et les **encéphalopathies développementales et épileptiques à début précoce** (n = 5/8 ; 63%). Ce résultat est cohérent avec la littérature. Deux études sur les épilepsies dans la première année de vie ont observé des rendements similaires : syndrome de Dravet à 50-81% et syndrome d'Otahara à 75%<sup>68,72</sup>. Dans l'étude de Kothur et *al.*<sup>63</sup>, les patients présentant une DEE avant 3 mois avaient un rendement de 52% (n = 10/19).

Les patients présentant des spasmes infantiles avaient un rendement diagnostique plus faible (n= 38/161 ; 24%) que le rendement global. Les patients présentant des **spasmes infantiles** avaient significativement plus de chances d'avoir un résultat génétique négatif (p=0,038 ; OR=2,2). Dans notre cohorte, il s'agit d'un facteur prédictif de négativité du bilan génétique. D'autres études ont rapporté des rendements diagnostiques faibles dans le groupe des spasmes infantiles. Dans l'étude de Peng et *al.*, sur 72 enfants présentant un syndrome de West d'origine probablement génétique, le rendement du WES était de 22% (16/72)<sup>74</sup>. Les spasmes infantiles sont un type de crise lié à l'âge décrit chez l'enfant jeune sur le plan électro-clinique dont l'étiologie et le pronostic sont très hétérogènes. Ils peuvent être la manifestation d'une épilepsie génétique, mais également d'une épilepsie structurale ou métabolique. Certaines épilepsies génétiques sont responsables de spasmes infantiles, mais il semble que la présence de spasmes infantiles ne soit pas un élément orientant vers la recherche rapide d'un diagnostic génétique avant la réalisation d'un bilan neuropédiatrique plus complet.

Ainsi, le syndrome de Dravet et les EODEE présentent un rendement plus élevé dans notre cohorte. Les spasmes infantiles sont identifiés comme un facteur prédictif de diagnostic génétique négatif.

#### **D. Crises en contexte de fièvre**

Dans notre cohorte, vingt-huit patients (16%) présentaient des crises en contexte de fièvre. Le rendement parmi ces patients était particulièrement élevé (n=21/28 ; 75%). Ainsi l'analyse statistique montrait une association significative entre la présence de crise en contexte fébrile et le diagnostic génétique positif (p<0,001). Parmi les gènes identifiés, on comptait : sept mutations *SCN1A*, une mutation *KCNB1*

*BALERDI Marie*

et une mutation *PCDH19* (qui sont décrits dans des syndrome « Dravet like »<sup>75</sup>), une mutation *SYNGAP1* (qui est impliquée dans les épilepsies myocloniques), une mutation *CACNA1A* (qui est impliqué dans les DEE). Les dix gènes restants identifiés étaient : *AP4B1*, *CACNA1C*, *HPRT1*, *IL1RAPL1*, *KAP1*, *OPHN1*, *PUF60*, *SON*, *UNC80*, *WDR45*. Nous n'avons pas retrouvé d'étude rapportant cette association entre crise en contexte fébrile et diagnostic génétique. Dans l'étude de Symond et *al.*, les crises en contexte de fièvre étaient un facteur prédictif négatif de diagnostic génétique mais ils avaient des critères d'inclusion large comprenant des enfants ayant seulement présenté 2 crises dans un intervalle de 24h (fébrile ou non).

Ainsi, dans notre cohorte, les crises en contexte fébrile sont significativement associées au diagnostic génétique. Les diagnostics génétiques ne sont pas seulement les gènes du syndrome de Dravet et « Dravet like ». Ce critère n'est applicable que dans notre population de patients sélectionnés pour avoir une épilepsie d'étiologie génétique probable. La prévalence élevée des crises fébriles en population générale permettrait difficilement de l'utiliser comme critère de sélection de patients.

## **E. État de mal**

Les patients dont l'histoire clinique comprenait au moins un état de mal avaient un rendement diagnostique élevé (n=17/30 ; 57%). Cependant, ce facteur n'était pas significativement associé au diagnostic génétique positif (p=0,17). Dans la cohorte de Symond et *al.*<sup>38</sup>, la présence d'un état de mal d'une durée de plus de 30 mn dans l'histoire clinique n'était pas un facteur associé à un diagnostic génétique. Les patients ayant présenté un état de mal et ayant débuté leurs crises dans la première année de vie avaient significativement plus de chances d'avoir un diagnostic génétique (p=0,0187).

## **F. IRM anormale**

L'IRM cérébrale était réalisée pour la majorité des patients (n=161/179 ; 93%) dans notre cohorte selon les recommandations<sup>76</sup>. Nous avons exclu les patients présentant des anomalies morphologiques majeures ou acquises du système nerveux central : épilepsie séquellaire sur AVC anténatal, lésions anoxo-ischémiques périnatales sévères avec porencéphalie, pachygyrie. Dans notre cohorte la moitié (80/159 ; 48%) présentait des anomalies IRM. Des taux similaires sont rapportés dans la cohorte de Lee et al.<sup>59</sup>. Le rendement diagnostique n'était pas modifié en cas d'IRM anormale, il était de 46% (n=37/80).

## **G. Histoire familiale**

L'histoire familiale d'épilepsie au premier degré n'était pas significativement associée au diagnostic génétique dans notre cohorte (p=0,92). Ce résultat peut être expliqué en partie par l'hétérogénéité de notre cohorte et par le caractère *de novo* fréquent des mutations dans les épilepsies au tableau clinique sévère<sup>25</sup>. Par ailleurs, les épilepsies généralisées qui ont un caractère familial sont peu explorées dans notre cohorte par les techniques de NGS. En effet, ces épilepsies sont probablement de cause polygénique ou bien la résultante d'une susceptibilité génétique conjuguée à l'exposition à des facteurs environnementaux. Le bilan génétique NGS tel qu'il est réalisé actuellement ne permet pas un bon rendement diagnostique pour ces épilepsies.

## **H. Déficience intellectuelle et retard des acquisitions**

Dans notre cohorte, le rendement diagnostique de patients présentant un retard des acquisitions était de 54%(n=80/148). Les pathologies associant épilepsie et

anomalies neurodéveloppementales sont un spectre large encore mal différencié (encéphalopathies développementales et épileptiques, encéphalopathies épileptiques)<sup>77</sup>. Des études ont rapporté un rendement plus important dans les DEE ou les épilepsies avec déficience intellectuelle (n=30/88 ; 34%) que dans les épilepsies sans déficience (35/125 ; 28%)<sup>16,67</sup>. Dans notre cohorte, en cas de déficience intellectuelle associée à l'épilepsie, le rendement était similaire au rendement global (n=51/111 ; 46%). L'analyse statistique montrait une légère tendance à l'association entre ce facteur et le diagnostic génétique (p=0,086) sans atteindre la significativité.

Parmi les trois indications du bilan génétique dans notre cohorte, les patients présentant une épilepsie associée à une déficience intellectuelle au premier plan avaient le rendement le plus élevé (n=35/69 ; 51%).

## **I. Patients adultes ayant débuté une épilepsie en période pédiatrique**

Le rendement diagnostique chez l'adulte était le même que chez l'enfant (17/39 ; 44%). Une étude Irlandaise multicentrique sur 101 patients pédiatriques et adultes non apparentés qui présentaient une épilepsie sans cause connue et une déficience intellectuelle a comparé les rendements diagnostiques (exome et ACPA). Ils ont trouvé un rendement de 27% chez les adultes épileptiques et de 42% chez les enfants épileptiques. La différence de rendement n'était pas significative (p=0,209)<sup>78</sup>. Ainsi, les explorations génétiques étiologiques semblent avoir une pertinence similaire dans les cohortes d'adultes et les cohortes pédiatriques.

### **III. PLACE DU BILAN GENETIQUE DANS L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

Nous avons réalisé un état des lieux des indications, des caractéristiques et des éléments paracliniques des patients qui ont eu un bilan génétique par NGS dans la cohorte lilloise. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques des patients de notre cohorte afin d'apporter des éléments pour discuter la place du bilan génétique dans le parcours diagnostique des patients épileptiques. La place du bilan génétique dépend principalement de deux éléments : les caractéristiques du patient (appartenance à un groupe clinique à fort rendement diagnostique) et la stratégie globale médico-économique du centre.

#### **A. Approche selon le profil du patient**

Notre cohorte est caractérisée par une grande hétérogénéité phénotypique qui représente l'hétérogénéité des patients bénéficiant du bilan génétique en pratique clinique. Ainsi, la place du bilan génétique n'est probablement pas la même pour tous les profils de patients.

Les caractéristiques cliniques présentant un rendement diagnostique plus élevé que le rendement global de notre cohorte comprenaient : les crises débutant dans le premier mois de vie, le syndrome de Dravet/GEFS+, les encéphalopathies développementales et épileptiques à début néonatal et les crises en contexte de fièvre chez les patients avec une suspicion d'épilepsie génétique.

En comparaison, l'étude de Lee et *al.* comprenait 116 enfants épileptiques de moins de 2 ans avec une IRM cérébrale normale. Le rendement diagnostique était

plus élevé lorsque l'âge de début des crises était jeune et lorsqu'il y avait des antécédents familiaux d'épilepsie. Dans l'étude, le rendement diagnostique n'était pas influencé par un retard de développement ou une pharmacorésistance<sup>68</sup>. La difficulté à objectiver un retard de développement chez le jeune enfant dans un recueil rétrospectif peut limiter la fiabilité de cette donnée.

La pharmacorésistance a été rapportée par Ko et *al.* comme un facteur prédictif de diagnostic génétique (OR 3.036 ;  $p = 0.001$ ) dans leur cohorte de 280 enfants présentant une encéphalopathie développementale et épileptique à début précoce (<3 ans). Cet élément clinique n'était pas retrouvé comme facteur associé dans notre étude ( $p=0,41$ ) qui analyse des profils de patients très différents et bien plus hétérogènes.

Un état de mal dans l'histoire clinique ou une IRM anormale n'avaient pas d'impact sur le rendement diagnostique dans notre cohorte. Les patients appartenant à l'indication « déficience intellectuelle au premier plan et épilepsie » avaient un rendement légèrement supérieur.

Les patients présentant des spasmes infantiles avaient un rendement diagnostique faible. Cela suggère qu'à l'heure actuelle, le bilan génétique ne devrait pas retarder le bilan neuropédiatrique plus complet et notamment la recherche d'une étiologie structurale (bilan pré-chirurgical).

Parmi les patients nécessitant un diagnostic rapide, on compte ceux pour lesquels le diagnostic pourrait guider la stratégie thérapeutique. Le travail en collaboration avec le service de biologie moléculaire permet de mieux cibler les patients avec des besoins diagnostics spécifiques et ainsi de prioriser le rendu pour ces patients. Durant l'analyse du WES, un grand nombre de variants sont repérés dans

des gènes liés à l'épilepsie. La formulation d'une hypothèse claire et un phénotypage précis permettent un classement plus aisé des variants et donc un rendu plus rapide du résultat.

**Ainsi, malgré notre cohorte hétérogène nous identifions des profils qui pourraient bénéficier d'une technique de NGS précoce dans le bilan étiologique : crises débutant dans le premier mois de vie, le syndrome de Dravet/GEFS+, les encéphalopathies développementales et épileptiques à début néonatal et les crises en contexte de fièvre (chez les patients avec une suspicion d'épilepsie génétique) avec un ciblage sur un petit nombre de gènes.**

## **B. Approche médico-économique et place des techniques NGS dans le bilan étiologique**

Dans notre travail, nous avons recueilli les différents examens réalisés au cours du bilan étiologique avant un panel ou un exome. L'analyse du coût total du bilan diagnostique n'était pas calculable. Nous n'avons donc pas pu le comparer aux données de la littérature. Les raisons étaient : le recueil rétrospectif, l'hétérogénéité des profils, les données manquantes selon les patients et les praticiens.

La place du bilan génétique est à discuter selon le bénéfice individuel, mais également selon le coût global de la prise en charge pour l'ensemble des patients. Bien qu'il s'agisse d'un examen coûteux, avancer le bilan génétique par NGS (2205€) chez les profils de patients avec un rendement élevé permet d'écourter l'odyssée diagnostique, de limiter le nombre d'examens invasifs et le coût global du bilan étiologique et enfin d'offrir des perspectives de médecine personnalisée.

Il y a eu une amélioration de l'accessibilité du bilan génétique par NGS au cours du temps. Le délai moyen entre le début des crises et le bilan est actuellement de 8 mois (écart-type : 7,2). Nous avons également observé une augmentation du rendement diagnostique depuis 4 ans. Cela est probablement lié à plusieurs facteurs, parmi lesquels l'inclusion de nouveaux gènes d'épilepsie au sein du panel « DI500 », l'évolution des techniques de séquençage avec l'arrivée de l'exome en routine et l'évolution de la littérature et des connaissances des biologistes dans cette indication. Le développement de la collaboration entre les services cliniques et de génétique moléculaire participe également probablement à l'augmentation de la pertinence des prescriptions et à l'aiguillage des analyses. Vingt-quatre patients avaient eu un rendu de panel de gène négatif et ont eu un WES dans un second temps. Le WES a permis un diagnostic génétique pour 11 patients (11/24 ; 46%). Dans notre cohorte, malgré l'augmentation du nombre de diagnostics génétiques depuis 4 ans, le nombre moyen d'examens dans le bilan étiologique n'a pas diminué.

Une étude récente a évalué le coût détaillé de la prise en charge pour 12 patients présentant un variant *SCN1A* responsable d'un syndrome de Dravet. Après le diagnostic génétique, ils ont observé une diminution significative du coût des soins (85,6%) de 29,4 €  $\pm$  26,1 en moyenne par mois par patient. En effet, durant l'enquête étiologique, le coût par patient est plus élevé en raison des hospitalisations répétées et des nombreux bilans diagnostics réalisés en cas d'encéphalopathie développementale et épileptique d'étiologie inconnue. Les résultats de cette étude suggèrent qu'un diagnostic plus précoce entraînerait une diminution significative du coût car il permet la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée et évite la réalisation de bilans diagnostiques redondants <sup>79</sup>.

Plusieurs études médico-économiques ont conclu que le recours à l'exome à la dernière étape du bilan étiologique ou en plus des autres examens n'est pas une stratégie optimale<sup>35,56,80</sup>. Howell et *al.* ont calculé le coût du bilan étiologique dans une population de 114 nourrissons présentant une épilepsie sévère avant 18 mois. Selon leurs calculs, la réalisation précoce de l'exome et la temporisation de certains bilans métaboliques permet le rendement diagnostique le plus élevé pour le coût le plus bas. Le processus par étape, comprenant une analyse globale par ACPA puis un panel de gènes puis le recours au WES, engendrerait un coût total du diagnostic deux fois plus élevé que lors de l'utilisation seul du WES dans le bilan génétique<sup>81</sup>.

Demos et *al.* ont comparé l'application d'une stratégie unique, comprenant la réalisation d'un EEG, une IRM, une ACPA et un exome, à deux profils de patients adressés pour bilan génétique. Ils ont comparé les patients dont la première crise date de moins de 6 mois sans bilan génétique préalable et les patients dont la première crise date de plus de 6 mois qui ont déjà eu un bilan étiologique avec des bilans génétiques (hors exome). En réalisant un bilan diagnostique comprenant seulement IRM, EEG, ACPA et l'exome, ils calculent une économie moyenne potentielle de 1290\$ pour chaque patient sans bilan génétique préalable et de 5110\$ par patient dont la première crise date de plus de 6 mois<sup>61</sup>. Kothur et *al.* ont évalué le coût moyen de l'enquête étiologique pour des patients présentant une encéphalopathie épileptique. Il était significativement plus élevé ( $p < 0.02$  ; en moyenne 13069\$) chez les patients qui avaient eu un bilan diagnostique avant la disponibilité des test NGS par rapport aux patients ayant pu bénéficier d'un bilan génétique précoce par panel de gènes (5990 \$)<sup>63</sup>.

Dans l'étude de Demos et *al.* l'imagerie diagnostique et les tests électrophysiologiques représentent 60% des coûts de diagnostic totaux liés à

l'épilepsie<sup>61</sup>. Ces bilans ont une valeur étiologique mais également une valeur thérapeutique et d'orientation de la prise en charge globale du patient. Ainsi, le coût lié à ces examens semble nécessaire à une prise en charge de qualité.

### **C. Place des autres examens dans le bilan étiologique actuel**

Dans notre étude, il n'était pas possible de réaliser des analyses fiables du coût du parcours diagnostique en raison de l'approche rétrospective et de l'hétérogénéité des profils de patients. De plus, certains bilans étiologiques avaient débuté avant l'arrivée des techniques utilisées actuellement dans notre centre. Cependant, les informations recueillies permettent de quantifier le coût de chaque examen à l'échelle de la cohorte et d'apporter un élément quantitatif à la discussion de la place des examens de NGS dans le bilan étiologique des patients.

**L'ACPA** était réalisée chez 132 patients (78%). Son coût est estimé à 550€ par patient. C'est une analyse génomique facilement accessible en pratique courante. Elle constitue actuellement dans notre pratique lilloise une première étape du bilan diagnostique génétique. Elle permet classiquement d'étudier les anomalies chromosomiques par perte ou en gain de matériel génétique. Dans notre cohorte, 132 patients (78%) avaient eu cette analyse. Aujourd'hui, les analyses bio-informatiques permettent d'identifier un certain nombre de ces anomalies sur les données de l'exome dans des gènes d'intérêt. Plusieurs études dont celle de Breg et *al.*<sup>82</sup> avaient déjà questionné l'indication de l'ACPA en première intention pour les patients qui bénéficieront d'un exome dans leur bilan étiologique. L'ACPA pourrait engendrer un coût supplémentaire pour certains patients maintenant qu'il existe un autre moyen de diagnostiquer des CNV via l'exome. Dans notre étude, nous n'avons pas inclus les patients qui avaient reçu un diagnostic via l'ACPA. Il sera nécessaire de réaliser une

*BALERDI Marie*

analyse globale avec un rendement de cet examen afin de conclure formellement à sa place dans le bilan.

La ponction lombaire est réalisée dans le bilan des épilepsies dans différentes indications : dans les épilepsies absence atypiques pour rechercher le déficit en transporteur du glucose, dans le bilan des états de mal, des crises en contexte fébrile (hors crises fébriles simples), à la recherche de pathologie métabolique. Il s'agit d'un examen invasif qui est quasiment systématiquement négatif dans notre cohorte.

**Le bilan métabolique de niveau 1** avait été réalisé chez 109 patients (71%). Le coût de ce bilan est estimé à 453,29€. **Le bilan métabolique de niveau 2** était variable en fonction de l'orientation étiologique. Les examens compris dans ce bilan comprennent de manière non exhaustive : le dosage des enzymes leucocytaires (810€), l'isoélectrofocalisation de la transferrine (162€), les mucopolysaccharides urinaires (135€), la répétition des chromatographies (135€), dosage des acides gras très longue chaîne (135€), les oligosaccharides urinaires (54€), la recherche de lymphocytes vacuolés (35€). Un bilan métabolique N2 comprenant l'ensemble de ces examens (1625€) réalisé à la suite d'un bilan métabolique N1 représente un coût de 2050€. Le bilan métabolique (de premier et de second niveau) est également coûteux et très majoritairement négatif pour nos 179 patients. Cette constatation est partagée dans la cohorte de Berg et *al.*<sup>82</sup>.

De nombreuses pathologies métaboliques avec épilepsie (ex : épilepsie pyridoxinodépendante, CDG syndromes, pathologies lysosomales) et le déficit en transporteur du glucose font partie des gènes analysés dans le panel de gènes et le panel *in silico* utilisé en WES à Lille. Ainsi, il pourrait être envisageable de différer la

réalisation de ces examens lorsque l'hypothèse principale est une épilepsie d'origine génétique.

Le délai de rendu du bilan génétique est peut-être un élément incitant à la multiplication des examens pour obtenir un diagnostic plus rapidement. Une alternative moins invasive à la ponction lombaire est en cours d'étude pour la recherche du déficit en transporteur de glucose par un test sanguin rapide.

**Nos observations et la comparaison aux données de la littérature suggèrent que les patients présentant un profil éligible à la priorisation de l'exome pourraient avoir un bilan en plusieurs étapes. Les bilans invasifs (ponction lombaire) et les bilans larges et coûteux (bilan métabolique) pourraient trouver une place en seconde intention. La réalisation d'une ACPA en première intention semble redondante avec l'analyse d'exome pour ces patients. Ainsi l'ACPA pourrait être proposée comme un examen de seconde intention en l'absence de diagnostic génétique. La difficulté est de pouvoir hiérarchiser les examens sans retarder le diagnostic car il peut permettre de guider la prise en charge du patient et l'information à la famille.**

## IV. IMPACT DU DIAGNOSTIC ET MEDECINE DE PRECISION

Le bilan étiologique génétique est motivé par la perspective d'une prise en charge plus adaptée en cas de diagnostic positif. L'obtention du diagnostic peut permettre au praticien de guider sa stratégie thérapeutique en fonction des données de la littérature. Il permet d'obtenir des informations sur le pronostic. Ce bilan est parfois prescrit pour éliminer l'hypothèse d'une pathologie sous-jacente pour laquelle une prise en charge adaptée précoce peut modifier l'évolution (ex : *SCN1A*).

Le bilan diagnostique permet de lever l'incertitude et de mettre fin à « l'odyssée diagnostique » ce qui peut permettre d'éviter des examens supplémentaires coûteux et parfois invasifs.

### A. Information et conseil génétique

L'obtention d'un diagnostic génétique est également importante pour les **familles** car il permet une meilleure acceptation de la maladie, une meilleure identification des besoins de l'enfant, et offre la possibilité de rencontrer d'autres familles d'enfants porteurs de la même pathologie <sup>83</sup>. Dans notre cohorte, le diagnostic génétique a permis une **information spécifique** chez 56 patients. Cette information concernait : la pathologie, les perspectives d'évolution (n=51) ou le conseil génétique pour la famille ou le patient lui-même (n=48).

### B. Modification de la prise en charge ou de la stratégie thérapeutique dans notre cohorte

Dans notre cohorte, le résultat génétique a **modifié la prise en charge** pour 64 patients (36%) dont près d'un quart (15/64 ; 23%) ont eu une **modification de la**

**stratégie thérapeutique.** Cette proportion est cohérente avec celle rapportée par Lee et *al.* dans leur cohorte de patients épileptiques ayant débuté les crises avant 2 ans avec une imagerie cérébrale normale. Ils déclarent une modification de stratégie thérapeutique chez huit (20%) patients sur 40 ayant reçu un diagnostic génétique<sup>68</sup>.

Dans notre cohorte, le gène le plus représenté chez ces patients était *SCN1A*. Les interventions thérapeutiques étaient : l'introduction d'un traitement anticonvulsivant pour un patient qui n'avait qu'un traitement de crise auparavant, la prescription de cannabidiol, l'adaptation des traitements anticonvulsivants selon les associations recommandées dans le syndrome de Dravet. Chez certains patients, on pouvait retrouver dans le dossier médical la trace d'informations sur les anticonvulsivants contre-indiqués. Deux patients avec un variant pathogène de *SLC2A1* ont bénéficié de l'introduction du régime cétoène. L'un d'eux a pu interrompre les traitements anticonvulsivants médicamenteux. Un patient porteur d'une épilepsie par déficit en folates *FOLR1* a pu recevoir une supplémentation orale adaptée. Un patient a reçu une thérapie enzymatique spécifique dans un protocole de recherche après le diagnostic d'une céréoïde lipofuscinose de type II. Le diagnostic avait été fait par dosage enzymatique prélevé de manière simultanée à la réalisation du bilan génétique.

Le diagnostic a permis de réaliser un bilan d'extension (prévention ciblée) pour 15 patients à la recherche de pathologies d'organes associées ou un bilan fonctionnel rééducatif pour rechercher une anomalie neurodéveloppementale.

Le diagnostic génétique avait un impact sur la prise en charge globale pour 13 patients comprenant la pose d'une gastrostomie, l'orientation vers une structure médico-éducative, la mise en place d'un suivi développemental spécialisé. Il a conduit

*BALERDI Marie*

à une décision de soins proportionnés pour trois patients dont une décision d'arrêt de l'escalade thérapeutique conduisant au décès.

Le diagnostic génétique a mis un terme au bilan étiologique pour 61 patients. Il a conduit à des bilans génétiques chez d'autres membres de la famille pour 31 patients.

### **C. Modification de la prise en charge ou de la stratégie thérapeutique dans la littérature**

Kothur et *al.*<sup>63</sup> décrivent l'impact du diagnostic génétique sur la prise en charge des patients de leur cohorte (n=105). Les patients avaient bénéficié de conseil génétique pour deux diagnostics *CDKL5*, un diagnostic *WWOX*, deux diagnostics *ALDH7A1*. Il y avait des implications thérapeutiques pour trois patients *SCNA1* (recommandation d'éviter les bloqueurs des canaux sodiques), un patient *SCN8A* (phénytoïne forte dose), un patient *KCNQ2* (poursuite de la carbamazépine), deux patients *ALDH7A1* (poursuite de la pyridoxine). Le bilan préchirurgical a été annulé pour deux patients présentant des variants *SCN8A* et *CDKL5*.

Dans la cohorte de Costain et *al.*, quatre patients (6%) ont eu une adaptation de la stratégie thérapeutique comprenant une épilepsie pyridoxine-dépendante, un déficit en transporteur du glucose 1, une CL2. Ils ont évalué que 30% des diagnostics génétiques dans leur cohorte était concerné par des implications de médecine personnalisée selon les données de la littérature (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*). Cela concernait la stratégie des traitements anticonvulsivants ou la mise en place d'un régime cétogène<sup>34</sup>.

Trump et *al.* insistent sur le fait que le bilan génétique par NGS a permis dans leur cohorte des diagnostics génétiques qui n'auraient pas été possible autrement. Ces diagnostics génétiques ont permis de délivrer une information sur le pronostic et le risque de récurrence en cas de grossesse. Ils ont également permis d'adapter la stratégie thérapeutique des anticonvulsivants<sup>73</sup>.

## **D. Perspectives de médecine personnalisée et de précision**

L'approche de médecine personnalisée concerne le plus souvent la stratégie thérapeutique dans notre cohorte (choix des traitements anticonvulsivants, contre-indication de certains traitements). Elle a également permis une prise en charge globale guidée par les connaissances sur l'évolution de la pathologie (mise en place d'une prévention ciblée, recherche d'une anomalie d'organe spécifique, préparation de la pose d'une gastrostomie...). Il y a eu des implications de médecine de précision avec introduction de thérapies de substitutions pour deux diagnostics *SLC2A1*, un diagnostic *TPP1*, un diagnostic *FOLR1*.

Actuellement, une approche de médecine de précision est disponible pour plusieurs gènes<sup>44,75,84</sup> mais leur nombre est encore restreint. La découverte de nouveaux gènes, la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la possibilité de réaliser des cohortes de patients porteurs de variants similaires permettent d'enrichir cette approche et offrent la perspective de stratégies de thérapies géniques pour certains patients<sup>53</sup>.

## **E. Médecine de précision chez les patients adultes**

Le bilan étiologique génétique se déroule classiquement dans la période pédiatrique. Dans notre cohorte, il était majoritairement réalisé avant l'âge de 18 ans

*BALERDI Marie*

(141/179 ; 78%). Les adultes de plus de 18 ans représentaient moins du quart de notre cohorte (39/179 ; 22%). Cette constatation est cohérente avec la cohorte danoise de 200 adultes épileptiques de Johannesen et *al.*. Les patients étaient adressés pour un bilan étiologique génétique, parmi les 46 patients ayant reçu un diagnostic, 11 (17%) ont eu un impact thérapeutique direct de ce diagnostic<sup>85</sup>. Une autre étude analyse les résultats d'une cohorte de 2008 adultes ayant bénéficié d'un panel de gènes impliqués dans l'épilepsie dans leur bilan étiologique entre 2015 et 2020. Un diagnostic génétique a été rendu pour 218 adultes (10,9%). Il s'agissait d'un gène actionnable avec des conséquences sur la prise en charge dans 55,5% des cas<sup>86</sup>. Certaines caractéristiques étaient associées à un meilleur rendement dans cette cohorte : début des crises précoces dans l'enfance, pharmacorésistance, déficience intellectuelle associée. Ensemble, ces données confirment l'utilité des tests génétiques pour certains adultes épileptiques. Les facteurs associés à un meilleur rendement dans les cohortes pédiatriques peuvent être utiles pour sélectionner les patients à l'âge adulte. Actuellement, en raison des grands progrès de la génétique au cours des dix dernières années, la période de transition entre soins pédiatriques et adultes offre la possibilité de se réinterroger sur le bilan étiologique et de compléter les explorations. Dans la cohorte de McKnight et *al.*, la moitié des diagnostics génétiques ont eu un impact thérapeutique. Dans notre cohorte, trois patients adultes ont eu une adaptation thérapeutique à l'issue d'un diagnostic génétique<sup>86</sup>. Ainsi, les perspectives de médecine personnalisée sont majoritairement décrites dans les cohortes pédiatriques, mais elles peuvent également guider les choix thérapeutiques pour les patients adultes. Enfin, le diagnostic génétique chez l'adulte peut avoir un intérêt familial pour guider le conseil génétique.

## V. POINTS FORTS ET LIMITES

Notre cohorte est comparable aux cohortes similaires de la littérature et présente un effectif suffisant pour réaliser des analyses statistiques. Elle représente l'état actuel des pratiques dans notre centre. Le spectre clinique est large et s'accompagne d'une hétérogénéité qui est représentative de la pratique quotidienne des praticiens. Malgré cette hétérogénéité, nous avons pu mettre en évidence des profils de patients pour lesquels le bilan génétique est particulièrement pertinent. Nos données pourront servir de support pour discuter la position des différents examens au sein du bilan étiologique.

Notre travail présente des limites. Nous avons inclus des patients pour lesquels le bilan étiologique comprenait au moins une technique de NGS réalisée au CHU de Lille. Il n'est donc pas exhaustif des pratiques de prescription. En effet, nous n'avons pas inclus les patients qui ont obtenu un diagnostic génétique dans un autre centre qui séquençait les gènes du PAGEM. Les patients ayant reçu un diagnostic par d'autres examens génétiques de notre centre comme l'ACPA ou le séquençage Sanger ne sont pas représentés non plus. Les épilepsies généralisées idiopathiques qui n'ont pas fait l'objet d'un bilan étiologique génétique n'apparaissent pas dans notre cohorte. Le CHU de Lille est un centre de référence des épilepsies rares. Cette caractéristique doit être prise en compte dans les conclusions afin de ne pas représenter un biais car notre mode de sélection n'est pas basé sur la population générale. Le recueil rétrospectif sur dossier médical implique un nombre de données manquantes important. Sur certaines données, comme l'impact du bilan génétique sur la prise en charge, l'information délivrée aux familles ou la réalisation de certains examens chez les

*BALERDI Marie*

patients adultes nous n'avons pas pu réaliser de statistiques globales. Il y avait de nombreuses données manquantes.

Comme décrit dans la littérature, les épilepsies ont une grande hétérogénéité clinique. Cette hétérogénéité est observable dans notre cohorte. Elle explique probablement que nous ne trouvons pas d'association significative pour certains facteurs décrits dans des études avec critères d'inclusion plus restreints.

## VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Il y a eu une évolution rapide des pratiques avec l'entrée des techniques de séquençage haut débit dans le bilan étiologique des épilepsies de l'enfant. Les études récentes de coût-bénéfice tendent à promouvoir l'utilisation de ces techniques précocement dans l'enquête étiologique car le diagnostic génétique permet de mettre fin au parcours diagnostique et peut éviter la réalisation d'exams coûteux et parfois invasifs<sup>56</sup>.

Notre étude a permis de mieux décrire les patients ayant bénéficié d'un NGS dans le bilan étiologique d'une épilepsie dans notre centre. Les caractéristiques de notre cohorte et les facteurs associés au diagnostic positifs sont cohérents avec ceux rapportés dans la littérature. Nous observons également que le bilan étiologique est mené de manière cohérente avec les pratiques et les recommandations dans la littérature. Notre étude présente l'avantage d'offrir une vision globale des profils de ces patients, des pratiques actuelles dans leur bilan étiologique et de l'impact du diagnostic génétique dans leur prise en charge. Les pratiques évoluant continuellement, de telles études sont utiles pour mesurer l'impact de ces évolutions à l'échelle de notre centre.

La place du bilan génétique dans l'enquête étiologique dépend du bénéfice individuel et du coût global de la prise en charge pour l'ensemble des patients. Elle ne peut probablement pas être définie de manière absolue pour tous les profils de patients confondus. En effet, les épilepsies débutant dans l'enfance sont un spectre de pathologies hétérogènes dans leur présentation clinique comme dans leurs étiologies. Dans la littérature, les caractéristiques associées à un meilleur rendement diagnostique sont spécifiques à des sous-groupes de patients qui doivent encore être mieux définis.

Dans notre cohorte hétérogène nous parvenons à identifier les profils suivants qui pourraient bénéficier d'une technique de NGS précoce dans le bilan étiologique : crises débutant dans le premier mois de vie, le syndrome de Dravet/GEFS+, les encéphalopathies développementales et épileptiques à début néonatal, et les crises en contexte de fièvre (chez les patients avec une suspicion d'épilepsie génétique). Les spasmes infantiles ne semblent pas être un profil pertinent pour la réalisation d'un exome en première intention selon l'analyse statistique dans notre cohorte. La déficience intellectuelle associée à l'épilepsie, l'histoire familiale et la pharmacorésistance ne sont pas des facteurs mis en évidence dans notre cohorte mais ils ont été soulignés dans la littérature<sup>87</sup>. Indépendamment de ces facteurs, les patients présentant un phénotype évocateur de pathologie curable doivent bénéficier d'un diagnostic le plus rapide possible. Des études de plus grande puissance, sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour réaliser ces analyses en sous-groupe et apporter des conclusions précises.

Le bilan étiologique comprend actuellement des examens coûteux ou invasifs comme le bilan métabolique de seconde ligne et la ponction lombaire. Nos observations et la comparaison aux données de la littérature suggèrent que les patients présentant un profil éligible à la priorisation de l'exome pourraient avoir un bilan en plusieurs étapes. Les bilans invasifs (ponction lombaire) et les bilans larges et coûteux (bilan métabolique) pourraient trouver une place en seconde intention. La réalisation d'une ACPA en première intention semble redondante avec l'analyse d'exome qui permet aujourd'hui d'identifier certains CNV. Ainsi, pour ces patients, l'ACPA pourrait être un examen de seconde intention en l'absence de diagnostic génétique. La difficulté est de pouvoir hiérarchiser les examens et diminuer le nombre d'examens invasifs et coûteux sans retarder le diagnostic car il peut permettre de

guider la stratégie thérapeutique, la prise en charge du patient et l'information à la famille.

Dans notre centre, il y a eu une évolution vers l'amélioration de l'accessibilité du bilan génétique par NGS. Le bilan génétique par les méthodes NGS est un examen coûteux, mais dans une indication bien posée, il permet d'écourter l'odyssée diagnostique, de limiter le nombre d'exams invasifs et le coût global du bilan étiologique. L'évolution des pratiques permet aujourd'hui le séquençage d'exome avec l'application de panels *in silico* dans notre centre. L'exome permet une stratégie diagnostique dynamique entre les cliniciens et les équipes de biologie moléculaire. Un premier résultat génétique négatif n'élimine pas complètement une épilepsie génétique de cause monogénique, qui pourra être identifiée plus tard grâce aux réanalyses. Cependant, une partie des patients présentant des phénotypes bien identifiés n'obtiennent pas de diagnostic via l'exome. En effet des variants pathogènes peuvent se situer dans des séquences qui régulent l'expression des gènes impliqués dans les épilepsies. Ces variants introniques sont explorés seulement par le séquençage du génome entier. Il s'agit d'un examen coûteux moins facilement accessible pour lequel des protocoles de recherche sont en cours. Les épilepsie pharmacorésistantes, et la déficience intellectuelle associée à l'épilepsie sont des facteurs prédictifs d'un diagnostic génétique dans la littérature. Ils n'ont pas atteint la significativité dans notre cohorte. Ils font partie des pré-indications d'un protocole de recherche permettant d'accéder au WGS (via la plateforme SeqOIA) qui n'est pas accessible en routine. Ces études supplémentaires de grande ampleur seront nécessaires afin d'établir clairement la position du WGS dans la stratégie étiologique pour les patients épileptiques.

Le diagnostic génétique peut permettre d'établir des stratégies thérapeutiques personnalisée (prévention ciblée, choix thérapeutiques). Il peut offrir des perspectives de médecine de précision. Les traitements de précision sont disponibles pour un nombre de gènes limité mais la part de cette approche dans les épilepsies monogéniques est croissante dans la littérature <sup>44,75,84</sup>. La découverte de nouveaux gènes, la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la possibilité de réaliser des cohortes de patients porteur de variants similaires enrichissent l'approche de médecine personnalisée. Des stratégies de thérapies géniques seront peut-être disponibles pour certains patients dans les années à venir <sup>44,53</sup>.

Les pratiques et les classifications évoluent au fil du temps. Pour permettre une harmonisation de la description phénotypique, des auteurs ont récemment proposé d'utiliser les termes HPO (*Human Phenotype Ontology*) selon la classification ILAE 2017 pour faciliter la traçabilité, l'homogénéité et l'utilisation des données cliniques de patients épileptiques <sup>88-90</sup>. Il serait intéressant de réanalyser les données des dossiers via un groupe de spécialistes généticiens, neuropédiatres, épileptologues pour permettre de reclasser certains dossiers selon les critères des classifications actuelles. Cela permettrait d'augmenter la précision des descriptions phénotypiques, de mieux connaître l'histoire naturelle des épilepsies de causes génétiques et à moyen terme de constituer des cohortes homogènes nous permettant une meilleure prise en charge thérapeutique selon l'évolution des connaissances de la pathologie et les essais pharmacologiques disponibles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.
- 2 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88: 296–303.
- 3 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–458.
- 4 Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245–253.
- 5 Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017; 139(5).
- 6 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–521.
- 7 Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 48.
- 8 Créange A, Defebvre L, Zuber M. *Neurologie*. 5e éd. Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux, 2019.
- 9 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685.
- 10 Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M et al. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 608–614.
- 11 Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology* 2012; 79: 1384–1391.
- 12 Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011; 134: 2982–3010.
- 13 Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF et al. KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 15–25.

- 14 Hauser WA, Kurland LT. The Epidemiology of Epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 Through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1–66.
- 15 Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy—a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 283–292.
- 16 Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020; 24: 15–23.
- 17 McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 304–316.
- 18 Sands TT, Choi H. Genetic Testing in Pediatric Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 45.
- 19 Møller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2015; 15: 1531–1538.
- 20 Jallon P, Latour P. Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46: 10–14.
- 21 Mullen SA, Berkovic SF, the ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2018; 59: 1148–1153.
- 22 Zou D, Wang L, Liao J, Xiao H, Duan J, Zhang T et al. Genome sequencing of 320 Chinese children with epilepsy: a clinical and molecular study. *Brain* 2021; 144: 3623–3634.
- 23 Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *The Lancet Neurology* 2020; 19: 93–100.
- 24 Myers KA, Johnstone DL, Dymont DA. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. *Clin Genet* 2019; 95: 95–111.
- 25 Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2018; 59: 1062–1071.
- 26 Krahn M, Collège national des enseignants et praticiens de génétique. *Génétique médicale: enseignement thématique*. 2016.
- 27 Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499–524.
- 28 Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia* 2019; 60(S3): S59– S67

- 29 Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet* 2015; 385: 884–898.
- 30 Kullmann DM. Neurological Channelopathies. *Annu Rev Neurosci* 2010; 33: 151–172.
- 31 Arnaud L, Abi Warde M-T, Barcia G, de Bellescize J, Chatron N, Faoucher M et al. The EPIGENE network: A French initiative to harmonize and improve the nationwide diagnosis of monogenic epilepsies. *European Journal of Medical Genetics* 2022; 65: 104445.
- 32 Heyne HO, Singh T, Stamberger H, Abou Jamra R, Caglayan H, Craiu D et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nat Genet* 2018; 50: 1048–1053.
- 33 Braun KPJ. Influence of epilepsy surgery on developmental outcomes in children. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020; 24: 40–42.
- 34 Costain G, Cordeiro D, Matviychuk D, Mercimek-Andrews S. Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood Epilepsy. *Neuroscience* 2019; 418: 291–310.
- 35 Palmer EE, Schofield D, Shrestha R, Kandula T, Macintosh R, Lawson JA et al. Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 186–199.
- 36 Epilepsies pharmacorésistantes à début précoce. PFMG 2025. Disponible sur : <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/epilepsies-pharmacoresistantes-a-debut-precoce/> (accessed 8 Apr2022).
- 37 Jain P, Andrade D, Donner E, Dymont D, Prasad AN, Goobie S et al. Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci* 2019; 46: 7–13.
- 38 Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142: 2303–2318.
- 39 Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 253–268.
- 40 Dunn P, Albury CL, Maksemous N, Benton MC, Sutherland HG, Smith RA et al. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Front Genet* 2018; 9: 20.
- 41 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–423.

- 42 Specchio N, Pietrafusa N, Perucca E, Cross JH. New paradigms for the treatment of pediatric monogenic epilepsies: Progressing toward precision medicine. *Epilepsy & Behavior* 2021; : 107961.
- 43 Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med* 2016; 18: 898–905.
- 44 Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 674–688.
- 45 Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66: 415–419.
- 46 Leen WG, Mewasingh L, Verbeek MM, Kamsteeg E-J, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to the modified Atkins diet: Modified Atkins Diet for GLUT1DS. *Mov Disord* 2013; 28: 1439–1442.
- 47 Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* 2018; 378: 1898–1907.
- 48 Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne M-C. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016; 20: 709–713.
- 49 Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs* 2019; 33: 867–881.
- 50 Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology* 2017; 68: 18-34.
- 51 Chiron C, Marchand M, Tran A, Rey E, d’Athis P, Vincent J et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet* 2000; 356: 1638–1642.
- 52 Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome: Fenfluramine as Add-On Treatment for Dravet Syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 1131–1139.
- 53 Turner TJ, Zourray C, Schorge S, Lignani G. Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *J Neurochem* 2021; 157: 229–262.
- 54 Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, Walker MC. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology* 2021; 97: 817–831.

- 55 Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Gaínza-Lein M, Sheidley BR, Poduri A. Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology* 2019; 92: e418–e428.
- 56 Varesio C, Gana S, Asaro A, Ballante E, Cabini RF, Tartara E et al. Diagnostic Yield and Cost-Effectiveness of “Dynamic” Exome Analysis in Epilepsy with Neurodevelopmental Disorders: A Tertiary-Center Experience in Northern Italy. *Diagnostics* 2021; 11: 948.
- 57 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia* 2009; 51: 1069–1077.
- 58 Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1505–1514.
- 59 Lee S, Karp N, Zapata-Aldana E, Sadikovic B, Yang P, Balci TB et al. Genetic Testing in Children with Epilepsy: Report of a Single-Center Experience. *Can J Neurol Sci* 2021; 48: 233–244.
- 60 Hoelz H, Herdl C, Gerstl L, Tacke M, Vill K, von Stuelpnagel C et al. Impact on Clinical Decision Making of Next-Generation Sequencing in Pediatric Epilepsy in a Tertiary Epilepsy Referral Center. *Clin EEG Neurosci* 2020; 51: 61–69.
- 61 Demos M, Guella I, DeGuzman C, McKenzie MB, Buerki SE, Evans DM et al. Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy. *Front Neurol* 2019; 10: 434.
- 62 Balciuniene J, DeChene ET, Akgumus G, Romasko EJ, Cao K, Dubbs HA et al. Use of a Dynamic Genetic Testing Approach for Childhood-Onset Epilepsy. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192129.
- 63 Kothur K, Holman K, Farnsworth E, Ho G, Lorentzos M, Troedson C et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure* 2018; 59: 132–140.
- 64 Møller RS, Larsen LHG, Johannesen KM, Talvik I, Talvik T, Vaher U et al. Gene Panel Testing in Epileptic Encephalopathies and Familial Epilepsies. *Mol Syndromol* 2016; 7: 210–219.
- 65 Lee S, Karp N, Zapata-Aldana E, Sadikovic B, Yang P, Balci TB et al. Genetic Testing in Children with Epilepsy: Report of a Single-Center Experience. *Can J Neurol Sci* 2021; 48: 233–244.
- 66 Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, Mu W et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia* 2022; 63: 375–387.
- 67 Rochtus A, Olson HE, Smith L, Keith LG, El Achkar C, Taylor A et al. Genetic diagnoses in epilepsy: The impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia* 2020; 61: 249–258.

- 68 Lee J, Lee C, Ki C, Lee J. Determining the best candidates for next-generation sequencing-based gene panel for evaluation of early-onset epilepsy. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8.
- 69 Barba C, Parrini E, Coras R, Galuppi A, Craiu D, Kluger G et al. Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations. *Epilepsia* 2014; 55: 1009–1019.
- 70 Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, Marini C, Mei D, Darra F et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2018; 59: 2260–2271.
- 71 Baulac S, Ishida S, Marsan E, Miquel C, Biraben A, Nguyen DK et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC 5 mutations: FCD and DEPDC5 Mutations. *Ann Neurol* 2015; 77: 675–683.
- 72 Jang SS, Kim SY, Kim H, Hwang H, Chae JH, Kim KJ et al. Diagnostic Yield of Epilepsy Panel Testing in Patients With Seizure Onset Within the First Year of Life. *Front Neurol* 2019; 10: 988.
- 73 Trump N, McTague A, Brittain H, Papandreou A, Meyer E, Ngoh A et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 2016; 53: 310–317.
- 74 Peng J, Wang Y, He F, Chen C, Wu L, Yang L et al. Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24: 1196–1206.
- 75 Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Møller RS. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes* 2021; 12: 1051.
- 76 Gaillard WD, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. 2009; : 7.
- 77 Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain* 2021; 144: 32–43.
- 78 Benson KA, White M, Allen NM, Byrne S, Carton R, Comerford E et al. A comparison of genomic diagnostics in adults and children with epilepsy and comorbid intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1066–1077.
- 79 Česká K, Český L, Ošlejšková H, Aulická Š. The Direct Costs of Dravet's Syndrome before and after Diagnosis Assessment. *Neuropediatrics* 2021; 52: 006–011.
- 80 Stark Z, Schofield D, Alam K, Wilson W, Mupfeki N, Macciocca I et al. Prospective comparison of the cost-effectiveness of clinical whole-exome sequencing with that of usual care overwhelmingly supports early use and reimbursement. *Genetics in Medicine* 2017; 19: 867–874.

- 81 Howell KB, Eggers S, Dalziel K, Riseley J, Mandelstam S, Myers CT et al. A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia* 2018; 59: 1177–1187.
- 82 Berg AT, Coryell J, Saneto RP, Grinspan ZM, Alexander JJ, Kekis M et al. Early-Life Epilepsies and the Emerging Role of Genetic Testing. 2017; : 9.
- 83 Krabbenborg L, Vissers LELM, Schieving J, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Veltman JA et al. Understanding the Psychosocial Effects of WES Test Results on Parents of Children with Rare Diseases. *J Genet Counsel* 2016; 25: 1207–1214.
- 84 Truty R, Patil N, Sankar R, Sullivan J, Millichap J, Carvill G et al. Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia Open* 2019; 4: 397–408.
- 85 Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic D, Pavbro A, Larsen LHG, Rubboli G et al. Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2020; 61: 1234–1239.
- 86 McKnight D, Bristow SL, Truty RM, Morales A, Stetler M, Westbrook MJ et al. Multigene Panel Testing in a Large Cohort of Adults With Epilepsy: Diagnostic Yield and Clinically Actionable Genetic Findings. *Neurol Genet* 2022; 8: e650.
- 87 Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Research* 2018; 141: 48–55.
- 88 Galer PD, Ganesan S, Lewis-Smith D, McKeown SE, Pendziwiat M, Helbig KL et al. Semantic Similarity Analysis Reveals Robust Gene-Disease Relationships in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *The American Journal of Human Genetics* 2020; 107: 683–697.
- 89 Ganesan S, Galer PD, Helbig KL, McKeown SE, O'Brien M, Gonzalez AK et al. A longitudinal footprint of genetic epilepsies using automated electronic medical record interpretation. *Genet Med* 2020; 22: 2060–2070.
- 90 Lewis-Smith D, Galer PD, Balagura G, Kearney H, Ganesan S, Cosico M et al. Modeling seizures in the Human Phenotype Ontology according to contemporary ILAE concepts makes big phenotypic data tractable. *Epilepsia* 2021; 62: 1293–1305.
- 91 Proposed Classification and Definition of Epilepsy Syndromes from International League Against Epilepsy. Disponible sur : <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes> (accessed 01Apr2022).

## ANNEXES

TYPICAL AGE AT ONSET	EPILEPSY SYNDROME
<p><b>NEONATAL AND INFANCY PERIOD</b></p>	<p><b>Self-limited epilepsy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Self-limited neonatal epilepsy</li> <li>• Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)</li> <li>• Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)</li> <li>• Self-limited infantile epilepsy</li> </ul>
	<p><b>Developmental and epileptic encephalopathies (DEE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Early-infantile DEE (EODEE): myoclonic encephalopathy (EME), Ohtahara syndrome (OS)</li> <li>• Epilepsy of infancy with malignant migrating seizures (EIMMS)</li> <li>• Infantile spasms syndrome : comprising West syndrome (WS)</li> <li>• Dravet syndrome (DS)</li> </ul>
	<p><b>Etiology specific epilepsies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KCNQ2-DEE</li> <li>• Pyridoxine-dependant (ADH7A1)-DEE</li> <li>• Pyridox(am)ine-5'-phosphate-deficiency (PNPO)-DEE</li> <li>• CDKL5-DEE</li> <li>• PCDH19-DEE</li> <li>• Sturge-Weber Syndrome</li> <li>• Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma</li> </ul>
<p><b>CHILDHOOD</b></p>	<p><b>Self-Limited Focal Epilepsies of Childhood (SeLFE) syndromes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes (SeLECTS) formerly known Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes</li> <li>• Self-Limited Epilepsy with Autonomic Seizures (SeLEAS) formerly known as Panayiotopoulos syndrome</li> <li>• Childhood Occipital Visual Epilepsy (COVE) formerly known as Late-onset Occipital Epilepsy Gastaut syndrome</li> <li>• Photosensitive Occipital Lobe Epilepsy (POLE)</li> </ul>
	<p><b>Genetic Generalized epilepsies (GGE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoclonic atonic epilepsy (MAE)</li> <li>• Childhood absence epilepsy (CAE)</li> <li>• Epilepsy with Eyelid Myoclonia (E-EM) formerly known as Jeavons Syndrome</li> <li>• Epilepsy with myoclonic absences (E-MA)</li> </ul>

	<p><b>Developmental and epileptic encephalopathies (DEE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lennox-Gastaut syndrome (LGS)</li> <li>• Developmental and Epileptic Encephalopathy with spikewave activation in sleep (D/EE-SWAS) formerly known as : Landau-Kleffner syndrome, Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave (CSWS), Atypical (Benign) Partial Epilepsy (pseudo-Lennox syndrome)</li> <li>• FIRES Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome</li> <li>• HHE Hemiconvulsion-Hemiplegia Epilepsy (HHE)</li> </ul>
<p><b>ADOLESCENCE, ADULT AND VARIABLE AGE</b></p>	<p><b>Focal epilepsy syndromes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sleep related hypermotor epilepsy</li> <li>• Familial focal epilepsy with variable foci</li> <li>• Epilepsy with auditory features</li> </ul>
	<p><b>Generalized epilepsy syndromes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathic generalized epilepsies : Juvenile myoclonic epilepsy (JME), Juvenile absence epilepsy (JAE), Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone Combined generalized and focal epilepsy syndrome</li> <li>• Epilepsy with reading induced seizures</li> </ul>
	<p><b>Developmental and epileptic encephalopathies (DEE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive myoclonus epilepsies</li> </ul>
	<p><b>Etiology specific epilepsy syndromes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis</li> <li>• Rasmussen encephalitis</li> </ul>

**Annexes 1** : État actuel de la classification des syndromes épileptiques en cours de révision par l'ILAE en 2021<sup>91</sup>.

 <b>Diagnostic Génétique des déficiences intellectuelles par séquençage haut débit</b> <b>Panel des gènes étudiés (482 gènes)</b>															
Panel composé des 44 gènes recommandés par la filière nationale de santé DéfiScience, associé à un panel de gènes complémentaire également impliqués dans les déficiences intellectuelles. Version du panel : juillet 2018															
ACSL4	AP4S1	CACNA1A	CLCN4	DLG4	FOXP2	GRIA3	KANSL2	LAS1L	MTA1	PACS2	POMT1	SCARB2	SMARCA2	SYP	UPF3B
ACTB	ARFGEF2	CACNA1D	CLN3	DNM1	FRMPD4	GRIK2	KAT6A	LGI1	MTHFR	PAFAH1B1	POMT2	SCN1A	SMARCA4	SZT2	UROC1
ACTG1	ARHGEF4	CACNA1E	CLN5	DNMT3A	FRRS1L	GRIN1	KAT6B	LRCH3	MTOR	PAH	PORCN	SCN1B	SMARCB1	TAB2	USP14
ACY1	ARHGEF6	CACNG3	CLN8	DOCK6	FTCD	GRIN2A	KCNA2	LRP2	MTR	PAK3	PPP1CB	SCN2A	SMC1A	TAF1	USP27X
ADAT3	ARHGEF9	CAMK2A	CLTC	DOCK8	FTSJ1	GRIN2B	KCNB1	MAN1B1	MYCN	PAOX	PPP2R1A	SCN8A	SMC3	TBC1D20	USP9X
ADCK5	ARID1A	CAMTA1	CNKS2	DPM1	FUCA1	GRIN2D	KCNH1	MAN2B1	MYO5A	PAX3	PPP2R5D	SETBP1	SMS	TBC1D24	VCP
ADNP	ARID1B	CASK	CNOT3	DSCAM	GABBR2	GRIP1	KCNJ10	MANBA	MYT1	PAX5	PPT1	SETD2	SMYD3	TBL1XR1	VIPR2
ADNP2	ARSA	CBS	CNTNAP2	DYNC1H1	GABRA1	GTF2I	KCNMA1	MAOA	MYT1L	PAX6	PQBP1	SETD5	SNRNP200	TBP	VLDLR
ADSL	ARX	CC2D1A	COL2A1	DYNC2H1	GABRB2	GUSB	KCNQ2	MAPK8	NAA10	PCDH19	PRICKLE1	SHANK1	SOBP	TBR1	VPS13B
AFF2	ASH1L	CCDC22	COL4A3BP	DYRK1A	GABRB3	HCCS	KCNQ3	MAPT	NAA15	PDHA1	PRMT2	SHANK2	SON	TBX1	WAC
AGA	ASPA	CDH15	CPA6	EBF3	GABRD	HCFC1	KCNQ5	MAST1	NAGLU	PEX6	PRRT2	SHANK3	SOX10	TCF20	WDFY3
AGO1	ASPM	CDK13	CRB1	EEF1A2	GABRG2	HCN1	KCNT1	MBD5	NALCN	PEX7	PRSS12	SHOC2	SOX11	TCF4	WDR19
AHDC1	ASXL1	CDK19	CRBN	EHMT1	GAK	HDAC4	KCTD7	MCPH1	NCAPD3	PGAM5	PSAP	SHROOM4	SOX3	TIMM8A	WDR45
AHI1	ASXL3	CDK5RAP2	CREBBP	ELANE	GALC	HDAC8	KDM5C	MECP2	NDE1	PHF3	PTCHD1	SIN3A	SOX5	TLK2	WDR45B
ALDH18A1	ATIC	CDKL5	CSNK2A1	EP300	GAMT	HECW2	KDM6A	MED1	NDST1	PHF6	PTEN	SKI	SPG11	TM2D3	WDR62
ALDH4A1	ATP1A3	CEP290	CTCF	EPB41L1	GATA4	HEPACAM	KDM6B	MED12	NEDD4L	PHF8	PTPN11	SLC13A5	SPTAN1	TMEM67	WHSC1
ALDH5A1	ATP6AP2	CHAMP1	CTNNA1	EPM2A	GATAD2B	HEXA	KIAA2022	MED13	NFIX	PHIP	PUF60	SLC16A2	SRCAP	TPP1	WWOX
ALDH7A1	ATP7A	CHD2	CUL3	EXOC2	GATM	HGSNAT	KIF11	MED13L	NHS	PIGA	PURA	SLC17A5	SRD5A3	TRAPPC9	YWHAE
ALG1	ATRX	CHD3	CUL4B	FAM47A	GCDH	HIVEP2	KIF1A	MED14	NIPBL	PIGN	QARS	SLC19A3	ST3GAL3	TRIO	YWHAG
ALG13	AUTS2	CHD4	CUX2	FARS2	GDI1	HNRNPU	KIF5C	MED17	NLGN3	PIGO	RAB36	SLC25A15	ST3GAL5	TRIP12	ZBTB18
AMPD2	B4GALNT4	CHD7	CYFIP1	FAT1	GJC2	HOXA1	KIF7	MED19	NLGN4X	PIGV	RAB39B	SLC25A22	STAG1	TRMT1	ZBTB20
ANK2	BCL11A	CHD8	CYP27A1	FBXO11	GLB1	HPRT1	KIRREL3	MED23	NR2F1	PITX2	RAC1	SLC2A1	STAMBP	TRRAP	ZC4H2
ANK3	BCOR	CHL1	D2HGDH	FGD1	GLUD1	HSD17B10	KLHL15	MEF2C	NRXN1	PLA2G6	RAI1	SLC35A2	STIL	TSPAN7	ZDHHC15
ANKH	BRAT1	CHMP2A	DCX	FGF12	GNAI1	HUWE1	KMT2A	MEIS2	NRXN2	PLCB1	RBM10	SLC35C1	STXBP1	TUBA1A	ZDHHC9
ANKRD11	BRPF1	CHRNA2	DDX3X	FLNA	GNAO1	IGBP1	KMT2B	MET	NSD1	PLEKHN1	RELN	SLC46A1	SURF1	TUBB3	ZEB2
ANOS	BRWD3	CHRNA4	DEAF1	FMN2	GNAS	IGF1	KMT2C	MFSD8	NSDHL	PLP1	RHBDF1	SLC6A1	SUV420H1	TUSC3	ZFH4
AP1S2	BTDC	CHRNA7	DEPDC5	FMR1	GOSR2	IL1RAPL1	KMT2D	MID1	NSUN2	PNKP	RLIM	SLC6A13	SYN1	UBE2A	ZMYM3
AP3B2	BTNL8	CHRN2	DHCR7	FOLR1	GPC3	IQSEC2	L1CAM	MOCOS1	OFD1	PNPO	RORB	SLC6A8	SYNE1	UBE3A	ZMYM6
AP4B1	C12orf57	CIC	DLG1	FOXP1	GPR89A	ITPR1	LAMA2	MOCOS2	OPHN1	POGZ	RPS6KA3	SLC9A3	SYNGAP1	UBE3B	ZMYND11
AP4M1	CA8	CLCN2	DLG3	FOXP1	GPT2	KANSL1	LAMC3	MSL3	PACS1	POLG	SATB2	SLC9A6	SYNJ1	UNC80	ZNF292
															ZNF526
															ZNF711

Annexe 2 : Gènes inclus dans le panel de gènes « DI500 » lillois en juillet 2018

<b>ADSL</b>	<b>CNKSR2</b>	<b>GOSR2</b>	<b>LGI1</b>	<b>POLG</b>	<b>SLC13A5</b>
<b>ALDH4A1</b>	<b>CPA6</b>	<b>GPHN</b>	<b>MBD5</b>	<b>PPP3CA</b>	<b>SLC19A3</b>
<b>ALDH7A1</b>	<b>CPLX1</b>	<b>GRIN1</b>	<b>MECP2</b>	<b>PRDM8</b>	<b>SLC25A22</b>
<b>ALG11</b>	<b>CSTB</b>	<b>GRIN2A</b>	<b>MEF2C</b>	<b>PRICKLE1</b>	<b>SLC35A2</b>
<b>ALG13</b>	<b>CUX2</b>	<b>GRIN2B</b>	<b>MOCS1</b>	<b>PRRT2</b>	<b>SNAP25</b>
<b>AP3B2</b>	<b>CYFIP2</b>	<b>GRIN2D</b>	<b>MOCS2</b>	<b>PTPN23</b>	<b>SPTAN1</b>
<b>ARHGEF9</b>	<b>DEPDC5</b>	<b>HCN1</b>	<b>MTOR</b>	<b>QARS</b>	<b>ST3GAL3</b>
<b>ARX</b>	<b>DNM1</b>	<b>HDAC4</b>	<b>NEDD4L</b>	<b>RARS2</b>	<b>ST3GAL5</b>
<b>ATIC</b>	<b>DYRK1A</b>	<b>HNRNPU</b>	<b>NEXMIF</b>	<b>RFT1</b>	<b>STAMPB</b>
<b>ATP1A2</b>	<b>EEF1A2</b>	<b>IQSEC2</b>	<b>NHLRC1</b>	<b>RORA</b>	<b>STX1B</b>
<b>ATP1A3</b>	<b>EPM2A</b>	<b>KCNA1</b>	<b>NPRL2</b>	<b>RORB</b>	<b>STXBP1</b>
<b>ATP6V1A</b>	<b>FARS2</b>	<b>KCNA2</b>	<b>NPRL3</b>	<b>RHOBTB2</b>	<b>SYN1</b>
<b>BRAT1</b>	<b>FGF12</b>	<b>KCNB1</b>	<b>NR2F1</b>	<b>SCARB2</b>	<b>SYNGAP1</b>
<b>BTD</b>	<b>FOLR1</b>	<b>KCNC1</b>	<b>NTRK2</b>	<b>SCN1A</b>	<b>SYNJ1</b>
<b>CACNA1A</b>	<b>FOXG1</b>	<b>KCNH1</b>	<b>PACS2</b>	<b>SCN1B</b>	<b>SZT2</b>
<b>CACNA1E</b>	<b>FRRSL1</b>	<b>KCNJ10</b>	<b>PCDH19</b>	<b>SCN2A</b>	<b>TBC1D24</b>
<b>CAD</b>	<b>GABBR2</b>	<b>KCNMA1</b>	<b>PIGA</b>	<b>SCN3A</b>	<b>TCF4</b>
<b>CASK</b>	<b>GABRA1</b>	<b>KCNQ2</b>	<b>PIGG</b>	<b>SCN8A</b>	<b>TPP1</b>
<b>CDKL5</b>	<b>GABRA2</b>	<b>KCNQ3</b>	<b>PIGN</b>	<b>SIK1</b>	<b>TRIM8</b>
<b>CHD2</b>	<b>GABRB1</b>	<b>KCNQ5</b>	<b>PIGO</b>	<b>SLC1A2</b>	<b>UBA5</b>
<b>CHRNA2</b>	<b>GABRB2</b>	<b>KCNT1</b>	<b>PIGQ</b>	<b>SLC2A1</b>	<b>UBE3A</b>
<b>CHRNA4</b>	<b>GABRB3</b>	<b>KCNT2</b>	<b>PLCB1</b>	<b>SLC6A1</b>	<b>WDR45</b>
<b>CHRNB2</b>	<b>GABRG2</b>	<b>KCTD7</b>	<b>PNKP</b>	<b>SLC9A6</b>	<b>WWOX</b>
<b>CLCN4</b>	<b>GNAO1</b>	<b>KMT2E</b>	<b>PNPO</b>	<b>SLC12A5</b>	<b>YWHAG</b>

**Annexe 3** : Le PAGEM comprend 144 gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques depuis 2019.

Gene containing pathogenic variant	Specific target	Related syndromes	Targeted therapies	Contraindicated therapies	Refs
SLC2A1	Glucose transporter type 1	GLUT1 deficiency <sup>a</sup>	Ketogenic diet	PB, VPA or BZD: to inhibit GLUT1	192–195,b
ALDH7A	Pyridoxine metabolic pathway	Pyridoxine-responsive epilepsy	Pyridoxine	Data not available	196
PNPO	Pyridoxamine 5'-phosphate oxidase	Pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency	Pyridoxal-5-phosphate	Data not available	197
TPP1	Tripeptidyl peptidase 1	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	Cerliponase alfa	Data not available	114
SLC6A8	Solute carrier family 6 member 8	Cerebral creatine deficiency syndrome 1	Creatine combined with L-arginine and L-glycine	Data not available	198
GAMT	Guanidinoacetate methyltransferase	Cerebral creatine deficiency syndrome 2	Creatine	Data not available	199
AGAT	Glycine amidinotransferase	Creatine deficiency syndrome 3	Creatine	Data not available	200
TRPM6	Transient receptor potential melastatin 6	Hypomagnesemia 1	Magnesium sulfate	Data not available	201
POLG	DNA polymerase gamma	Mitochondrial disease	Data not available	VPA	202–206
MOCS1	Molybdenum cofactor	Molybdenum cofactor deficiency	Cyclic pyranopterin monophosphate	Data not available	207
FOLR1	Cerebral folate transport	Folinic acid-responsive seizures	Folinic acid	Data not available	208
SLC35A2	Endoplasmic reticulum and Golgi UDP-galactose transporter	Glycosylation disorder	Galactose supplementation	Data not available	209

**Annexe 4** : Thérapies de substitution et traitements de précision disponibles pour les épilepsies génétiques d'après Nabbout et Kuchenbuch<sup>44</sup>. BZD = benzodiazepine; PB = phenobarbital; VPA = valproate.

Gene containing pathogenic variant	Specific target	Related syndromes	Targeted therapies	Contraindicated therapies	Refs
<b>Sodium channels</b>					
SCN1A	Nav1.1 LoF in fast spiking GABAergic neurons	Dravet syndrome; GEFS <sup>+</sup> ; febrile seizure; MAE; EIMFS	Data not available	CBZ, OXC, PHT or LTG to block sodium channels; RUF to prolong the inactive state of voltage-gated sodium channels; possibly VGB	91,92, 221-225
	Nav1.1 GoF	DEE	CBZ, OXC, PHT or LTG to block sodium channels	Data not available	226
SCN2A	GoF in Nav1.2	Benign familial neonatal–infantile epilepsy; DEE; EIMFS; symptom onset <3 months of age	CBZ, OXC, PHT or LTG to block sodium channels	Data not available	227-230
	LoF of Nav1.2	Seizures associated with autism spectrum disorder; onset >3 months of age	Data not available	CBZ, OXC, PHT or LTG to block sodium channels	227,228
SCN8A	Nav1.6 LoF	DEE; familial myoclonic epilepsy; BFNE; EIMFS	Data not available	Data not available	231
	Nav1.6 GoF		CBZ, OXC or PHT to block sodium channels	Data not available	232-235
<b>Potassium channels</b>					
KCNT1	SLACK GoF	EIMFS; NFLE	Quinidine	Data not available	236-239
	SLACK LoF	DEE	NA	Data not available	240
KCNT2	SLICK GoF	EIMFS; DEE	Quinidine	Data not available	241
	SLICK LoF	EIMFS; DEE	NA	Data not available	242
KCNQ2	Kv7.2 LoF	DEE; BFNE	RET to open Kv7.2 channel	Data not available	243-245
	Kv7.2 GoF		Data not available	RET to open Kv7.2 channel	246
KCNQ3	Kv7.3 LoF	DEE; BFNE	RET to open Kv7.3 channel	Data not available	245
	Kv7.3 GoF		Data not available	Data not available	247
<b>Calcium channels</b>					
CACNA1A	Cav2.1 GoF	West syndrome; DEE; idiopathic generalized epilepsy	ETX or LMT to block T-type calcium channels	Data not available	248-250,a
	Cav2.1 LoF	DEE	Data not available	Data not available	251
<b>Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gate channels</b>					
HCN1	HCN1 LoF	GEFS <sup>+</sup> ; DEE	LMT or GBP to enhance HCN1 current	Data not available	252,253,a
	HCN1 GoF		Ketamine or propofol to inhibit HCN1 channels	Data not available	254,255,a
<b>NMDA receptor</b>					
GRIN2A	NMDA receptor subunit 2A; mild phenotype is NMDA LoF	Atypical SELECTS; CSWS; Landau-Kleffner syndrome; DEE	Data not available	Data not available	256
	NMDA receptor subunit 2A; severe phenotype is NMDA GoF		Memantine, an NMDA receptor antagonist	Data not available	257
GRIN2B	NMDA receptor subunit 2B; NMDA LoF	West syndrome; LGS; DEE	Data not available	Data not available	258
	NMDA receptor subunit 2B; NMDA GoF		Memantine or radiprodil, both NMDA receptor antagonists	Data not available	259,a
GRIN2D	NMDA receptor subunit 2D; NMDA GoF	DEE	Ketamine to block NMDA channels; memantine, an NMDA receptor antagonist	Data not available	260
<b>nAChR</b>					
CHRNA2c, CHRNB2 or CHRNA4	nAChR LoF	NFLE	Transdermal nicotine	Data not available	261,262

**Annexe 5 :** Thérapies de précision dans les canalopathies d’après Nabbout et Kuchenbuch<sup>44</sup>. BFNE, benign familial neonatal epilepsy; CBZ, carbamazepine; CSWS, epilepsy with continuous spike-wave during sleep; DEE, developmental and epileptic encephalopathy; EIMFS, epilepsy in infancy with migrating focal seizures; ETX, ethosuximide; GBP, gabapentin; GEFS<sup>+</sup>, generalized epilepsy with febrile seizures plus; GoF, gain of function; LGS, Lennox–Gastaut syndrome; LMT, lamotrigine; LoF, loss of function; LTG, lamotrigine; MAE, myoclonic astatic epilepsy; NA, not applicable; NFLE, nocturnal frontal lobe epilepsy; OXC, oxcarbamazepine; PHT, phenytoin; RET, retigabine; RUF, rufinamide; SELECTS, self-limited epilepsy with centro-temporal spikes; VGB, vigabatrin. a études précliniques sans données chez l’homme.

**AUTEURE : Nom : BALERDI**

**Prénom : MARIE**

**Date de soutenance : 26 avril 2022**

**Titre de la thèse :** Place des explorations génétiques dans l'enquête étiologique des épilepsies à début pédiatrique. Étude de pratiques dans la cohorte lilloise et impact sur la prise en charge des patients.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Neuropédiatrie**

**DES + FST/option : Pédiatrie**

**Mots-clés : épilepsie, génétique, NGS, exome, panel, médecine de précision.**

**Résumé :**

Le développement des techniques de séquençage à haut débit depuis 2005 a permis l'identification de nouveaux gènes associés à l'épilepsie à un rythme exponentiel. Il n'existe pas de recommandations situant la place des analyses génétiques dans l'enquête étiologique d'une épilepsie. Notre objectif était de décrire les caractéristiques des patients épileptiques ayant bénéficié d'un bilan génétique dans notre centre et l'impact du résultat génétique sur leur prise en charge. A partir de ces éléments nous avons souhaité discuter de la place de ces analyses dans le bilan étiologique d'une épilepsie.

Notre étude était rétrospective observationnelle monocentrique sur dossier médical. Elle comprend 179 patients porteurs d'épilepsie ayant eu un bilan génétique prescrit et réalisé au CHU de Lille et qui était rendu entre le 01/01/2019 et le 31/09/2021. Nous avons recueilli des données concernant les patients, l'épilepsie, les comorbidités, les explorations dans le bilan étiologique et l'impact du diagnostic.

Le rendement diagnostique (RD) global (exome et panel) était de 45,25% (n=81/179). Une déficience intellectuelle était observée chez 82% des patients (n=110/133). Les 10 gènes les plus fréquents représentaient 30% des diagnostics. Quinze patients ont eu une modification de la stratégie thérapeutique après le diagnostic génétique. Certains profils de patients avaient un rendement diagnostique supérieur au rendement global : les syndromes de Dravet/GEFS+ (73%), les encéphalopathies développementales et épileptiques à début néonatal (63%) et les crises en période néonatale (69%). Les crises en contexte de fièvre étaient statistiquement associées à un diagnostic génétique (p<0,001). Ces profils pourraient bénéficier de la réalisation précoce d'un exome dans l'enquête étiologique.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH**

**Assesseurs : Professeur Philippe DERAMBURE, Docteur Jamal GHOUIMID**

**Directeur de thèse : Docteur Roseline CAUMES**