



Paris, le 12 août 2013

Information presse

Identification d'un gène impliqué dans plusieurs formes d'épilepsies avec troubles du langage

Une équipe de chercheurs de l'Inserm dirigée par Pierre Szepetowski (INMED, « Institut de Neurobiologie de la Méditerranée » Unité mixte Inserm/ Université d'Aix-Marseille) vient d'identifier un gène dont les mutations sont responsables d'un spectre large d'épilepsies et encéphalopathies épileptiques de l'enfant avec troubles du langage.

Ces travaux sont publiés dans la revue [Nature Genetics](#).

Une crise d'épilepsie est liée à une activité excessive, soudaine et passagère d'un groupe de neurones. Elle se traduit par des manifestations cliniques paroxystiques (par exemple, les convulsions). Normalement, l'épilepsie n'altère pas les capacités cognitives. Toutefois, dans certaines formes appelées encéphalopathies épileptiques, la composante épileptique peut entraîner ou aggraver des troubles cognitifs et comportementaux sévères (déficience intellectuelle, trouble du langage, régression autistique, etc.). Elles se distinguent en cela des épilepsies « classiques ».

L'équipe et le réseau de chercheurs dirigés par Pierre Szepetowski tentent de mieux cerner ces relations entre les épilepsies et les nombreux autres troubles auxquels elles peuvent être liées : troubles autistiques, problèmes cognitifs, troubles du langage et de la parole, dyslexie, troubles du mouvement volontaire, migraines...

Jusqu'à présent, l'origine, débattue depuis plus de cinquante ans dans le monde médical et scientifique, de trois formes rares d'épilepsies et encéphalopathies épileptiques (épilepsie/aphasie "acquise", syndrome des pointes ondes continues du sommeil, et épilepsie Rolandique avec troubles de production du langage articulé), restait inconnue.

Grâce à une large analyse génétique, les chercheurs, dans le cadre d'un réseau étendu d'épileptologues et scientifiques associant différents centres hospitaliers et de recherche¹ viennent de montrer que 20 % de ces épilepsies souvent associées à des troubles du langage, ont une origine génétique commune. Dans toutes ces formes, le gène GRIN2A codant pour un récepteur du glutamate, un neurotransmetteur crucial du cerveau, est muté.

Pour Pierre Szepetowski, ce nouvel éclairage montre que « ces trois syndromes peuvent être vus comme des expressions cliniques différentes d'une seule et même pathologie à la croisée des chemins entre l'épilepsie, les troubles du langage et les désordres cognitif et comportemental. »

¹ Lyon, Strasbourg, Reims et Marseille notamment

L'identification de GRIN2A comme étant un gène majeur responsable de ces encéphalopathies épileptiques fournit des premières indications cruciales pour comprendre dans le futur les mécanismes sous-jacents.

"Ces encéphalopathies débutent généralement autour de 4-5 ans, après une période de développement normal. L'évolution en est très variable et imprévisible. L'identification d'une première cause majeure, va permettre de mieux expliquer la survenue de la maladie aux parents, notamment dans le cadre du conseil génétique ; on peut aussi espérer voir se mettre en place dans l'avenir, une fois les mécanismes mieux compris, des stratégies thérapeutiques précoces, qui seront cruciales pour améliorer un pronostic lié aux déficits neuropsychologiques associés.", conclut Pierre Szepetowski.

Prévenir *in utero* l'apparition de futures épilepsies ?

Dès la grossesse, des défauts dans le développement du cortex cérébral du futur bébé peuvent être à l'origine de l'apparition ultérieure de crises d'épilepsie. L'équipe de Pierre Szepetowski vient de montrer que l'absence d'une protéine, SrpX2, perturbe la migration neuronale dans le cerveau de rat en développement. Mieux, ils ont réussi à contrecarrer ces défauts et leurs conséquences épileptiques post-natales chez le rat grâce à l'administration maternelle de Tubacine, un produit capable de modifier le fonctionnement des tubulines - des molécules essentielles pour l'architecture des neurones et pour leur migration.

Ces travaux publiés début juillet dans *Brain* semblent constituer un premier pas montrant qu'il serait théoriquement envisageable d'empêcher *in utero* l'apparition future de certaines épilepsies.

Sources

GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction

Gaetan Lesca, Gabrielle Rudolf, Nadine Bruneau, Natalia Lozovaya, Audrey Labalme, Nadia Boutry-Kryza, Manal Salmi, Timur Tsintsadze, Laura Addis, Jacques Motte, Sukhvir Wright, Vera Tsintsadze, Anne Michel, Diane Doummar, Karine Lascelles, Lisa Strug, Patrick Waters, Julitta de Bellescize, Pascal Vrielynck, Anne de Saint Martin, Dorothee Ville, Philippe Ryvlin, Alexis Arzimanoglou, Edouard Hirsch, Angela Vincent, Deb Pal, Nail Burnashev, Damien Sanlaville, Pierre Szepetowski

Nature Genetics. 11 août 2013, <http://dx.doi.org/10.1038/NG.2726>

Tubacin prevents neuronal migration defects and epileptic activity caused by rat SrpX2 silencing in utero.

Manal Salmi, Nadine Bruneau, Jennifer Cillario, Natalia Lozovaya, Annick Massacrier, Emmanuelle Buhler, Robin Cloarec, Timur Tsintsadze, Françoise Watrin, Vera Tsintsadze, Céline Zimmer, Claude Villard, Daniel Lafitte, Carlos Cardoso, Lan Bao, Gaetan Lesca, Gabrielle Rudolf, Françoise Muscatelli, Vanessa Pauly, Ilgam Khalilov, Pascale Durbec, Yehezkel Ben-Ari, Nail Burnashev, Alfonso Represa, Pierre Szepetowski.

Brain. 2013 Jul 5 <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt161>

Contact chercheur

Pierre Szepetowski

Directeur de recherche CNRS

INMED, Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, INSERM U901, Université d'Aix-Marseille.

Tel ; 06 70 10 45 24

Email: pierre.szepetowski@inserm.fr

Contact presse: presse@inserm.fr