

IMPACT NEURODÉVELOPPEMENTAL D'UNE MUTATION SUR LE GÈNE RHOBTB2

BECKERS M (1), STEVENS R (2), DEBRAY F-G (3), LEROY P (4)

RÉSUMÉ : Le gène RHOBTB2 est décrit pour la première fois comme épileptogène alors qu'il présente un variant faux-sens en 2016, puis est étudié plus précisément en 2018. Il s'agit d'un gène qui est à l'origine d'encéphalopathies épileptiques infantiles rares, mais pouvant être sévères. En 2021, des recherches ont confirmé que les mutations hétérozygotes de RHOBTB2 englobaient d'autres signes cliniques que ces encéphalopathies. Ainsi, ces épilepsies infantiles sont associées, principalement, avec des phénotypes fortement variables, à un retard développemental, à des encéphalites post-traumatiques, à des troubles paroxystiques des mouvements et à des atteintes iconographiques de l'encéphale. Dans ce travail, après avoir présenté un cas clinique, nous rappellerons le rôle des RhoGTPases sur le développement neuronal. Nous discuterons ensuite d'une étude qui a mis en évidence l'impact neurodéveloppemental de mutations sur le gène RHOBTB2 en réalisant des travaux sur des mouches *Drosophila melanogaster*. Pour terminer, nous mettrons le cas clinique présenté en parallèle avec une revue de la littérature réalisée par rapport à ce gène.

MOTS-CLÉS : RHOBTB2 - Neurodéveloppement - Encéphalopathies épileptiques - Dyskinésies paroxystiques - Dystonies

NEURODEVELOPMENTAL IMPACT OF A MUTATION IN THE RHOBTB2 GENE

SUMMARY : RHOBTB2 was first described as epileptogenic when it presents a missense variant in 2016 and studied more specifically in 2018. It is a gene that causes rare, but potentially severe childhood epileptic encephalopathy. In 2021, research confirmed that heterozygous mutations of RHOBTB2 included other clinical signs besides these encephalopathies. Thus, these infantile epilepsies are mainly associated with highly variable phenotypes, with developmental delay, post-traumatic encephalitis, paroxysmal movement disorders and iconographic brain damage. In this work, after presenting a clinical case, we will recall the role of RhoGTPases on neuronal development. We will then discuss a study which highlighted the neurodevelopmental impact of mutations on the RHOBTB2 gene by carrying out work on *Drosophila melanogaster* flies. Finally, we will compare the presented clinical case with a literature review.

KEYWORDS : RHOBTB2 - Neurological development - Epileptic encephalopathies - Paroxysmal dyskinesias - Dystonias

INTRODUCTION

Le premier cas de variation de gène sur RHOBTB2 a été rapporté en 2016 par Lopes et coll. (1) dans un article sur les différentes causes génétiques engendrant un phénotype semblable au syndrome de Rett. Depuis lors, différentes mutations du gène RHOBTB2 ont été décrites dans la littérature médicale comme étant impliquées dans des épilepsies infantiles sévères, des retards globaux de développement, des épisodes aigus d'encéphalopathies non épileptiques post-traumatiques et des mouvements anormaux (1-9). Ces différentes mutations sont reprises dans le **Tableau I** (<https://rmlg.uliege.be/file/3943/3338>). Dans le cas clinique que nous rapportons, la mutation est c.1346C > A (p.Ala449Asp). Cette mutation n'a jamais été décrite dans la littérature médicale ou dans les bases de données. Cependant, les programmes bio-informatiques prédisent un effet délétère sur les protéines RHOBTB2.

PRÉSENTATION DU CAS

Ce travail décrit le cas d'un patient âgé de cinq ans chez qui une mutation *de novo* c.1346C > A au niveau du gène RHOBTB2 à l'état hétérozygote a été diagnostiquée. Cette analyse de gènes a été réalisée durant le bilan neuropédiatrique du patient dans un contexte d'épisodes de dystonie des membres inférieurs et de retard développemental alors qu'il avait 2 ans et 2 mois. L'enfant a également présenté des crises convulsives, des absences atypiques et prolongées (faisant suite à de légers impacts céphaliques) et un épisode d'encéphalite. Il s'agissait d'une grossesse spontanée sans particularité et l'enfant est né à terme, par césarienne par siège. Il s'agit du premier enfant du couple, les parents ne sont pas consanguins et aucun des deux ne présente de trouble neurologique ou d'antécédent familial notable. À la naissance, l'enfant pèse 3.960gr (percentile (P) 87), mesure 50,5cm (P33) et a un périmètre crânien de 36,5cm (P93). Son adaptation néonatale immédiate fut bonne. À deux jours de vie, l'enfant a présenté des mouvements anormaux des membres. Le bilan par électroencéphalogramme (EEG), alors réalisé, était rassurant et le diagnostic de myoclonies du sommeil a été retenu. Cette symptomatologie n'a pas perduré après l'âge de deux mois. À quatre mois et deux semaines, le patient a présenté un épisode de crise convulsive non fébrile. L'imagerie par

(1) Médecine Générale, Limbourg Belgique.

(2) Service de Neuropédiatrie, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(3) Centre de Génétique, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(4) Service de Neuropédiatrie, CHU de Liège, Liège, Belgique.

résonnance magnétique (IRM) cérébrale était normale. Il a marché, lentement et avec appréhension, à l'âge de 19 mois. Depuis l'âge d'environ deux ans et jusqu'à environ 4 ans, il a présenté des crampes dystoniques au niveau de la cheville. Ces crampes entraînaient une déviation du pied en rotation interne avec varus équin et concernaient tant le membre gauche que le droit (Figure 1). La durée de ces dystonies était d'environ une minute et la fréquence était variable, de un à plus de dix épisodes par jour. À quatre ans et un mois, le patient a été hospitalisé durant un mois dans un état critique pour encéphalite sévère d'origine indéterminée, mais probablement en lien avec son anomalie génétique, dont cinq jours sous ventilation artificielle. Une IRM cérébrale réalisée durant cette hospitalisation a démontré de multiples plages d'œdème cytotoxique du ruban cortical entreprenant les deux convexités hémisphériques. Les EEG, réalisés lors des crises et par la suite durant l'hospitalisation, ne montraient pas de décharge paroxystique et des épisodes dystoniques intenses ont été suspectés. Suite à cette encéphalite, l'état neurologique du patient s'est fortement aggravé. En effet, il avait perdu

la marche et présentait une atteinte visuelle importante. Lors de sa dernière consultation de neuropédiatrie à l'âge de 4 ans et 7 mois, la récupération était flagrante. L'enfant remarche et il y a de gros progrès sur le plan de la déglutition et de la vue. L'IRM de contrôle montrait la présence d'une petite atrophie cérébrale sans lésion clastique. L'EEG de contrôle montrait une électrogénèse un peu lente et monomorphe, mais pas de dysfonctionnement paroxystique. Le traitement habituel du patient est composé d'acide valproïque 210 mg 3 x par jour, de flunarizine 2,5 mg 1 x par jour, de trihexyphénidyle 1 mg 1 x par jour et de mélatonine 2 mg le soir. Le patient bénéficie également d'une rééducation pluridisciplinaire.

DISCUSSION

LES RHOGTPASES ET LEUR IMPACT SUR LE NEURODÉVELOPPEMENT

Les protéines Rho font partie des GTPases Ras. Les plus connues sont RhoA, Rac1 et Cdc42 (10). Elles jouent un rôle dans la formation, le guidage et le développement des neurites. Ces protéines, sous le contrôle de signaux extracellulaires attractifs et répulsifs, entraînent, respectivement, la croissance et le collapsus du cône de croissance. Chez un individu sain, ces phénomènes se produisent en équilibre et permettent ainsi un neurodéveloppement normal (10, 11). RHOBTB2 fait également partie de la famille des GTPases Ras, mais il s'agit d'une RhoGTPase atypique. Le rôle physiologique des gènes atypiques tels que RHOBTB2 étant moins connu, nous évoquerons simplement dans la suite de ce travail les observations de Straub et coll. relatives à une mutation de ce gène (2).

IMPACT D'UNE MUTATION SUR LE GÈNE RHOBTB2 CHEZ LES *DROSOPHILA MELANOGASTER*

En 2018, Straub et coll. ont mené une étude sur les mouches *Drosophila melanogaster* pour mieux comprendre le rôle du gène RHOBTB2 dans le système nerveux et son implication dans les encéphalopathies épileptiques. Ils ont utilisé la réaction en chaîne par polymérase pour amplifier le gène RHOBTB à partir d'acide désoxyribonucléique complémentaire, puis ont créé des mouches transgéniques avec ces séquences. Comparant ces mouches aux mouches saines, ils ont observé que celles surexprimant RHOBTB présentaient une sen-

Figure 1. Dystonie des membres inférieurs entraînant une déviation du pied en rotation interne avec varus équin et concernant tant le membre gauche que le droit



sibilité aux chocs appelée «bang sensitivity». Après avoir été agitées au vortex pendant dix secondes, elles restent paralysées ou présentent des spasmes au fond du tube alors que les mouches saines récupèrent des déplacements normaux immédiatement ou après quelques secondes.

De plus, l'étude a révélé que la surexpression de RHOBTB dans les motoneurones n'a pas altéré la morphologie de la jonction neuromusculaire, mais a réduit le nombre de dendrites, ainsi que la taille et la longueur des branches dendritiques. Ces résultats suggèrent que cela pourrait contribuer au retard du développement et aux symptômes neurologiques chez les patients.

MISE EN PARALLÈLE DE NOTRE CAS AVEC CEUX RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Avec «RHOBTB2» comme mot-clé sur PubMed, nous trouvons 26 cas de patients atteints d'une mutation, toujours *de novo*. Toutes les informations détaillées ci-après, relatives au génotype et au phénotype de ces cas et de celui présenté dans ce travail, sont résumées dans le **Tableau I** (<https://rmlg.uliege.be/file/3943/3338>).

NIVEAU DE COMMUNICATION ET DE COMPRÉHENSION

Pour les 14 cas chez qui le langage des patients est discuté dans les articles, seule la moitié des cas communique de manière verbale (mots isolés). Les autres patients ne forment aucun mot. La communication et la compréhension ne sont évaluées normales que chez un seul patient. La compréhension est sévèrement limitée à bonne chez les autres. Lors de sa consultation de mise au point en neurogénétique à l'âge de 2 ans et 2 mois, le patient de notre cas jargonne et baragouine quelques mots et sa compréhension est limitée. Suite à son encéphalite à 4 ans, l'état neurologique du patient s'est aggravé. Il réémet désormais quelques mots hors contexte et sa compréhension est, quant à elle, fortement limitée.

TROUBLES DE MOUVEMENTS ET ÉPILEPSIES

Le spectre des troubles de mouvements est large chez les patients avec une mutation de RHOBTB2. Sur les 25 patients chez qui cela a été évalué, seuls six ne présentent ni dyskinésie ni dystonie. Pour les 19 autres, les dystonies de membres et les mouvements dyskinétiques paroxystiques constituent les mouvements anormaux les plus souvent décrits. Cependant, des athétoses, des hémipariés, de l'ataxie et

des mouvements choréiques ont également été rapportés. Quasiment tous les patients atteints de mutation de RHOBTB2 ont déjà présenté au minimum une crise d'épilepsie. Les plus précoces se sont déclarées après quatre jours de vie. À l'opposé, une patiente n'a présenté son premier épisode épileptique qu'à l'âge de 14 ans. La présentation de ces crises est relativement variable (crise généralisée, rotation de la tête sans réactivité, mouvements complexes hyperkinétiques,...). Cependant, un état de status epilepticus a été décrit à au moins une reprise pour 12 patients sur les 26 rapportés.

TRAITEMENTS

Sur les 24 patients avec au moins un épisode d'épilepsie référencé, 20 suivent un traitement. Pour traiter ces épilepsies, les molécules les plus fréquemment employées sont l'acide valproïque (2, 5, 6, 9) et le lévétiracétam (1, 2, 5, 8, 9) qui sont chacun prescrit chez 8 patients. Les autres traitements sont détaillés dans le **Tableau I** (<https://rmlg.uliege.be/file/3943/3338>). Notre patient a été traité par phénobarbital suite à son épisode de crise épileptique à l'âge de 4 mois et ce, jusqu'à l'âge de 7 mois. Il a ensuite été sans traitement jusqu'à l'âge de 4 ans. Il prend actuellement de l'acide valproïque, de la flunarizine et du trihexyhénidyle. La grande diversité des traitements est attribuable à l'importante variété qui existe entre les différents phénotypes causés par les mutations du gène RHOBTB2, ainsi qu'au manque de guidelines, dû à la rareté et au peu de connaissances par rapport à cette maladie actuellement. Les réponses aux traitements sont également fortement variables; trois patients présentent une réponse complète avec absence de crise. Il existe, chez les autres, des crises réfractaires et seule une diminution de la fréquence de ces crises est obtenue grâce au traitement.

IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'imagerie n'est normale que chez 8 patients sur les 22 chez qui des clichés cérébraux sont décrits. Pour les 14 autres, les anomalies sont, à nouveau, assez variables. Les atteintes les plus fréquentes sont des corps calleux fins, des anomalies de diffusion, des myélinisations différées et des atrophies cérébrales et/ou cérébelleuses. Notre patient présente une atrophie cérébrale sans lésion clastique.

ENCÉPHALOPATHIES POST-TRAUMATIQUES

A l'âge de deux ans six mois, le patient a présenté à plusieurs reprises des épisodes d'absences atypiques et prolongées faisant

suite à des chutes mineures. Les EEG réalisés ne montraient pas d'activité irritative durant ces absences. Dans la littérature, d'autres cas de patients atteints de mutations du gène RHOBTB2 ont présenté une encéphalite suite à des traumatismes crâniens légers. L'un est un garçon de 5 ans qui a présenté une absence avec des vomissements suite à un impact céphalique sur son vélo (5). Le scanner cérébral ne montrait pas d'anomalie. Étant donné que l'enfant présentait une anisocorie, une épilepsie non-convulsivante fut suspectée et l'enfant fut traité par une dose unique de midazolam en intraveineux. Cela s'est avéré être inefficace. Un autre cas rapporté est celui d'une patiente de six ans qui présenta une hypotonie et des pupilles aréactives bilatéralement suite à une chute de sa hauteur peu avant. Elle fut également hospitalisée pour encéphalopathie inexpliquée et son scanner cérébral était normal (12).

IMPLICATION CLINIQUE

Bien qu'elles ne soient pas le premier diagnostic différentiel à évoquer, les mutations génétiques *de novo* impliquant un impact neurodéveloppemental sont à ne pas oublier lors du bilan neuropédiatrique dans un contexte, par exemple, d'épilepsies, de dystonies, d'encéphalopathies de cause et de présentation atypiques. Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge pluridisciplinaire de l'enfant ainsi que l'accompagnement de la famille au complet est d'une importance capitale afin d'aider au mieux les différentes personnes impliquées dans la santé du patient.

CONCLUSION

Les génotypes et phénotypes liés à une mutation *de novo* sur le gène RHOBTB2 sont nombreux et variés. Les recherches, en particulier celles de Straub et coll. (2), ont permis d'avancer dans la compréhension de cette anomalie génétique. Cependant, la physiopathologie exacte de la maladie n'est pas encore comprise. D'autres études restent nécessaires pour explorer le mécanisme pathologique qui est engendré par ces mutations et améliorer la prise en charge thérapeutique des patients qui en souffrent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lopes F, Barbosa M, Ameer A, et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet* 2016;**53**:190-9.
2. Straub J, Konrad ED, Grüner J, et al. Missense variants in RHOBTB2 cause a developmental and epileptic encephalopathy in humans, and altered levels cause neurological defects in *Drosophila*. *Am J Hum Genet* 2018;**102**:44-57.
3. Zagaglia S, Steel D, Krithika S, et al. RHOBTB2 mutations expand the phenotypic spectrum of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2021;**96**:e1539-e50.
4. Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, et al. *De novo* variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. *Hum Mutat* 2018;**39**:1070-5.
5. Knijnenburg ACS, Nicolai J, Bok LA, et al. Acute encephalopathy after head trauma in a patient with a RHOBTB2 mutation. *Neurol Genet* 2020;**6**:e418.
6. Necpál J, Zech M, Valachová A, et al. Severe paroxysmal dyskinesias without epilepsy in a RHOBTB2 mutation carrier. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;**77**:87-8.
7. Spagnoli C, Soliani L, Caraffi SG, et al. Paroxysmal movement disorder with response to carbamazepine in a patient with RHOBTB2 developmental and epileptic encephalopathy. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;**76**:54-5.
8. Defo A, Verloes A, Elenga N. Developmental and epileptic encephalopathy related to a heterozygous variant of the RHOBTB2 gene: A case report from French Guiana. *Mol Genet Genomic Med* 2022;**10**:e1929.
9. Niu X, Sun Y, Yang Y, et al. RHOBTB2 gene associated epilepsy and paroxysmal movement disorder: two cases report and literature review. *BMC* 2021;**3**:1-8.
10. Ménager C, Kaibuchi K. Les protéines Rho: leur rôle dans les neurones. *Med Sci (Paris)* 2003;**19**:358-63.
11. Govek EE, Newey SE, Van Aelst L. The role of the Rho GTPases in neuronal development. *Genes Dev* 2005;**19**:1-49.
12. Jové Blanco A, Lorente Romero J, Barredo Valderrama E, et al. Mild head trauma: Acute encephalopathy trigger in children with RHOBTB2 *de novo* mutation. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;**37**:702-3.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Beckers M, Médecine Générale ULiège, Belgique.
Email : martinbeckers98@gmail.com