

Canaux ioniques et épilepsies

Michel Mazzuca^{1,2}, Florian Lesage¹, Michel Lazdunski¹

¹ Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR 6097 Valbonne, France

² Unité de Neuropédiatrie, Hôpital l'Archet II, Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, France

Correspondance:

Michel Mazzuca
660, route des Lucioles, 06560 Valbonne.

MOTS-CLÉS : canal ionique, épilepsie

KEY WORDS: ion channel, epilepsy

RÉSUMÉ – Les canaux ioniques sont à l'origine de la génération et de la modulation de l'excitabilité neuronale. Les crises épileptiques sont la manifestation d'une activité électrique anormale liée à un défaut dans le contrôle de cette excitabilité. Au cours des dix dernières, des mutations génétiques dans une douzaine de canaux ioniques, récepteurs canaux et transporteur ionique ont été associées à différentes formes d'épilepsies idiopathiques. Cet article passe en revue les différents syndromes épileptiques héréditaires impliqués, les mutations associées et leurs effets fonctionnels sur les canaux. Bien que les corrélations entre phénotypes et génotypes soient encore difficiles à établir, les résultats obtenus suggèrent de nouvelles pistes pour le développement de traitements antiépileptiques plus ciblés.

ABSTRACT – Epilepsy and ion channels

Ion channels play a central role in the generation and control of neuronal excitability. Genetic defects in ion channels are associated with several forms of human idiopathic epilepsies. These defects range from nonsense and missense point mutations to insertion, truncation and splice site mutations producing altered, non-functional or negative-dominant channel subunits. To date, 12 mutated genes have been identified. They code for Na⁺ (*SNC1A*, *SNC2A*, *SNC1B*), K⁺ (*KCNA1*, *KCNQ2*, *KCNQ3*) and Cl⁻ (*CLCN2*) channel subunits, as well as neurotransmitter receptor subunits including Cl⁻ channel GABA_A receptor (*GABRA1*, *GABRG2*) and cationic channel acetylcholine receptor (*CHRNA4*, *CHRN2*). One ion transporter Na⁺/K⁺ ATPase gene (*ATP1A2*) has also been identified. The epilepsy syndromes related to these genes are as diverse as benign familial neonatal (BFNC - *KCNQ2* and *3*) and infantile (BFNIC - *SNC2A* and *ATP1A2*) convulsions, episodic ataxia with seizures (AE2 - *KCNA1*), generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+ - *SCN2A*, *1A*, *1B* and *GABRG2*), autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE - *CHRNA4* and *B2*), severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI - *SNC1A*), juvenile myoclonic epilepsy (JME - *GABRA1* and *CLCN2*), and childhood and juvenile absence epilepsy (CAE, JAE - *SNC1B*, *GABRG2* and *CLCN2*). Despite the difficulty to correlate genotypes and phenotypes, these studies have increased our understanding of causal mechanisms of epilepsy and open a wide range of possibilities for developing better antiepileptic drugs and treatments.

L'épilepsie est une maladie chronique fréquente qui affecte au moins 1% de la population mondiale. La classification internationale des syndromes épileptiques distingue les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques. Le facteur étiologique essentiel des syndromes de l'épi-

lepsie idiopathique est représenté par une prédisposition génétique réelle ou présumée [1].

À l'heure actuelle, la transmission mendélienne de quelques rares formes d'épilepsies idiopathiques a été démontrée grâce à l'étude de grandes familles au sein desquelles de nom-

Tableau récapitulatif.

	Sous-unité	gène	locus	Mutations	Syndromes épileptiques
Courants inhibiteurs					
Canal potassium	KCNQ2	<i>KCNQ2</i>	20q13	faux-sens, troncation	CNBF (myokymies, CF+, ECT, EGI)
	KCNQ3	<i>KCNQ3</i>	8q24	faux-sens	CNBF
	Kv1.1	<i>KCNA1</i>	12p13	faux-sens	ataxie épisodique de type 1 et crises partielles idiopathiques
Canal chlore	CLC-2	<i>CLCN2</i>	3q26	faux-sens, troncation, épissage	épilepsie-absences de l'enfant (EAE) et de l'adolescent, épilepsie myclonique juvénile, épilepsie avec crises grand mal du réveil,
Récepteur GABA A (canal chlore)	α 1	<i>GABRA1</i>	5q34	faux-sens	épilepsie myoclonique
	γ 2	<i>GABRG2</i>	5q34	faux-sens, troncation	EGFC+, EAE
Courants excitateurs					
Canal sodium	α 1	<i>SNC1A</i>	2q24	faux-sens, non-sense, troncation, épissage (saut de phase)	EGCF+, EMSN
	α 2	<i>SNC2A</i>	2q24	faux-sens	EGCF+, CNBF
	β 2	<i>SNC1B</i>	19q13	faux-sens	EGCF+, EAE
Récepteur à l'acétylcholine (canal cationique)	α 4	<i>CHRNA4</i>	20q13	faux-sens, insertion	EFNAD
	β 2	<i>CHRN2</i>	1p21	faux-sens	EFNAD
Transporteur ionique					
Na/K ATPase (transporteur actif)	α 2	<i>ATP1A2</i>	1q21	faux-sens	CIBF

CF+ : convulsions fébriles plus ; CIBF : convulsions infantiles bénignes familiales ; CNBF : convulsions néonatales bénignes familiales ; ECT : épilepsie centro-temporale ; EFNAD : épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ; EGCF : épilepsie généralisée avec convulsions fébriles ; EGI : épilepsie généralisée idiopathique ; EMSN : épilepsie myoclonique sévère du nourrisson.

breux membres présentaient des épilepsies. D'autres arguments en faveur d'une origine génétique des épilepsies idiopathiques proviennent d'études effectuées sur des jumeaux [2-7]. Cependant, la plupart des épilepsies idiopathiques sont des maladies génétiques qui présentent une transmission mendélienne complexe [8], ce qui suggère l'implication simultanée de plusieurs gènes. La diversité de ces gènes « susceptibles » contribuerait au déterminisme du risque relatif [9].

Schématiquement, trois phénomènes peuvent être à l'origine d'une crise d'épilepsie : un défaut d'inhibition, un excès d'excitation, ou un trouble de la régulation du potentiel de repos membranaire. Les canaux ioniques exprimés dans le système nerveux central (SNC) sont donc des candidats de choix pour l'étude de polymorphismes mutationnels au sein de populations de patients. La propagation de l'impulsion électrique dans les neurones est initiée par l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants ce qui entraîne l'influx d'ions sodium (Na^+) le long de leur gradient de concentration. Le potentiel d'action se termine lors de l'ouverture simultanée de canaux potassiques voltage-dépendants qui entraîne un efflux d'ion potassium (K^+), ce qui rétablit le potentiel de repos membranaire de la cellule. Les canaux calciques voltage-

dépendants au niveau des terminaisons axonales permettent la conversion du signal électrique en signal chimique via l'influx d'ions calcium (Ca^{2+}) qui déclenchent le relargage des neurotransmetteurs contenus dans les vésicules synaptiques. Ces neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, le GABA ou le glutamate, vont ensuite stimuler des récepteurs canaux post-synaptiques. La fixation de ces ligands sur leurs récepteurs entraîne la génération d'un nouveau potentiel d'action. Des mutations dans 12 gènes codant des canaux et récepteurs canaux sont à l'origine de diverses formes d'épilepsies idiopathiques (tableau 1). Ces différentes mutations et leur association à l'épilepsie sont l'objet de cette revue.

Récepteurs à l'acétylcholine, épilepsie frontale nocturne autosomique dominante, épilepsie à paroxysmes rolandiques

Epilepsie frontale nocturne autosomale dominante (EFNAD)

Cette épilepsie se caractérise par de brèves crises survenant pendant le sommeil lent (stade 2). Le diagnostic syndromique est bien souvent tardif après des errances

diagnostiques allant de la dyskinésie paroxystique nocturne à l'hystérie en passant par des troubles du sommeil comme les terreurs nocturnes et les cauchemars [10]. C'est une affection autosomique dominante à haute pénétrance (70-80 %) [11, 12]. D'importantes variations interpersonnelles d'expression de la maladie ont été décrites au sein même d'une famille tant en ce qui concerne l'âge de survenue qu'en ce qui concerne la sévérité de l'expression de la maladie. Chez la plupart des patients, les premières crises surviennent durant la première ou la seconde décennie. Les crises peuvent débiter par des soubresauts, des grognements ou des vocalisations, et sont parfois précédés d'auras. Une généralisation secondaire ne s'observe que rarement. Les crises focales que l'on observe dans cette épilepsie sont des manifestations motrices à type d'activité hyperkinétique désorganisée ou de manifestations toniques sur lesquelles se surajoutent parfois des manifestations cloniques. Des intervalles de plusieurs années sans crises ont été décrits. Du point de vue EEG, les manifestations inter-ictales sont parfois peu contributives. Les enregistrements vidéo-EEG polysomnographiques nocturnes sont donc utiles pour affirmer le diagnostic.

Durant les dix dernières années, d'importantes découvertes ont permis de différencier génétiquement trois types d'EFNAD. En ce qui concerne l'EFNAD de type 1, c'est grâce à l'étude de plusieurs familles que des mutations du gène codant pour la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur à l'acétylcholine neuronal CHRNA4 ont pu être décrites. Ce sont des mutations ponctuelles par insertion ou par transposition dans l'exon 5 du gène situé sur le chromosome 20 (20q13.2-q13-3) entraînant des mutations ponctuelles dans le second domaine transmembranaire (M2) [13]. La première mutation décrite dans une épilepsie familiale a été découverte dans une famille australienne et correspond à la transposition d'une cytosine en thymidine. Cette transposition résulte en la substitution d'une sérine, un acide aminé neutre, par une phénylalanine, un résidu aromatique (mutation S248F) [14]. Une mutation par insertion a ensuite été décrite dans une famille norvégienne qui est due à l'insertion de trois nucléotides codant pour une sérine supplémentaire à l'extrémité extracellulaire de M2 (776ins3) [15]. Une transposition remplaçant la sérine 252 par une leucine a également été retrouvée dans une famille japonaise [16]. Une mutation *de novo* S252L a été aussi retrouvée chez une femme, remettant en cause le diagnostic d'épilepsie frontale nocturne sporadique porté initialement [17]. L'analyse d'autres familles a permis d'identifier deux mutations par transposition S252L et S248F [17, 18]. Un enfant coréen issu d'une famille de patients présentant une EFNAD associée à la mutation S252L a été décrit, il présente en plus d'une EFNAD un retard mental et une faible réponse thérapeutique à la carbamazépine [19] laissant supposer que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux étaient en cause.

D'autres familles analysées ont permis de mettre en évidence un lien en 15q24. Ce locus EFNAD de type 2 contient les clusters formés par les gènes codant d'autres sous-unités du récepteur à l'acétylcholine neuronal, respectivement $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$ (CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4). Cependant, aucune mutation de ces protéines n'a encore pu être mise directement en évidence [20].

Un troisième locus, EFNAD de type 3, a été mis en évidence dans la région péri-centromérique du chromosome 1 [21]. La sous-unité $\beta 2$ du canal nicotinique est codée dans cette région. La transposition d'une guanine par une cytosine dans l'exon 5 de CHRNB2 provoque le remplacement d'une valine par une leucine en position 287 dans M2 [22]. Une seconde mutation de cette valine en méthionine a été identifiée dans une famille écossaise [23]. Ces deux mutations V287L et V287M affectent le même résidu, ce qui évoque la possibilité d'un site de mutation spécifique.

Les patients présentant des mutations sur l'une ou l'autre des sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ sont indissociables cliniquement. Deux génotypes différents expriment donc le même phénotype [24].

Les récepteurs neuronaux à l'acétylcholine sont formés par l'association de plusieurs sous-unités différentes (figure 1). Les récepteurs nicotiniques sont des pentamères homologues ou hétérologues formés à partir de 11 sous-unités connues ($\alpha 2$ - $\alpha 9$; $\beta 2$ - $\beta 4$) [25]. Les sous-unités α forment les sites d'interaction avec l'acétylcholine et sont caractérisées par la présence de deux cystéines adjacentes (positions 192 et 193 dans la sous-unité $\alpha 1$ du muscle squelettique) [26]. La sous-unité β contribue elle probablement à la spécificité pharmacologique du récepteur [27]. Dans le SNC, on retrouve six types de sous-unités α ($\alpha 4$ - $\alpha 7$) et trois types de sous-unités β ($\beta 2$ - $\beta 4$) qui s'assemblent pour former des récepteurs comprenant au moins deux types de sous-unités différentes. La composition prédominante dans le cerveau est $\alpha 4/\beta 2$ [28]. La distribution cérébrale des sous-unités de ce récepteur a été décrite avec de nombreuses variations [29-34]. Les ARNm $\alpha 4$ et $\beta 2$ sont retrouvés dans de très nombreux noyaux du SNC ainsi qu'au niveau de voies cholinergiques.

Bien que les gènes CHRNA4 ($\alpha 4$) et CHRNB2 ($\beta 2$) soient exprimés dans de multiples aires du cerveau, on ne peut pas à l'heure actuelle faire de corrélation évidente entre leur distribution et les manifestations électroencéphalographiques enregistrées lors des épisodes critiques au niveau des lobes frontaux et - si l'implication de CHRNA7 dans l'EPR se confirme (voir ci-après) - au niveau centro-temporal. L'hypothèse d'une compensation de la perte de fonction du récepteur $\alpha 4/\beta 2$ par d'autres sous-unités non mutées dans d'autres régions du cerveau que les lobes frontaux est une hypothèse séduisante.

Sur le plan physiopathologique, les enregistrements électrophysiologiques de cellules transfectées exprimant les récepteurs mutés permettent de définir les effets des ces mutations sur le comportement de ces récepteurs. Concer-

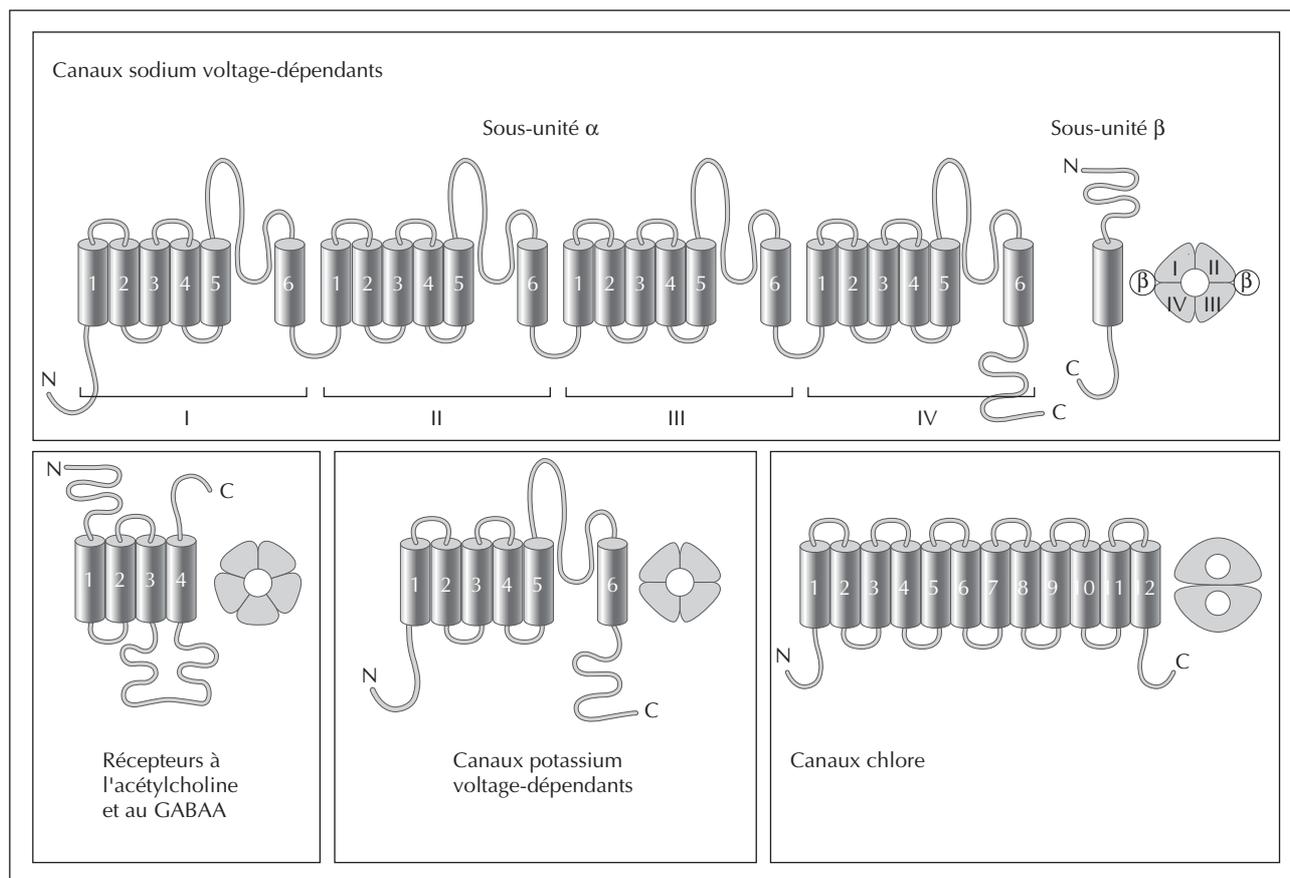


Figure 1. Structure des canaux ioniques et des récepteurs canaux associés à l'épilepsie. Les canaux Na^+ sont formés par l'association de sous-unités α principales, composées de quatre domaines répétés (I à IV) à six hélices transmembranaires, et de sous-unités β à une hélice transmembranaire. Dans les sous-unités α les extrémités N et C terminales sont cytoplasmiques. Pour les sous-unités β , l'extrémité N terminale est extracellulaire. Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine et les récepteurs au GABA sont des hétéropentamères composés de sous-unités à quatre hélices transmembranaires dont les extrémités N et C terminales sont extracellulaires. Les canaux K^+ sont des tétramères de sous-unités à six hélices transmembranaires, et les canaux Cl^- des dimères de sous-unités à 12 hélices transmembranaires. À la différence des autres canaux, le dimère formant le canal Cl^- contient deux pores ioniques. Pour les canaux K^+ et Cl^- , les extrémités N et C terminales sont cytoplasmiques.

nant l'EFNAD de type 1, différentes études *in vitro* de ces mutations ont montré qu'elles produisent des effets similaires : les mutations $\alpha 4(\text{S248F})$, $\alpha 4(776\text{ins}3)$, $\alpha 4(\text{S252L})$ et $\beta 2(\text{V248F})$ déplacent la courbe de réponse à l'acétylcholine vers la gauche [35]. La mutation $\alpha 4(\text{S248F})$ entraîne également une potentialisation dépendante de l'activation du récepteur par l'acétylcholine [36], tandis que la mutation $\alpha 4(77\text{ins}3)$ réduit l'activité calcique-dépendante lors de l'activation du récepteur par l'acétylcholine [15].

Concernant les EFNAD de type 2, les récepteurs mutés $\beta 2(\text{V287L})$ et (V287M) montrent un profond ralentissement de leurs cinétiques de désensibilisation [22]. La mutation V287M provoque aussi une augmentation de sensibilité à l'acétylcholine dix fois supérieure à celle observée sur les récepteurs sauvages [23].

Les récepteurs nicotiques seraient localisés quasi exclusivement au niveau présynaptique et réguleraient le relargage de neurotransmetteurs tels que le glutamate et le GABA, le mécanisme par lequel l'hypoactivité de ce canal conduit à une hyperexcitabilité neuronale demeure encore inconnu. Récemment, Pinguet et collaborateurs [37] ont émis l'hypothèse que les mutations du récepteur $\alpha 4/\beta 2$ à l'acétylcholine réduisent l'activité calcique en modifiant la perméabilité du canal pour ces ions. Durant les phases de variations synchrones du sommeil léger, le relargage calcique présynaptique dans les synapses excitatrices glutamatergiques pourraient prévenir une surstimulation par relargage massif de glutamate. La réduction du relargage calcique lors de la stimulation du récepteur à l'acétylcholine pourrait alors déclencher des crises en augmentant le

relargage de glutamate médié par les récepteurs à l'acétylcholine $\alpha 4/\beta 2$.

Sur le plan thérapeutique, l'activité anormale des mutants observés est bloquée par la carbamazépine, ce qui suggère que la carbamazépine pourrait servir pour le traitement de cette épilepsie. Cependant, dans cette étude *in vitro* seulement deux antiépileptiques, le valproate de sodium et la carbamazépine, ont été testés [38].

Des souris n'exprimant plus la sous-unité $\alpha 4$ (souris KO pour $\alpha 4$) ne présentent pas de phénotype spontanément épileptique mais possèdent toutefois un seuil épileptogène plus élevé que les souris sauvages lorsqu'elles sont stimulées par des agents pro-convulsivants, en particulier par des inhibiteurs GABAergiques comme la bicuculline (BIC) et le pentylènetétrazole (PTZ) [9, 40]. Une autre souche de souris chez laquelle une grande partie du chromosome 2 est délétée (300 kb) incluant le gène codant $\alpha 4$ et le gène codant le canal K^+ KCNQ2 qui est impliqué dans un autre type d'épilepsie familiale, présentent une susceptibilité accrue aux électrochocs [41].

Epilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR)

Cette épilepsie bénigne appartient au groupe des épilepsies partielles idiopathiques. Au sein de ces épilepsies, elle est la plus fréquente et la plus caractéristique des épilepsies de ce groupe syndromique. Avec une légère prédominance masculine, elle débute entre 3 et 13 ans, avec un âge moyen de 9,9 ans, et s'arrête spontanément avant l'âge de 16 ans. Les manifestations cliniques sont des crises motrices brèves, cloniques, somato-motrices ou tonico-cloniques d'une hémiface ou de la région bucco-pharyngo-laryngée. Les crises sont typiquement en rapport avec le sommeil et sont responsables d'une anarthrie avec maintien de la conscience. Une généralisation secondaire est fréquente en début d'évolution avec des manifestations vocales à type de grognement ou de gargouillements liées à l'anarthrie et à l'hypersalivation qui réveillent souvent les parents. Elles peuvent s'étendre au membre supérieur homolatéral. Une composante somatosensitive avec paresthésies unilatérales dans les territoires intéressant les manifestations motrices est fréquente. L'EEG met en évidence des pointes centro-temporales lentes, biphasiques de haut voltage augmentant de fréquence à l'endormissement et à tous les stades du sommeil où elles tendent à devenir bilatérales. Neubauer et collaborateurs en 1998 [42] ont mis en évidence un lien entre ce syndrome épileptique et la région q14 du chromosome 15 après analyse de 22 petites familles. La sous-unité $\alpha 7$ du récepteur neuronal de l'acétylcholine (CHRNA7) est située dans cette région. D'autre part, Vaughn et collaborateurs en 1996 [43] ont retrouvé chez deux enfants présentant des EPR compliquées, d'autres anomalies dont une délétion importante du bras long du chromosome 1.

Canaux K^+ voltage-dépendants et convulsions néonatales bénignes familiales

Le syndrome des convulsions néonatales bénignes familiales (CNBF) est rare, et se transmet sur un mode autosomal dominant. La pénétrance est de 85 % [44]. Cliniquement, les convulsions surviennent au troisième jour de vie et se présentent comme des crises tonico-cloniques généralisées ou multifocales qui disparaissent spontanément après quelques semaines de vie. Il existe des variations marquées intra- et inter-familiales de l'âge de survenue (du 2^e jour de vie jusqu'au quatrième mois) ainsi que de la durée de l'expression de la maladie (de quelques jours à quelques mois). Les crises durent de quelques secondes à plusieurs minutes, exceptionnellement un état de mal est présent [45, 46]. Les symptômes initiaux sont des prises de postures toniques du tronc et des membres, des apnées, des gémissements, des manifestations oculomotrices ou des changements de coloration cutanée. Les EEG intercritiques sont normaux. L'activité critique débute souvent par une désynchronisation de l'EEG. Cette affection n'altère généralement pas le développement neurocognitif des sujets atteints contrairement à la plupart des syndromes épileptiques débutant en période néonatale. Des troubles d'apprentissage ou des désordres cognitifs mineurs ont été rapportés chez un petit nombre de patients [45] tandis que 11 à 15 % des patients présenteront des crises convulsives [47], ou des anomalies EEG focales [48-50]. Ces crises appelées 'convulsions tardives' surviennent souvent en réponse à des stimuli particuliers tels que des le stress sonore ou émotionnel [45]. De plus, 5 % des enfants ayant présentés des CNBF développent des crises convulsives fébriles dans l'enfance [44].

Un des locus majeur des CNBF est localisé sur le chromosome 20q13.3 [51-53]. Un lien avec un autre locus situé sur le chromosome 8q24 a été mis en évidence [14, 52]. Il est très probable que d'autres loci demeurent encore inconnus. Les deux premiers gènes responsables de ce syndrome ont été récemment identifiés. Ils codent tous les deux des canaux K^+ voltage-dépendants, KCNQ2 sur le chromosome 20q [54, 55], et un autre gène similaire, KCNQ3 en 8q24 [56]. Ces deux gènes sont transcrits pratiquement dans tout le SNC [54].

Les canaux KCNQ sont exprimés dans le myocarde (KCNQ1), dans le système nerveux central (KCNQ2-5), l'oreille interne (KCNQ4) et le muscle squelettique (KCNQ5) [57]. Ces canaux appartiennent à une famille de protéines partageant de nombreuses similitudes, une partie amino-terminale intracellulaire, six domaines transmembranaires (S1 à S6), une boucle P entre S5 et S6 comprenant un domaine GYG conférant la sélectivité potassique au pore, et une longue chaîne carboxy-terminale cytoplasmique (figures 1 et 2). Un sous-groupe de cette famille de canaux comprend KCNQ2 et KCNQ3 et trois autres sous-unités KCNQ1, KCNQ4 (58) et KCNQ5

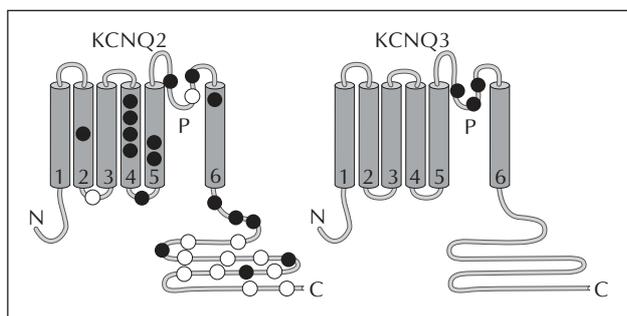


Figure 2. Localisation schématique des mutations associée à l'épilepsie dans les sous-unités KCNQ2 et KCNQ3 des canaux K^+ . Les ronds pleins représentent des mutations faux-sens et les ronds vides d'autres types de mutations dont des mutations non-sens, et des insertions et des délétions générant des protéines tronquées. Dans KCNQ2 les 29 mutations identifiées sont localisées préférentiellement dans le quatrième segment transmembranaire (le senseur du voltage), le domaine P qui contribue à la formation du pore du canal, et dans l'extrémité C terminale cytoplasmique. Dans KCNQ3, les trois mutations identifiées sont situées dans le domaine P.

(figures 2 et 3). L'analyse génomique de KCNQ2 montre qu'il est codé par 18 exons de 30 pb (exon 8 et 10) à 4, 6 kbp (exon 17). Il est également intéressant de noter que les gènes *KCNQ2* et *CHRNA4* ne sont distants que de 30 kb (cf supra).

La première mutation de KCNQ2 identifiée et caractérisée sur le plan fonctionnel a été découverte dans une famille australienne et consiste en une insertion de 5pb dans la séquence codant l'extrémité carboxy-terminale [54], ce qui produit une protéine tronquée. Exprimée dans l'ovocyte de Xénope, cette protéine tronquée n'exprime pas de courant détectable, ce qui indique une perte totale de fonction liée à la cette mutation. La co-expression de protéines mutantes et de protéines sauvages entraîne une diminution des courants attendus sans effet de dominance négative. De manière évidente, les crises survenant chez ces patients sont dues à une haploinsuffisance de KCNQ2 [54]. Plus récemment, la première mutation dominante négative a été identifiée [59].

La co-expression de KCNQ2 et KCNQ3 dans des ovocytes de Xénope donne des canaux hétérotétramériques dont les propriétés électrophysiologiques sont différentes de celles de l'une ou de l'autre des sous-unités exprimées seules. Les canaux hétéromériques KCNQ2/3 montrent une amplitude de courant 11 fois supérieure à celle des canaux homomériques [60]. Des observations en immuno-histochimie ont permis de démontrer que ces sous-unités KCNQ2 et KCNQ3 co-immunoprécipitent à partir d'un lysat de cerveau humain [61]. Wang et collaborateurs ont démontré que le courant M résulte de l'assemblage des deux protéines KCNQ2 et KCNQ3 [62]. Du fait de l'expression très étendue dans le SNC de ces deux sous-unités, ces observations supportent l'hétéromérisation de KCNQ2 et KCNQ3 dans le cerveau. Comme pour

les EFNAD, les CNBF sont causées par des mutations qui affectent différentes sous-unités d'un même canal.

Le courant M est un courant K^+ caractérisé par une activation lente et une conductance de désactivation. Il s'exprime dans la périphérie des neurones sympathiques de même que dans de nombreuses structures du SNC. Il réduit l'excitabilité neuronale en faisant sortir les ions K^+ pendant la formation du potentiel d'action et de ce fait joue un rôle prépondérant dans la régulation de l'excitabilité neuronale [57, 63-65]. Les mutations de KCNQ2 responsables de CNBF altèrent le contrôle de l'excitabilité en modifiant le courant M [66].

La plupart des mutations de KCNQ2 sont localisées dans le sixième domaine transmembranaire S6, au niveau du domaine pore P ou pour une majorité d'entre-elles (57 %) sur la boucle carboxy-terminale [54-56, 59, 67, 68] (figure 2). Les mutations qui touchent le pore réduisent le courant K^+ en modifiant la conductance du canal mais n'affectent pas l'expression des canaux à la surface cellulaire [69]. Celles qui intéressent la partie carboxy-terminale pourraient altérer l'assemblage des sous-unités entre elles et diminuer le nombre de canaux fonctionnels exprimés à la surface de la cellule [67, 70, 71].

Parmi toutes les épilepsies héréditaires étudiées à ce jour, quatre d'entre elles présentent des mutations de KCNQ2 et expriment un phénotype différent de celui observé dans les CNBF. Une mutation familiale de KCNQ2 située au niveau du domaine senseur de voltage (S4) donne ce syndrome de CBNF et s'accompagne à l'âge adulte de myokymies (contractions musculaires involontaires) [72]. Les trois autres mutations s'expriment par des crises qui débutent après la période néonatale sans rémission après le 4^e mois [55, 59]. Ces observations mettent en évidence la fonction de ces canaux K^+ voltage-dépendants à la fois dans le système nerveux central et périphérique. De plus, certains patients issus de familles au sein desquelles des mutations de KCNQ2 ont été retrouvées présentent en plus des convulsions néonatales, soit des épilepsies généralisées de l'enfance ou à l'âge adulte, soit des convulsions fébriles plus (convulsions fébriles tonico-cloniques généralisées survenant chez des patients après l'âge de 6 ans), soit des épilepsies centro-temporales. Ces phénotypes semblent propres à chaque famille et s'expriment avec une pénétrance variable laissant supposer que d'autres facteurs environnementaux ou génétiques pourraient être impliqués chez ces patients.

Il n'existe aucune explication claire quant à la survenue de CNBF uniquement au cours des premières semaines de vie *ex-utero*. La seule hypothèse séduisante est que le cerveau immature est plus vulnérable aux petites variations causées par les mutations des canaux KCNQ2 et KCNQ3. Une autre hypothèse est que le cerveau humain n'exprime ces canaux que dans une fenêtre de temps limitée et, qu'ensuite la surexpression d'un autre canal K^+ compense la perte de fonction occasionnée par ces mutations. Des études au niveau de cellules d'hippocampe de rat pendant

la période post-néonatale ont montré que ces canaux KCNQ ont un rôle inhibiteur prédominant durant la première semaine de vie lorsque la transmission GABAergique perd son activité excitatrice [73].

Par ailleurs, deux mutations du gène codant pour une sous-unité d'un canal sodique, SCN2A ont été retrouvées dans deux familles de patients ayant présenté des CNBF, élargissant ainsi le spectre génotypique de cette affection [74]. Compte tenu de l'apparition durant la période néonatale de ce syndrome, il est également intéressant d'observer la survenue de ce syndrome chez des enfants prématurés. En effet, les convulsions surviendraient à l'âge corrigé attendu [59], laissant supposer que les phénomènes impliqués dans la genèse de ces crises sont conditionnés par la maturation cérébrale, et que cette dernière se déroule de la même manière, indépendamment du milieu dans lequel elle se produit.

Des souris KO hétérozygotes KCNQ2^{+/-} présentent une hyperexcitabilité neuronale au PTZ, alors que les souris homozygotes KCNQ2^{-/-} meurent spontanément dans les 48 premières heures de vie [75].

A l'heure actuelle, 29 mutations ont été identifiées dans KCNQ2 [54, 59, 68, 72, 76-78] (figure 2). Les trois mutations dans KCNQ3 sont des mutations faux sens au niveau de la séquence qui code le pore [16, 56, 59] (figure 2).

Des mutations dans d'autres sous-unités de ces canaux ont été retrouvées, elles concernent KCNQ1 et KCNQ4. Les mutations de KCNQ1 donnent des arythmies cardiaques par torsade de pointes dans le cadre du syndrome du QT long, (syndrome de Romano-Ward) et également dans le syndrome du QT long associé à une surdité de perception, le syndrome de Jerwell et Lange-Nielsen [79-81], ou des fibrillations auriculaires [82]. Des mutations différentes dans KCNQ1 sont donc à l'origine de pathologies différentes. Les mutations de KCNQ1 responsables du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen intéressent la boucle carboxy-terminale et empêchent l'assemblage des sous-unités du canal [83]. Les mutations dans KCNQ4 entraînent une surdité congénitale et progressive (DFNA2) [58, 84-86]. Ces sous-unités mutantes agissent dans les trois cas comme des dominants négatifs [58, 87]. Le dernier membre de cette famille de gène, KCNQ5 dont la protéine est exprimée à la fois dans le SNC et dans le muscle squelettique n'a encore été impliqué dans une aucune maladie [67, 88].

Sur le plan thérapeutique, la retigabine, un nouvel agent anti-épileptique active les courants KCNQ2/Q3 en induisant un décalage vers la gauche de l'activation voltage-dépendante de ces canaux [89-91]. Les effets anticonvulsivants de la retigabine ont déjà été démontrés sur plusieurs modèles animaux d'épilepsie [92, 93]. Dans un essai clinique de phase II, 12 des 35 patients présentant des épilepsies pharmaco-résistantes ont vu le nombre de leurs crises diminuer sous retigabine [94]. Il est important de préciser que cette molécule pourrait exercer une action anticonvulsivante non seulement en agissant sur

KCNQ2/Q3 mais aussi en activant la transmission GABAergique dans le SNC [95].

Canaux K⁺ voltage-dépendants et ataxie épisodique familiale

L'ataxie épisodique de type 2 (EA2), un trouble rare autosomique dominant caractérisé par des épisodes intermittents de troubles de l'équilibre et de myokymies. Elle est associée à des mutations dans le gène d'un canal K⁺ voltage-dépendant KCNA1 (aussi appelé Kv1.1) (figures 1 et 3). Cinq patients dont deux présentant également une épilepsie partielle ont été identifiés dans une famille écossaise indiquant que l'épilepsie pourrait être secondaire à la mutation de KCNA1. Des études fonctionnelles *in vitro* ont montré que la protéine mutante produit un effet dominant négatif qui empêcherait la repolarisation neuronale [96].

Plus de 75 gènes codant des sous-unités α des canaux K⁺ ont été clonés chez l'humain. Il s'agit de la famille la plus vaste parmi tous les canaux ioniques. Malgré cette grande diversité, ces sous-unités se répartissent en seulement trois familles structurales (figure 3). KCNQ2, KCNQ3 et KCNA1 appartiennent à la classe des canaux voltage-dépendants à six segments transmembranaires. Il existe aussi une classe de canaux dits à rectification entrante à deux segments transmembranaires. Un grand nombre de ces canaux voltage-dépendants et à rectification entrante sont exprimés dans le SNC. La dernière classe de canaux K⁺ qui a été isolée correspond à des sous-unités qui ont quatre segments transmembranaires et deux domaines P (canaux K⁺ à deux domaines P) [97, 98]. Ces canaux sont exprimés dans le SNC où ils participent au contrôle de l'excitabilité. Certains sont ouverts par les acides gras insaturés, par l'acidification du milieu et par les anesthésiques volatils généraux. Leur ouverture par les anesthésiques entraîne une hyperpolarisation neuronale ce qui contribue certainement à la dépression générale du SNC associée à l'anesthésie. Ces canaux constituent d'excellents candidats pour la recherche de nouveaux gènes mutés dans les épilepsies idiopathiques.

Canaux Ca²⁺ voltage-dépendants et épilepsie

L'importance des canaux calciques dans l'épilepsie a été démontrée dans plusieurs modèles murins d'épilepsie généralisée [99]. Ces modèles impliquent largement l'épilepsie-absences avec ataxie, une combinaison rare en épileptologie humaine. Il existe deux publications rapportant des mutations de gènes codant pour des sous-unités

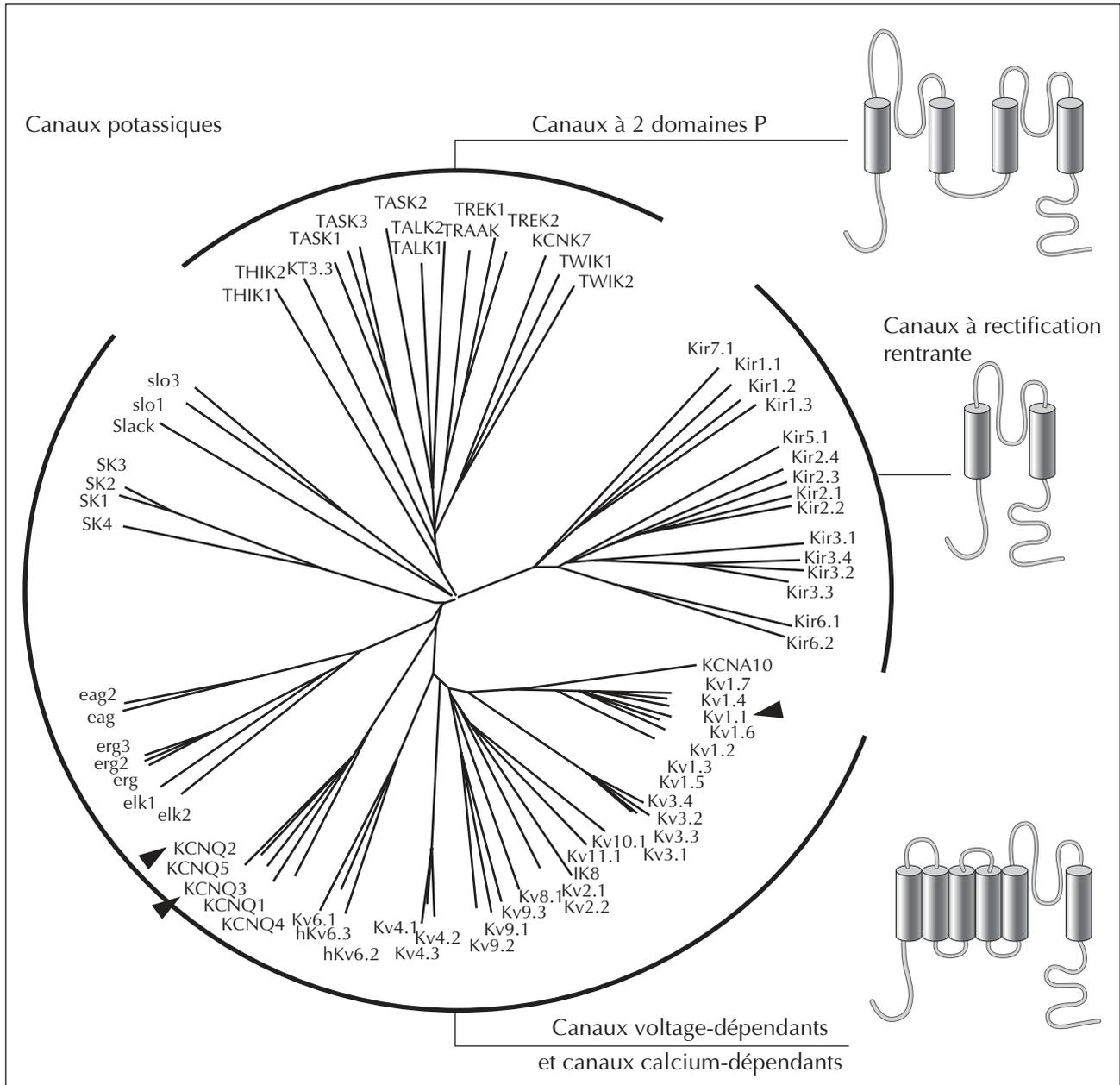


Figure 3. Dendrogramme des canaux K⁺ humains. Les 75 canaux se répartissent en trois grandes familles selon leurs homologues de séquence et leur topologie membranaire. Des mutations dans les sous-unités KCNQ2, KCNQ3 et Kv1.1 indiquées par une flèche noire sont associées à l'épilepsie.

de canaux Ca²⁺ chez quelques patients présentant des épilepsies généralisées [100, 101], mais à ce jour, aucune étude fonctionnelle des mutations n'a été réalisée, de même qu'aucune autre étude génétique de plus grande ampleur n'a été effectuée. Ces éléments importants sont nécessaires afin de confirmer le rôle de ces mutations dans

ces formes d'épilepsies. Les canaux Ca²⁺ sont des hétéropolymères comprenant une sous-unité α1 principale dont la structure est proche de celle des sous-unités α des canaux Na⁺ voltage-dépendants à 4 domaines homologues répétés (figure 1), associées à des sous-unités auxiliaires β, α2δ et γ. Il existe dix gènes codant des sous-unités α1

chez l'humain et pratiquement toutes ces sous-unités sont exprimées dans le SNC.

Canaux Na⁺ récepteur GABAA, épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus et épilepsie myoclonique sévère de l'enfant

L'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (EGCF+)

L'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (EGCF+) est l'un des « syndromes » épileptiques les plus récemment identifiés [102]. Il se caractérise par un large éventail de crises associées [102-104]. Les membres les plus atteints d'une famille présentent un phénotype généralement dénommé « convulsions fébriles plus », un trouble qui se manifeste par de nombreuses crises tonico-cloniques généralisées souvent associées à une poussée de fièvre. En comparaison avec le syndrome bien caractérisé des convulsions fébriles (CF), le « syndrome » des convulsions fébriles plus (CF+) s'exprime chez des enfants de plus de 6 ans et s'accompagne de crises convulsives tonico-cloniques généralisées sans fièvre associée. Deux tiers des patients EGCF+ ont un phénotype de CF ou de CF+. Le tiers restant présente des types variés de crises (par exemple des crises tonico-cloniques, myocloniques, myoclonico-astatiques, absences ou crises atoniques).

Les canaux Na⁺ voltage-dépendants SCN1A, SCN2A et EGCF+

En raison du large spectre phénotypique, d'une transmission bilinéaire et d'un nombre important de phénotopies (les convulsions fébriles ont une fréquence âge-dépendante de 3 à 5%) le mode de transmission des EGCF+ est toujours mal compris. Il semblerait qu'il soit complexe et que la transmission sur un mode monogénique soit exceptionnelle. Mais comme pour les deux syndromes épileptiques décrits précédemment, les premières mutations ont été identifiées en explorant de grandes familles. Dans une grande famille d'origine tasmanienne, des arguments forts ont été avancés en faveur de la localisation d'un gène majeur des convulsions fébriles en 19q13. La poursuite des analyses concernant ce locus a permis d'identifier une mutation dans la sous-unité β SCN1B du canal Na⁺ voltage-dépendant [103]. Alors que cette sous-unité est aussi exprimée dans le muscle squelettique, aucun patient porteur d'une telle mutation ne présente de signes de myotonie, comme cela est décrit chez d'autres patients présentant des mutations du gène SCN4A codant pour la sous-unité α du même canal Na⁺. Un second locus a été identifié en 2q24-q33 dans deux familles françaises [105, 106]. Ce locus correspond à un cluster de gènes codant trois sous-unités α des canaux Na⁺

(SCN1A, SCN2A, SCN3A). Des mutations de deux acides aminés ont été retrouvées dans cette région du gène SCN1A, T875M et R1648H, toutes deux situées dans des segments transmembranaires S4 correspondant au senseur de voltage de la sous-unité α [107]. Une autre mutation R187W située dans la boucle intracellulaire entre les domaines II et III de la sous-unité SCNA2 a été identifiée [108].

Les canaux Na⁺ voltage-dépendants sont constitués d'une sous-unité principale α de 260 kDa qui forme le canal capable de générer un courant sodique en réponse à une dépolarisation membranaire, et deux à trois petites sous-unités β de 35 kDa [109-114] (*figure 1*). Quatre des dix sous-unités α du génome humain sont exprimées de manière importante dans le SNC : SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A [99].

Les canaux comprenant la sous-unité SCN1A sont exprimés au niveau de neurones inhibiteurs [115]. La sous-unité α est composée de quatre domaines (I à IV), chacun d'eux contient six hélices transmembranaires (S1 à S6), ainsi qu'une boucle pore P. Les acides aminés chargés positivement au niveau des hélices S4 constitueraient le senseur de voltage du canal. Les sous-unités β semblent moduler l'inactivation du canal. Au niveau structural, la mutation C121W de la sous-unité SCN1B entraîne la perte d'un pont disulfure impliqué dans la formation du motif de type immunoglobuline de la boucle extracellulaire de la sous-unité β 1. Sur le plan fonctionnel, cette mutation conduit à un ralentissement du temps d'inactivation du courant sodique produit par le canal muté exprimé dans un système hétérologue [103]. Concernant les mutations dans la sous-unité SCN1A [107, 116, 117], l'expression fonctionnelle des mutations de SCN1A au niveau des segments II/S4 et IV/S4 révèle une activation (ouverture déclenchée par la dépolarisation) et une inactivation (refermeture spontanée du canal activé) plus rapides ainsi qu'une absence de courant résiduel [118-120]. La plus importante modification observée pour le mutant IV/S4 est une accélération du temps de retour à l'état inactivé [77]. Ceci avait été rapporté dans des études préliminaires [116]. De plus, pour les deux mutations, Lerche et collaborateurs retrouvent une accélération du temps d'activation pour des potentiels imposés négatifs (< -20 mV) [77].

Récepteurs gabaergiques et EGCF+

Des mutations d'une sous-unité γ 2 du récepteur gabaergique GABAA ont été identifiées dans deux familles de patients présentant des EGCF+. Une de ces familles montre un phénotype EGCF+ typique [121], dans l'autre les patients présentent une combinaison de convulsions fébriles et d'épilepsie-absences [117]. Les deux mutations sont localisées sur des régions différentes du canal, l'une sur le

site de liaison du GABA au niveau de la boucle extracellulaire [122] l'autre sur la boucle de connexion des segments membranaires M2 et M3 [121] (figure 1). L'expression fonctionnelle de ces sous-unités mutées assemblées avec des sous-unités α et $\beta 2$ met en évidence deux pertes de fonction d'aspect différent. La première mutation qui touche le site de liaison du GABA diminue le courant d'activation du canal d'un facteur 10, alors que la seconde exprime des courants normalement activés par le GABA mais insensibles aux benzodiazépines. Concernant la deuxième mutation, Wallace et collaborateurs proposent qu'une perte de réactivité aux « endozépines » du récepteur conduise à une hyperexcitabilité neuronale.

Canaux Na^+ et épilepsie myoclonique sévère du nourrisson

L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) (syndrome de Dravet) [123] est caractérisée par des crises cloniques et tonico-cloniques, généralisées ou unilatérales, souvent prolongées et pouvant survenir dans un contexte fébrile apparaissant durant la première année de vie. Secondairement, ces enfants présentent des crises généralisées non fébriles telles que des myoclonies, des absences ou des crises tonico-cloniques, mais aussi des crises partielles simples ou complexes. L'épilepsie est typiquement pharmacorésistante. Les enfants présentent également un arrêt du développement psychomoteur avec un retard intellectuel majeur.

La découverte récente de mutations dans le gène *SCN1A* aboutissant à la production de protéines tronquées chez des patients présentant ce syndrome permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans cette maladie grave. Ces mutations sont spontanées (*de novo*), [124] contrairement aux mutations familiales retrouvées dans le syndrome des ECGF+. Ces mutations faux-sens sont le plus souvent non fonctionnelles ou sont responsables de diminutions profondes des courants sodiques. Elles entraînent des modifications fonctionnelles opposées à celles observées dans les ECGF+ [125]. Les mutations de ce gène ont été retrouvées chez 33 à 100 % des patients présentant des EMSN [126-130]. Cependant, le fait qu'environ 50 % des patients présentant des EMSN soient issus de familles de ECGF+ reste inexpliqué [131, 132]. Le spectre phénotypique des mutations de *SCN1A* a été étendu à d'autres épilepsies sévères de l'enfant [132]. Dans les familles de patients présentant à la fois des ECGF+ et des EMSN, il semblerait, une fois encore, que d'autres facteurs environnementaux ou génétiques déterminent la gravité du phénotype [132, 133].

Mutations du canal chlore *CLCN2* et épilepsie-absences de l'enfant et de l'adolescent, épilepsie myoclonique juvénile et épilepsies à crises grand mal du réveil

Epilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) est un des syndromes épileptiques les mieux définis. Le début se situe entre 6 et 25 ans, avec un pic de fréquence à la puberté, entre 12 et 17 ans. Le tableau clinique révèle la présence de secousses myocloniques, spontanées, bilatérales, globalement symétriques, isolées ou répétitives, impliquant préférentiellement les membres supérieurs et la face, parfois responsables de chutes lorsqu'elles diffusent aux membres inférieurs. Les myoclonies surviennent en pleine conscience, peu après le réveil où elles interfèrent significativement avec les activités. Des crises généralisées tonico-cloniques débutant typiquement par un crescendo de myoclonies massives, bilatérales, réalisant alors une crise clonico-tonico-clonique, sont associées dans 90% des cas aux myoclonies matinales et sont le motif le plus habituel des consultations initiales, les myoclonies étant rétrospectivement présentes depuis des mois, voire des années. L'EEG intercritique met en évidence des pointes-ondes et des polypointes-ondes généralisées quoi que fréquemment asymétriques, dont la fréquence est supérieure à 3 Hz. Les myoclonies, toujours précédées par un complexe de polypointes-ondes sur l'EEG de scalp, peuvent être enregistrées par un examen polygraphique de vidéo-EEG conduit le matin au réveil, après privation de sommeil. La réponse au traitement est spectaculaire (valproate, benzodiazépines) mais l'EMJ est pharmacodépendante : l'arrêt du traitement entraîne dans 90 % des cas une récurrence des manifestations cliniques. Le traitement doit donc être poursuivi très longtemps, parfois à vie.

Epilepsie-absences de l'enfant et de l'adolescent

L'épilepsie-absences de l'enfant (EAE) est une forme fréquente d'épilepsie idiopathique survenant chez des enfants normaux d'âge scolaire. Le pic de fréquence de la maladie se situe autour de 7 ans. Les absences typiques sont inaugurales, très fréquentes (entre 10 et 200 par jour), facilement déclenchées par l'hyperpnée, et de toutes les variétés : absences simples ou associées à de discrètes composantes cloniques, toniques, atoniques, automatiques ou végétatives. L'EEG met en évidence, sur une activité fondamentale normale, des décharges de pointes-ondes régulières, bilatérales, synchrones et symétriques à 3 Hz qui s'accompagnent d'une absence clinique lorsque leur durée excède 4 à 5 s. Une activité delta postérieure rythmique intercritique est parfois constatée. L'évolution est variable. Les absences sont facilement contrôlées par le traitement (valproate, éthosuximide, lamotrigine) et persistent rarement de façon isolée à l'âge adulte.

L'épilepsie-absences de l'adolescent (EAA) débute plus tardivement que l'EAE, autour de la puberté. Les absences sont beaucoup plus rares et surviennent préférentiellement en salves le matin au réveil. Les anomalies EEG critiques correspondent à des décharges de pointe-ondes à 3 Hz, parfois plus rapides (4-5 Hz). Des crises généralisées tonico-cloniques sont associées aux absences dans 80% des cas. Le diagnostic différentiel avec une épilepsie à crises grand mal du réveil peut donc être difficile.

Épilepsie avec crises grand mal du réveil

Cette épilepsie débute pendant l'adolescence. Les crises surviennent de manière exclusive ou prédominante peu après le réveil matinal, après une sieste ou pendant la période de relaxation vespérale. Les facteurs déclenchants sont la privation de sommeil, l'absorption excessive d'alcool, le réveil provoqué. Le tracé EEG peut être normal ou montrer des décharges généralisées de pointes-ondes ou de polypointes-ondes rapides, surtout visibles le matin au réveil. Des formes de passage avec rares myoclonies matinales et/ou rares absences existent vraisemblablement et renforcent l'hypothèse d'un continuum neurobiologique entre EAE, EAA, EMJ et ECGMR [134].

Canal Cl⁻ CLCN2

Trois mutations différentes au niveau du canal chlore (Cl⁻) CLCN2 ont été découvertes dans trois familles au sein desquelles des patients présentent ces formes d'épilepsies idiopathiques [135].

Le canal CLCN2 est exprimé abondamment dans le SNC, en particulier dans les neurones inhibés par le GABA [136]. On pense qu'il aurait un rôle essentiel dans le maintien des faibles concentrations en chlore intracellulaires nécessaires à l'obtention d'une réponse inhibitrice lors de stimulation GABAergique [137-139]. Le canal CLCN2 est formé par l'assemblage de deux polypeptides de 898 acides aminés, formé d'une partie aminoterminal cytoplasmique, de 20 domaines différents (notés A à R) dont 12 segments transmembranaires potentiels ainsi qu'au niveau de sa partie carboxy-terminale intracytoplasmique de deux domaines cystathionine- β -synthétase (CBS) (*figure 1*). L'ouverture de ce canal est dépendante du voltage et est également modulée par les variations du Cl⁻ intracellulaire [140]. Une diminution de la concentration intracellulaire en Cl⁻ induit un déplacement de la courbe d'activation vers des potentiels plus hyperpolarisants. Cette particularité conditionne l'ouverture de ce canal uniquement lorsque le potentiel membranaire passe en dessous du point de réversion du chlore et de ce fait constitue la sortie exclusive de ces ions vers le milieu extracellulaire. Ce canal est codé par 24 exons au niveau du chromosome 3q26 [141, 142].

Dans la première famille où quatre parents étaient épileptiques sur quatre générations, 3 individus présentaient une

EMJ, et un présentait une ECGMR, un dernier individu avait des anomalies électroencéphalographiques à type de pointes-ondes et de polypointes-ondes sans manifestations critiques. Une mutation 597insG du canal CLCN2 serait responsable de ces manifestations. Cette insertion introduit un codon stop précoce (M200fsX231) et produit une protéine tronquée dans laquelle les déterminants majeurs du pore sont absents. Exprimée seule dans des cellules tsA201, la protéine mutante ne permet pas d'observer de courant Cl⁻. Co-exprimée avec la protéine sauvage, elle donne un courant Cl⁻ de faible intensité comparé au courant sauvage.

Dans la deuxième famille, huit parents présentaient des ECGMR pour cinq d'entre eux, un une EAE, un autre présente des anomalies électroencéphalographiques à type de pointes-ondes sans manifestations paroxystiques, enfin un individu porteur de la mutation identifiée dans cette famille ne présentait ni crises ni anomalies électroencéphalographiques. Une mutation del74-117 a été identifiée, ce variant a été retrouvé dans une population saine, cependant chez les patients atteints, une expression beaucoup plus importante de ce variant a été retrouvée. La protéine résultante est amputée d'une partie d'une hélice α au niveau du domaine B. Cette protéine tronquée est exprimée correctement à la membrane cytoplasmique des neurones. L'expression dans un système hétérologue de ce variant ne permet pas de produire de courant Cl⁻. Sa coexpression avec la protéine sauvage révèle un effet dominant négatif [135].

Ces deux mutations, 597insG et del74-117 pourraient entraîner une accumulation du Cl⁻ intracellulaire et de ce fait une réduction de la réponse inhibitrice GABAergique, voire une réponse excitatrice responsable d'une hyperexcitabilité neuronale et donc de crises épileptiques.

La troisième famille comprend cinq individus, un progéniteur sain porteur de la mutation et trois individus porteurs de mutations dont deux ont présenté des EAE et un n'ayant jamais présenté de manifestations critiques clinique mais présentant des anomalies à type de pointes-ondes à l'EEG. La mutation en cause du canal CLCN2 serait G715E. Cette mutation intéresse la partie carboxy-terminale située entre les deux domaines CBS. Ces canaux mutés contrairement aux deux précédents expriment des courants d'amplitude normale, cependant leur ouverture voltage-dépendante diffère de celle des canaux sauvages. En effets ces mutants s'activent à des potentiels membranaires nettement supérieurs à ceux observés pour les canaux sauvages. Les hétérodimères (canaux mutés et sauvages) quant à eux s'ouvrent à des potentiels intermédiaires.

Le mécanisme induisant l'hyperexcitabilité est différent pour cette mutation. Après une période d'activité synaptique intense responsable de dépolarisation membranaire par activation des récepteurs glutamatergiques, et par influx d'ions Cl⁻ à travers les récepteurs GABAergiques, la mutation G715E entraîne une augmentation du courant

Cl⁻ sortant durant la phase de repolarisation. Ce gain de fonction rendrait la membrane post-synaptique des neurones GABAergiques hyperexcitable et serait alors responsable des crises épileptiques. Une lignée de souris KO pour ce canal CLCN2 ne développe pas de crises épileptiques spontanées. Des mécanismes compensateurs différents de ceux disponibles chez l'homme ou des variations anatomiques ou physiologiques entre les deux espèces pourraient expliquer cette différence.

De même que des mutations du récepteur GABAA sont impliquées dans la pathogénie d'épilepsies idiopathiques, des mutations du canal CLCN2 entraînent-elles aussi des manifestations paroxystiques similaires mettant en évidence l'importance du système GABAergique dans l'épileptogénèse. De plus, la mise en évidence de ces mutations génétiques à la fois au niveau du canal CLCN2 et du récepteur GABAA confirme l'hypothèse clinique de liens étiopathogéniques entre les trois syndromes sus décrits. Ces éléments pourraient dans un avenir proche nous permettre de comprendre plus intimement les mécanismes mis en jeu dans ces épilepsies idiopathiques.

Na⁺K⁺-ATPase et convulsions infantiles bénignes familiales (CIBF)

Au cours des dernières années, de nombreuses publications ont rapporté une épilepsie focale débutant dans les premiers mois de vie ayant une étiologie idiopathique et une évolution favorable [143, 144]. Vigevano *et al.* ont attiré l'attention sur la présence de cas ayant une histoire familiale de convulsions d'évolution bénigne dans l'enfance avec une hérédité autosomique dominante, proposant le terme de convulsions infantiles bénignes familiales (CIBF).

Vanmolkot *et al.* [145] ont décrit une association génétique entre la migraine hémiplégique familiale (MHF), et les CIBF sur la base de mutations de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase de type 2 (ATP1A2) retrouvées dans une famille au sein de laquelle des patients présentent soit des épisodes de migraines dont certaines sont hémiplégiques, soit des crises convulsives généralisées entre 1,5 mois et 5 mois (aucun électroencéphalogramme critique disponible) soit encore, pour quatre patients à la fois des migraines et des convulsions infantiles.

Conclusions

Les canaux ioniques sont à l'origine de la génération et du contrôle de l'excitabilité neuronale. Des mutations dans 12 gènes codant des canaux, récepteurs et transporteurs ioniques ont déjà été associées à différentes formes d'épilepsies idiopathiques. L'expression hétérologue des canaux mutés a permis d'étudier les modifications électrophysiologiques induites par les mutations. Elles sont en

général de trois grands types : perte de fonction, dominance négative ou modifications plus subtiles des propriétés fonctionnelles. Malgré ces informations, et la connaissance de la distribution de ces canaux dans le SNC, la corrélation entre mutations et données électrocliniques reste difficile à établir. Des mutations dans le même gène peuvent produire différents syndromes cliniques alors que certaines mutations dans différents gènes conduisent aux mêmes manifestations cliniques. La variabilité phénotypique au sein d'une même famille suggère quant à elle l'existence de polymorphismes dans d'autres gènes susceptibles d'influencer l'expression phénotypique, voire de facteurs environnementaux ou développementaux. Les nouvelles techniques d'analyses moléculaires devraient faciliter l'étude future de la grande majorité des épilepsies idiopathiques dont la transmission est complexe et implique de multiples gènes. Malgré les interrogations qu'elles suscitent encore, l'ensemble des études déjà réalisées ouvrent des perspectives importantes en termes de diagnostic génétique et d'améliorations des traitements antiépileptiques. □

Remerciements. Nous remercions le Dr Pierre Thomas pour ses précieux conseils, l'Association Française contre les Myopathies et l'Institut Paul Hamel.

Références

1. Baraister M. *The genetics of neurological disorders*. New York : Oxford University Press, 1990.
2. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, *et al.* Epilepsies in twins : genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 435-45.
3. Corey LA, Berg K, Pellock JM, *et al.* The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* 1991 ; 41 : 1433-6.
4. Harvold B, Hauge M. *Hereditary factors elucidated by twin studies*. In: Neel JV, Shaw MW, Schull WJ, editors. Washington, DC : US Public Health Service, 1965. p. 61-76.
5. Inouye E. Observation of forty twin index cases with chronic epilepsy and their co-twins. *J Nerv Ment Dis* 1960 ; 130 : 401-16.
6. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. London : Churchill, 1960.
7. Sillanpaa M, Koskenvuo M, Romanov K, *et al.* Genetic factors in epileptic seizures : evidence from a large twin population. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 84 : 523-6.
8. Kaneko S, Wada K. Molecular genetic studies of epilepsies. *No To Shinkei* 1998 ; 50 : 1071-7.
9. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Liu A, *et al.* Progress in mapping human epilepsy genes. *Epilepsia* 1994 ; 35(Suppl 1) : S29-40.
10. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, *et al.* Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994 ; 343 : 515-7.

11. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995 ; 118(Pt 1) : 61-73.
12. Picard F, Baulac S, Kahane P, *et al.* Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000 ; 123(Pt 6) : 1247-62.
13. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, *et al.* Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet* 1995 ; 10 : 117-8.
14. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, *et al.* A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 201-3.
15. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, *et al.* An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 943-7.
16. Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H, *et al.* A novel mutation of KCNQ3 (c.925T->C) in a Japanese family with benign familial neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 822-6.
17. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE, *et al.* A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 264-7.
18. Steinlein OK. Neuronal nicotinic receptors in human epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 393 : 243-7.
19. Cho YW, Motamedi GK, Laufenberg I, *et al.* A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1625-32.
20. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy : genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 1108-16.
21. Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, *et al.* A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000 ; 55 : 1467-71.
22. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, *et al.* The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 275-6.
23. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, *et al.* CHRNA2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 225-31.
24. McLellan A, Phillips HA, Rittey C, *et al.* Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003 ; 44 : 613-7.
25. Le Novère N, Changeux JP. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor : an example of multigene family in excitable cells. *J Mol Evol* 1995 ; 40 : 155-72.
26. Galzi JL, Edelstein SJ, Changeux J. The multiple phenotypes of allosteric receptor mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 1853-8.
27. Luetje CW, Patrick J. Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1991 ; 11 : 837-45.
28. Whiting P, Schoepfer R, Lindstrom J, *et al.* Structural and pharmacological characterization of the major brain nicotinic acetylcholine receptor subtype stably expressed in mouse fibroblasts. *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 463-72.
29. Deneris ES, Boulter J, Swanson LW, *et al.* Beta 3 : a new member of nicotinic acetylcholine receptor gene family is expressed in brain. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 6268-72.
30. Duvoisin RM, Deneris ES, Patrick J, *et al.* The functional diversity of the neuronal nicotinic acetylcholine receptors is increased by a novel subunit : beta 4. *Neuron* 1989 ; 3 : 487-96.
31. Wada K, Ballivet M, Boulter J, *et al.* Functional expression of a new pharmacological subtype of brain nicotinic acetylcholine receptor. *Science* 1988 ; 240 : 330-4.
32. Wada E, Wada K, Boulter J, *et al.* Distribution of alpha 2, alpha 3, alpha 4, and beta 2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system : a hybridization histochemical study in the rat. *J Comp Neurol* 1989 ; 284 : 314-35.
33. Park HJ, Niedzielski AS, Wenthold RJ. Expression of the nicotinic acetylcholine receptor subunit, alpha9, in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1997 ; 112 : 95-105.
34. Zoli M, Lena C, Picciotto MR, *et al.* Identification of four classes of brain nicotinic receptors using beta2 mutant mice. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 4461-72.
35. Bertrand D, Picard F, Le Hellard S, *et al.* How mutations in the nAChRs can cause ADNFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002 ; 43(Suppl 5) : 112-22.
36. Kuryatov A, Gerzanich V, Nelson M, *et al.* Mutation causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca²⁺ permeability, conductance, and gating of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 9035-47.
37. Rodrigues-Pinguet NO, Jia L, Li M, *et al.* Mammalian five ADNFLE mutations reduce Ca²⁺ dependence of the {alpha}4{beta}2 acetylcholine response. *J Physiol* 2003 june 18.
38. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, *et al.* Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 1198-209.
39. Wong JY, Ross SA, McColl C, *et al.* Proconvulsant-induced seizures in alpha(4) nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice. *Neuropharmacology* 2002 ; 43 : 55-64.
40. McColl CD, Horne MK, Finkelstein DI, *et al.* Electroencephalographic characterisation of pentylenetetrazole-induced seizures in mice lacking the alpha 4 subunit of the neuronal nicotinic receptor. *Neuropharmacology* 2003 ; 44 : 234-43.
41. Yang Y, Beyer BJ, Otto JF, *et al.* Spontaneous deletion of epilepsy gene orthologs in a mutant mouse with a low electroconvulsive threshold. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 975-84.
42. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, *et al.* Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy : linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998 ; 51 : 1608-12.
43. Vaughn BV, Greenwood RS, Aylsworth AS, *et al.* Similarities of EEG and seizures in del(1q) and benign rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 1996 ; 15 : 261-4.
44. Plouin P. *Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and non-familial) : open questions about these syndromes.* London : John Libbey, 1994.

45. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993 ; 43 : 1355-60.
46. Wakai S, Kamasaki H, Itoh N, et al. Classification of familial neonatal convulsions. *Lancet* 1994 ; 344 : 1376.
47. Plouin P. Benign familial neonatal convulsions and benign idiopathic neonatal convulsions. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. p. 2247-9.
48. Maihara T, Tsuji M, Higuchi Y, et al. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 110-3.
49. Neubauer BA, Moises HW, Lassker U, et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and electroencephalography trait are not linked to EBN1 and EBN2 of benign neonatal familial convulsions. *Epilepsia* 1997 ; 38 : 782-7.
50. Coppola G, Federico RR, Epifanio G, et al. Focal polymicrogyria, continuous spike-and-wave discharges during slow-wave sleep and Cohen syndrome : a case report. *Brain Dev* 2003 ; 25 : 446-9.
51. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989 ; 337 : 647-8.
52. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, et al. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions : identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 670-5.
53. Malafosse A, Leboyer M, Dulac O, et al. Confirmation of linkage of benign familial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20. *Hum Genet* 1992 ; 89 : 54-8.
54. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998 ; 279 : 403-6.
55. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 25-9.
56. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 53-5.
57. Jentsch TJ. Neuronal KCNQ potassium channels : physiology and role in disease. *Nat Rev Neurosci* 2000 ; 1 : 21-30.
58. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999 ; 96 : 437-46.
59. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions : expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain* 2003 ; 126 : 2726-37.
60. Yang WP, Levesque PC, Little WA, et al. Functional expression of two KvLQT1-related potassium channels responsible for an inherited idiopathic epilepsy. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 19419-23.
61. Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, et al. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 4914-9.
62. Wang HS, Pan Z, Shi W, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits : molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998 ; 282 : 1890-3.
63. Marrion NV. Control of M-current. *Annu Rev Physiol* 1997 ; 59 : 483-504.
64. Wang HS, Brown BS, McKinnon D, et al. Molecular basis for differential sensitivity of KCNQ and I(Ks) channels to the cognitive enhancer XE991. *Mol Pharmacol* 2000 ; 57 : 1218-23.
65. Cooper EC, Jan LY. M-channels : neurological diseases, neuromodulation, and drug development. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 496-500.
66. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, et al. Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature* 1998 ; 396 : 687-90.
67. Lerche C, Scherer CR, Seeböhm G, et al. Molecular cloning and functional expression of KCNQ5, a potassium channel subunit that may contribute to neuronal M-current diversity. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 22395-400.
68. Lee WL, Biervert C, Hallmann K, et al. A KCNQ2 splice site mutation causing benign neonatal convulsions in a Scottish family. *Neuropediatrics* 2000 ; 31 : 9-12.
69. Schwake M, Pusch M, Kharkovets T, et al. Surface expression and single channel properties of KCNQ2/KCNQ3, M-type K⁺ channels involved in epilepsy. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 13343-8.
70. Schwake M, Jentsch TJ, Friedrich T. A carboxy-terminal domain determines the subunit specificity of KCNQ K⁺ channel assembly. *EMBO J* 2003 ; 4 : 76-81 Rep.
71. Maljevic S, Lerche C, Seeböhm G, et al. C-terminal interaction of KCNQ2 and KCNQ3 K⁺ channels. *J Physiol* 2003 ; 548 : 353-60.
72. Dedek K, Kunath B, Kananura C, et al. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 12272-7.
73. Okada M, Zhu G, Hirose S, et al. Age-dependent modulation of hippocampal excitability by KCNQ-channels. *Epilepsy Res* 2003 ; 53 : 81-94.
74. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002 ; 360 : 851-2.
75. Watanabe H, Nagata E, Kosakai A, et al. Disruption of the epilepsy KCNQ2 gene results in neural hyperexcitability. *J Neurochem* 2000 ; 75 : 28-33.
76. Moulard B, Picard F, le Hellard S, et al. Ion channel variation causes epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 2001 ; 36 : 275-84.
77. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet* 2001 ; 106 : 146-59.
78. Lerche H, Biervert C, Alekov AK, et al. A reduced K⁺ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 305-12.
79. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 186-9.

80. Sanguinetti MC. Dysfunction of delayed rectifier potassium channels in an inherited cardiac arrhythmia. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 868 : 406-13.
81. Splawski I, Shen J, Timothy KW, *et al.* Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000 ; 102 : 1178-85.
82. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, *et al.* KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003 ; 299 : 251-4.
83. Schmitt N, Schwarz M, Peretz A, *et al.* A recessive C-terminal Jervell and Lange-Nielsen mutation of the KCNQ1 channel impairs subunit assembly. *EMBO J* 2000 ; 19 : 332-40.
84. Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, *et al.* Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1321-8.
85. Talebizadeh Z, Kelley PM, Askew JW, *et al.* Novel mutation in the KCNQ4 gene in a large kindred with dominant progressive hearing loss. *Hum Mutat* 1999 ; 14 : 493-501.
86. Akita J, Abe S, Shinkawa H, *et al.* Clinical and genetic features of nonsyndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss : KCNQ4 is a gene responsible in Japanese. *J Hum Genet* 2001 ; 46 : 355-61.
87. Chouabe C, Neyroud N, Guicheney P, *et al.* Properties of KvLQT1 K⁺ channel mutations in Romano-Ward and Jervell and Lange-Nielsen inherited cardiac arrhythmias. *EMBO J* 1997 ; 16 : 5472-9.
88. Kananura C, Biervert C, Hechenberger M, *et al.* The new voltage gated potassium channel KCNQ5 and neonatal convulsions. *Neuroreport* 2000 ; 11 : 2063-7.
89. Rundfeldt C, Netzer R. Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung* 2000 ; 50 : 1063-70.
90. Main MJ, Cryan JE, Dupere JR, *et al.* Modulation of KCNQ2/3 potassium channels by the novel anticonvulsant retigabine. *Mol Pharmacol* 2000 ; 58 : 253-62.
91. Wickenden AD. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. *Neuropharmacology* 2002 ; 43 : 1055-60.
92. Rostock A, Tober C, Rundfeldt C, *et al.* D-23129 : a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1996 ; 23 : 211-23.
93. Tober C, Rostock A, Rundfeldt C, *et al.* D-23129 : a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. *Eur J Pharmacol* 1996 ; 303 : 163-9.
94. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs : a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res* 2001 ; 43 : 11-58.
95. Kapetanovic IM, Yonekawa WD, Kupferberg HJ. The effects of D-23129, a new experimental anticonvulsant drug, on neurotransmitter amino acids in the rat hippocampus in vitro. *Epilepsy Res* 1995 ; 22 : 167-73.
96. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, *et al.* A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999 ; 122(Pt 5) : 817-25.
97. Lesage F. Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacology* 2003 ; 44 : 1-7.
98. Lesage F, Lazdunski M. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000 ; 279 : F793-801.
99. Meisler MH, Kearney J, Ottman R, *et al.* Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet* 2001 ; 35 : 567-88.
100. Escayg A, De Waard M, Lee DD, *et al.* Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 1531-9.
101. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, *et al.* Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet* 2001 ; 358 : 801-7.
102. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 ; 120(Pt 3) : 479-90.
103. Wallace RH, Wang DW, Singh R, *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 366-70.
104. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, *et al.* Generalized epilepsy with febrile seizures plus : a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 75-81.
105. Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, *et al.* Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 1396-400.
106. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, *et al.* A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 1078-85.
107. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, *et al.* Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 343-5.
108. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, *et al.* Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001 ; 57 : 703-5.
109. Krafte DS, Snutch TP, Leonard JP, *et al.* Evidence for the involvement of more than one mRNA species in controlling the inactivation process of rat and rabbit brain Na channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci* 1988 ; 8 : 2859-68.
110. Krafte DS, Goldin AL, Auld VJ, *et al.* Inactivation of cloned Na channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Gen Physiol* 1990 ; 96 : 689-706.
111. Makita N, Sloan-Brown K, Weghuis DO, *et al.* Genomic organization and chromosomal assignment of the human voltage-gated Na⁺ channel beta 1 subunit gene (SCN1B). *Genomics* 1994 ; 23 : 628-34.
112. Isom LL, De Jongh KS, Patton DE, *et al.* Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science* 1992 ; 256 : 839-42.
113. Isom LL, Ragsdale DS, De Jongh KS, *et al.* Structure and function of the beta 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif. *Cell* 1995 ; 83 : 433-42.

- 114.** Catterall WA. Molecular properties of brain sodium channels : an important target for anticonvulsant drugs. *Adv Neurol* 1999 ; 79 : 441-56.
- 115.** Whitaker WR, Clare JJ, Powell AJ, et al. Distribution of voltage-gated sodium channel alpha-subunit and beta-subunit mRNAs in human hippocampal formation, cortex, and cerebellum. *J Comp Neurol* 2000 ; 422 : 123-39.
- 116.** Escayg A, Heils A, MacDonald BT, et al. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus--and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 866-73.
- 117.** Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 859-65.
- 118.** Alekov A, Rahman MM, Mitrovic N, et al. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol* 2000 ; 529(Pt 3) : 533-9.
- 119.** Alekov AK, Rahman MM, Mitrovic N, et al. Enhanced inactivation and acceleration of activation of the sodium channel associated with epilepsy in man. *Eur J Neurosci* 2001 ; 13 : 2171-6.
- 120.** Spanpanato J, Escayg A, Meisler MH, et al. Functional effects of two voltage-gated sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 7481-90.
- 121.** Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 46-8.
- 122.** Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 49-52.
- 123.** Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Médicale* 1978 ; 8 : 543-8.
- 124.** Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 1327-32.
- 125.** Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res* 2003 ; 54 : 201-7.
- 126.** Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002 ; 58 : 1122-4.
- 127.** Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, et al. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 295 : 17-23.
- 128.** Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003 ; 21 : 615-21.
- 129.** Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003 ; 61 : 765-9.
- 130.** Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003 ; 60 : 1961-7.
- 131.** Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy : extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001 ; 42 : 837-44.
- 132.** Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003 ; 126 : 531-46.
- 133.** Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003 ; 24 : 428-33.
- 134.** Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsies*. Paris : Masson, 2003.
- 135.** Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 527-32.
- 136.** Sik A, Smith RL, Freund TF. Distribution of chloride channel-2-immunoreactive neuronal and astrocytic processes in the hippocampus. *Neuroscience* 2000 ; 101 : 51-65.
- 137.** Staley K. The role of an inwardly rectifying chloride conductance in postsynaptic inhibition. *J Neurophysiol* 1994 ; 72 : 273-84.
- 138.** Staley K, Smith R, Schaack J, et al. Alteration of GABAA receptor function following gene transfer of the CLC-2 chloride channel. *Neuron* 1996 ; 17 : 543-51.
- 139.** Mladinic M, Becchetti A, Didelon F, et al. Low expression of the CLC-2 chloride channel during postnatal development : a mechanism for the paradoxical depolarizing action of GABA and glycine in the hippocampus. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1999 ; 266 : 1207-13.
- 140.** Cui J, Cox DH, Aldrich RW. Intrinsic voltage dependence and Ca²⁺ regulation of mslo large conductance Ca-activated K⁺ channels. *J Gen Physiol* 1997 ; 109 : 647-73.
- 141.** Thiemann A, Grunder S, Pusch M, et al. A chloride channel widely expressed in epithelial and non-epithelial cells. *Nature* 1992 ; 356 : 57-60.
- 142.** Cid LP, Montrose-Rafizadeh C, Smith DI, et al. Cloning of a putative human voltage-gated chloride channel (CLC-2) cDNA widely expressed in human tissues. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 407-13.
- 143.** Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2000 ; 41 : 714-7.
- 144.** Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 608-12.
- 145.** Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 360-6.