

Mutations de CACNA1A et migraine hémiplégique familiale

La migraine hémiplégique familiale (MHF) est une variété autosomique dominante de migraine avec aura, caractérisée par la survenue d'un déficit moteur au cours de l'aura. Elle comporte deux formes cliniques : pure dans laquelle l'examen clinique intercritique est normal (80 % des familles), et avec signes cérébelleux permanents, ataxie et/ou nystagmus (20 % des familles). Comme de nombreuses autres affections neurologiques paroxystiques, il s'agit d'une « canalopathie ». Dans 50 % environ des familles atteintes et dans tous les cas avec signes cérébelleux, la maladie est liée à des mutations faux-sens du gène *CACNA1A*, localisé en 19p13 et codant pour la sous-unité $\alpha 1A$ des canaux calciques neuronaux dépendants du voltage de type P/Q [1]. Un second gène localisé en 1q21-q23 est impliqué dans 20 % environ des familles [2,3]. Enfin, chez 20 à 30 % des familles, on ne trouve aucune anomalie du chromosome 19, ni du chromosome 1 [2]. D'autres mutations de *CACNA1A* ont été identifiées dans des affections autosomiques dominantes distinctes : l'ataxie épisodique de type 2 qui est principalement associée à des mutations entraînant une troncation protéique [1, 4], et l'ataxie cérébelleuse progressive SCA6 due à une expansion d'un triplet CAG [5] et *m/s* 1997, n°3, p.408).

Les canaux P/Q sont exprimés quasi exclusivement dans les neurones et en très grande quantité dans le cervelet, au niveau des cellules de Purkinje et des cellules granulaires. Ce sont des protéines multimériques, situées dans la membrane cellulaire et centrées par un pore qui, en réponse à une dépolarisation membranaire,

s'ouvre et laisse entrer sélectivement le calcium. Les canaux P/Q jouent un rôle primordial dans l'excitabilité neuronale et la libération de neurotransmetteurs. Ils sont formés d'une sous-unité $\alpha 1A$, qui constitue le pore et porte les structures responsables de la sensibilité au voltage et de la sélectivité ionique et de quatre autres sous-unités régulatrices.

De 1996 à 2000, 7 mutations faux-sens de *CACNA1A* ont été identifiées dans 18 familles et 1 cas sporadique de migraine hémiplégique [1, 6, 7]. Cependant, en l'absence de description clinique détaillée, les corrélations génotype-phénotype n'ont pas pu être analysées.

Dans une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*, nous avons criblé *CACNA1A* à la recherche de mutations dans 28 familles et 3 cas sporadiques atteints de migraine hémiplégique [7]. Cela nous a permis de constituer un groupe homogène de 117 sujets porteurs de mutations, permettant la description clinique fine de cette affection et de ses corrélations génotype-phénotype. Sur le plan clinique, la migraine hémiplégique familiale se distingue des autres formes de migraine avec aura. C'est la seule migraine autosomique dominante. La pénétrance est élevée, mais incomplète (89 %). Les crises comportent un déficit moteur toujours associé à au moins un autre signe (troubles sensitifs, aphasie, troubles visuels), et des signes sensitivo-moteurs bilatéraux sont observés chez un tiers des patients. Des crises plus sévères surviennent chez un tiers des patients : hémiplégie massive prolongée (plusieurs semaines), troubles de la conscience allant jusqu'au coma profond avec défaillance respi-

ratoire, fièvre élevée et parfois syndrome méningé. Elles sont entièrement réversibles en quelques jours à quelques mois. L'âge de début, la fréquence des crises et leur sévérité sont très variables d'un patient à l'autre portant la même mutation. Parmi les sujets porteurs d'une mutation associée à la migraine hémiplégique avec signes cérébelleux, 80 % ont effectivement un nystagmus, une ataxie, ou les deux.

Nous avons identifié 9 mutations, dont cinq nouvelles. Toutes sont des mutations faux-sens et siègent dans des régions fonctionnelles du canal, près du pore ou dans la zone de sensibilité au voltage (*figure 1*). Trois de ces mutations sont récurrentes en l'absence d'effet fondateur. De fortes corrélations génotype-phénotype existent. Tout d'abord, la distinction clinique entre migraine hémiplégique pure et avec signes cérébelleux repose sur une base génétique puisque les deux formes cliniques sont associées à des mutations distinctes. De plus, toutes les mutations récurrentes sont responsables de migraine hémiplégique avec signes cérébelleux. Enfin, l'existence de mutations différentes de *CACNA1A* explique en partie la variabilité clinique. Nous avons en effet comparé l'expression clinique de la maladie chez les porteurs des trois mutations les plus fréquentes dans notre série, responsables de migraine hémiplégique avec signes cérébelleux : T666M (55 sujets), R583Q (16 sujets) et D715E (14 sujets). Plusieurs différences significatives ont été observées : T666M possède la plus haute pénétrance pour les crises de migraine hémiplégique (98 %), les crises sévères (50 %) et le nystagmus

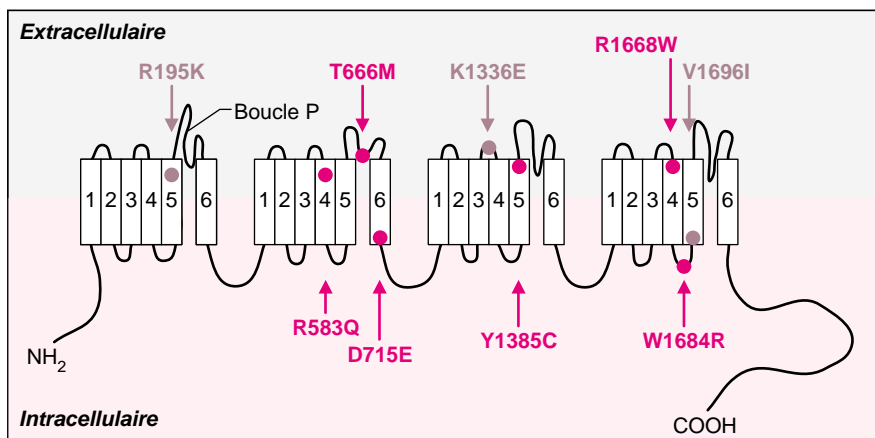


Figure 1. Structure de CACNA1A, et mutations impliquées dans la migraine hémiplégique familiale. La sous-unité $\alpha 1A$ des canaux calciques neuronaux dépendants du voltage de type P/Q est constituée de quatre domaines répétés. Chacun comprend six segments transmembranaires (numérotés de 1 à 6), les deux derniers étant séparés par une boucle P. Les 5^e et 6^e segments forment la partie interne du pore qui est bordée par les boucles P, tandis que les 4^e segments constituent la zone de sensibilité au voltage. Les mutations responsables de migraine hémiplégique familiale sont indiquées en bistre pour les formes pures et en rouge pour celles qui sont associées à des signes cérébelleux.

(86 %) ; R583Q possède la plus haute pénétrance pour l'ataxie cérébelleuse permanente (81 %), en l'absence de tout nystagmus ; et D715E possède la pénétrance la plus faible pour les crises de migraine hémiplégique (64 %).

Des études électrophysiologiques ont montré que les mutations responsables de la migraine hémiplégique familiale modifient la densité ainsi que les propriétés d'inactivation des canaux de type P/Q [8-10]. Aucune différence n'a été observée entre mutations responsables de la forme pure et mutations responsables de la forme avec signes cérébelleux, les conditions expérimentales reflétant probablement mal la complexité de la situation *in vivo*. La migraine hémiplégique familiale, de par sa grande variabilité clinique et ses liens nosologiques avec les autres maladies neurologiques dues à des mutations de CACNA1A, constitue un modèle fascinant pour l'étude des interactions entre génotype et facteurs environnementaux. Une mutation de CACNA1A conditionne une partie de l'expression clinique et interagit très probablement avec différents facteurs

dont l'importance et le mécanisme d'action sont encore inconnus : environnement, développement neuronal et polymorphismes d'autres gènes.

1. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al*. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNA1A. *Cell* 1996 ; 87 : 543-52.
2. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, *et al*. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 885-90.
3. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997 ; 49 : 1231-8.
4. Denier C, Ducros A, Vahedi K, *et al*. High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology* 1999 ; 52 : 1816-21.
5. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, *et al*. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 62-9.
6. Ducros A, Denier C, Joutel A, *et al*. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999 ; 64 : 89-98.
7. Ducros A, Denier C, Joutel A, *et al*. Clinical spectrum of familial hemiplegic migraine caused

by mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 17-24.

8. Kraus RL, Sinnegger MJ, Glossmann H, *et al*. Familial hemiplegic migraine mutations change alpha1A Ca^{2+} channel kinetics. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 5586-90.

9. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, *et al*. Functional consequences of mutations in the human alpha1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 1610-9.

10. Kraus RL, Sinnegger MJ, Koschak A, *et al*. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca^{2+} channel kinetics. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 9239-43.

Anne Ducros

EPI 99-21, Faculté de médecine Lariboisière, Paris, France. Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris Cedex 10, France.

Christian Denier

Anne Joutel

Michaëlle Cecillon

Christelle Lescoat

EPI 99-21, Faculté de médecine Lariboisière, Paris, France.

Katayoun Vahedi

Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Françoise Darcel

Service de neurologie, CHRU de Rennes, France.

Éric Vicaut

Laboratoire de biophysique, Hôpital Fernand-Widal, Paris, France.

Marie-Germaine Bousser

Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Élisabeth Tournier-Lasserre

EPI 99-21, Faculté de médecine Lariboisière, Paris. Laboratoire de cytogénétique, Hôpital Lariboisière, Paris, France.