

## **Etude phénotypique et génotypique des encéphalopathies épileptiques précoces avec « suppression-bursts ».**

**Pré-requis :** les encéphalopathies épileptiques précoces avec « suppression-burst » (EEPSB) se caractérisent par une épilepsie sévère de début précoce (avant l'âge de trois mois), des crises pluriquotidiennes, voir incessantes, une encéphalopathie profonde et un tracé électro-encéphalographique (EEG) très caractéristique : le tracé « suppression-burst ». Il s'agit d'un tracé discontinu, sans aucune organisation physiologique, avec des bouffées d'anomalies paroxystiques diffuses (pointes, polypointes), alternant avec des périodes de silence électriques pouvant durer plusieurs secondes. Les EEPSB ont des présentations cliniques, EEG, neuroradiologiques et des évolutions très différentes. Cette hétérogénéité des présentations cliniques s'explique certainement par l'existence de causes diverses. En effet, le diagnostic d'EEPSB implique une recherche étiologique soignée, incluant en particulier : une IRM cérébrale à la recherche de malformation, un test thérapeutique à la vitamine B6 dont la positivité signe une mutation du gène de l'antiquitin (convulsions sensibles à la B6) , un test thérapeutique au phosphate de pyridoxal dont la positivité signe une mutation du gène PNPO, la recherche d'anomalies dans le système de clivage de la glycine (hyperglycinémie sans cétose ; augmentation de la glycine du LCR), d'une maladie mitochondriale (anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale), et d'une recherche d'acidurie organique ou d'une hyperamoniémie. Une fois cette première étape réalisée, l'analyse de trois gènes est utile : 1) recherche d'anomalie du gène ARX chez le garçon (2 cas familiaux d'EEPSB décrits dans la littérature), mutation du gène GC1 (2 familles consanguines rapportées) et délétion ou mutation du gène STXBP1/MUNC18-1 (5 cas sporadiques d'EEPSB décrits au Japon).

La part respective de chaque étiologie est inconnue au sein de cohortes de patients EEPSB, de même que la proportion de patients pour lesquels aucune étiologie n'est retrouvée, une fois que le bilan extensif a été réalisé.

**Objectif principal:** Evaluer la fréquence des anomalies des gènes STXBP1/MUNC18-1, ARX et GC1 chez les patients EEPSB dont le bilan étiologique initial est négatif.

### **Objectifs secondaires :**

- Constituer une large cohorte multicentrique de patients EEPSB, en décrire les causes, leur part respective et les caractéristiques cliniques, EEG, neuroradiologiques de sous-groupes homogènes de malades EEPSB.
- Déterminer des facteurs pronostiques et de réponse thérapeutique au sein des sous-groupes homogènes de malades.
- Mettre en évidence de nouveaux déterminants génétiques des EEPSB.

**Méthodologie :** A ce jour il n'existe pas de cohorte multicentrique de patient EEPSB. L'inclusion des patients se fera sur des critères cliniques et EEG : épilepsie à début précoce (avant l'âge de trois mois), avec des crises pluriquotidiennes, une encéphalopathie profonde et un tracé EEG de type « suppression-burst » en période néonatale. La discussion du diagnostic sera faite en collaboration avec le centre de référence des épilepsies rares. La visite d'inclusion aura lieu dans le centre participant qui prend en charge le patient avec un bilan initial standardisé, clinique et paraclinique. Au terme du bilan initial, une étude génétique sera proposée aux patients EEPSB dont le bilan initial sera négatif. Cette étude comportera deux étapes : 1. Séquençage des trois gènes déjà décrits comme pouvant être impliqués dans les EEPSB : STXBP1/MUNC18-1, de GC1 et ARX 2. Analyse pan-génomique par CGH-array à la recherche de micro-remaniements chromosomiques chez les patients pour lesquels aucune anomalie n'aura été retrouvée au terme de la première étape.

**Type d'étude :** étude clinique et génétique multicentrique.

**Nombre de patients :** La collaboration avec le centre de référence des épilepsies rares et la participation de nombreux centres français de neuropédiatrie permet de prévoir l'inclusion de 100 patients au total.

**Durée :** 36 mois.

**Résultats attendus :** la constitution d'une large cohorte multicentrique de patients EEPSB permettra d'approfondir de manière significative la connaissance de cette entité mal connue, tant sur le plan épidémiologique et clinique, qu'électro-encéphalographique et des crises, de rationaliser le bilan étiologique et de déterminer des profils de réponses thérapeutiques permettant une meilleure prise en charge des patients.