

Épilepsies et retard mental : les syndromes génétiques

Marie-Odile Livet^{1,2}, Nathalie Villeneuve^{2,3},
Géraldine Daquin³, Marie-Anne Cournelle¹, Joselle Mancini²,
Anne Moncla²

¹ CH Aix en Provence,

² La Timone, Marseille,

³ Hôpital Henri Gastaut- Centre Saint Paul, Marseille, France

Correspondance:

M.O. Livet
Centre Hospitalier du Pays d'Aix
Aile Cézanne
Avenue des Tamaris
13616 Aix-en-Provence Cedex 1

MOTS-CLÉS : syndrome d'Angelman, inversion-duplication chromosome 15, chromosome 20 en anneau, X fragile, Wolf-Hirschorn

KEY WORDS: Angelman syndrome, ring chromosome 20, Wolf-Hirschorn, genetic syndromes and epilepsy

RÉSUMÉ – La recherche de l'étiologie d'une déficience mentale chez les enfants et les adultes est fondamentale et nécessite une approche clinique rigoureuse ainsi qu'une collaboration étroite entre les différents spécialistes. Certains syndromes génétiques avec une déficience intellectuelle peuvent être associés avec des dysmorphies, des comportements particuliers, ainsi que des syndromes épileptiques cliniquement repérables. L'identification de ces syndromes épileptiques spécifiques peut être un indice important, conduisant au diagnostic de ces syndromes génétiques. Par ailleurs, ces régions chromosomiques dont les aberrations sont associées de façon significative avec des crises peuvent être des cibles privilégiées pour la recherche des gènes impliqués dans l'épilepsie. Les principaux syndromes génétiques comportant une épilepsie caractéristique sont brièvement décrits : syndrome d'Angelman, duplication de la région 15q11-q13, syndrome de Wolf-Hirschorn, syndrome du chromosome 20 en anneau, syndrome de l'X fragile.

ABSTRACT – Epilepsy and mental retardation: genetic syndromes

The identification of an etiology in children and adults with mental deficiency is a major challenge and needs a comprehensive clinical approach and multi-disciplinary collaborations. Some genetic syndromes with intellectual disability may also be associated with specific dysmorphic features, behavioural patterns or electro-clinically recognizable epilepsy syndromes. Identifying the epilepsy syndrome may prove to be an important clue for the diagnosis of the associated genetic syndrome. Moreover, the implicated chromosomal regions may be useful targets when searching for epilepsy genes. We review and discuss available data on some genetic syndromes (Angelman syndrome, duplication of the 15q11-q13 region, Wolf-Hirschorn syndrome, ring chromosome 20, fragile X syndrome) also presenting specific epilepsy features.

L'épilepsie et le retard mental sont fréquemment associés, avec des liens divers.

L'étude précise des caractéristiques cliniques puis électroencéphalographiques de l'épilepsie peut apporter une contribution importante au diagnostic étiologique de la pathologie présentée par le sujet.

On sait, en effet que pour un patient atteint de retard mental et sa famille, la recherche étiologique est primordiale. Elle doit se faire chez l'enfant le plus tôt possible mais n'est parfois réalisée à défaut qu'à l'âge adulte. Elle demande une démarche rigoureuse qui est d'abord et essentiellement clinique.

Ainsi, une circonstance rare mais privilégiée, que nous envisageons ici, est celle de quelques syndromes génétiques avec retard mental pour lesquels l'épilepsie a un profil électro-clinique particulier et caractéristique, de grande valeur diagnostique [1].

Par ailleurs, ces « syndromes épileptiques génétiques » pour lesquels l'anomalie chromosomique est connue ont un intérêt évident pour la recherche des gènes en cause dans l'épilepsie [2].

Après avoir brièvement évoqué la démarche diagnostique pour un patient atteint de retard mental avec épilepsie, nous nous limiterons à la description des principaux syndromes génétiques avec épilepsie spécifique.

Épilepsie avec retard mental : comment faire ?

La démarche diagnostique est, comme pour tout retard mental, d'abord et essentiellement clinique, fondée sur l'anamnèse et l'examen clinique. Elle affirme la déficience mentale et oriente le diagnostic étiologique suivant sa chronologie : périnatale, postnatale ou anténatale [3]. Dans ce cadre, la « reconnaissance » par le clinicien de certains phénotypes caractéristiques, qu'il s'agisse de dysmorphies, de comportements ou aussi d'une épilepsie particulière, peut parfois évoquer d'emblée le diagnostic. L'identification de l'étiologie est primordiale. Elle permet lorsqu'un enfant a une déficience de développement de mieux répondre aux questions des parents : « pourquoi ? d'où vient son problème ? que deviendra-t-il ? que faire pour l'aider à progresser ? avons-nous un risque pour un autre enfant ? » Cette dernière demande de conseil génétique formulée par les parents ou par d'autres membres de la famille est de plus en plus souvent l'occasion de reprendre la recherche étiologique.

On connaît les grandes étapes de cette recherche [3]. L'interrogatoire d'abord est fondamental mais ne peut s'envisager qu'avec une écoute attentive des parents et de leurs demandes. Il précise les antécédents familiaux avec le support d'un arbre généalogique sur trois générations, les antécédents de l'enfant et l'histoire de son développement.

L'examen clinique complet comprend bien sûr les courbes de mensurations avec celle du périmètre crânien, la recherche de dysmorphies, l'examen neurologique...mais aussi l'examen du langage, expression et compréhension, capacités de communication et l'évaluation du comportement. Certains traits de comportement particuliers et caractéristiques peuvent être un indice immédiat du diagnostic pour quelques syndromes génétiques avec « phénotype comportemental » [4].

Lorsqu'une épilepsie s'associe au retard mental, l'interrogatoire encore est capital et trop souvent négligé, recherchant l'âge de début des crises, leur description précise, leur horaire, leur durée et leur fréquence, les facteurs

déclenchants éventuels. L'électroencéphalogramme de veille et de sommeil précise les anomalies critiques et intercritiques avec en appoint souvent indispensable l'EEG vidéo.

Ce sont ces données cliniques qui permettent d'orienter les examens complémentaires : imagerie cérébrale, examens génétiques ou métaboliques.

Approche étiologique syndromique

Pour plusieurs syndromes génétiques dus à des anomalies de structure chromosomiques, délétions le plus souvent, ou à des mutations géniques le diagnostic est maintenant accessible par des tests génétiques spécifiques, rapides et fiables : recherche de délétions par FISH, ou de mutations en biologie moléculaire. Mais l'orientation clinique est un préalable indispensable à ces demandes spécifiques. Elle est fondée sur le profil de développement de l'enfant avec parfois des traits de comportement particuliers et distinctifs, sur l'observation de dysmorphies caractéristiques souvent peu évidentes chez le jeune enfant car évoluant avec l'âge, et parfois sur le profil électroclinique particulier d'une épilepsie.

Une collaboration étroite entre neuropédiatres et généticiens cliniciens est alors indispensable.

Le syndrome d'Angelman

Le syndrome d'Angelman est le plus fréquent et le mieux connu des syndromes génétiques avec épilepsie spécifique.

Pampiglione dès 1983 [5], puis Boyd en 1988 [6] ont décrit les caractéristiques de l'EEG et signalé leur intérêt pour le diagnostic précoce.

Ses critères diagnostiques ont été bien définis en consensus [7]. Les critères constants sont la déficience mentale sévère, le langage absent ou très réduit, l'ataxie avec motricité « saccadée », le comportement très caractéristique avec hyperexcitabilité et rire facile. Les signes présents dans plus de 80 % des cas sont une microcéphalie post natale modérée, l'épilepsie et l'EEG anormal et très évocateur, la dysmorphie faciale évolutive avec l'âge (*figure 1*). Des troubles du sommeil sont très fréquents [8]. Fait particulier, son origine génétique répond à des mécanismes divers avec pour constante une absence de contribution de gènes de la région 15q11-q12 d'origine maternelle. microdélétion 15q11-q12 sur le chromosome 15 maternel dans 70 % des cas, mais aussi isodisomie paternelle du chromosome 15 dans 5 % des cas, mutations du centre de l'empreinte, responsables d'une anomalie isolée de la méthylation dans 5% des cas ou mutations du gène UBE-3A dans 15 % des cas. Les cas sans anomalie décelée sont de plus en plus rares [8].

Ce syndrome ainsi que le syndrome de Prader-Willi (microdélétion 15q11-q12 sur le chromosome 15 paternel)



Figure 1. Syndrome d'Angelman.

ont été les premiers modèles d'empreinte parentale différentielle : certains gènes de la région 15q11-q12 sont exprimés seulement par le chromosome 15 maternel, d'autres par le chromosome 15 paternel. La méthylation est témoin de l'empreinte, les gènes méthylés sont inactifs. Le gène UBE-3A est soumis à une empreinte spécifique cérébrale, il s'exprime au niveau du cervelet et de l'hippocampe seulement à partir de l'allèle maternel [9].

Les crises épileptiques [10] sont présentes dans 90 % des cas et débutent en règle générale avant l'âge de 3 ans. Des spasmes infantiles ont été rapportés mais restent exceptionnels. Il s'agit le plus souvent d'absences atypiques, de crises atoniques ou myocloniques. Des crises tonicocloniques généralisées et des crises hémicloniques, fébriles ou non fébriles sont possibles. Des status myocloniques peuvent s'observer.

Des anomalies électroencéphalographiques non spécifiques mais très caractéristiques sont présentes dans plus de 90 % des cas et même avant les crises. Elles peuvent alors faire évoquer le diagnostic lorsqu'un EEG a été demandé

chez un nourrisson en raison d'un « retard psychomoteur ». Ce sont des ondes lentes et pointes lentes de haut voltage, à 4–6 Hz, diffuses et continues. D'autres patterns sont également évocateurs : bouffées de pointes ondes lentes à 3–4 Hz, à prédominance occipitale, survenant à la fermeture des yeux ou bouffées d'ondes lentes et pointes ondes lentes très amples à 2–3 Hz, à prédominance bifrontale (figure 2).

Un fait très particulier est la présence intermittente d'un « tremblement » grossier ; il s'agit en fait de myoclonies rythmiques rapides sans correspondance avec les anomalies de l'EEG standard ; l'origine corticale de ces myoclonies a pu être mise en évidence par les techniques de moyennage rétrograde [11]. Il peut exister un continuum entre les myoclonies et des status myocloniques qui ne doivent pas être méconnus. L'enfant perd alors son hyperactivité habituelle, il devient trop calme, peu réactif et absent avec des myoclonies erratiques continues.

L'épilepsie du syndrome d'Angelman a un profil pharmacologique particulier. Les traitements efficaces sont le val-

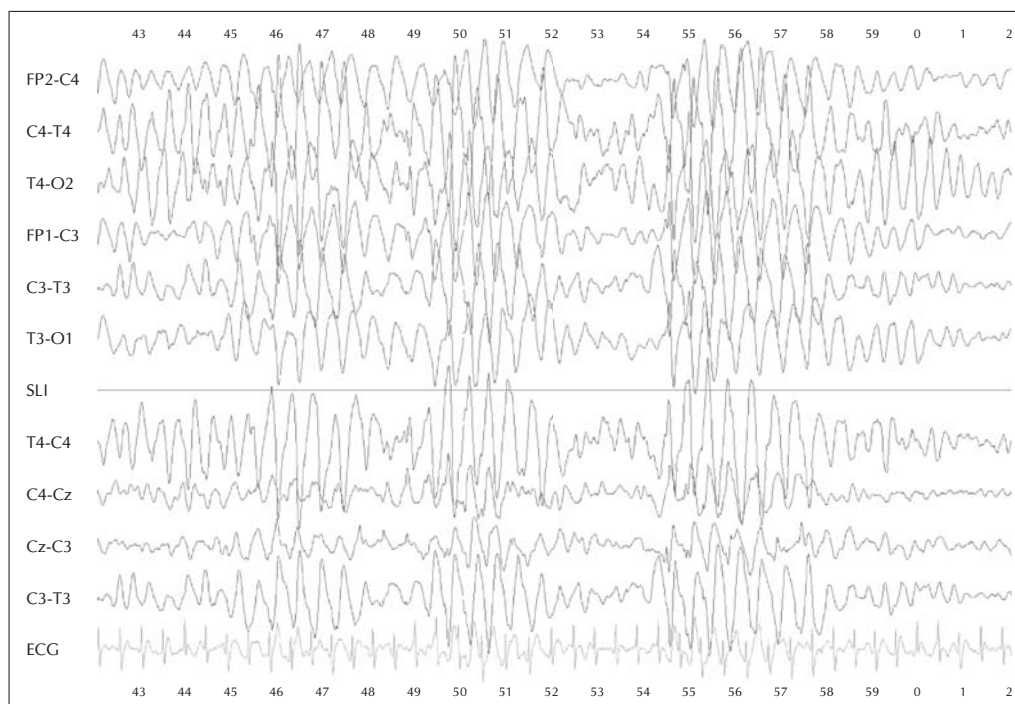


Figure 2. Syndrome d'Angelman. Tracé de veille 18 mois. $15 \mu\text{V}/\text{mm}$, 0,3 s, 15 hz; bouffées d'ondes lentes encochées à 3 Hz à maximum antérieur.

proate, les benzodiazépines, l'éthosuccimide et la lamotrigine tandis que la carbamazépine et le vigabatrin sont aggravants. Le piracétam est efficace sur les myoclonies. L'efficacité du lévétiracétam semble variable, mais n'est pas suffisamment évaluée.

L'évolution est marquée le plus souvent par une diminution des crises à l'adolescence. L'activité d'ondes lentes à 4–6 Hz disparaît après 12 ans mais des ondes lentes bifrontales intermittentes peuvent persister. Cependant les crises peuvent parfois persister à l'âge adulte [12].

Il est maintenant bien démontré que le phénotype défini du syndrome d'Angelman et en particulier l'épilepsie ont une sévérité variable, fonction du type génétique : les cas avec délétion sont les plus sévères, suivis par les mutations d'UBE3A puis par les isodisomies et mutations de l'empreinte [13, 14]. Les risques de récurrence dépendent aussi du type génétique : ils sont très faibles pour les délétions ou les isodisomies de novo, alors que les mutations de l'empreinte et les mutations d'UBE3A répondent à une transmission dominante soumise à l'empreinte, se faisant par les mères [14].

Le ou les gènes responsables de l'épilepsie et du myoclonus ne sont pas encore connus. Le gène UBE3A est un candidat, avec un modèle chez la souris [16]. On ne peut exclure des interactions entre UBE3A et le cluster de gènes codant pour les sous-unités $\beta 3$, $\alpha 5$ et $\gamma 3$ du récepteur GABA A, présentes dans la région délétée.

Le syndrome d'inversion-duplication du chromosome 15

La présence d'un chromosome 15 surnuméraire, produit un effet de tétrasomie ou « quadruple dose » de la région 15q11-q13, impliquée aussi dans les syndromes d'Angelman et de Prader-Willi, ce fragment supplémentaire étant d'origine maternelle. Ce syndrome relativement fréquent comporte le plus souvent un retard mental sévère avec microcéphalie et troubles autistiques. La dysmorphie est absente ou peu caractéristique, limitée à des traits grossiers. Mais l'épilepsie est constante et en règle sévère. Elle débute précocement, souvent dès les premiers mois. Des spasmes, des absences atypiques, des crises toniques et atoniques sont décrits. L'EEG montre un tracé d'hypsarythmie atypique avec des pointes ondes lentes amples et diffuses et/ou des anomalies multifocales (figures 3 et 4) [17-19].

Cependant des cas moins sévères ont été signalés avec une épilepsie débutant chez l'adulte avec des absences atypiques et un retard mental modéré [20].

La région 15q11-q13 est aussi impliquée dans les duplications 15q11-q13. Ces duplications interstitielles concernent le chromosome 15 d'origine maternelle. Elles ont été rapportées chez des enfants atteints de troubles autistiques, avec un retard mental variable et sans dysmorphies. Les crises épileptiques sont rares mais l'EEG peut montrer des pointes ondes centro-temporales activées en som-

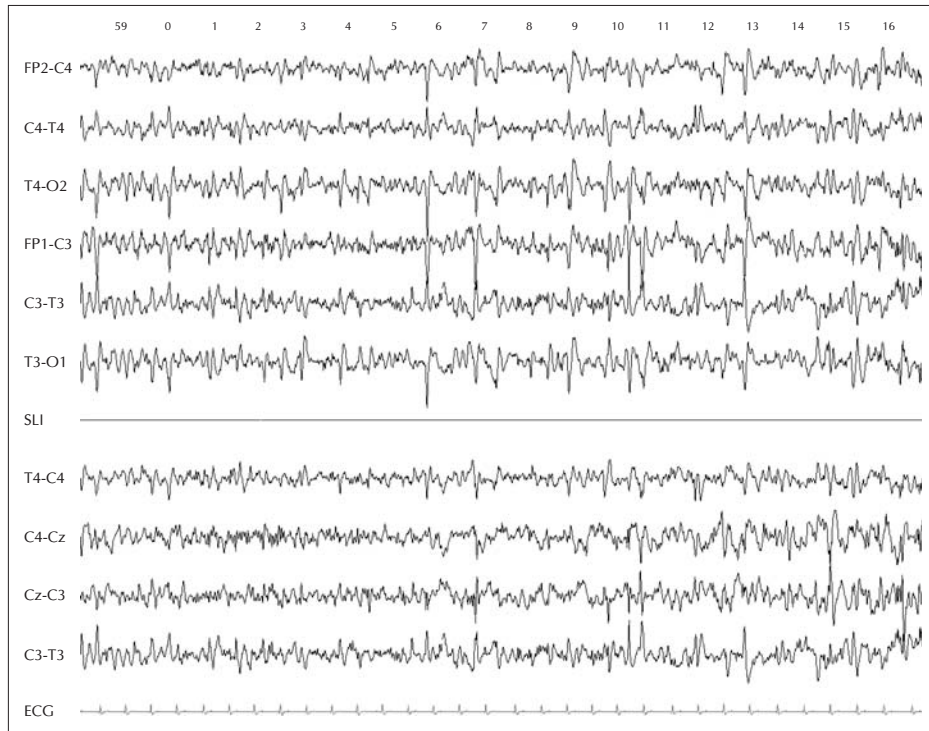


Figure 3. Syndrome d'inversion-duplication du chromosome 15. Tracé de sommeil $15 \mu\text{V}/\text{mm}$, $0,3 \text{ s}$, 70 Hz . Pas d'éléments physiologiques ni d'organisation spatiale. Anomalies paroxystiques nombreuses à type de pointes lentes amples, multifocales, parfois plus diffuses.

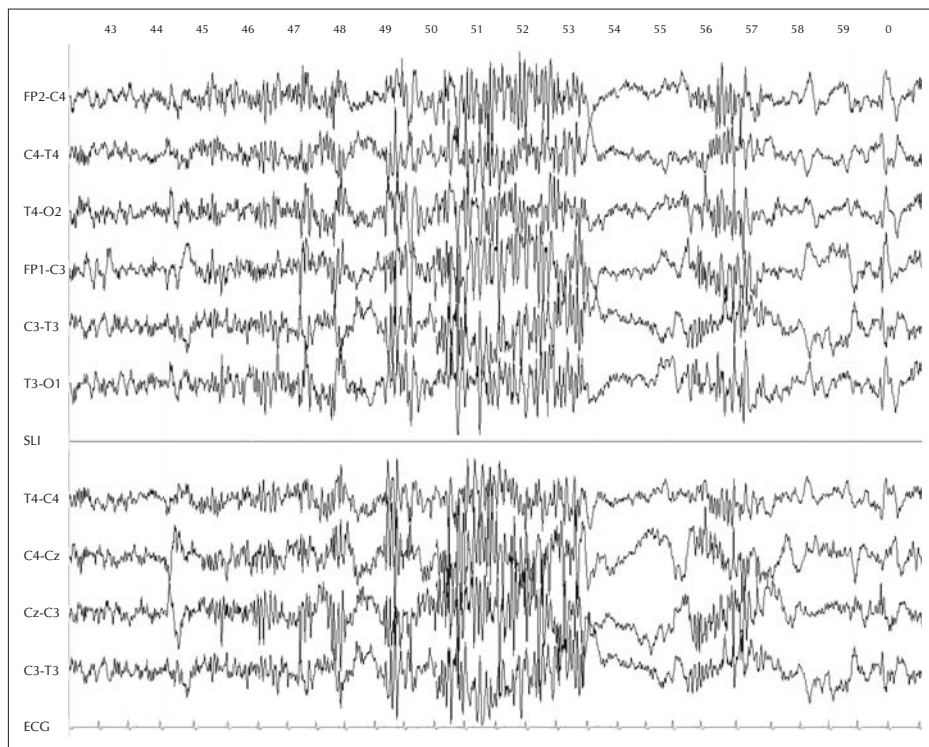


Figure 4. Syndrome d'inversion-duplication du chromosome 15. Tracé de sommeil $10 \mu\text{V}/\text{mm}$, $0,3 \text{ s}$, 70 Hz . décharge de rythmes rapides généralisées d'emblée, nombreuses dans le sommeil.

meil.[21]. La pratique systématique d'une FISH 15q11-q12 est proposée dans les recherches génétiques chez les patients autistes [22].

Le syndrome de Wolf-Hirschorn

Il est dû à une délétion 4p et est beaucoup plus exceptionnel [23, 24]. Il comporte une déficience mentale sévère, un retard de croissance in utero puis post-natal, une microcéphalie, une dysmorphie caractérisée par un nez « en casque grec », avec hypertélorisme, front haut, grandes oreilles et parfois fente labio-palatine. Les malformations viscérales, en particulier cardiaques sont fréquentes. Un tiers des cas décède dans la première année. L'IRM peut montrer des anomalies de gyration, une hypoplasie du corps calleux et une dysplasie des noyaux dentelés.

L'épilepsie est constante, dès la première année, avec des crises partielles motrices, des myoclonies ou des absences atypiques volontiers déclenchées par la fermeture des yeux. L'EEG montre des décharges généralisées de pointes ondes lentes amples à la fermeture des yeux et des signes irritatifs multifocaux. Le valproate est efficace sur les crises alors que la carbamazépine les aggrave.

L'épilepsie a ainsi des caractères électro-cliniques proches de ceux du syndrome d'Angelman. Des gènes codant pour des sous unités du récepteur GABA A sont situés en 4p12-13, proches de la région critique 4p16-3 du syn-

drome. Le rôle d'un déficit fonctionnel du récepteur GABA A dans la pathogénie de l'épilepsie peut être évoqué.

Le syndrome du chromosome 20 en anneau, en mosaïque

Il est caractérisé essentiellement par un syndrome épileptique très particulier associé à des troubles du comportement alors que la déficience mentale est légère à modérée, sans aucune dysmorphie associée [25-29].

L'épilepsie débute dans l'enfance et est pharmacorésistante. Les manifestations critiques [26-28] sont des absences avec automatismes moteurs, déambulation, peur intense, parfois hallucinations, de quelques secondes ou de longue durée. Des états confusionnels prolongés durant 30 min à 1 h voire plus longtemps, avec parole lente et difficile, clonies périorales ou palpébrales et automatismes complexes peuvent s'observer (*figures 5a, 5b, 5c*). Fait particulier, ils sont souvent déclenchés par les émotions, les contrariétés, une dispute... et peuvent ainsi être pris pour des crises non épileptiques. Des crises toniques ou tonico-cloniques généralisées sont plus rares. Des crises nocturnes peuvent s'observer [29].

L'électroencéphalogramme critique montre de longues séquences d'ondes lentes bifrontales rythmiques ou des pointes ondes lentes à prédominance bifrontale. Les tracés

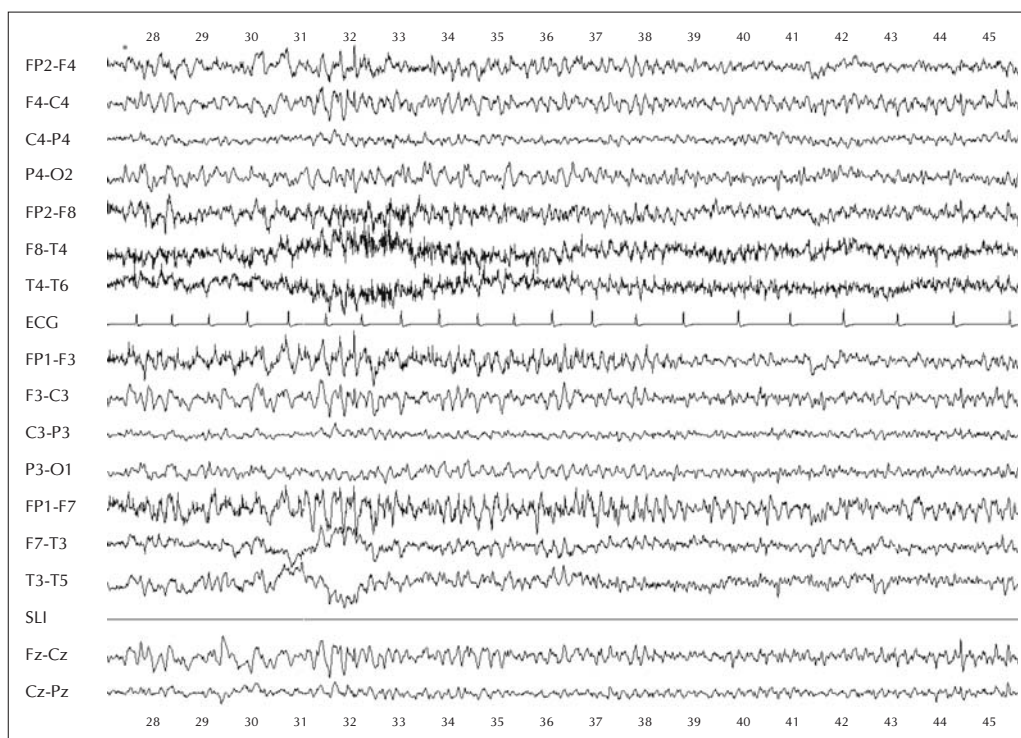


Figure 5a. Syndrome du chromosome 20 en anneau. crise prolongée de 20 min diffuse (début) : activité thêta rythmique diffuse 10 µV/mm, 0,3 s, 35 Hz.

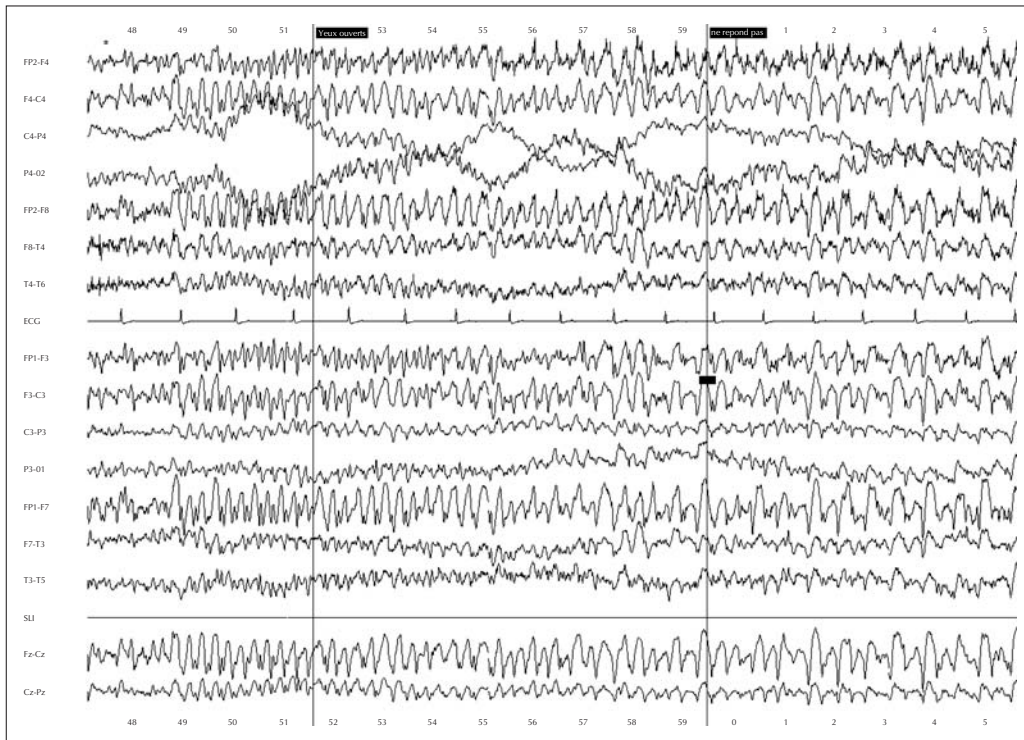


Figure 5b. Poursuite de la crise diffuse , activité rythmique de pointes se ralentissant. 10 μ V/mm, 0,3 s, 35 Hz.

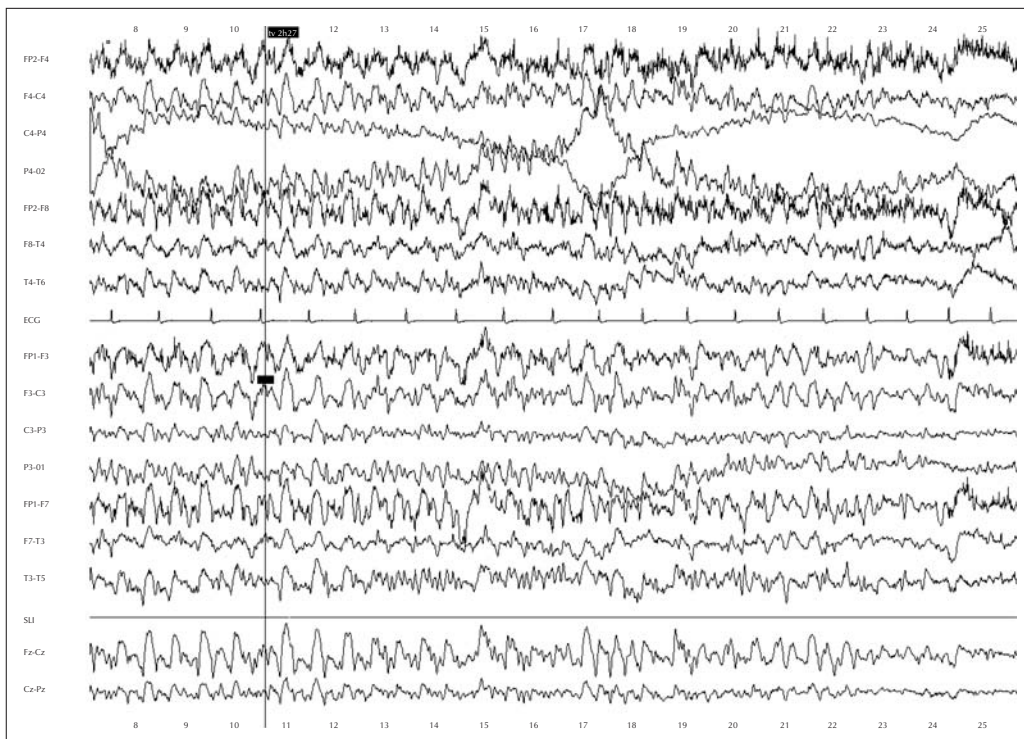


Figure 5c. Fin de la crise : ralentissement progressif de la décharge 10 μ V/mm, 0,3 s, 35 Hz.

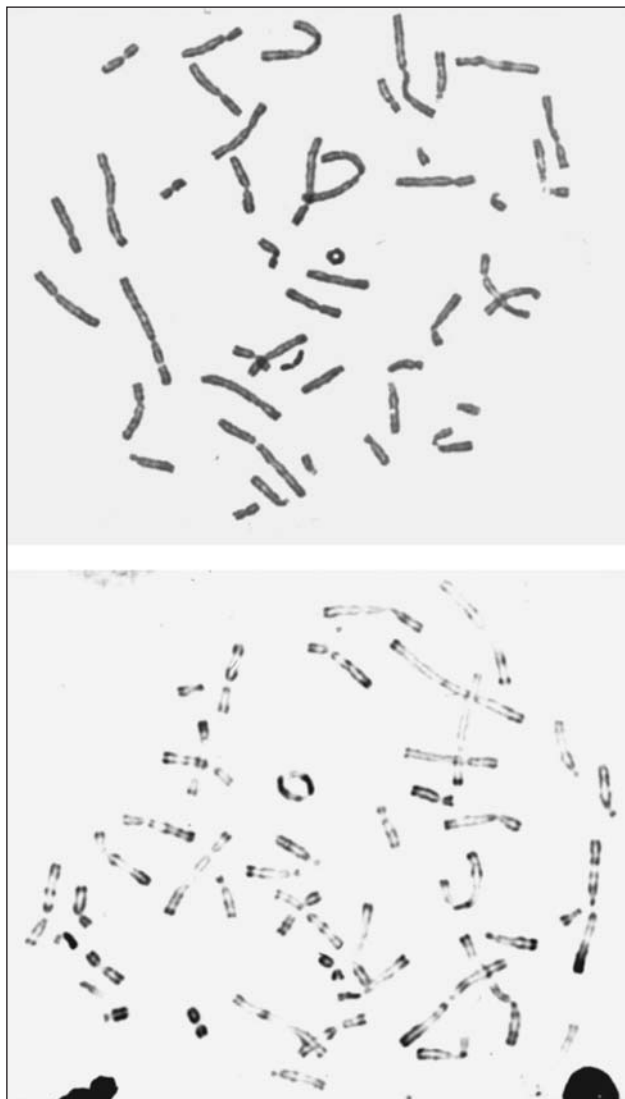


Figure 5d. Syndrome du chromosome 20 en anneau.

intercritiques peuvent être normaux ou montrer des bouffées d'ondes lentes associées à des pointes prédominant dans les régions frontales (figure 6). Ces anomalies sont activées à l'endormissement et en sommeil lent léger et disparaissent dans les autres stades de sommeil [26].

Après un développement psychomoteur normal, un retard intellectuel, léger le plus souvent, apparaît après 5-6 ans avec surtout des troubles caractériels : impulsivité, opposition, agressivité qui vont gêner l'insertion sociale.

L'IRM cérébrale est normale.

C'est donc cette épilepsie très particulière [25], caractérisée par ces crises prolongées durant plus de 30 min et répétées, ainsi que par leur aspect EEG, qui doit faire rechercher par un caryotype le chromosome 20 en anneau en mosaïque, présent dans une proportion variable mais souvent faible de mitoses (figure 5d). Lorsque cette

proportion est majoritaire, un retard mental pourrait plus volontiers être associé [28]. On sait que deux gènes de syndromes épileptiques sont situés à la partie distale du bras long du chromosome 20, ceux de l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante et des convulsions néonatales familiales bénignes, mais l'origine du syndrome du chromosome 20 en anneau est encore inconnue.

Le syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile, considéré comme la deuxième cause de retard mental d'origine génétique, est évoqué ici en raison de sa fréquence et des caractères assez particuliers de son épilepsie qui pourraient contribuer au diagnostic [30-32]. Celui-ci est évoqué cliniquement chez un garçon ayant un retard mental et de langage avec des troubles du comportement, agitation, instabilité et souvent une macrocéphalie. On retrouve une dysmorphie : visage allongé avec un front haut et de grandes oreilles et une hyperlaxité. On recherche des antécédents familiaux de retard intellectuel compatibles avec une transmission liée à l'X mais pouvant affecter aussi les filles quoique de façon moins sévère. Le diagnostic est confirmé par la recherche de mutations du gène FMR-1 en biologie moléculaire.

L'épilepsie [30-32] survient chez 20 à 25 % des cas. Elle débute entre 2 et 12 ans avec des crises partielles simples et complexes ou des crises généralisées. L'EEG montre des pointes bi- ou triphasiques de haut voltage centrales ou centrotemporales ou parfois multifocales. Ces anomalies sont très nettement activées en sommeil. Ce pattern EEG est très semblable à celui de l'épilepsie partielle bénigne à pointes centrotemporales. L'évolution de l'épilepsie également, avec des crises rares et peu sévères disparaissant à l'âge adulte tout comme les anomalies EEG [31]. Des études de liaison ont exclu une relation entre le gène FMR-1 et l'épilepsie partielle bénigne à pointes centrotemporales (figure 7) [32].

Bien d'autres syndromes chromosomiques comportent de façon significative une épilepsie. Citons le syndrome du chromosome 14 en anneau où l'épilepsie est sévère et constante avec un retard mental très sévère, une microcéphalie, des dysmorphies : la trisomie 12p, les délétions terminales du chromosome 1, 1p et 1q...[2].

Il est important d'identifier les régions chromosomiques dont les aberrations sont associées de façon significative avec une épilepsie, et qui peuvent orienter les recherches de gènes de l'épilepsie.

Mais il est indispensable aussi de caractériser de façon rigoureuse, sur le plan clinique et EEG, l'épilepsie de chacun de ces syndromes génétiques rares, condition nécessaire pour pouvoir repérer des syndromes épileptiques spécifiques. □

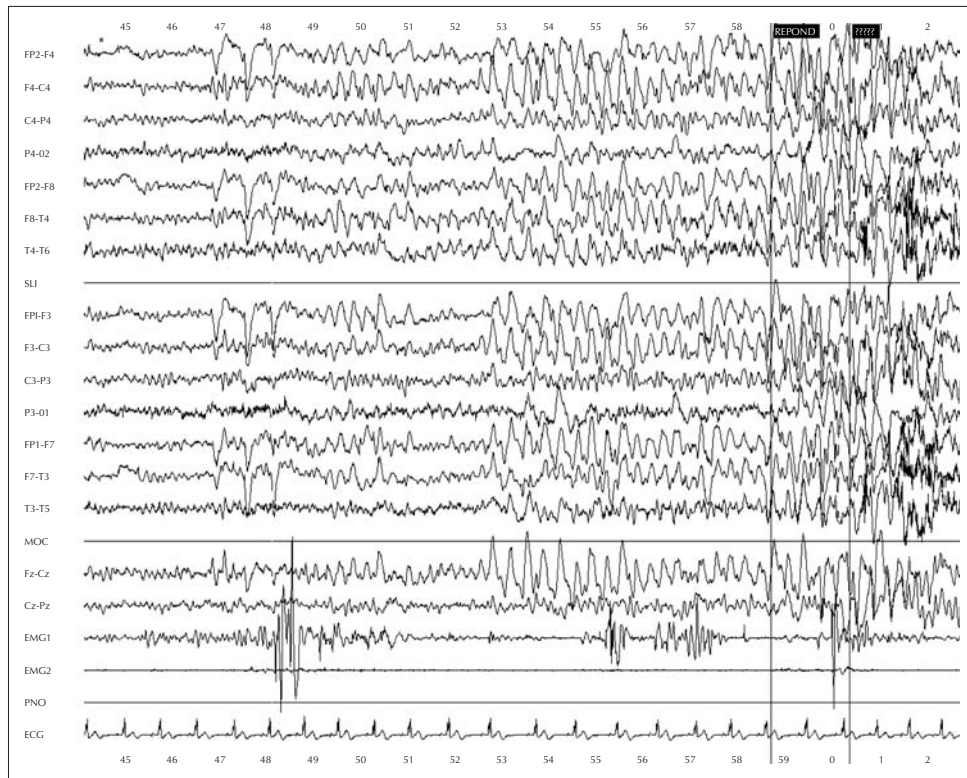


Figure 6. Syndrome du chromosome 20 en anneau. activité « intercritique » : bouffées d'activité thêta diffuse sans manifestation clinique.

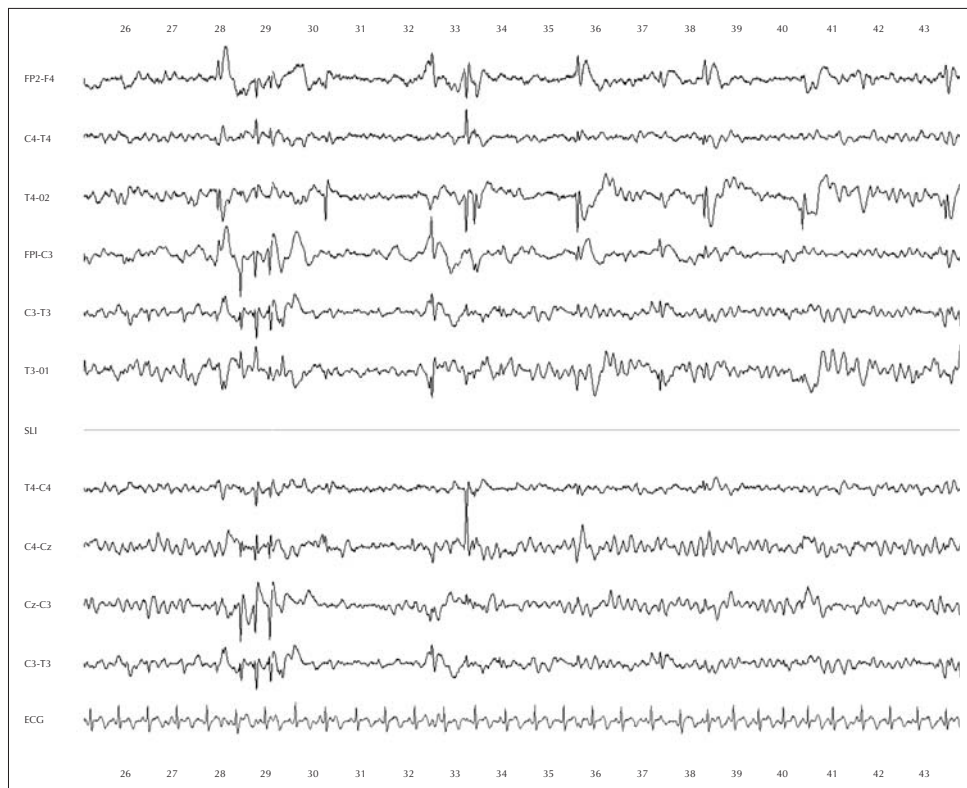


Figure 7. Syndrome de l'X fragile. 20 μ V/mm, 0,3 s, 70 Hz. Pointes diphasiques régulières parfois suivies d'une onde lente, isolées ou groupées en bouffées, bilatérales, asynchrones.

Références

1. Gobbi G, Genton P, Pini A, et al. Épilepsies et anomalies chromosomiques. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al., editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Eastleigh : John Libbey Eurotext, 2002.
2. Singh R, McKinlay Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 127-40.
3. Des Portes V, Livet MO, Vallée L, et al. Démarche diagnostique devant une déficience mentale de l'enfant en 2002. *Arch Pédiatr* 2002 ; 7 : 709-25.
4. Cassidy SB, Morris CA. Behavioral phenotypes in genetic syndromes: genetic clues to human behavior. *Adv Pediatr* 2002 ; 49 : 59-86.
5. Pampiglione G, Martinez A. Evolution of Angelman syndrome. Follow-up of 3 new cases. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1983 ; 56 : 72P.
6. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in the early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J pediatr* 1988 ; 147 : 508-13.
7. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J med Genet* 1995 ; 56 : 237-8.
8. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 87-95.
9. Albrecht U, Sutcliffe J, Cattanaach B, et al. Imprinted expression of the murine Angelman syndrome gene Ube3a, in hippocampal and Purkinje neurons. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 75-8.
10. Viani F, Romeo A, Viri M, et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's Syndrome. *J Child Neurol* 1995 ; 10 : 467-71.
11. Guerrini R, De Lorey T, Bonanni P, et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996 ; 40 : 39-48.
12. Laan LA, den Boer AT, Hennekam RC. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet* 1996 ; 66 : 356-60.
13. Minassian BA, De Lorey T, Olsen R, et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 485-93.
14. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non deletion Angelman syndrome patients. *Europ J Hum Genet* 1999 ; 7 : 131-9.
15. Moncla A, Malzac P, Livet MO. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestation and genetic counselling. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 554-60.
16. Miura K, Kishino T, Webber H, et al. Neurobehavioral and electroencephalographic abnormalities in Ube3a maternal-deficient mice. *Neurobiol Dis* 2002 ; 9 : 149-59.
17. Buoni S, Sorrentino L, Farnetani MA, et al. The syndrome of inv dup (15) : clinical, electroencephalographic, and imaging findings. *J Child Neurol* 2000 ; 15 : 380-5.
18. Takeda Y, Baba A, Nakamura F, et al. Symptomatic generalized epilepsy associated with an inverted duplication of chromosome 15. *Seizure* 2000 ; 9 : 145-50.
19. Borgatti R, Piccinelli MD, Passoni D, et al. Relationship between clinical and genetic features in " inverted duplicated chromosome 15" patients. *Pediatr Neurol* 2001 ; 24 : 111-6.
20. Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, et al. Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv dup(15). *Epilepsia* 2002 ; 43 : 1096-100.
21. Bunday S, Hardy C, Vickers S, et al. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Develop Med and Child Neurol* 1994 ; 36 : 736-42.
22. Keller K, Williams C, Wharton P, et al. Routine cytogenetic and FISH studies for 17p11/15q11 duplications and subtelomeric rearrangement studies in children with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2003 ; 117 : 105-11.
23. Sgro V, Riva E, Canevini MP, et al. 4p- Syndrome : a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia* 1995 ; 36 : 1206-14.
24. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, et al. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 830-6.
25. Roubertie A, Petit J, Genton P. Chromosome 20 en anneau : un syndrome épileptique identifiable. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : 149-53.
26. Latour P, Biraben A, Genton P. Mosaïque chromosomique du chromosome 20 en anneau et épilepsie : aspects électrocliniques intercritiques et critiques d'un syndrome d'individualisation récente. *Epilepsies* 2002 ; 14 : 239-44.
27. Petit J, Roubertie A, Inoue Y, et al. Non convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. *Epilep Disord* 1999 ; 1 : 237-41.
28. Biraben A, Odent S, Lucas J, et al. Chromosome 20 en anneau et épilepsie: diversité des crises étudiées en vidéo-EEG. Un mécanisme sous-cortical d'épileptogénèse est-il au premier plan ? *Epilepsies* 2001 ; 13 : 9-15.
29. Augustijn PB, Parra MD, Wouters CH, et al. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology* 2001 ; 57 : 1108-11.
30. Musumeci SA, Colognola RM, Ferri R, et al. Fragile-X syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern. *Epilepsia* 1988 ; 29 : 41-7.
31. Musumeci SA, Ferri R, Elia M, et al. Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study. *Am J of Med Genet* 1991 ; 38 : 511-3.
32. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 1092-9.