



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



**Université Constantine 1 Frères Mentouri**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري**  
**كلية علوم الطبيعة والحياة**

**Département : Biologie Animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Génétique**

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

**Intitulé :**

---

**Étude épidémiologique et moléculaire de l'épilepsie dans la région de Constantine**

---

**Présenté par : Benmounah Khadidja**

**Le : 25/06/2025**

**Boucetta Malak**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Boudoukhane Ibtissem M (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Bechkri Sakina (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur(s):** Bensouilah F.Zohra (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire**  
**2024 - 2025**



*« Nous remercions Allah le Tout Puissant, qui  
grâce à sa Puissance et sa Majesté, nous  
a donné le courage, la force, et la santé  
nécessaires tout au long de notre parcours pour  
accomplir ce travail ».*

## REMERCIEMENTS

*Avant tout, nous remercions DIEU de nous avoir donné la force, la patience et la santé nécessaires pour aller jusqu'au bout de ce mémoire. Sans Sa volonté, rien n'aurait été possible.*

*Nous exprimons notre sincère reconnaissance à notre encadrante, Mme **Bechkri Sakina**, pour son écoute, sa disponibilité et ses conseils précieux tout au long de ce travail. Son accompagnement a été d'un grand soutien.*

*Nous vous dédions ce travail en signe de respect et de remerciement sincère.*

*Nous tenons à remercier sincèrement Mme **Boudokhae Ibtisam.M** d'avoir accepté de présider le jury de soutenance*

*Nos remerciements vont également à Mme **Bensouilah F.Zohra** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nos remerciements vont à Mme Hebbachi Hafiza , pour sa gentillesse, sa patience et son aide tout au long des étapes expérimentales. Sa présence nous a été d'un grand apport*

*Nous sommes très reconnaissantes et respectueuses envers Prof. Bouleffkhad. A pour nous avoir ouvert les portes de son service et pour nous avoir fourni les échantillons biologiques des patients, contribuant ainsi précieusement à la réalisation de ce travail.*

*Merci également à tous les membres de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie des administrateurs mais aussi tous les enseignants de la formation Génétique pour la qualité de leur enseignement, leur exigence et leur bienveillance, qui nous ont permis de progresser et de nous dépasser.*

*Enfin, un remerciement tout particulier à nos familles et nos amis. Leur amour, leur patience et leur soutien constant, dans les moments faciles comme dans les plus difficiles, nous ont donné le courage d'avancer jusqu'au bout.*

*Merci à tous.*

## *Dédicaces*

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail :*

*À la plus belle maman « Souad »*

*Le cœur qui m'a donné la vie et illuminé mon chemin par un amour infini, à celle qui a toujours été mon soutien et mon premier guide. Ce succès est le fruit de tes prières, de ta patience et de tes sacrifices. Merci pour chaque instant d'amour, d'attention et pour chaque mot d'encouragement. Je t'aime Soso.*

*À mon cher papa « Mourad »*

*À l'homme qui m'a appris à être forte et à croire en moi, à celui dont les conseils et l'orientation ont été la boussole qui m'a guidée. Merci pour ta présence constante dans ma vie, pour tes prières continues qui m'ont protégée à chaque étape. Je t'aime mon épaule solide.*

*À mon cher frère « Mouhammed » et mes sœurs « Randa » et « Rym »*

*vous avez toujours été la lumière de mon chemin, et vous êtes ma source de joie et de bonheur. Je vous dédie ce travail du fond du cœur,*

*À ma défunte grand-mère Messouda*

*Merci pour ton amour depuis mon enfance, tu as été la source du bonheur pour moi, que DIEU t'accorde le paradis le plus élevé.*

*À ma très chère grand-mère « Dahbia »*

*À celle dont le soutien constant ne peut être décrit, et dont l'amour profond envers nous est sans égal, puisse Allah vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*À ma tante « Naima » et mes cousins « Zinou », « Karim »*

*la famille qui m'a soutenue, entourée et portée, je vous dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance.*

*À mes très chers " Halim " et " Nadira "*

*Piliers doux de ma vie, dont l'amour silencieux et constant m'a toujours portée, depuis l'enfance jusqu'à aujourd'hui.*

*À mes « oncles et tantes paternels et maternels »*

*L'amour et l'attention particulière avec lesquels vous m'aviez traité depuis mon enfance, resteront gravés dans ma mémoire, je prie le Tout Puissant et Miséricordieux de vous garder le plus longtemps possible en vie et en bonne santé.*

*À la plus belle Amani : Merci d'être dans ma vie, que DIEU te protège pour moi.*

*À tous mes cousines Rania, Nessrin, Hiba, Rima, Omayma, Abir, Hadil, Manar, Amira, Chahla : Votre présence illumine ma vie depuis toujours, entre rires partagés, confidences et soutien.*

*Vous êtes bien plus que des cousines.*

*À ma chère binôme Khadidja qui a partagé le travail avec moi.*

  
*Malak*

## *Dedication*

*Alhamdulillah, for everything.*

*Alhamdulillah for every blessing, trial and lesson that has brought me to this point.*

*A new beginning from the heart:*

*My family, my friends and the One who never leaves me.*

*To my beloved parents, **Sakina** and **Ahmed**,*

*Your sacrifices built the foundation of this achievement.*

*Your quiet strength carried me through every struggle.*

*Your duas lifted me up when I couldn't lift myself up.*

*This work is imbued with the fragrance of your love and patience.*

*I want you to know that I see it.*

*I remember it.*

*I love you as much as I love Jannah, with all the purity and peace that the word represents.*

*To my incredible siblings,*

*My first friends and lifelong supporters,*

*Your laughter has filled my hardest days with light.*

*Your belief in me often surpassed my own.*

*Hiba and Yakoub:*

*Your bright souls have reminded me that joy is sacred and that love needs no translation.*

*To my dearest friends,*

*The ones who stayed with me through my silences, who listened without judgement, who celebrated my small victories as if they were your own...*

*This milestone belongs to you, too.*

*To my extended family, near and far,*

*Your prayers and encouragement wrapped me in warmth,*

*Even across distances, your love remained a constant anchor.*

*To my academic guides:*

*To my professors and mentors:*

*Your wisdom was my compass when I felt lost in these pages.*

*Thank you for recognizing potential in rough drafts and restless questions.*

*To my thesis partner,*

*Your collaboration turned challenges into shared triumphs.*

*Our teamwork made this journey meaningful.*

*To every unseen helper:*

*To everyone who contributed in big or small ways, whether through knowledge, encouragement or simple kindness...*

*May Allah reward you abundantly.*

*This is your proof: with faith and perseverance, no mountain is too high to climb.*

*With a heart overflowing, Khadidja*

## Sommaire

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Introduction .....	01
--------------------	----

### Première partie. Revue de la littérature

Chapitre I : Généralités sur l'épilepsie.....	04
I.1 Présentation de l'épilepsie.....	04
I.1.1 Historique.....	04
I.1.2 Définition.....	04
I.1.3 La classification des épilepsies.....	05
I.1.4 Etiologie de l'épilepsie.....	06
I.2 Aspects et manifestations cliniques.....	07
I.2.1 Manifestations cliniques.....	07
I.2.2 Aspects physiopathologiques de l'épilepsie.....	10
I.3 Génétique de l'épilepsie.....	11
I.3.1. La génétique comme clé de compréhension de l'épileptogenèse.....	11
I.3.2. Classification des épilepsies selon leur origine génétique.....	11
I.3.3. Contribution à la médecine personnalisée.....	12
I.3.4. Conseil génétique et prévention familiale.....	12
I.3.5. Perspectives thérapeutiques ciblées.....	12
I.4 Types d'épilepsie génétiques (monogénique, polygénique, canalopathie ).....	12
I.5 Avancées technologiques en génétique moléculaire appliquée à l'épilepsie .....	13
II.1 Épidémiologie de l'épilepsie (prévalence, les incidences et les facteurs de risques) .....	15
II.1.1. Les facteurs de risque.....	16
II.2 Bases génétiques de l'épilepsie.....	17
II.2.1. Les gènes liés à l'épilepsie.....	17
II.2.2. Études génétiques complémentaires.....	17
II.2.3. Classification et implications cliniques .....	18
II.2.4. Gènes majeurs de l'épilepsie (mutations et implications cliniques) .....	19
II.2.5. Rôle des protéines codées par les gènes épileptogènes .....	21
II.2.6. Méthodes de détections des anomalies génétiques.....	22
II.2.7. Corrélation génotype-phénotype dans les syndromes épileptiques .....	24
II.2.8. La génétique des syndromes épileptiques .....	24
II.2.9. Impact des diagnostics génétiques sur la prise en charge .....	26

## Deuxième partie. Etude pratique

### I. Méthodes et patients

I. Lieu et durée de l'étude.....	31
II. Cohorte.....	31
III. Méthodologie.....	31
III.1. Etude transversale.....	31
III.1.1 Critères de sélection des patients atteints d'épilepsie.....	31
III.1.2 Groupes de contrôle et critères d'inclusion/exclusion.....	31
III.2 Collecte des échantillons biologiques.....	32
III.2.1 Description du type d'échantillons utilisés.....	32
III.2.2 Méthodes de collecte et conservation des échantillons .....	32
III.3 Analyse génétique .....	33
III.3.1 Extraction de l'ADN et amplification par PCR .....	33

### II. Résultats et discussions

I. Représentation et analyse des résultats de l'étude transversale.....	38
I.1. Répartitions des patients selon l'âge.....	39
I.2. Répartition des patients selon le sexe.....	39
I.3. Répartition selon les antécédents familiaux.....	40
I.4. Données cliniques.....	41
I.4.1. Répartition des patients selon le type de crise.....	41
I.4.2. Répartition des patients selon d'autres syndromes associés avec l'épilepsie.....	41
II. Étude moléculaire.....	42
Conclusion et perspectives.....	45
Références bibliographiques .....	48
Annexes	

## Liste des abréviations

- **ASO** : Anti-Sens Oligonucléotide
- **CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique
- **CNV** : Copies Number Variation
- **DEE** : Developmental and Epileptic Encephalopathy
- **dNTP** : Désoxyribonucléotides Triphosphates
- **EDTA** : Éthylène Diamine TétraAcétique
- **EEG** : ÉlectroEncéphaloGraphie
- **EPSP** : Établissement Public de Santé de Proximité
- **ETFDH** : Electron Transfer Flavoprotein Dehydrogenase
- **GEFS+** : Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus
- **GWAS** : Genome-Wide Association Studies
- **HDC** : Histidine Décarboxylase
- **HGMD** : Human Gene Mutation Database
- **ILAE** : International League Against Epilepsy
- **NGS** : Next-Generation Sequencing
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PRRT2** : Proline-Rich Transmembrane Protein 2
- **RYR2** : Ryanodine Receptor 2
- **STXBP1** : Syntaxin Binding Protein 1
- **SUDEP** : Sudden Unexpected Death in Epilepsy
- **SDS** : Sodium Dodécyl Sulfate
- **WES** : Whole Exome Sequencing
- **WGS** : Whole Genome Sequencing
- **CRISPR-Cas9** : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Crises généralisées et focales.....	10
<b>Figure 2 :</b> Représentation globale des gènes liés à l'épilepsie et leur classification.....	18
<b>Figure 3 :</b> Localisation du gène SCN1A .....	19
<b>Figure 4 :</b> Séquençage ciblé à haut débit.....	23
<b>Figure 5 :</b> Hybridation d'ADN utilisée pour isoler la région de l'exome du gène.....	24
<b>Figure 6 :</b> Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	39
<b>Figure 7 :</b> Répartition des patients selon le sexe.....	39
<b>Figure 8 :</b> Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	40
<b>Figure 9 :</b> Répartition des patients selon les types des crises.....	41
<b>Figure 10 :</b> Répartition des patients selon d'autre syndrome associé avec l'épilepsie...	41
<b>Figure 11 :</b> Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène SCN1A.	42

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Types d'épilepsie génétique.....	13
<b>Tableau 2 :</b> Technologies en génétiques moléculaire appliquées à l'épilepsie .....	14
<b>Tableau 3 :</b> Catégorie des gènes impliqués dans l'épilepsie.....	18
<b>Tableau 4 :</b> Étude descriptive statistiques du questionnaire .....	37

## Résumé

L'épilepsie est l'une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes dans le monde.

En Algérie, malgré les efforts cliniques et scientifiques, les données épidémiologiques régionales restent limitées. Ce mémoire a pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension des formes génétiques d'épilepsie en étudiant le polymorphisme du gène SCN1A en lien avec les profils cliniques des patients dans l'Est algérien.

Cette étude a concerné les patients présentant un phénotype épileptique, avec ou sans antécédents familiaux, consultant dans l'EPSP Ben M'hidi cité Boussouf Constantine et au Centre de psychologie et de psychothérapie pour enfants handicapés mentaux d'El Eulma, Sétif. Dans la période allant d'avril à mai 2025, nous avons interrogé les patients sur la base d'un questionnaire et avons effectué une étude moléculaire ciblant la mutation faux-sens c.4096G>A dans l'exon 21 du gène SCN1A, à l'aide d'une PCR spécifique utilisant des amorces conçues pour cette région.

Dans notre population de 120 patients, la tranche d'âge la plus touchée semble être celle des moins de 18 ans, avec un pourcentage de 50 %, et on note une prédominance masculine ainsi qu'une sex-ratio homme/femme de 1,4.

Une notion d'antécédents familiaux a été rapportée dans 17 patients, ce qui représente 14,16 % des familles. Sur le plan phénotypique, l'ensemble des patients présentaient des crises épileptiques, dont 42 % de crises généralisées tonico-cloniques, suivies de crises focales (38,33 %). Une prévalence de 8,3 % de troubles du spectre autistique, 10 % de retard mental et 18,3 % d'autres syndromes associés a été observée chez les patients épileptiques.

Cette étude met en évidence l'intérêt d'une approche intégrée combinant données cliniques et analyses génétiques pour une prise en charge plus ciblée de l'épilepsie. Elle pose également les bases d'une réflexion sur la mise en place future de stratégies de médecine personnalisée dans le contexte algérien.

**Les mots clés sont :** Épilepsie, polymorphisme génétique, PCR, SCN1A.

## **Abstract**

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases in the world.

In Algeria, despite clinical and scientific efforts, regional epidemiological data remain limited. This thesis aims to contribute to a better understanding of the genetic forms of epilepsy by studying the polymorphism of the SCN1A gene in relation to the clinical features of patients in eastern Algeria.

This study included patients with an epileptic pattern, with or without a family history, who frequent the EPSP Ben M'hidi cité Boussouf Constantine and the Center for Psychology and Psychotherapy for Children with Mental Disabilities in El Eulma, Sétif. Between April and May 2025, we interviewed patients using a questionnaire and conducted a molecular study targeting the c.4096G>A false mutation in exon 21 of the SCN1A gene, using polymerase chain reaction (PCR) specific to this region.

In the sample of 120 patients, the most affected age group appears to be those under 18 years of age, with a prevalence of 50%. Males are more prevalent, with a male-to-female ratio of 1.4.

A family history was reported in 17 patients, representing 14.16% of families. Phenotypically, all patients suffered from epileptic seizures, of which 42% were generalized tonic-clonic seizures, followed by focal seizures (38.33%). A prevalence of 8.3% of autism spectrum disorders, 10% of mental retardation, and 18.3% of other associated syndromes was observed in patients with epilepsy.

This study highlights the importance of an integrated approach combining clinical data and genetic analysis for a more targeted treatment of epilepsy. It also lays the foundations for considering the development of personalized medical strategies in the future in the Algerian context.

**Keywords:** epilepsy, genetic polymorphism, polymerase chain reaction (PCR), SCN1A.

## المخلص

الصرع هو أحد أكثر الأمراض العصبية المزمنة شيوعًا في العالم. في الجزائر، على الرغم من الجهود السريرية والعلمية، لا تزال البيانات الوبائية الإقليمية محدودة. تهدف هذه الأطروحة إلى المساهمة في فهم أفضل للأشكال الجينية للصرع من خلال دراسة تعدد أشكال الجين SCN1A فيما يتعلق بالملاحم السريرية للمرضى في شرق الجزائر.

شملت هذه الدراسة المرضى الذين يعانون من نمط صرعي، مع أو بدون تاريخ عائلي، الذين يترددون على المؤسسة العمومية للصحة الجوارية العربي بن مهيدي حي بوالصوف قسنطينة ومركز علم النفس والعلاج النفسي للأطفال ذوي الإعاقة العقلية في العلية، سطيف في الفترة من أبريل إلى مايو 2025، قمنا باستجواب المرضى على أساس استبيان وأجرينا دراسة جزيئية تستهدف الطفرة الكاذبة c.4096G>A في الإكسون 21 من جين SCN1A ، باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) المحدد باستخدام بادئات مصممة لهذه المنطقة.

في عينة المرضى البالغ عددهم 120 مريضًا، يبدو أن الفئة العمرية الأكثر تأثرًا هي تلك التي تقل أعمارها عن 18 عامًا، بنسبة 50٪، ويلاحظ أن الذكور هم الأكثر انتشارًا، حيث تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث 1.4.

تم الإبلاغ عن وجود تاريخ عائلي في 17 مريضًا، وهو ما يمثل 14.16٪ من العائلات. من الناحية النمط الظاهري، عانى جميع المرضى من نوبات صرع، منها 42٪ نوبات توتريّة-اختلاجية عامة، تليها نوبات بؤرية (38.33٪). وقد لوحظت نسبة انتشار 8.3٪ من اضطرابات طيف التوحد، و10٪ من التخلف العقلي، و18.3٪ من المتلازمات الأخرى المرتبطة بها لدى مرضى الصرع.

تسلط هذه الدراسة الضوء على أهمية اتباع نهج متكامل يجمع بين البيانات السريرية والتحليلات الجينية من أجل علاج أكثر استهدافًا للصرع. كما أنها تضع الأسس للتفكير في وضع استراتيجيات طبية مخصصة في المستقبل في السياق الجزائري.

**الكلمات المفتاحية هي:** الصرع، تعدد الأشكال الجيني، تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ، SCN1A.

# **Introduction**

## Introduction

L'épilepsie est une affection neurologique chronique qui touche environ 50 millions de personnes à travers le monde, représentant l'un des troubles cérébraux les plus fréquents. Elle se manifeste par des crises épileptiques récurrentes, résultant d'une décharge électrique anormale dans le cerveau. Ces crises peuvent prendre des formes diverses, allant de simples absences momentanées de conscience à des convulsions généralisées violentes, et varient en intensité, en durée et en fréquence selon les individus (WHO, 2019).

Malgré les progrès médicaux et technologiques, l'épilepsie demeure un défi majeur de santé publique mondiale. Plus de 80 % des personnes atteintes vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, où l'accès au diagnostic, aux soins spécialisés et aux traitements reste limité. Par ailleurs, les personnes vivant avec cette maladie sont souvent confrontées à une stigmatisation sociale et à une exclusion qui compromettent leur qualité de vie, leur éducation et leur insertion professionnelle (OMS).

Sur le plan scientifique, les avancées récentes ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie. Des travaux menés en 2024 ont notamment mis en évidence une « signature cérébrale » annonciatrice des crises dans le syndrome de Dravet, une forme grave d'épilepsie infantile. Cette découverte ouvre la voie à des approches de prédiction des crises par intelligence artificielle, susceptibles d'améliorer significativement la prise en charge des patients (Capitano *et al.*, 2024). Par ailleurs, les progrès en génétique, ont permis d'identifier plusieurs loci associés à des formes spécifiques d'épilepsie, renforçant la perspective d'une médecine personnalisée (ILAE, 2023).

De plus, les progrès génétiques ont permis d'identifier plusieurs gènes impliqués dans l'épilepsie, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle cette pathologie a une origine complexe et multigénique. Cette meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents ouvre des perspectives intéressantes tant au niveau diagnostique que thérapeutique et souligne la nécessité d'une approche médicale plus individualisée. Les gènes les plus fréquemment signalés sont le *SCN1A*, qui est muté dans le syndrome de Dravet (Brun Klaus *et al.*, 2022). Le *PCDH19*, qui provoque une épilepsie avec des convulsions principalement chez les femmes (Shibata *et al.*, 2021). Le *KCNQ2* et le *KCNQ3*, qui sont liés aux épilepsies néonatales (Portale *et al.*, 2023). Le *SCN8A*, qui peut entraîner des cas d'épilepsie plus graves, et le *SLC2A1* qui est impliqué dans le syndrome de De Vivo (Patanè *et al.* 2024). Cette hétérogénéité souligne à quel point il est crucial d'examiner chaque cas séparément afin d'adapter les soins prodigués aux patients et d'optimiser leur suivi (Bar et Milh, 2022).

Le présent travail s'inscrit dans ce contexte. Il propose une étude épidémiologique et une initiation de partie moléculaire sur des patients atteints d'épilepsie, diagnostiqués et suivis dans la région de Constantine. L'objectif est de contribuer à une meilleure compréhension de cette pathologie complexe et d'identifier les facteurs de risque associés.

Le mémoire est structuré comme suit :

- Une introduction.
- Une revue de la littérature qui met en relief les différents mots clés de la thématique en actualisant les données bibliographiques, notamment ceux relatifs à la génétique.
- Une étude rétrospective à travers un questionnaire sur 120 patients épileptiques.
- Une initiation à une étude moléculaire sur le *SCN1A*, un gène candidat dans le syndrome de Dravet, l'une des formes infantiles de l'épilepsie.
- Une conclusion et des perspectives.

## **Première partie. Revue de la littérature**

## **Chapitre I : Généralités sur l'épilepsie**

### **I.1 Présentation de l'épilepsie**

#### **I.1.1 Historique**

L'épilepsie occupe une place unique dans le panthéon des maladies humaines. Elle est aujourd'hui, comme toujours, l'hiérophante sans égal des maladies neurologiques, mais elle est bien plus que cela. Phénomène multiforme, elle possède, dans les eaux tourbillonnantes de l'expérience humaine, des significations scientifiques, sociétales et personnelles complexes, et a acquis un symbolisme profondément ancré dans la culture humaine (Jeantils, 2023 ; Cherici, 2010).

Avant la connaissance pratique du système nerveux central, les crises étaient entourées de mystère. Dans l'Antiquité, cette maladie était attribuée aux Dieux et à la possession démoniaque, ce qui générait crainte et isolement des personnes épileptiques. Les patients épileptiques ont continué à être victimes de discrimination jusqu'au milieu du XXe siècle. Cette discrimination allait du manque d'accès à l'assurance maladie, à l'emploi et au mariage pour tous, jusqu'aux stérilisations forcées. Malgré les progrès réalisés, de nombreuses idées fausses persistent à l'échelle mondiale concernant l'épilepsie. Des études montrent que les patients épileptiques issus de communautés qui comprennent la pathologie et la cause des crises réussissent généralement mieux dans les environnements sociaux et éducatifs. Malgré des progrès, il reste encore beaucoup à faire pour sensibiliser le public à la pathologie de l'épilepsie dans le monde entier (Engel *et al.* 2007).

#### **I.1.2 Définition**

Le terme « épilepsie » trouve ses origines dans le grec ancien « *epilambanein* », qui signifie « être surpris ou frappé de manière inattendue », une référence à la nature brusque et inconstante des attaques épileptiques (Khalil *et al.* 2020).

L'épilepsie est une affection neurologique chronique caractérisée par des crises récurrentes et spontanées, résultant d'une activité électrique anormale au sein du cerveau. Ces crises découlent d'une suractivité et d'une synchronisation excessive des neurones du cortex cérébral, susceptibles de déclencher des spasmes, des comportements atypiques, des sensations bizarres ou encore une altération de la conscience (Adoukonou *et al.* 2013).

L'épilepsie représente l'une des pathologies neurologiques les plus courantes et graves dans le monde, affectant approximativement 1% de la population, sont généralement brèves et aléatoires (imprévisibles), et leur manifestation peut considérablement varier en fonction de la région cérébrale affectée. Par conséquent, les symptômes varient selon l'emplacement et l'étendue de l'anomalie cérébrale. Aussi, elle peut être due à diverses raisons et est divisée,

selon les normes internationales, en deux principales catégories : les causes génétiques qui impliquent une prédisposition héréditaire, et les causes symptomatiques qui résultent d'une lésion cérébrale ou d'un processus inflammatoire (Fisher *et al.* 2014).

Il faut souligner que l'occurrence d'une seule crise ne suffit pas pour établir un diagnostic d'épilepsie. Nombreux sont ceux qui peuvent en faire une, sans qu'elle ne se reproduise jamais. L'épilepsie est donc une affection cérébrale persistante, qui prédispose à la survenue de crises et qui peut entraîner des effets neurologiques, cognitifs, psychologiques et sociaux. En définitive, on peut parfois considérer l'épilepsie comme « résolue » :

- Si l'individu n'a pas subi de crises depuis une décennie et n'a pas suivi de traitement depuis cinq ans
- Si le syndrome épileptique était associé à l'âge et que l'individu a dépassé cette phase (ILAE, 2014).

### **I.1.3 La classification des épilepsies**

Depuis sa création, la classification des épilepsies a connu d'importants changements qui témoignent des avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, résultant des efforts conjoints de recherches fondamentales à l'échelle internationale.

Pour uniformiser les diagnostics, l'ILAE a proposé une classification des épilepsies et syndromes épileptiques en 1989, intégrant les facteurs étiologiques. Cette classification se basait sur différents facteurs, tels que l'âge d'apparition, le type de crises, leur localisation cérébrale, leur source d'origine, les éléments déclencheurs, sans négliger la sévérité et le pronostic (Scheffer *et al.* 2017).

La classification des syndromes épileptiques est une tâche complexe et en constante évolution, visant à organiser les différentes formes d'épilepsie en entités distinctes basées sur un ensemble de caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques.

La classification de l'ILAE est la plus largement utilisée et a été mise à jour plusieurs fois. Un syndrome épileptique est défini comme une entité électro clinique distincte, caractérisée par un ensemble de caractéristiques qui tendent à survenir ensemble. Ces caractéristiques peuvent inclure :

- **Type(s) de crises typiques** : Les types de crises que présente habituellement l'individu.
- **Âge de début** : L'âge typique auquel les crises commencent.
- **Signes et symptômes interictaux** : Les anomalies neurologiques ou cognitives présentes entre les crises.

- **Anomalies EEG** : Les motifs spécifiques observés sur l'EEG pendant et entre les crises.
- **Étiologie** : La cause sous-jacente de l'épilepsie (génétique, structurelle, métabolique, immunitaire, infectieuse, inconnue).
- **Pronostic** : L'évolution probable de l'épilepsie, y compris la réponse au traitement et la possibilité de rémission.
- **Comorbidités** : Les autres troubles médicaux ou développementaux fréquemment associés au syndrome.

L'ILAE a publié en 2022 une classification détaillée des syndromes épileptiques en fonction de l'âge d'apparition (Wirrell *et al.* 2025) :

- **Syndromes avec début chez le nouveau-né et le nourrisson (jusqu'à 2 ans)**

Incluant des épilepsies auto-limitées et des encéphalopathies développementales et épileptiques (DEE). Exemples : Épilepsie néonatale familiale bénigne, syndrome de West, syndrome de Dravet.

- **Syndromes avec début dans l'enfance**

Incluant des épilepsies focales auto-limitées, des épilepsies généralisées génétiques et des DEE. Exemples : Épilepsie bénigne à pointes centro-temporales (Rolandique), épilepsie-absences de l'enfant, syndrome de Lennox-Gastaut.

- **Syndromes pouvant débiter à un âge variable (enfant et adulte)**

Incluant des épilepsies focales familiales et des épilepsies généralisées idiopathiques. Exemples : Épilepsie temporale méssiale familiale, épilepsie myoclonique juvénile.

- **Épilepsies généralisées idiopathiques (IGE)**

Un groupe d'épilepsies présumées d'origine génétique avec des crises généralisées. Exemples : Épilepsie-absences de l'enfant, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées seules (Mazzola, 2022).

L'identification d'un syndrome épileptique spécifique est cruciale, car elle permet d'orienter les investigations diagnostiques, de choisir le traitement le plus approprié, d'informer sur le risque de comorbidités et de fournir un pronostic plus précis.

#### **I.1.4 Étiologie de l'épilepsie**

La recherche éventuelle d'une cause sous-jacente à l'épilepsie (lésion ou malformation du SNC) (Balestrini *et al.* 2021). Les causes des épilepsies sont classées dans cinq grandes catégories qui ne sont pas exclusives les unes des autres :

- **Causes génétiques** : 40% des épilepsies, mais seules quelques-unes sont accessibles à un diagnostic génétique précis ; les autres sont rapportées à une origine génétique présumée sur les données électro-cliniques, l'histoire familiale et sont dites « génétiques présumées » (anciennement idiopathiques).
- **Causes structurelles (lésionnelles)** : peuvent être congénitales (malformations corticales telles que les dysplasies corticales, les polymicrogyries, malformations vasculaires telles que les cavernomes) ou acquises (post-traumatique, tumorale, vasculaire)
- **Causes inflammatoires ou dysimmunes (encéphalites auto-immunes)**
- **Causes infectieuses** : Certaines infections du système nerveux central, telles que les méningites ou les encéphalites, peuvent entraîner des épilepsies (post-méningitique, post-encéphalitique).
- **Causes métaboliques** : peuvent être secondaires à une cause génétique (comme le syndrome de De Vivo) ou acquise
- **Les épilepsies symptomatiques**  
Elles découlent d'une lésion cérébrale identifiable, comme un traumatisme crânien, une méningite, une encéphalite ou toute autre blessure cérébrale reconnue.
- **Les épilepsies cryptogéniques**  
Dans ces situations, aucune cause spécifique ne peut être identifiée malgré les tests effectués. La provenance reste indéterminée, bien qu'une affection sous-jacente soit présumée.

- **Les épilepsies idiopathiques**

Bien qu'aucune lésion cérébrale ne puisse être identifiée, une tendance génétique est souvent impliquée. On observe fréquemment ces types d'épilepsie sans qu'un facteur déclencheur identifiable ne soit repéré (Shorvon, 2011).

## **I.2 Aspects et manifestations cliniques**

### **I.2.1 Manifestations cliniques**

Les manifestations varient selon le type de crise et se classent principalement en trois catégories. Une crise épileptique est définie comme une occurrence transitoire de signes et/ou de symptômes due à une activité neuronale anormale, excessive ou synchrone dans le cerveau (Lebon *et al.* 2018). On distingue deux grandes catégories de crises dans l'épilepsie :

#### **a. Les crises généralisées**

Ces crises affectent simultanément les deux hémisphères du cerveau. Le patient perd souvent la conscience pendant l'épisode. Il est possible qu'une crise commence de façon

localisée avant de s'étendre à tout le cerveau. Les crises à grande échelle peuvent découler de diverses sources :

- Idiopathique : quand aucune cause évidente n'est déterminée.
- Symptomatique : lorsque l'origine est identifiée ou présumée, même s'elle n'est pas officiellement confirmée.

On peut observer plusieurs types de crises à l'échelle mondiale(Sirven,2015). Notamment :

- **Les crises tonico-cloniques** : Autrefois désignées sous le nom de « grand mal », ces crises se produisent en trois étapes successives :

**Phase tonique** : Elle commence par une perte de conscience soudaine, un premier cri, une chute, suivie d'une rigidité musculaire généralisée. L'ensemble des muscles corporels se tend, parfois associé à des dysfonctionnements (accélération du rythme cardiaque, respiration irrégulière). Cette étape prend généralement entre 10 et 30 secondes.

**Phase de clonie** : Elle se distingue par des convulsions musculaires bilatérales, affectant principalement les membres. Cette étape prend généralement d'une à deux minutes.

**Phase post-crise** : Suite à la crise, le patient est fréquemment dans un état de confusion, de désarroi et de somnolence. Il peut manifester une incontinence urinaire, une morsure de la langue, une hypersalivation, ainsi que des douleurs musculaires persistantes. Le processus de récupération intégrale peut s'étendre sur plusieurs heures.

- **Les crises toniques** Elles se caractérisent surtout par une perte de conscience accompagnée d'une contraction musculaire forte et prolongée du tronc et des membres. Ces crises, généralement de courte durée (moins de 30 secondes).
- **Les crises cloniques**  
Moins fréquentes, elles se distinguent par des mouvements musculaires rythmés, bilatéraux et généralisés, sans phase tonique préalable.
- **Les crises myocloniques**  
Ces crises se manifestent par des contractions musculaires soudaines, temporaires et symétriques, qui touchent généralement les bras ou les jambes. Elles se manifestent sans trouble de la conscience et découlent d'une décharge anormale dans les zones motrices du cerveau.
- **Les crises atoniques**  
Elles entraînent une perte rapide et temporaire de la tonicité musculaire, provoquant ainsi une chute instantanée du patient. Ces crises ont généralement une durée limitée

et la reprise est prompte. Il est néanmoins nécessaire de les différencier d'autres raisons non épileptiques de chute.

- **Les crises d'absence**

Ces crises, souvent observées chez l'enfant, se manifestent par une brève interruption de la conscience, généralement accompagnée d'un regard figé et d'une perte de contact avec le milieu environnant. La crise peut être accompagnée de mouvements involontaires tels que des mâchonnements, des clignotements ou des gestes non contrôlés. On en identifie deux types :

**Absences typiques** : de courte durée (quelques secondes) et accompagnées de signes moteurs subtils.

**Absences atypiques** : plus étendues (supérieures à deux minutes), présentant des signes moteurs (cloniques, toniques ou atoniques) plus prononcés. La récupération est instantanée et sans aucun souvenir de l'épisode.

- b. Les crises partielles et focales**

Les crises partielles, aussi connues sous le nom de crises focales, se manifestent dans une zone spécifique du cerveau, appelée la zone épileptogène (ZE), et par conséquent ne touchent qu'une portion du cerveau. Elles peuvent, selon la région affectée provoquer une altération de la conscience ou pas.

Elles apparaissent habituellement à travers des symptômes cliniques localisés, temporaires et répétitifs. On en identifie trois catégories majeures : les crises partielles simples, les crises complexes partielles et les crises partiellement généralisées.

- **Les crises partielles simples**

Autrefois désignées comme crises focales, elles ne provoquent ni détérioration ni perte de conscience, étant donné qu'elles demeurent confinées à une petite zone du cerveau, le foyer focal. Elles ont généralement une durée limitée.

- **Les crises complexes partielles**

Elles agissent sur des structures cérébrales profondes qui participent à la conscience. Ces crises entraînent ainsi une modification ou une disparition de la conscience. Autrefois désignées comme des crises psychomotrices ou des crises temporales, elles peuvent débuter comme une crise partielle simple, puis se propager vers des zones impliquées dans la conscience, ou bien apparaître directement avec une perturbation de celle-ci. Durant la crise, l'individu affiche un regard figé, une désorientation, et effectue des gestes automatiques récurrents connus sous le nom d'automatismes

(manipulation d'objets, mouvements de lèvres, etc.). Généralement, la capacité à s'exprimer, à comprendre et à réagir est affectée.

- **Les crises partiellement généralisées**

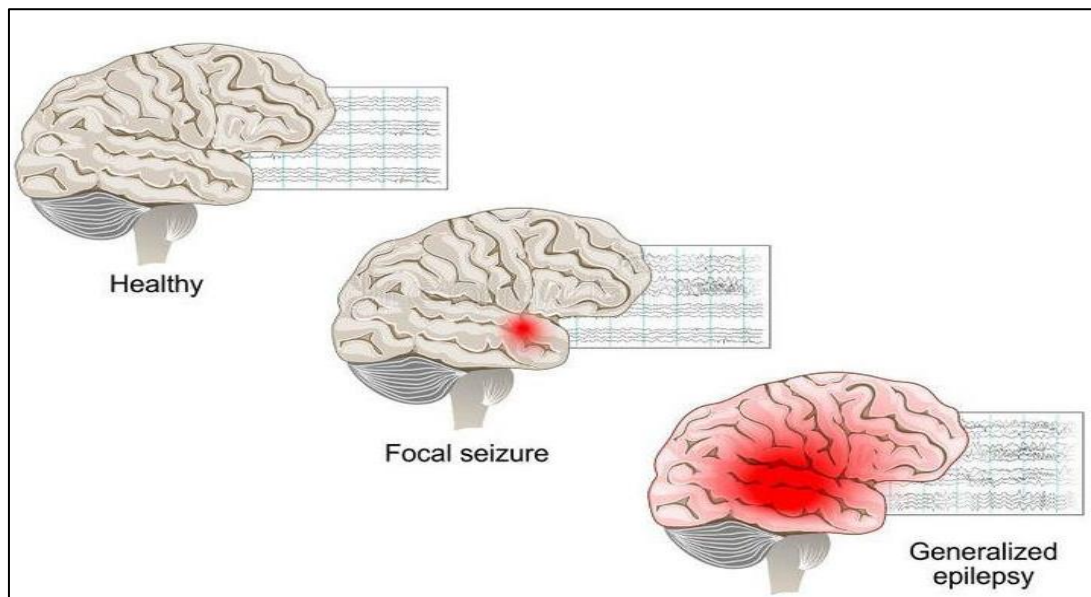
Ce genre de crise débute localement (de manière simple ou complexe), puis diffuse à travers le cerveau entier, entraînant une crise généralisée, généralement tonico-clonique. Il en résulte une perte de conscience complète, accompagnée de convulsions bilatérales et d'une chute.

**c. Les crises non classifiées**

On appelle crises non classifiées les crises épileptiques pour lesquelles il est impossible d'identifier si elles sont de type généralisé ou partiel, du fait d'une indistinction des symptômes cliniques ou de flous dans les résultats de l'EEG (Fisher *et al.* 2017).

Dans certaines situations, les indices observés comme des chutes soudaines ou des rigidités musculaires ne facilitent pas la détermination exacte de l'origine de la crise, complexifiant ainsi leur classification. Ce genre de crises se réfère spécifiquement aux cas où les traits distinctifs des deux types (focal et généralisé) sont observés chez un même patient, tant d'un point de vue clinique qu'électrophysiologique.

Par conséquent, faute de données suffisantes pour parvenir à des conclusions définitives, ces crises demeurent non classées, en attendant des bilans supplémentaires ou d'un changement dans l'état clinique.



**Figure 1 : Crises généralisées et focales (Dana, 2023).**

## I.2.2 Aspects physiopathologiques de l'épilepsie

### a. Déséquilibre neurochimique

L'épilepsie résulte d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale :

- **Hyperexcitabilité neuronale** : due à un excès de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate.
- **Hypoactivité inhibitrice** : liée à une déficience en GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur.

Ce déséquilibre conduit à une activité électrique anormale et synchronisée des neurones.

### b. Altérations structurelles

Des modifications structurelles du cerveau peuvent favoriser l'épileptogenèse :

- **Remaniements synaptiques** : changements dans la connectivité neuronale.
- **Perte neuronale** : dégénérescence de certains neurones.
- **Formation de circuits épileptogènes** : circuits neuronaux favorisant les décharges épileptiques.

### c. Facteurs génétiques

Certaines formes d'épilepsie sont liées à des mutations génétiques :

- **Mutations des canaux ioniques** : affectant la transmission des signaux électriques.
- **Altérations des protéines synaptiques** : impactant la communication entre neurones.

Ces mutations peuvent être héréditaires ou survenir de novo.

## I.3. Génétique de l'épilepsie

### I.3.1. La génétique comme clé de compréhension de l'épileptogenèse

La génétique permet de comprendre les mécanismes à l'origine des crises épileptiques. Plusieurs gènes sont impliqués dans la régulation de l'excitabilité neuronale, et leurs mutations peuvent perturber l'équilibre entre excitation et inhibition dans le cerveau. A titre d'exemple, les gènes des canaux ioniques (*SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *CACNA1A*) codent pour des canaux sodiques, potassiques ou calciques essentiels à la transmission synaptique. Exemple : Une mutation du gène *SCN1A* est à l'origine du syndrome de Dravet, une forme grave d'épilepsie débutant dans la petite enfance (ILAE).

### I.3.2. Classification des épilepsies selon leur origine génétique

Selon l'ILAE, les épilepsies peuvent être classées en :

- **Épilepsies génétiques pures** : causées directement par une mutation (ex : syndrome de Dravet, épilepsie myoclonique juvénile).

- **Épilepsies génétiquement déterminées avec hétérogénéité phénotypique** : un même gène peut être impliqué dans différentes formes cliniques.

- **Épilepsies polygéniques ou multifactorielle** : résultent de la combinaison de plusieurs variants génétiques et de facteurs environnementaux.

Cela a permis de repenser la classification nosologique des épilepsies et de passer d'un modèle focal/généralisé à un modèle basé sur les mécanismes biologiques.

### **I.3.3. Contribution à la médecine personnalisée**

Les études génétiques permettent de :

- Prédire la réponse aux traitements : par exemple, certains polymorphismes dans les gènes *SPNS3*, *HDC*, *NSG1* influencent la réponse au lévétiracétam.

- Adapter le traitement : en évitant les médicaments contre-indiqués dans certaines mutations (ex : les inhibiteurs de sodium aggravent les crises dans le syndrome de Dravet).

- Réduire l'errance diagnostique : chez les enfants présentant des syndromes épileptiques rares, un test génétique peut poser un diagnostic rapide et orienter le suivi.

### **I.3.4. Conseil génétique et prévention familiale**

L'identification des mutations permet :

- Un conseil génétique précis pour les familles à risque, en particulier dans les formes monogéniques récessives (ex : syndrome de Lafora, mutations *EPM2A* et *NHLRC1*).

- Un dépistage précoce chez les apparentés.

- Parfois, un diagnostic prénatal peut être proposé dans les formes très sévères.

### **I.3.5. Perspectives thérapeutiques ciblées**

Grâce à la génétique, la recherche avance vers :

- La thérapie génique : essais en cours pour corriger des mutations de gènes comme *SCN1A*.

- Les oligonucléotides antisens : visent à moduler l'expression de certains gènes anormaux.

- Les molécules ciblées : exemple : fenfluramine utilisée dans le syndrome de Dravet agit sur des voies impliquées dans la mutation *SCN1A*.

## **I.4 Types d'épilepsie génétiques (monogénique, polygénique, canalopathie)**

Les épilepsies génétiques forment un spectre clinique et moléculaire très hétérogène, regroupant plusieurs catégories selon le mode d'hérédité et les mécanismes en jeu. Parmi elles, on distingue principalement les épilepsies monogéniques, polygéniques, et les canalopathies.

Les épilepsies monogéniques, résultent d'une mutation pathogène dans un seul gène. Elles sont souvent responsables de formes précoces et sévères d'épilepsie, parfois résistantes aux

traitements. À titre d'exemple, le syndrome de Dravet est causé par une mutation du gène *SCN1A*, codant un canal sodique neuronal. D'autres formes, comme l'épilepsie bénigne familiale néonatale, sont dues à des mutations dans les gènes *KCNQ2* ou *KCNQ3* (canaux potassiques). Ces formes sont précieuses sur le plan diagnostique, car une analyse génétique ciblée peut confirmer rapidement l'étiologie (ILAE, 2017).

Les épilepsies polygéniques, en revanche, ne résultent pas d'une mutation unique, mais d'un cumul de variations génétiques communes, chacune ayant un effet modeste sur le risque global. Ces formes sont fréquentes dans les épilepsies généralisées idiopathiques, comme l'épilepsie absence de l'enfant ou l'épilepsie myoclonique juvénile. Elles sont également influencées par des facteurs environnementaux. Les études d'association pangénomiques (GWAS) ont permis d'identifier certains loci de susceptibilité, bien que leur application clinique reste limitée pour le moment.

Enfin, les canalopathies représentent une catégorie fonctionnelle importante d'épilepsies monogéniques. Elles sont liées à des anomalies dans les canaux ioniques, notamment sodiques (*SCN1A*, *SCN2A*), potassiques (*KCNQ2*), calciques (*CACNA1A*), ou chlore (*CLCN2*). Ces mutations perturbent l'équilibre électrochimique neuronal et sont responsables d'une hyperexcitabilité corticale, favorisant les crises. Ces épilepsies sont parfois associées à des troubles neurodéveloppementaux ou à une pharmacorésistance, et sont donc au cœur de recherches translationnelles pour le développement de thérapies ciblées (Berrouiguet *et al.* 2011).

**Tableau 1 : Types d'épilepsie génétiques (ILAE, 2017 ; Mc Tague et Cross, 2013).**

Type d'épilepsie génétique	Mécanisme	Nombre de gènes impliqués	Exemple(s)	Transmission
<b>Monogénique</b>	Mutation d'un seul gène	1 gène	<i>SCN1A</i> (Dravet)	Dominant, Récessive, Liée à l'X
<b>Polygénique</b>	Accumulation de variants	Plusieurs gènes	Épilepsie absence	Multifactorielle
<b>Canalopathie</b>	Altération des canaux ioniques	1 ou plusieurs canaux	<i>KCNQ2</i> <i>SCN1A</i>	Monogénique, Parfois sporadique

## I.5 Avancées technologiques en génétique moléculaire appliquée à l'épilepsie

La biologie moléculaire a connu des avancées technologiques qui ont transformé les connaissances et la pratique de nombreuses disciplines médicales au cours des 25 dernières années. Révolutionnaires par leur vitesse, leur capacité et leur (relatif) faible coût de séquençage, l'implémentation de ces nouvelles technologies à découverte de nouveaux gènes, de nouvelles maladies, des bases physiopathologiques, identification de ponts cliniques et moléculaires entre maladies supposées distinctes, réduction de l'errance diagnostique ou développement d'approches thérapeutiques sont autant de conséquences de l'amélioration de ces technologies de génomique (Marini et Giardino, 2021).

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) constitue aujourd'hui une technique de référence (Lindy *et al.*, 2018). Il permet d'analyser simultanément des centaines de gènes impliqués dans l'épilepsie, facilitant le diagnostic étiologique, en particulier dans les formes précoces ou pharmacorésistantes. Les panels ciblés (ex : panel épilepsie), le séquençage de l'exome (WES), ou du génome entier (WGS) permettent l'identification de mutations rares ou de novo dans des gènes comme SCN1A, KCNQ2, STXBP1, etc... (Lindy *et al.* 2018)

Par ailleurs, les études d'association pangénomique (GWAS) permettent de repérer des loci de susceptibilité dans les formes polygéniques d'épilepsie, en analysant des centaines de milliers de polymorphismes (SNPs) dans de larges cohortes. Ces approches sont complétées par l'utilisation de la PCR quantitative, des puces à ADN, et plus récemment de l'épigénomique, pour explorer les altérations de l'expression génique ou des modifications post-traductionnelles.

Enfin, les progrès récents dans les technologies CRISPR-Cas9 offrent des perspectives prometteuses pour corriger certaines mutations responsables d'épilepsies monogéniques, notamment dans les modèles cellulaires et animaux. Combinées à la bio-informatique, ces technologies favorisent une approche de médecine de précision, capable d'orienter les choix thérapeutiques en fonction du profil génétique du patient (Epi4K Consortium, 2013 ; Wang *et al.*, 2017).

**Tableau 02 : Technologies en génétique moléculaire appliquées à l'épilepsie (Lindy *et al.* 2018 ; Epi4K Consortium, 2013 ; Wang *et al.* 2017).**

Technologie	Application en épilepsie	Exemples
Panel de gènes ciblés (NGS)	Diagnostic des formes monogénique	SCN1A, KCNQ2, STXBP1, PCDH19
Séquençage de l'exome (WES)	Identification des mutations rares	HIVEP2, KCNC1, SLC12A6

<b>Séquençage du génome entier (WGS)</b>	Analyse des variations structurelles	<i>DEPDC5</i>
<b>GWAS (Génome-wide association study)</b>	Identification de loci de susceptibilité dans les épilepsies polygéniques	Loci sur Ch 2q24.3 et 4p15.1
<b>PCR quantitative (qPCR)</b>	Vérification et contrôle l'expression génique	Expression de <i>SCN1A</i>
<b>Puce à ADN (microarrays)</b>	Détection de variations du nombre de copies (CNV)	Microdélétions 15q13.3
<b>CRISPR-Cas9 /édition génomique</b>	Thérapie génique expérimentale	Correction de <i>SCN1A</i>

## II.1 Épidémiologie de l'épilepsie (prévalence, les incidences et les facteurs de risques)

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique du cerveau, définie par une prédisposition durable à générer des crises non provoquées, c'est-à-dire survenant en l'absence de toute agression immédiate du système nerveux central. Elle est également associée à des répercussions neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales. Cette pathologie touche les individus des deux sexes, à tout âge, et présente une distribution mondiale. On estime qu'environ 50 millions de personnes en sont atteintes à travers le monde, faisant de l'épilepsie l'une des affections neurologiques les plus répandues (WHO, 2022).

La prévalence est estimée entre 4 et 10 pour 1 000 personnes, et l'incidence varie de 50 à 60 cas pour 100 000 personnes par an. Ces chiffres sont légèrement plus élevés chez les hommes, et tendent à augmenter chez les personnes âgées, en lien avec la fréquence accrue d'AVC, de maladies neurodégénératives et de tumeurs cérébrales. Les crises focales sont plus courantes que les crises généralisées, quel que soit l'âge. Jusqu'à 8 % des individus pourraient connaître au moins une crise au cours de leur vie. Environ la moitié des patients atteints d'épilepsie peuvent espérer une rémission prolongée, mais des trajectoires évolutives variables ont été identifiées, incluant des rémissions précoces ou tardives, des formes rémittentes-récurrentes, et d'autres plus graves marquées par des rechutes fréquentes (Thijs *et al.* 2019).

L'étiologie de l'épilepsie dépend largement du profil sociodémographique des populations concernées et des ressources diagnostiques disponibles. Dans près de 50 % des cas observés dans les pays à revenu élevé, la cause exacte reste inconnue. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où de nombreux patients ne reçoivent aucun traitement, l'incidence est souvent plus élevée, mais la prévalence peut sembler similaire à celle des pays industrialisés, possiblement à cause de diagnostics erronés, de crises aiguës symptomatiques ou de mortalité prématurée (Serrand, 2023).

Les personnes atteintes d'épilepsie récurrente présentent davantage de comorbidités physiques et psychiatriques, une utilisation accrue des services de santé, ainsi qu'un risque de mortalité globalement plus élevé, en particulier dans les formes résistantes au traitement. Les crises d'épilepsie sont responsables d'environ 1 % des hospitalisations et de 3 % des visites aux urgences. Les coûts de la prise en charge sont conséquents, dépassant les 11 000 dollars en frais directs annuels par patient, auxquels s'ajoutent plus de 3 000 dollars en coûts indirects. La mort subite inexpliquée (SUDEP) est plus fréquente chez les patients souffrant

de crises tonico-cloniques généralisées, de crises nocturnes ou d'épilepsie pharmacorésistante (Devinsky *et al.* 2020).

### II.1.1. Les facteurs de risque

L'épilepsie peut être provoquée par diverses causes, qu'elles soient d'origine infectieuse ou autre. Les causes infectieuses prédominantes incluent des agents parasitaires (comme le paludisme cérébral et la cysticercose), mais également des agents bactériens (tels que la tuberculose) ou viraux (comme le VIH, l'herpès et l'encéphalite japonaise)(OMS,2024). Les facteurs périnataux et les traumatismes crâniens dominent les causes non infectieuses. On estime qu'approximativement 40 % des cas d'épilepsie pourraient être prévenus. Toutefois, un grand nombre de cas demeurent sans cause identifiable, principalement en raison des défis liés à l'identification complète des facteurs de risque dans un contexte d'accès limité aux tests paracliniques, en particulier les examens d'imagerie cérébrale (Yacubian *et al.* 2022).

En Afrique, les répercussions de l'épilepsie sont particulièrement graves. Même si une guérison spontanée est envisageable, le taux de mortalité est deux à trois fois supérieur chez les patients atteints d'épilepsie par rapport à la population générale. L'évaluation est fréquemment associée à des incidents tels que les noyades ou les brûlures causées par des feux ouverts, qui sont exacerbés par la réticence des témoins à intervenir pour porter secours en raison de traditions ancrées. Ces convictions, profondément enracinées dans l'irrationnel (contagion, possession divine, incurabilité), engendrent une stigmatisation importante, une discrimination en matière d'emploi et de mariage, ainsi qu'un déficit de soutien social, ce qui nuit considérablement à la qualité de vie des patients et de leur entourage (Ngoungou *et al.* 2023). Il existe depuis un siècle un traitement efficace, bien supporté et économique (phénobarbital). Cependant, l'écart dans la prise en charge demeure significatif, oscillant entre 60 % et 90 % en fonction des régions. Cette situation s'explique par plusieurs facteurs :

- **Patients** : Stigmatisation, ignorance de la maladie, manque de ressources financières, adhésion à des croyances traditionnelles.
- **Système de santé** : Insuffisance en formation, déficit en personnel compétent, distance des établissements de santé, problèmes de mobilité, rupture de stock en médicaments, tarif prohibitif.
- **Communauté scientifique** : Manque de stratégie définie pour la gestion des cas.
- **Industrie pharmaceutique** : Manque d'intérêt pour la fabrication d'antiépileptiques dans les pays tropicaux.

- **Les facteurs environnementaux** : sont fréquemment impliqués, notamment dans les formes acquises. Ces facteurs incluent :
  - ✓ Les traumatismes crâniens, souvent dus à des chutes violentes ou à des accidents .
  - ✓ Les infections neurologiques, telles que la neurocysticercose, l'encéphalite ou la méningite .
  - ✓ Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), particulièrement fréquents chez les personnes âgées .
  - ✓ Les tumeurs cérébrales, susceptibles de provoquer une activité épileptogène .
  - ✓ Les complications périnatales, comme l'hypoxie, la prématurité ou les troubles d'adaptation à la naissance .
  - ✓ L'exposition à des substances toxiques, telles que le plomb, les pesticides ou certaines drogues dures .
  - ✓ Le stress psychologique et la privation de sommeil, qui peuvent déclencher des crises chez des individus sensibles.

La plupart de ces difficultés relèvent du domaine opérationnel et pourraient être surmontées grâce à des initiatives de sensibilisation, d'éducation, d'information et en améliorant l'accès aux médicaments. L'évaluation de l'épilepsie se fait cliniquement et ne requiert pas de matériel complexe, ce qui implique qu'une formation adéquate peut contribuer à diminuer le risque de sous-diagnostic. Après de nombreuses années axées sur les points négatifs, il est primordial de montrer qu'une gestion appropriée et financièrement viable est réalisable. Finalement, la prévention est essentielle pour diminuer de façon pérenne le fardeau que représente cette maladie (Chen *et al.* 2023).

## **II.2 Bases génétiques de l'épilepsie**

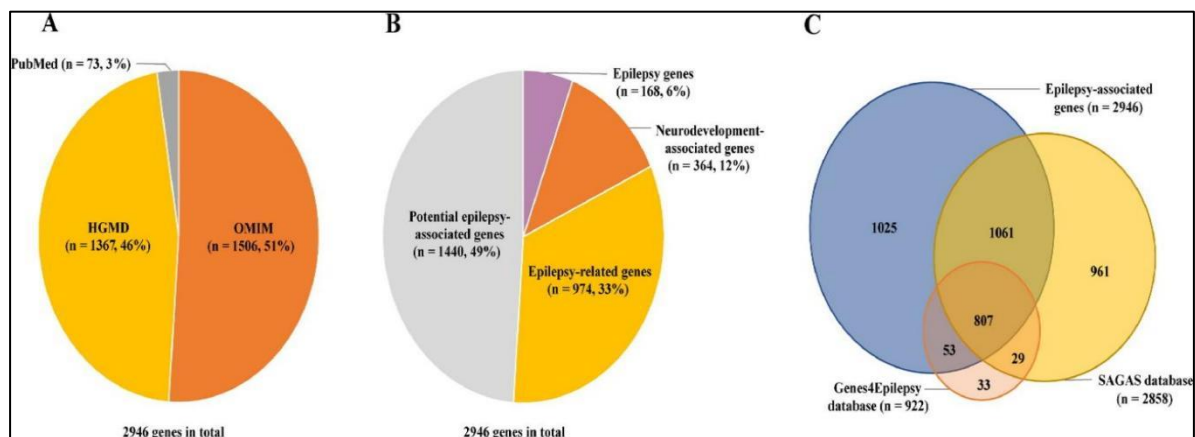
### **II.2.1. Les gènes liés à l'épilepsie**

Selon la base de données OMIM, 1506 gènes ont été repérés comme étant associés à l'épilepsie. En fonction de leur lien avec diverses formes de la maladie, ces gènes ont été répartis en trois catégories principales :

- Le premier groupe englobe 168 gènes liés à des épilepsies où les crises représentent le symptôme dominant ou exclusif.
- Le deuxième ensemble comprend 364 gènes associés à des troubles du neurodéveloppement, où l'épilepsie figure parmi les multiples symptômes.
- Le troisième groupe comprend 974 gènes liés à des anomalies physiques ou systémiques significatives, généralement accompagnées d'épilepsie ou de crises. Sur les gènes étudiés, 115 d'entre eux (qui représentent 68,5 %) ont un rôle central dans les encéphalopathies épileptiques, qui sont des formes graves de la maladie (Zhang *et al.* 2024).

## II.2.2. Études génétiques complémentaires

En combinant les données provenant d'OMIM avec d'autres sources comme HGMD et PubMed, les scientifiques ont repéré 1440 gènes additionnels qui pourraient être liés à l'épilepsie. Sur ce total, 278 ont été rapportés à maintes reprises comme des variants chez les patients épileptiques, soulignant ainsi leur association probable avec la maladie. De plus, une étude des 100 gènes les plus mentionnés dans HGMD et dans le projet China Epilepsy Gene 1.0 a démontré que 40 d'entre eux figurent sur les deux plates-formes, mettant en évidence leur pertinence pour la recherche sur l'épilepsie. Ces découvertes soulignent la complexité génétique de cette maladie et l'importance d'intensifier les recherches pour mieux saisir ses mécanismes (Zhang *et al.* 2024).



**Figure 02. Représentation globale des gènes liés à l'épilepsie et leur classification selon OMIM, PubMed, HGMD (Zhang *et al.* 2024).**

## II.2.3. Classification et implications cliniques

Les recherches ont identifié 168 gènes de l'épilepsie, dont les variants provoquent des épilepsies pures ou des syndromes où les crises constituent le symptôme principal. Parmi ces gènes clés figurent notamment *MED12*, *RYR2* et *PKD1*, qui bien qu'initialement associés à d'autres pathologies, peuvent également causer des formes d'épilepsie pure.

Un second groupe de 364 gènes est lié à des troubles neurodéveloppementaux avec épilepsie, souvent accompagnés d'anomalies cérébrales structurales. Ces gènes jouent un rôle important dans l'étiologie structurale de l'épilepsie.

Enfin, 974 gènes sont associés à des maladies systémiques majeures comportant une composante épileptique. Parmi eux, le gène *ETFDH* est particulièrement notable, ses mutations étant responsables d'acidémie glutarique traitable par riboflavine (Smith *et al.* 2017).

**Tableau 03, Catégorie de gènes impliqués dans l'épilepsie (Smith *et al.* 2017).**

Catégorie de gènes	Nombre de gènes	Exemples cités	Particularités
Épilepsie pure ou dominante	168		Épilepsie comme symptômes centrale ou unique
Gènes liés aux troubles neurodéveloppementaux + anomalies cérébrales	364	<i>MED12</i> , <i>RYR2</i> , <i>PKD1</i>	Épilepsie souvent associée à des malformations cérébrales (diffuses ou focales)
Gènes liés à des anomalies physiques/systémiques avec épilepsie	974	<i>ETFDH</i>	Crises associées à des troubles multisystémiques (cardiaques, métaboliques, etc.).

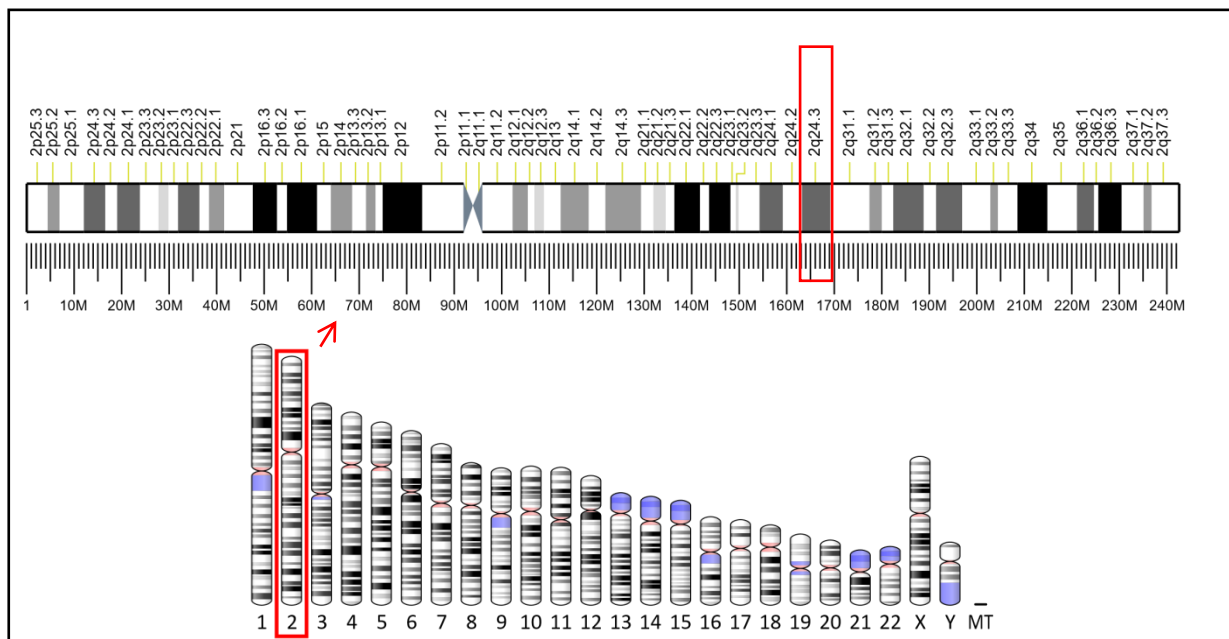
#### II.2.4. Gènes majeurs de l'épilepsie (mutations et implications cliniques)

Certaines formes d'épilepsie sont d'origine génétique, associées à des mutations dans des gènes particuliers. Ces altérations peuvent influencer l'activité neuronale et stimuler les épisodes de crises.

Ci-dessous les gènes majeurs impliqués, leurs mutations et les maladies qui leur sont liées :

##### a. Le gène *SCN1A*

Le gène *SCN1A*, situé sur le chromosome 2q24.3, code la sous-unité  $\alpha 1$  d'un canal sodique qui dépend du voltage Nav1.1 essentiel pour le mouvement des signaux nerveux. Sur le plan structural, *SCN1A* comprend environ 85000 bases et 26 exons. La protéine résultante comprend 2009 acides aminés (Ding *et al.* 2021).



**Figure 03. Localisation du gène *SCN1A* (Wikimedia. 2017).**

- Le gène *SCN1A* a été d'abord relié à l'épilepsie quand une mutation faux-sens (missense) a été trouvée dans des familles qui avaient le syndrome GEFS+ (épilepsie génétique avec convulsions de fièvre plus). Cette maladie a des convulsions large, souvent démarrées par la fièvre. Encéphalopathies épileptiques graves (Matricardi *et al.*, 2023). A titre d'exemple, une mutation faux-sens inédite dans ce gène a été identifiée. Elle se traduit par un échange entre guanine et adénine au nucléotide 4096 (c.4096G>A) dans l'exon 21. Cette variation fait changer la valine en isoleucine à la position 1366 de la protéine Nav1.1 (V1366I), et peut altérer le rôle du canal et même causer une maladie convulsive (Osaka *et al.* 2007).

#### - Pathologies associées à *SCN1A*

Des changements dans *SCN1A* sont liés à plusieurs maladies du système nerveux :

- Épilepsie de Dravet (80% des cas dus à des mutations perte de fonction).
- Épilepsies généralisées avec convulsions fébriles plus (GEFS+).
- Encéphalopathies épileptiques graves.

#### b. Le gène *SCN2A*

Le gène *SCN2A*, situé sur le locus 2q24.3, code la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique Nav1.2, exprimé majoritairement dans les neurones excitateurs. Plusieurs défauts dans ce gène sont liés à un grand nombre de maladies du cerveau, allant de l'autisme aux épilepsies de jeunes enfants tôt dans leur vie (Praticò *et al.*, 2023). Les mutations de gain de fonction sont associées aux épilepsies précoces, souvent pharmacorésistantes, nécessitant des traitements ciblés, notamment par les inhibiteurs des canaux sodiques. (Wagner *et al.* 2025).

#### c. Le gène *SCN8A*

Le gène *SCN8A*, qui se trouve sur le chromosome 12q13.13, code pour le canal sodique Nav1.6, largement exprimé dans les segments initiaux des exons (Hill *et al.*, 2024). Les modifications de gain de fonction provoquent une hyperexcitabilité neuronale à l'origine de l'encéphalopathie épileptique associée au *SCN8A*, caractérisée par des crises sévères dès les premiers mois de vie, un retard dans le développement, des problèmes moteurs et un risque accru de décès subit. Des troubles cognitifs ou des atrophies cérébelleuses peuvent également être liés à des mutations (Yu *et al.* 2024).

#### d. Le gène *KCNQ2*

Le gène *KCNQ2*, qui se situe sur le chromosome 20q13.33, code pour un canal potassique qui, en association avec *KCNQ3*, représente le canal M (Portale *et al.*, 2023).

Celui-ci joue un rôle notable dans la régulation de l'excitabilité neuronale. Des mutations dans le gène *KCNQ2* sont à l'origine d'épilepsies néonatales bénignes, ainsi que de formes extrêmes telles que les encéphalopathies épileptiques développementales. Les crises commencent fréquemment dès la naissance et peuvent parfois ne pas répondre aux soins traditionnels (Vanoye *et al.* 2022).

**e. Le gène *PCDH19***

Le gène *PCDH19*, situé sur le chromosome Xq22.1, produit une protocadhérine exprimée dans le cerveau qui joue un rôle dans la fixation neuronale. Des variations provoquent un type spécifique d'épilepsie infantile dénommée épilepsie féminine associée à *PCDH19*, qui se manifeste avant l'âge de trois ans. Cette maladie affecte surtout les filles hétérozygotes, se manifestant par des épisodes en rafales ainsi que des problèmes cognitifs et comportementaux (Samanta, 2020).

**f. Le gène *PRRT2***

Le gène *PRRT2*, situé sur la position 16p11.2, encode une protéine transmembranaire qui joue un rôle dans la gestion des mouvements et des épisodes d'épilepsie bénigne chez l'enfant. Les épilepsies bénignes, les dyskinésies kinésigéniques et les troubles moteurs sont attribués à des mutations de *PRRT2*, ce qui l'identifie à la croisée entre l'épilepsie et les troubles du mouvement (Landolfi *et al.* 2021).

**g. Le gène *KCNT1***

Le gène *KCNT1*, qui se trouve sur le chromosome 9q34.3, identifie pour un canal potassique activé par le sodium. Plusieurs formes graves d'épilepsie, telles que l'épilepsie hyperactive liée au sommeil ou l'épilepsie du nourrisson avec des crises focales migrantes, sont dues à des mutations de ce gène. On observe souvent la présence de troubles du neurodéveloppement en association avec ces formes (McTague *et al.* 2018).

**h. Le gène *SLC2A1***

Le gène *SLC2A1*, qui se trouve en 1p34.2, est responsable du codage du transporteur principal du glucose dans le cerveau. Des mutations de ce gène conduisent à des affections comme l'épilepsie et la dystonie, généralement améliorées par un régime cétogène. Il assure également le transport de l'acide déhydroascorbique et joue le rôle de récepteur pour le virus HTLV) (Patanè *et al.* 2021).

**i. Le gène *ATPIA3***

Le gène *ATPIA3*, qui se trouve sur le chromosome 19q13.2, code pour la sous-unité  $\alpha 3$  de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Salles *et al.*, 2021). Des mutations influencent le développement neurologique et sont associées à différents syndromes épileptiques, dont certains majeurs,

comportant des crises généralisées ou focales. Ces modifications les rendent susceptibles d'être des cibles pour de futurs traitements contre l'épilepsie (Zou *et al.* 2023).

### **II.2.5. Rôle des protéines codées par les gènes épileptogènes**

Les mutations génétiques touchant les gènes qui codent pour des protéines essentielles à l'excitabilité neuronale sont principalement responsables des épilepsies génétiques. Ces protéines jouent des rôles essentiels dans la régulation des canaux ioniques, la transmission synaptique et la plasticité neuronale. Leurs anomalies perturbent l'équilibre entre excitation et inhibition, provoquant une hyperexcitabilité cérébrale et l'apparition de crises d'épilepsie.

Les modifications les plus courantes affectent les gènes qui codent pour :

#### **a. Protéines des Canaux Ioniques**

- Canaux sodiques à dépendance du voltage (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*) : Altération de la création des potentiels d'action.
- Canaux potassiques (*KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*) : Modification de la repolarisation des membranes.
- Canaux calciques (*CACNA1A*, *CACNB4*) : Dysrégulation anormale de la libération des neurotransmetteurs.

#### **b. Protéines des récepteurs synaptiques**

- Récepteurs GABA de type A (*GABRA1*, *GABRG2*) : Diminution de l'inhibition neuronale.
- Récepteurs NMDA/AMPA (*GRIN2A*, *GRIA3*) : Excitation synaptique excessive.
- Récepteurs métabotropes (*mGluR1*, *mGluR5*) : Dysfonctionnement des voies de signalisation à l'intérieur de la cellule (Eng *et al.* 2016).

#### **c. Autres Protéines**

- Protéines synaptiques (*STXBPI*, *PCDH19*) : Altération de la transmission neuronale.
- Protéines régulatrices (*DEPDC5*, *mTOR*) : Activation anormale des voies de croissance des cellules (Wang *et al.* 2024).

### **II.2.6. Méthodes de détection des anomalies génétiques**

#### **a. Séquençage ciblés et séquençage d'exome complet (WES)**

Grâce aux avancées technologiques, on dispose aujourd'hui d'outils puissants pour explorer les causes génétiques de l'épilepsie, en particulier dans les formes précoces, résistantes aux traitements ou d'origine familiale. Deux grandes méthodes de séquençage sont principalement utilisées dans la pratique clinique : le séquençage ciblé de gènes et le

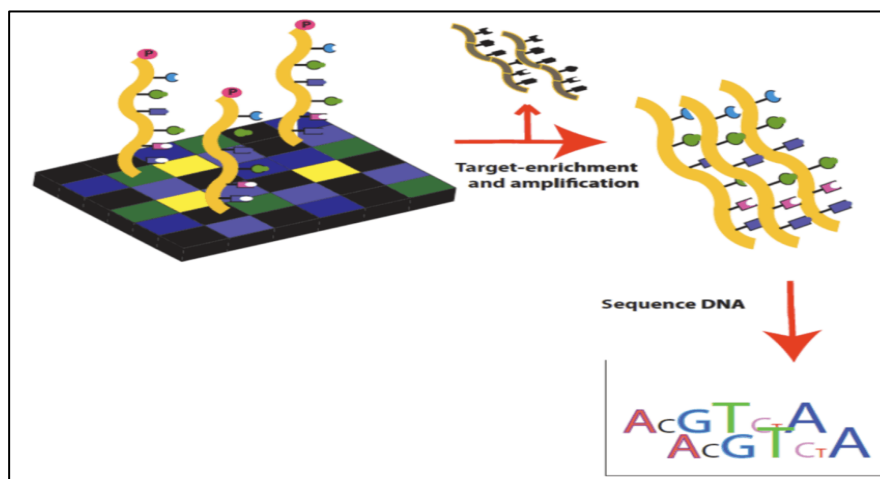
séquençage de l'exome complet (WES). Ces techniques sont ensuite associées à une analyse bio-informatique approfondie pour interpréter les résultats de manière fiable.

#### - Séquençage ciblé (approche rapide et précise)

Cette méthode consiste à analyser uniquement un ensemble de gènes connus pour être liés à l'épilepsie. Ces "panels de gènes", qui peuvent regrouper quelques dizaines à plusieurs centaines de gènes comme *SCN1A*, *DEPDC5* ou encore *PCDH19*, sont sélectionnés en fonction du profil clinique du patient. Cette approche est largement utilisée lorsqu'on suspecte un type d'épilepsie bien défini. Les principaux avantages sont :

- Un temps d'analyse plus court
- Un coût plus accessible,
- Une interprétation plus directe, car elle limite le nombre de variants à examiner.

Cependant, cette méthode a ses limites : si l'anomalie se trouve dans un gène non inclus dans le panel, elle passera inaperçue. D'où l'intérêt, dans certains cas, de recourir à une stratégie plus large.



**Figure 04. Séquençage ciblé à haut débit (Kusala, 2010).**

#### - Séquençage de l'exome complet (WES)

Pour aller plus loin, contrairement au séquençage ciblé, le WES permet d'examiner l'ensemble des régions codantes du génome, soit toutes les parties qui donnent naissance aux protéines. Même si cela ne représente qu'environ 1 à 2 % du génome, c'est là qu'apparaît la majorité des mutations pathogènes connues. Le WES est souvent proposé :

- Lorsque les examens précédents n'ont rien révélé,
- Lorsque le tableau clinique est complexe ou atypique,
- Dans un cadre de recherche.

Ses points forts sont :

- Il augmente les chances de trouver des anomalies rares ou inattendues,
- Les données peuvent être réinterprétées ultérieurement à mesure que la recherche avance,
- Il est possible d'analyser les résultats en trio (patient + parents), ce qui aide à comprendre si une mutation est héritée ou nouvelle.

Mais cette méthode reste plus coûteuse, génère un grand volume de données à traiter, et ne permet pas toujours d'identifier certaines anomalies comme les réarrangements structuraux complexes.

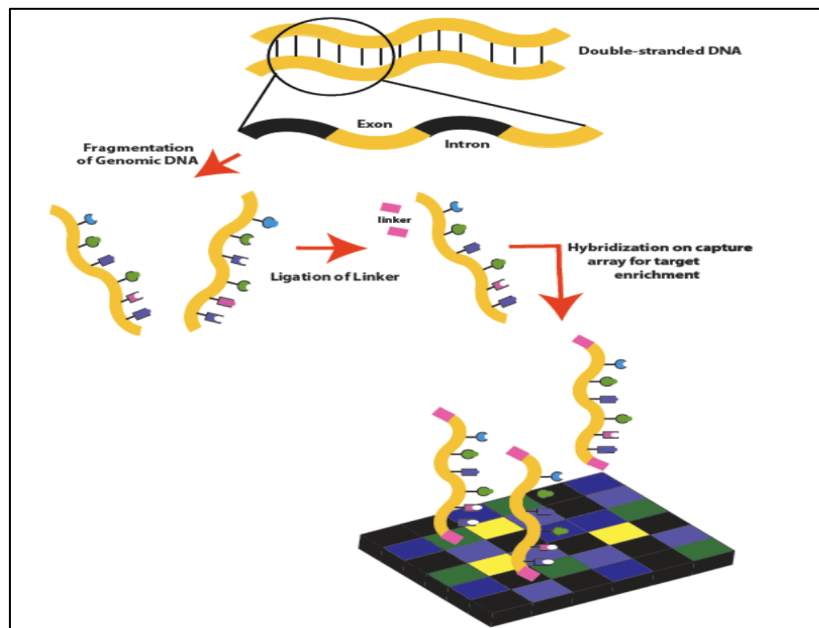


Figure 05. Hybridation d'ADN utilisée pour isoler la région de l'exome du génome (Kusala, 2010).

### II.2.7. Corrélation génotype-phénotype dans les syndromes épileptiques

La corrélation entre le génotype et le phénotype dans les syndromes épileptiques constitue un enjeu majeur dans la recherche génétique. En termes simples, cela désigne l'étude de la façon dont des mutations génétiques précises (le génotype) influencent les symptômes cliniques observés chez les patients (le phénotype). Dans le cas de l'épilepsie, cette corrélation est cruciale non seulement pour mieux comprendre les causes des troubles, mais aussi pour prédire leur évolution et proposer des traitements adaptés à chaque individu. Il existe deux grands types de corrélations génotype-phénotype :

- **Corrélation forte** : Une mutation spécifique génère un phénotype prévisible et constant. Par exemple, une mutation dans le gène *SCN1A* entraîne toujours des caractéristiques spécifiques du syndrome de Dravet.

- **Corrélation complexe** : Certaines mutations, comme celles dans *DEPDC5*, produisent des formes variées d'épilepsie, de bénignes à sévères, ce qui rend les prédictions cliniques plus difficiles.

## II.2.8. La génétique des syndromes épileptiques

Les syndromes épileptiques sont souvent causés par des mutations génétiques spécifiques, perturbant l'équilibre normal de l'activité électrique du cerveau. Certaines de ces épilepsies sont génétiques dans leur essence, tandis que d'autres présentent une composante génétique, mais sont également influencées par des facteurs environnementaux, ce qui complique la relation entre génotype et phénotype (Cuccurillo *et al.* 2024).

### a. Syndrome de Dravet

- **Gène impliqué** : *SCN1A*
- **Phénotype** : L'épilepsie apparaît généralement au cours des premiers mois de la vie, avec des crises tonico-cloniques et focales. Les patients présentent un retard du développement, souvent sévère, avec des troubles cognitifs marqués. Un risque élevé de décès subit lié à l'épilepsie (SUDEP) est observé.
- **Corrélation génotype-phénotype** : Les mutations dans *SCN1A* perturbent la fonction du canal sodique, ce qui rend les neurones excessivement excitables. Cette hyperexcitabilité neuronale explique la survenue des crises sévères et les troubles neurologiques observés chez les patients (Veerappa *et al.* 2023).

### b. Syndrome de KCNQ2

- **Gène impliqué** : *KCNQ2*
- **Phénotype** : On observe parfois une épilepsie néonatale bénigne familiale, ou bien une forme plus sévère de l'épilepsie néonatale. Les crises sont typiquement tonico-cloniques généralisées, accompagnées d'un retard de développement. Elles apparaissent dès les premières heures de la vie.
- **Corrélation génotype-phénotype** : Les mutations dans *KCNQ2* altèrent la conductance du potassium, entraînant une instabilité électrique dans les neurones. Le phénotype clinique, qui peut être plus bénin ou sévère, dépend du type de mutation : certaines mutations entraînent une hyperexcitabilité plus marquée, tandis que d'autres produisent un impact plus limité (Striano *et al.* 2023)

### c. Syndrome de CDKL5

- **Gène impliqué** : *CDKL5*

- **Phénotype** : Ce syndrome se manifeste par une énergie épileptique sévère, accompagnée de troubles moteurs et un retard du développement. Les crises sont variées : tonico-cloniques, absence et focales.

- **Corrélation génotype-phénotype** : Les mutations dans *CDKL5* affectent la fonction synaptique et l'activité neuronale, ce qui explique l'apparition des crises réfractaires et des troubles moteurs graves. Les patients présentent souvent des formes sévères d'épilepsie associées à un retard de développement significatif (Lal *et al.*, 2024).

#### **d. Syndrome de DEPDC5**

- **Gène impliqué** : *DEPDC5*

- **Phénotype** : Ce syndrome est souvent caractérisé par des épilepsies temporales qui sont résistantes aux médicaments. Les patients présentent principalement des crises focales, parfois généralisées.

- **Corrélation génotype-phénotype** : Les mutations dans *DEPDC5* réduisent l'inhibition synaptique, ce qui accroît l'excitabilité neuronale et la propension à développer des crises. Ce gène est crucial pour réguler l'activité électrique du cerveau, et son dysfonctionnement peut entraîner une large variété de symptômes, allant de formes bénignes à des crises plus sévères (Piantoni *et al.* 2023).

#### **e. Syndrome de STXBP1**

- **Gène impliqué** : *STXBP1*

- **Phénotype** Les patients ont généralement des épilepsies infantiles sévères accompagnées de retard de développement. Les crises sont souvent convulsives, généralisées, et des déficits moteurs significatifs sont fréquents.

- **Corrélation génotype-phénotype** : Les mutations de *STXBP1* perturbent la communication entre les neurones et la transmission synaptique, expliquant le début précoce des crises et le retard mental et moteur sévère qui y est associé (Cuccurullo *et al.* 2024).

### **II.2.9. Impact des diagnostics génétiques sur la prise en charge des syndromes épileptiques**

Le diagnostic génétique joue aujourd'hui un rôle clé dans la gestion des syndromes épileptiques. En identifiant les mutations spécifiques qui causent les crises, il devient possible de mieux comprendre la maladie, d'adapter les traitements et de prévoir l'évolution du patient. Cette approche permet de personnaliser la prise en charge thérapeutique et de choisir les traitements les plus efficaces en fonction du profil génétique de chaque individu :

- **Adapter les traitements à chaque patient grâce au génotype**

L'un des plus grands bénéfices du diagnostic génétique est qu'il permet d'ajuster précisément les traitements en fonction de la mutation génétique du patient. En effet, certaines mutations génétiques influencent la manière dont un patient réagit aux médicaments, ce qui permet d'éviter les traitements inefficaces. Par exemple, chez les patients atteints du syndrome de Dravet, causé par une mutation dans le gène *SCN1A*, les médicaments classiques contre l'épilepsie ne sont pas toujours efficaces. Dans ce cas, des médicaments comme le cannabidiol ou le stiripentol peuvent offrir de meilleurs résultats (Devinsky *et al.* 2023).

- **Prédire l'évolution de la maladie grâce au génotype**

Le diagnostic génétique permet aussi de mieux anticiper l'évolution clinique de l'épilepsie. En fonction de la mutation identifiée, le médecin peut estimer si la maladie sera bénigne ou sévère, et quel sera le pronostic à long terme. Cela permet non seulement de mieux orienter les traitements, mais aussi d'informer les familles sur l'évolution probable de la maladie. Dans le cas du syndrome KCNQ2, par exemple, certaines formes d'épilepsie se manifestent dès la naissance, mais avec un pronostic plus favorable si elles sont traitées rapidement, notamment avec des antiépileptiques comme le lévétiracétam (Striano *et al.* 2023).

- **Éviter les traitements inefficaces ou inutiles**

Un diagnostic génétique permet aussi d'éviter des essais thérapeutiques inutiles. Dans certains cas, l'épilepsie est résistante à certains médicaments. Connaître la mutation génétique du patient permet d'éviter les traitements qui ne fonctionneront pas et de se concentrer sur ceux qui ont plus de chances de réussir.

Les patients atteints de mutations dans le gène *CDKL5* souffrent souvent d'une forme d'épilepsie réfractaire, mais des traitements ciblés comme les cannabinoïdes ou des thérapies de pointe peuvent offrir une alternative (Lal *et al.* 2024).

- **Identifier les comorbidités associées à l'épilepsie**

Un autre avantage du diagnostic génétique est qu'il permet d'identifier les comorbidités liées à certaines formes d'épilepsie. Par exemple, les patients atteints du syndrome de Dravet sont souvent confrontés à des troubles du développement et des difficultés comportementales. En connaissant le gène impliqué, les médecins peuvent offrir un suivi global et ajuster le traitement pour gérer également ces autres problèmes de santé (Makiello *et al.* 2023).

- **Conseils génétiques pour les familles**

Le diagnostic génétique offre aussi un soutien précieux aux familles. Pour les syndromes épileptiques héréditaires, il est essentiel de comprendre les risques de transmission à d'autres membres de la famille. Les conseils génétiques permettent de mieux gérer ces risques et d'orienter les parents dans les meilleures démarches à suivre.

Par exemple, dans le cas du Syndrome KCNQ2, qui peut être hérité de manière autosomique dominante, les parents peuvent être informés du risque pour leurs autres enfants et des stratégies possibles pour prévenir l'apparition de la maladie (Charlier *et al.* 2023).

- **Accès à des traitements innovants et personnalisés**

Grâce aux avancées de la recherche génétique, certains patients peuvent aujourd'hui accéder à des traitements très ciblés et innovants. Les thérapies géniques et les médicaments expérimentaux sont en développement pour cibler directement les mutations responsables de l'épilepsie, offrant ainsi de nouvelles perspectives aux patients qui ne répondent pas aux traitements traditionnels. Les patients atteints de mutations dans le gène *CDKL5*, par exemple, peuvent bénéficier de traitements expérimentaux dans le cadre d'essais cliniques, tels que les inhibiteurs de la méthylation de l'ADN (Piantoni *et al.* 2023).

## **Deuxième partie. Etude pratique**

## **Matériel et méthodes**

## **I. Lieu et durée de l'étude**

Le présent travail a été réalisé sur une période de trois mois (Avril-juin 2025). L'étude transversale ainsi que les prélèvements de sang ont été effectués à :

- L'EPSP Ben M'hidi Cité Boussouf. Constantine
- Le Centre Psychoéducatif des Enfants Handicapés Mentaux, El Eulma. Sétif

L'étude moléculaire a été effectuée au niveau du laboratoire de Génétique Biochimie et Biotechnologies Végétales (GBBV) de l'Université Constantine 1 Frères Mentouri.

## **II. Cohorte**

L'étude transversale a porté sur 120 patients épileptiques (50 femmes et 70 hommes), alors que l'étude moléculaire a inclut 8 patients.

## **III. Méthodologie**

Un questionnaire a été établi pour la population étudiée (Annexe 1). Toutes les informations ont été recueillies soit à partir de la consultation du dossier médical du patient soit à partir de l'interrogatoire du patient. Le questionnaire s'intéresse notamment à l'âge, au sexe des patients, au type de la crise, au traitement suivi, aux maladies associées, aux antécédents familiaux etc.

L'étude moléculaire comprend un prélèvement sanguin, une extraction de l'ADN et une PCR impliquant le gène *SCN1A*.

### **III.1. Etude transversale**

#### **III.1.1 Critères de sélection des patients atteints d'épilepsie**

- Avoir un diagnostic confirmé d'épilepsie.
- Disposer d'un dossier médical confirmé par un neurologue, sur la base de leur dossier médical, d'un électroencéphalogramme (EEG) et d'éventuels examens complémentaires.
- Avoir donné leur consentement pour participer à l'étude.
- Tout âge confondu

#### **III.1.2 Groupes de contrôle et critères d'inclusion/exclusion**

##### **a. Critères d'inclusion**

- Les sujets des deux sexes.
- Tout âge confondu.
- Ayant donné leur consentement à l'étude.
- Un diagnostic confirmé d'épilepsie.
- Dossier médical confirmé par un neurologue.

## **b. Critères d'exclusion**

- Les personnes souffrant de troubles neurologiques autres que l'épilepsie.
- Les patients ayant un antécédent de traumatisme crânien grave ou de troubles psychiatriques sévères non stabilisés.
- Les cas dont les dossiers étaient incomplets ou qui ont refusé de participer.
- Sujets refusant le prélèvement.

## **III.2 Collecte des échantillons biologiques**

### **III.2.1 Description du type d'échantillons utilisés**

Nous avons utilisé le sang total comme type d'échantillon. Le sang total correspond à un prélèvement sanguin contenant à la fois les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes) ainsi que le plasma. Ce type d'échantillon est particulièrement adapté à l'extraction d'ADN génomique nécessaire à l'analyse génétique.

Le sang a été collecté dans des tubes contenant un anticoagulant (EDTA) afin d'éviter la coagulation et de préserver l'intégrité des cellules pour une extraction optimale.

### **III.2.2 Méthodes de collecte et conservation des échantillons**

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en collaboration avec le personnel médical (infirmier et laborantine). Chaque patient épileptique a été informé de l'objectif de l'étude, et un consentement éclairé a été obtenu avant toute intervention.

Un volume de 5 ml de sang veineux a été prélevé chez chaque individu à l'aide d'une seringue stérile à usage unique. Le prélèvement s'est fait par ponction au niveau du pli du coude (veine céphalique ou médiane), après désinfection rigoureuse de la zone à l'alcool. Le sang a ensuite été immédiatement transféré dans un tube stérile contenant de l'EDTA, un anticoagulant permettant la préservation des cellules sanguines intactes en vue d'une extraction ultérieure de l'ADN.

Après le prélèvement, les tubes contenant le sang ont été étiquetés avec un code anonyme pour garantir la confidentialité des données, puis placés dans une glacière réfrigérée à +4 °C. Ce maintien au froid a permis de préserver la stabilité des constituants sanguins durant le transport. Les échantillons ont été acheminés le jour même au laboratoire de Génétique Biochimie et Biotechnologies Végétales de l'Université Constantine 1 où ils ont été conservés au congélateur à -20 °C jusqu'à leur traitement. Cette température de stockage permet de ralentir la dégradation des cellules et de préserver l'intégrité de l'ADN génomique, en attendant son extraction pour les analyses moléculaires.

### **III.3 Analyse génétique**

#### **III.3.1 Extraction de l'ADN et amplification par PCR**

- **Principe de l'extraction d'ADN**

L'étude génétique vise le génome humain (ADN). Les leucocytes sanguins représentent la source majeure de l'ADN. Parmi les méthodes d'extraction des acides nucléiques, nous avons employé la méthode d'extraction au NaCl. L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges, ils sont ensuite traités par un détergent (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré des différentes protéines. Le surnagent, récupéré, est traité par de l'éthanol pur, une pelote d'ADN est formée. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Protocole détaillé en Annexe 4). La concentration de l'ADN de chaque échantillon a été estimé par un spectrophotomètre de type nanodrop.

- **Principe de la PCR**

La PCR est une technique de référence en biologie moléculaire, utilisée pour amplifier spécifiquement une séquence d'ADN ciblée. Elle repose sur trois étapes thermiques répétées en cycles : la dénaturation de l'ADN double brin à haute température (~95 °C), l'hybridation des amorces à la séquence cible (~50–60 °C), puis l'élongation du brin complémentaire par une ADN polymérase thermostable (comme la Taq polymérase) à environ 72 °C. Chaque cycle permet une duplication du fragment ciblé, entraînant une amplification exponentielle. Cette méthode nécessite également des nucléotides libres (dNTPs), un tampon réactionnel et des ions  $Mg^{2+}$ .

L'ADN amplifié est généralement visualisé sur gel d'agarose, ou quantifié en temps réel par fluorescence dans le cas de la PCR quantitative. Le surnagent récupéré est traité par de l'éthanol pur, une pelote d'ADN est formée. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse.

Il est important de noter que l'amplifiât obtenu après PCR pourrait servir pour des analyses plus poussées (par PCR-RFLP) afin de rechercher les différentes mutations de l'exon 21 du gène SCN1A

- **Protocole adopté**

- **Mélange réactionnel (par échantillon)**

Composant	Volume (µl)
Master Mix 5x	4µl
Amorce F : TTGGAGGAGAGAGGAGGA	1µl
Amorce R : GAGGGAGAGGGAGGAGGA	1µl
ADN	2µl
Eau	12µl
Vol total	20µl

Le Master mix utilisé a la composition suivante :

Taq polymérase	Enzyme thermostable qui synthétise l'ADN.
dNTP	Briques de base pour la synthèse.
MgCl <sub>2</sub>	Stabilisation de l'ADN et des amorces.
Tampon (5 x Reaction Buffer B)	Maintient un pH optimal et une ionicité stable.
Composant de charge	Suivre la migration pendant l'électrophorèse.
colorants (blue dye and yellow dye)	Estimer la progression de la migration sur le gel.

- **Principales étapes**

**Préparation des dilutions d'ADN**

Afin de mettre tous les échantillons au même niveau de concentration, nous avons utilisé la formule  $C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$  Où :

$C_1$  : concentration initiale (trouvée par le nanodrop)

$V_1$  : volume à prélever de la solution mère de l'ADN

$C_2$  : concentration souhaitée

$V_2$  : volume final (100 µl)

La quantité d'ADN utilisée dépend de sa qualité :

- **20 ng** : utilisée si l'ADN est de haute qualité et si la région cible est facilement amplifiable.
- **50 ng** : préférée si l'ADN est partiellement dégradé (structures secondaires, GC riche, etc.).

- **Mise en place de la réaction de PCR**

L'ajout des composants suit un ordre précis pour garantir la précision et l'homogénéité du mélange : Eau ultra-pure, amorces (forward et reverse), Master mix, ADN. Le mélange est ensuite homogénéisé délicatement, pour éviter de dégrader l'ADN ou les enzymes.

Il est également important de préparer un tube témoin négatif contenant tous les réactifs de la PCR, sauf l'ADN, afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination.

- **Profil thermique**

Étape	Température	Durée	Cycles
Dénaturation initiale	96°C	50 sec	---
Dénaturation	96°C	35 sec	---
Hybridation (annealing)	55°C	50 sec	35x
Élongation	72°C	2 min	---
Élongation finale	72°C	7 min	---
Conservation	4°C	---	---

- **Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose**

- Utiliser un gel d'agarose à 1,8 % préparé dans du tampon TBE 1x
- Déposer 10 µL de chaque produit PCR dans les puits du gel.
- Déposer 3 µL de marqueur de taille (ladder 100 pb) dans un puits dédié.
- Effectuer la migration à 100 volts pendant environ 80 minutes dans du tampon TBE 1x

- **Révélation des résultats**

- Coloration à l'aide du BET intégré au gel.
- Visualisation des bandes d'ADN sous lumière UV à l'aide d'un transilluminateur.

## **Résultats et discussions**

## I. Représentation et analyse des résultats de l'étude transversale

Les résultats statistiques de toutes les données collectées par le questionnaire sont représentés dans le tableau :

**Tableau 04 Étude descriptive statistiques du questionnaire**

	Nombre		Pourcentage	La moyenne	L'écart-type
<b>Age</b>	Moins de 18 ans	60	50%	$\bar{x}=30$	$S=7,7$
	18-30 ans	25	20,8%		
	30-50 ans	25	20,8%		
	plus de 50ans	10	8,3%		
<b>Sexe</b>	Homme	70	58%	$\bar{x}=60$	$S=14,14$
	Femme	50	42%		
<b>Antécédents familiaux</b>	Oui	17	14,16%	$\bar{x}=40$	$S=19,97$
	Non	50	37,5%		
	Je ne sait pas	53	48,33%		
<b>La capacité à travailler ou à étudier</b>	Pas du tout	35	29,1%	$\bar{x}=30$	$S=16,04$
	Légèrement	25	20,8%		
	Modérément	49	40,8%		
	Fortement	11	9,16%		
<b>La fréquence des crises surviennent</b>	Ch-Semaine	17	14,16%	$\bar{x}=30$	$S=31,04$
	Ch-Mois	31	25,8%		
	Quotidiennement	17	14,16%		
	Raremnt	55	45,8%		
<b>Diagnostic</b>	EEG	53	44,16%	$\bar{x}=46,6$	$S=16,5$
	IRM	37	30,8%		
	Clinique	30	25%		
<b>Type de crise</b>	Absencee	7	5,8%	$\bar{x}=15$	$S=20,5$
	C.Tonico-cloniques générale	50	41,6%		
	C.Focales	46	38,3%		
	C.Myocloniques	7	5,8%		
	Typique	1	0,8%		

	Inconnu	2	1,6%		
	Tonico	3	2,5%		
	Temporale	4	3,3%		
<b>Cause principale</b>	Infection du SNC	15	12,5%	$\bar{x}=24$	$S=38,3$
	Malformation congénitale	8	6,6%		
	Idiopathie	92	76,6%		
	Lésion cérébrale	2	1,6%		
	Fébrile	3	2,5%		
<b>Association a d'autre syndrome</b>	Aucun	76	63,3%	$\bar{x}=30$	$S=31,1$
	Autre	22	18,33%		
	Retard mental	12	10%		
	Autisme	10	8,33%		
<b>La prise en charge médicale</b>	Très bonne	26	21,6%	$\bar{x}=30$	$S=25,96$
	Bonne	47	39,16%		
	Moyenne	42	35%		
	Insuffisante	15	12,5%		
<b>Traitement</b>	Les méd antiépileptiques	114	95%	$\bar{x}=40$	$S=64$
	Aucun traitement	3	2,5%		
	La chirurgie cérébrale	3	2,5%		

Nous présentons et discutons ci-dessous les résultats les plus pertinents :

### I.1. Répartitions des patients selon l'âge

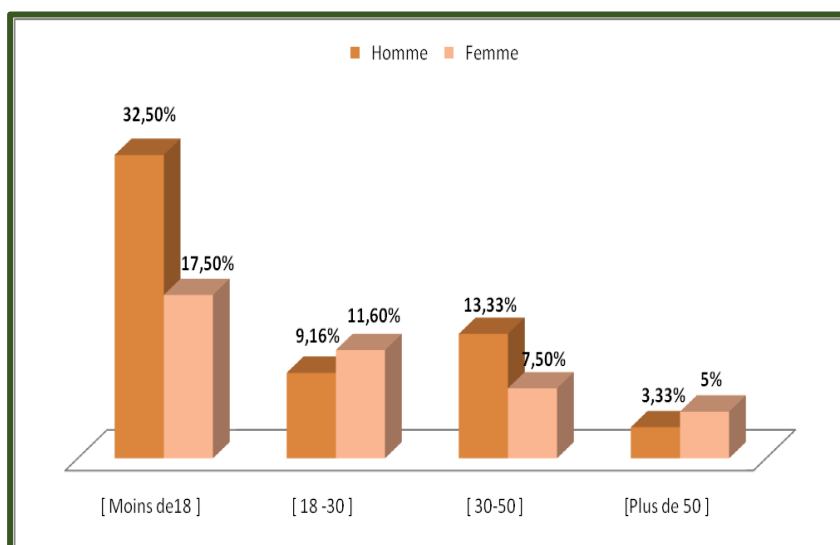


Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge

Dans notre cohorte, constituée de 120 patients, la tranche d'âge la plus touchée semble être moins de 18 ans avec un pourcentage de 50% (Femme 17,5% et Homme 32,5%). Nos résultats sont en similitude avec ceux rapportés par l'étude d'Angelini Pharma France (2024), selon laquelle environ 50 % de patients atteints d'épilepsies se déclarent avant l'âge de 10 ans, et 75 % avant 18 ans. Une méta-analyse africaine montre un taux élevé chez les moins de 18 ans, avec 18,6 cas pour 1 000 adolescents (Biset *et al.* 2024).

### I.2. Répartition des patients selon le sexe

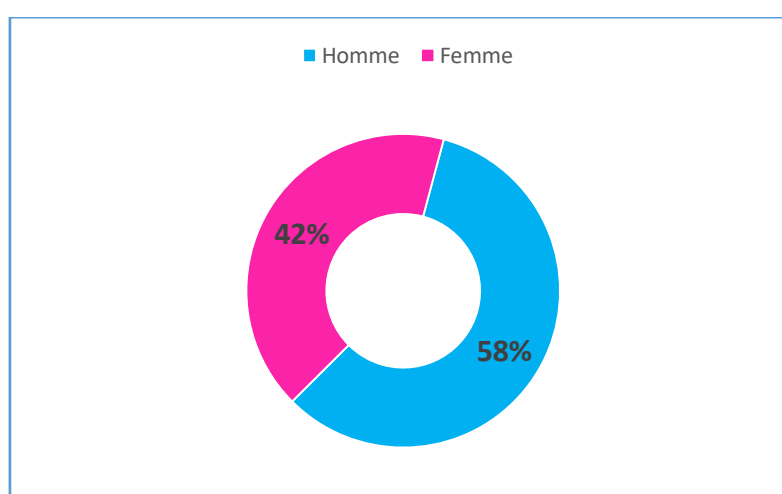


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

Les sujets atteints sont répartis en :

- 50 patientes de sexe féminin soit 41,6 %.
- 70 patients de sexe masculin soit 58,3 %.

Avec une prédominance masculine et une sex-ratio homme/femme de 1,4, nos résultats concordent avec ceux de la majorité des études transversales récentes menées en Algérie sur la population épileptique rapportent une prédominance masculine, avec un sex-ratio entre 1,2 et 1,4.

### I.3. Répartition selon les antécédents familiaux

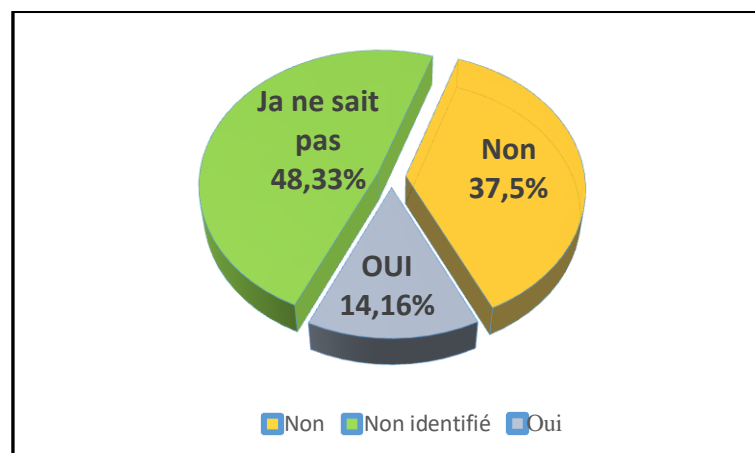


Figure 8 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

- 14,16 % des patients ont des antécédents familiaux d'épilepsie.
- 48,33 % n'ont aucun antécédent familial.
- 37,5 % ne savent pas / n'ont pas pu préciser.

17 patients ont des personnes épileptiques dans leurs familles avec un pourcentage de 14,16%. En revanche, 48,33 % ont affirmé ne pas en avoir et près de la moitié (49%) ne savaient pas s'il en existait dans leur famille. Ceci démontre que même si la part des cas familiaux identifiés reste faible, une grande incertitude subsiste, probablement liée à un manque d'informations ou de communication sur les antécédents de santé au sein des familles.

Une étude menée en Allemagne, chez près de 1 456 adultes épileptiques a révélé que 5,4 % de leurs enfants étaient également touchés par la maladie, ce qui confirme l'existence d'un risque héréditaire, en particulier dans les formes idiopathiques.

## I.4. Données cliniques

### I.4.1. Répartition des patients en crises d'épilepsies syndromiques et non syndromiques

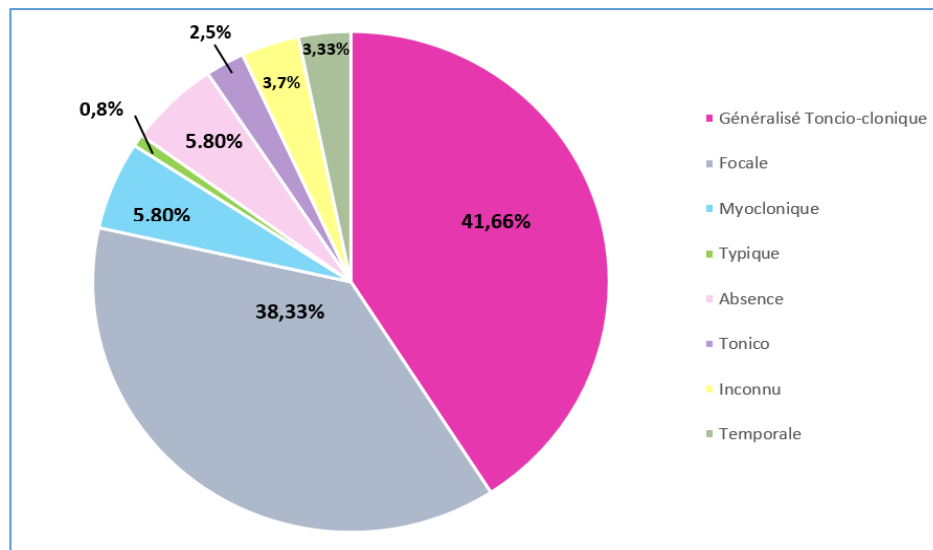


Figure 9 : Répartition des patients selon les types des crises

Le type de crise le plus fréquent chez les patients épileptiques était les crises tonico-cloniques généralisées avec une fréquence de 42%, suivie des crises focales avec une fréquence de 38,33%. Ce résultat est conforme aux données de la littérature qui rapporte une fréquence plus élevée des crises généralisées comparées aux autres types de crises. Cette observation est en accord avec la littérature, notamment l'article de (Verywell Health, 2022) qui souligne que ce type de crise est fréquemment rencontré, en particulier chez les adolescents. À l'échelle globale, les épilepsies généralisées d'origine génétique comptent pour 23–35 % des cas (Elger et Schmidt, 2024).

#### I.4.2. Répartition des patients selon d'autres syndromes associés avec l'épilepsie

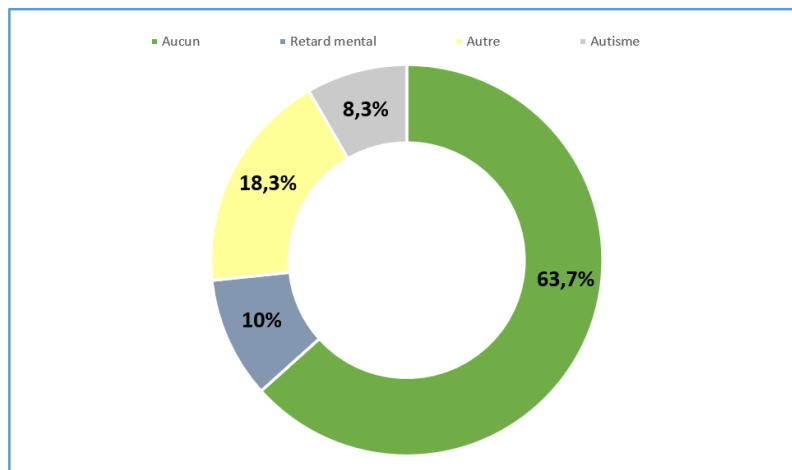
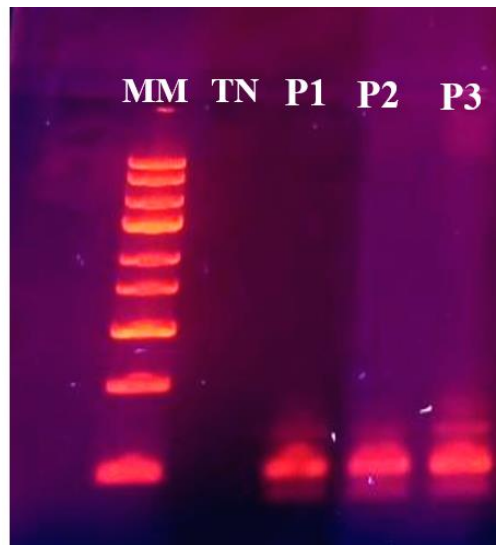


Figure 10 : Répartition des patients selon d'autre syndrome associé avec l'épilepsie

Nos résultats indiquent une prévalence de 8,3 % du trouble du spectre autistique, 10 % du retard mental et 18,3% d'autres syndromes associés chez les patients épileptiques. Ils sont en accord avec les données récentes de la littérature. Ces comorbidités soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge de l'épilepsie, intégrant l'évaluation et le traitement des troubles neurodéveloppementaux associés. En Corée du Sud, les enfants atteints d'épilepsie pharmacorésistante présentent majoritairement des syndromes généralisés comme Dravet ou Lennox-Gastaut (Kim *et al.* 2024). On sait que la plupart de ces maladies sont liées au cerveau. Nous ne pouvons pas avancer que l'épilepsie a causé ces maladies mais il y a une relation entre l'épilepsie et ces comorbidités parce qu'elle affecte l'ensemble des nerfs dans le cerveau (Besag *et al.* 2022).

#### II. Etude moléculaire

La PCR a été conçue pour amplifier le gène *SCN1A* en vue d'une analyse ultérieure du polymorphisme c.4096G>A (par RFLP-PCR ou séquençage). La visualisation des produits PCR sur gel d'agarose a révélé une amplification réussie chez 5 des 8 échantillons (4 patients épileptiques et 1 patient épileptique autistique), ce qui indique une réussite partielle de la PCR.



MM : Marquer de taille (O'GèneRuler - DNA Ladder 100 pb)  
 TN : témoin négatif - P1 : Patient 1 - P2 : Patient 2 - P3 : Patient 3

Figure 11 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *SCN1A* sur gel d'agarose

Cette mise en place est une étape préliminaire aux études futures qui permettraient d'explorer éventuellement le variant c.4096G>. Ce dernier a déjà été mentionné dans les publications scientifiques, en particulier celle de (Osaka *et al.* 2007), qui caractérisent ce variant comme un SNP rare lié à certains types d'épilepsie, notamment le syndrome GEFS+ et les crises fébriles (FS), avec des niveaux de détection comparables. Ce variant c.4096G>A a été détecté chez plusieurs personnes touchées par l'épilepsie qui ne sont pas apparentées. Cependant, jusqu'à présent, cette variante avait été surtout observée dans des situations familiales. Sa présence chez des patients isolés indique qu'il pourrait jouer un rôle dans diverses formes d'épilepsie, ce qui témoigne d'une certaine variabilité génétique parmi les patients. L'épilepsie présente une hétérogénéité génétique et met en preuve la nécessité d'analyser des cohortes plus étendues pour une meilleure compréhension de ses origines.

Le polymorphisme c.4096G>A du gène *SCN1A* peut varier selon les populations en raison de la diversité du génome humain. Cette diversité vient de l'histoire évolutive, des migrations anciennes et des différences géographiques entre les groupes humains. Par exemple, les populations africaines ont une plus grande diversité génétique car elles sont les plus anciennes sur le plan évolutif. Cela signifie qu'on y trouve souvent des variants uniques ou différents de ceux présents en Europe ou en Asie. Dans le cas du polymorphisme c.4096G>A, il est rarement rapporté en Afrique, ce qui suggère qu'il est peu fréquent dans cette région. En Europe, notamment en France, ce variant est aussi peu fréquent, mais il a été observé dans certains cas familiaux d'épilepsie. Une étude menée au Japon par Osaka *et al.* (2007) a

montré que ce polymorphisme était présent chez plusieurs patients atteints du syndrome GEFS+ et de crises fébriles. Cela montre que la fréquence de ce variant peut changer selon l'origine génétique des individus. Ces différences génétiques entre les populations montrent qu'il est important d'étudier plusieurs groupes humains pour mieux comprendre les causes de l'épilepsie. Le génome humain varie selon les régions, et cette variation peut influencer la présence ou non de certains polymorphismes, comme celui que nous avons étudiée.

## **Conclusion et perspectives**

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquent caractérisé par des crises récurrentes dues à une activité électrique anormale et excessive des neurones. Les crises peuvent être généralisées (41,6%), affectant l'ensemble du cerveau dès le début, ou focales (38,3%), confinées à une zone spécifique et parfois se propageant à tout le corps. La classification des épilepsies permet d'orienter le diagnostic et le traitement.

Les causes de l'épilepsie sont variées et complexes. Elle peut être associée à des facteurs structurels, métaboliques, infectieux et même génétiques. Les facteurs génétiques sont particulièrement importants dans l'épilepsie idiopathique, dont la cause reste inconnue. Les progrès de la génétique ont permis la découverte de nombreux gènes pertinents, ce qui a profondément transformé notre compréhension de l'épilepsie. Parmi ces gènes, *SCN1A* est l'un des plus étudiés. Il code une sous-unité du canal sodique responsable de la propagation de l'influx nerveux. Des mutations ou des polymorphismes de ce gène peuvent perturber l'équilibre entre excitation et inhibition neuronales, favorisant ainsi l'épileptogenèse.

Nous avons initié une étude moléculaire de ce gène via une extraction de l'ADN et une PCR dont les produits pourraient éventuellement servir pour détecter le polymorphisme c.4096G>A de l'exon 21 de *SCN1A* chez des patients épileptiques algériens, surtout que ce polymorphisme, ce variant altère le fonctionnement normal des canaux sodiques et pourrait jouer un rôle dans certains types d'épilepsie. Des études antérieures sur ce polymorphisme, dont une étude menée en 2007 à Osaka, au Japon, ont porté sur des proches de familles atteintes. Des résultats ont également montré que ce polymorphisme est présent chez des personnes non porteuses de l'épilepsie, ce qui soulève des questions quant à sa pénétrance et à l'influence d'autres facteurs génétiques ou environnementaux.

Par conséquent, nos résultats soulignent la nécessité d'explorer davantage la variation génétique au sein de différentes populations, car les profils génétiques et la susceptibilité peuvent différer selon l'origine. À ce jour, ce polymorphisme n'a pas été étudié de manière exhaustive au sein de la population algérienne, ni dans d'autres pays d'Afrique du Nord. Ceci souligne l'importance de lancer un futur projet de séquençage du génome algérien afin d'établir une base de données génétiques nationale qui permettra de :

- Identifier les variants courants ou rares spécifiques à notre population.
- Adapter les stratégies de diagnostic et de traitement.
- Faciliter la recherche de nouveaux marqueurs ou cibles thérapeutiques.

À terme, la génétique de l'épilepsie ouvrira la voie à une médecine plus précise et personnalisée. Comprendre les différences génomiques entre les populations est essentiel pour garantir un traitement équitable et efficace. Mais cela représente également un défi de

santé publique, d'éducation et de sensibilisation. Changer notre perception de cette maladie nécessitera également une compréhension scientifique plus approfondie et une meilleure acceptation sociétale, soutenues par une recherche locale solide et adaptée à notre contexte national.

Cette modeste étude ouvre plusieurs perspectives :

- Explorer ce polymorphisme par des analyses génétiques appropriées (Séquençage).
- La médecine de précision devient une voie thérapeutique prometteuse, en s'appuyant sur le profil génétique des patients, notamment dans les formes liées au gène *SCN1A*. Ces approches permettent de mieux cibler les traitements selon les mutations identifiées (Mantegazza *et al.* 2024).
- Des thérapies innovantes telles que les ASO, la thérapie génique virale et les outils d'édition du génome comme CRISPR/Cas9 sont actuellement à l'étude pour corriger ou compenser les anomalies génétiques responsables d'épilepsies sévères.
- L'intelligence artificielle et les algorithmes d'apprentissage automatique sont de plus en plus utilisés pour prédire les crises épileptiques à partir d'enregistrements EEG. Ces outils pourraient permettre une alerte précoce chez les patients résistants aux traitements classiques (Capitano *et al.* 2024).
- La constitution de bases de données génétiques internationales, telle que celle initiée en 2024 par des chercheurs français et québécois, visant à centraliser les données de patients atteints d'épilepsies rares pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et orienter les futures thérapies (Burgun et Khnaisser, 2024).
- Enfin, les efforts se multiplient pour réduire la stigmatisation sociale liée à l'épilepsie, avec la mise en place de programmes d'éducation, de sensibilisation et de soutien aux familles. Ces actions visent une meilleure intégration sociale et professionnelle des patients.

## **Références bibliographiques**

1. Adoukonou, T., Djagoun, E., Tognon-Tchegnonsi, F., Sego-Sounon, D., Kouna-Ndouongo, P., & Houinato, D. (2013). Enquête sur la prévalence de l'épilepsie chez l'adulte à Tourou au nord du Bénin en 2011. *Médecine et santé tropicales* (Imprimé), 23(1), 83-88.
2. Angelini Pharma France. (2024). *Épilepsie*. <https://www.angelinipharma.fr/notre-expertise/epilepsie/>
3. Avanzini, G., Franceschetti, S., & Spreafico, R. (2003). Epileptogenesis and synaptic plasticity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 44(s9), 30–32. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s9.6.x>
4. Bar, C., & Milh, M. (2022). Apport de la génétique dans la prise en charge des épilepsies de l'enfant. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 5(2), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2022.04.009>
5. Berg, A. T., & Coryell, J. (2016). The prevalence and prognosis of epilepsy: The hidden burden. *Epilepsy & Behavior*, 64(Pt B), 260–262. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.030>
6. Berrouguet, S., D'Amato, T., Pochat, A., & Coudé, F. (2011). Physiopathologie et génétique de l'épilepsie : données récentes. *Biologie Aujourd'hui*, 205(1), 15–21. <https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/pdf/2011/01/jbio2011003.pdf>
7. Besag, F. M. C. (2022). Epilepsy in individuals with intellectual disability: A review. *Seizure*, 96, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.12.004>
8. Biset, G., Abebaw, N., Atnafu Gebeyehu, N., Estifanos, N., Birrie, E., & Dagnaw Tegegne, K. (2024). Prevalence, incidence, and trends of epilepsy among children and adolescents in Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24(1), 771. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18236-z>
9. Borghi, R., Magliocca, V., Petrini, S., Conti, L. A., Moreno, S., Bertini, E., ... & Compagnucci, C. (2021). Dissecting the role of PCDH19 in clustering epilepsy by exploiting patient-specific models of neurogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2754. <https://doi.org/10.3390/jcm10132754>
10. Borowicz-Reutt, K., Czernia, J., & Krawczyk, M. (2023). Genetic Background of Epilepsy and Antiepileptic Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16280. <https://doi.org/10.3390/ijms242216280>
11. Brunklaus, A., Pérez-Palma, E., Ghanty, I., Xinge, J., Brilstra, E., Ceulemans, B., ... & Lal, D. (2022). Development and validation of a prediction model for early diagnosis of SCN1A-related epilepsies. *Neurology*, 98(11), e1163-e1174. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200028>
12. Bunton-Stasyshyn, K., Wagnon, L., Wengert, R., Barker, S., Faulkner, A., Wagley, K., et al. (2019). Prominent role of forebrain excitatory neurons in SCN8A encephalopathy. *Brain*, 142(2):362-375. <https://doi.org/10.1093/brain/awy324>
13. Burgun, A., & Khnaisser, C. (2024). *Vers une base de données fédérée pour les épilepsies rares de l'enfant*. Université de Paris / Université de Sherbrooke.
14. Butler, K. M., da Silva, C., Alexander, J. J., Hegde, M., & Escayg, A. (2017). Diagnostic yield from 339 epilepsy patients screened on a clinical gene panel. *Pediatric Neurology*, 77, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.015>
15. Capitano, F., Kuchenbuch, M., Zuluaga, M. A., Lorenzi, M., Nabbut, R., & Mantegazza, M. (2024). Preictal dysfunctions of inhibitory interneurons paradoxically lead to their rebound hyperactivity and to low-voltage-fast onset seizures in Dravet syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(24), e2316364121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316364121>

16. Carbone, E., Mori, Y. (2020). Ion channelopathies to bridge molecular lesions, channel function, and clinical therapies. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 472: 733-738.
17. Chahid, I. (2022). L'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent. *Revue marocaine des maladies de l'enfant*, 14–20. Disponible sur [revues.imist.ma](http://revues.imist.ma)
18. Charlier, C., & Guerrini, R. (2023). KCNQ2-related disorders. In *GeneReviews®* (R. A. Pagon et al., Eds.). University of Washington, Seattle. Retrieved June 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32534>
19. Chen, Z., Brodie, M. J., Ding, D., & Kwan, P. (2023). Epidemiology of epilepsy and seizures. *Frontiers in Epidemiology*, 3, 1273163. <https://doi.org/10.3389/fepid.2023.1273163>
20. Cherici, C. (2010). La définition d'une entité clinique entre développements techniques et spécialisation médicale : Épilepsie et épileptologie au xxe siècle. *Revue d'histoire des sciences*, Tome 63(2), 409-437. <https://doi.org/10.3917/rhs.632.0409>.
21. Coste, J., Mandereau-Bruno, L., Carcaillon-Bentata, L., Mikaelo, Y., & Bouilleret, V. (2024). Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *Journal of Neurology*, 271(1), 519–525. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11953-2>
22. Cuccurullo, M., et al. (2024). STXBP1 mutations and their impact on epilepsy and neurodevelopment. *Journal of Clinical Neuroscience*, 40\*(3), 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01>
23. Cuccurullo, M., et al. (2024). STXBP1 mutations and their impact on epilepsy and neurodevelopment. *Journal of Clinical Neuroscience*, 40\*(3), 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01>
24. Dana Foundation. (2023, 12 septembre). Illustration – mécanismes d'une crise d'épilepsie [Figure]. Dans *Understanding Seizures*. Récupéré le 17 juin 2025, de <https://dana.org/app/uploads/2023/09/Seizure-illo-basics-march-2021.jpg>
25. Devinsky, O., et al. (2023). Treatment of Dravet syndrome: From basic research to clinical application. *Journal of Epilepsy Research*, 25(3), 110-121. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1791.2023.08>
26. Devinsky, O., Hesdorffer, D. C., Thurman, D. J., Lhatoo, S., & Richerson, G. (2020). Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*, 94(10), e1000–e1008. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009091>
27. Ding, J., Li, X., Tian, H., Wang, L., Guo, B., Wang, Y., ... & Sun, T. (2021). SCN1A mutation—beyond Dravet syndrome: a systematic review and narrative synthesis. *Frontiers in Neurology*, 12, 743726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>
28. Elger, C. E., & Schmidt, D. (2024). Prevalence of epilepsy syndromes and seizure types: A worldwide perspective. *Neurology International*, 16(4), 880–890. <https://doi.org/10.3390/neurolint16040066>
29. Engel, J. (2013). *Seizures and epilepsy*. Oxford University Press, 83
30. Epi4K Consortium. (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 501(7466), 217–221. <https://doi.org/10.1038/nature12439>
31. Epilepsy Foundation. (n.d.). Genetic testing. Retrieved from <https://www.epilepsy.com/causes/genetic/testing>
32. Epilepsy Foundation. (n.d.). Genetic testing. Retrieved from <https://www.epilepsy.com/causes/genetic/testing>
33. Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J. Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe

- ,S.(2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*,55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550
34. Goto, A., Ishii, A., Shibata, M., Ihara, Y., Cooper, E. C., & Hirose, S. (2019). Characteristics of KCNQ 2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 60(9): 1870-1880.<https://doi.org/10.1111/epi.16314>
  35. Hill\*, S. F., Yu\*, W., Ziobro, J., Chalasani, S., Reger, F., & Meisler, M. H. (2024). Long-term downregulation of the sodium channel gene *Scn8a* is therapeutic in mouse models of SCN8A epilepsy. *Annals of Neurology*, 95(4), 754-759.<https://doi.org/10.1002/ana.26861>
  36. ILAE Commission. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
  37. Intravooth, T., Baran, H., Wendling, A.-S., Halaby, A., & Steinhoff, B. J. (2024). Evaluating the inheritance risk: Epilepsy prevalence among offspring of adults with epilepsy in a tertiary referral epilepsy center. *Journal of Clinical Medicine*, 13(10), 2932. <https://doi.org/10.3390/jcm13102932>
  38. Jeantils, C. (2023). L'écriture à l'épreuve de l'épilepsie: A propos d'une mutation des genres littéraires dans le panorama éditorial français. *Francosphères*, 12(1), 11-25. <https://doi.org/10.3828/franc> .2023.2 historique.
  39. Kaculini, C. M., Tate-Looney, A. J., & Seifi, A. (2021). L'histoire de l'épilepsie : du mystère antique à l'idée fausse moderne. *Cureus*, 13(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.13519>
  40. Katrine M Johannesen, Yuanyuan Liu, Mahmoud Koko,et al.Les corrélations génotype-phénotype dans les troubles liés à SCN8A révèlent des implications pronostiques et thérapeutiques, *Cerveau* , Volume 145, Numéro 9 septembre 2022, pages 2991 à 3009, <https://doi.org/10.1093/brain/awab321>
  41. Khambhati, A. N., Davis, K. A., Lucas, T. H., Litt, B., & Bassett, D. S. (2016). Virtual cortical resection reveals push–pull network control preceding seizure evolution. *Neuron*, 91(5), 1170–1182. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.039>
  42. Khehra, N., Padda, I. S., & Swift, C. J. (2023, 6 mars). *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. In N. StatPearls (Ed.), **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Récupéré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589663/>
  43. Kim, J. S., Lee, S.-H., Park, J. E., & Chung, C.-S. (2024) Trends in Prevalence and Incidence of Epilepsy and Drug-Resistant Epilepsy in Children: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Neurology International*, 16(4), 880–890. <https://doi.org/10.3390/neurolint16040066>
  44. Kobow, K., & Blümcke, I. (2014). Epigenetics in epilepsy. *Neuroscience Letters*, 667, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.044>
  45. Lal, D., et al. (2024). CDKL5 mutations and their effects on neurological development and epilepsy. *Epilepsia*, 65(9), 1340-1352. <https://doi.org/10.1111/epi.17017>
  46. Landolfi, A., Barone, P., & Erro, R. (2021). The spectrum of PRRT2-associated disorders: update on clinical features and pathophysiology. *Frontiers in Neurology*, 12, 629747. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629747>
  47. Larsen, J., Carvill, G. L., Gardella, E., Kluger, G., Schmiedel, G., Barisic, N., Depienne, C., Brilstra, E., Mang, Y., Nielsen, J. E., Kirkpatrick, M., Goudie, D., Goldman, R., Jähn, J. A., Jepsen, B., Gill, D., Döcker, M., Biskup, S., McMahon, J. M., Koeleman, B., et al. (2015). The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 84(5): 480–489. doi: doi:10.1212/WNL.0000000000001211

48. Li, J., Toffa, DH, Lefèbvre, M., Tétreault, M., Cossette, P., Samarut, É. et Nguyen, DK (2023). Utilisation de panels génétiques dans une clinique d'épilepsie pour adultes. *Journal canadien des sciences neurologiques / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 50 (3), 411-417. est-ce que je:10.1017/cjn.2022.49
49. Lindy, A. S., Stosser, M. B., Butler, E., Downtain-Pickersgill, C., Shanmugham, A., Retterer, K., & Wu, B. L. (2018). Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*, 59(5), 1062–1071. <https://doi.org/10.1111/epi.14074>
50. Makiello, P., Feng, T., Dunwoody, B., Steckler, F., Symonds, J., Zuberi, S. M., Dorris, L., & Brunklaus, A. (2023). Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome: A 10-year, prospective follow-up study. *Epilepsia*, 64(4), 1012–1020. <https://doi.org/10.1111/epi.17531>
51. Mantegazza, M., de Lange, E., Nabbout, R., & Guerrini, R. (2024). Emerging therapies targeting SCN1A-related epilepsies: From sodium channel blockers to gene therapies. *Epilepsia*, 65(2), 233–245. <https://doi.org/10.1111/epi.17654>
52. Marini, C., & Giardino, M. (2022). Novel treatments in epilepsy guided by genetic diagnosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(6), 2539–2551. <https://doi.org/10.1111/bcp.15139>
53. Matricardi, S., Cestèle, S., Trivisano, M., Kassabian, B., Leroudier, N., Vittorini, R., ... & Mantegazza, M. (2023). Gain of function SCN1A disease-causing variants: Expanding the phenotypic spectrum and functional studies guiding the choice of effective antiseizure medication. *Epilepsia*, 64(5), 1331–1347. <https://doi.org/10.1111/epi.17509>
54. McCormick, D. A., & Contreras, D. (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*, 63, 815–846. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.815>
55. McTague, A., & Cross, H. J. (2013). Genetic epilepsy syndromes in childhood: clinical features and diagnostic approach. *Epileptic Disorders*, 15(2), 115–129.
56. McTague, A., Nair, U., Malhotra, S., Meyer, E., Trump, N., Gazina, E. V., ... & Kurian, M. A. (2018). Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. *Neurology*, 90(1), e55–e66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004762>
57. Miceli, F., Soldovieri, M. V., Weckhuysen, S., Cooper, E., & Taglialetela, M. (2022). KCNQ2-related disorders.
58. MILH, M. Première crise épileptique non fébrile chez l'enfant: définition, classification, place des examens complémentaires et prise en charge.
59. Myers, C. T., & Mefford, H. C. (2015). Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Medicine*, 7(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0201-7>
60. Ngoungou, E. B., Meyer, A. C., & Preux, P.-M. (2023). Mortality among persons with epilepsy in onchocerciasis-endemic regions of sub-Saharan Africa. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 106, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.01.006>
61. Noebels, J. L. (2003). The biology of epilepsy genes. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 599–625. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412>
62. Organisation mondiale de la Santé. (2024). Épilepsie. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
63. Osaka, H., Ogiwara, I., Mazaki, E., Okamura, N., Yamashita, S., Iai, M., ... & Yamakawa, K. (2007). Patients with a sodium channel alpha 1 gene mutation show wide phenotypic variation. *Epilepsy research*, 75(1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.03.018>

64. Patanè, F., Pasquetti, E., Sullo, F., Tosto, M., Romano, C., Salafia, S., & Falsaperla, R. (2021). SLC2A1 and Its Related Epileptic Phenotypes. *Journal of Pediatric Neurology*.10.1055/s-0041-1728668
65. Patanè, F., Pasquetti, E., Sullo, F., Tosto, M., Romano, C., Salafia, S., & Falsaperla, R. (2021). SLC2A1 and Its Related Epileptic Phenotypes. *Journal of Pediatric Neurology*.10.1055/s-0041-1728668
66. Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S. F. (2020). The genetics of epilepsy. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 21, 205–230. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120219-080340>
67. Piantoni, G., et al. (2023). Genetic mechanisms in epilepsy: A focus on DEPDC5. *Neurogenetics Review*, 31 (2), 202-215. <https://doi.org/10.1002/neurog.2156>
68. Portale, A., Comella, M., Salomone, G., Di Nora, A., Marino, L., Leonardi, R., ... & Falsaperla, R. (2023). The Spectrum of KCNQ2-and KCNQ3-related epilepsy. *Journal of Pediatric Neurology*, 21(03), 203-211. 10.1055/s-0041-1727099
69. Praticò, A. D., Giallongo, A., Arrabito, M., D'Amico, S., Gauci, M. C., Lombardo, G., ... & Ruggieri, M. (2023). SCN2A and its related epileptic phenotypes. *Journal of Pediatric Neurology*, 21(03), 173-185. 10.1055/s-0041-1727097
70. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
71. Saitsu, H., Kato, M., Okada, I., Orii, K. E., Higuchi, T., Hoshino, H., Matsumoto, N. (2010). STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia*, 51(12), 2397-2405. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02728.x>
72. Salles, P. A., Mata, I. F., Brünger, T., Lal, D., & Fernandez, H. H. (2021). ATP1A3-related disorders: an ever-expanding clinical spectrum. *Frontiers in Neurology*, 12, 637890. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.637890>
73. Samanta, D. (2020). PCDH19-related epilepsy syndrome: a comprehensive clinical review. *Pediatric neurology*, 105, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009>
74. SarahKusala. (2010, 3 mars). Exome sequencing workflow 1b [Illustration]. Wikimedia Commons. Licence Creative Commons Attribution 3.0. Repris depuis [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Exome Sequencing workflow 1b.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Exome_Sequencing_workflow_1b.png)
75. Scheffer, J.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
76. Schoonjans, A. S., Lagae, L., & Ceulemans, B. (2015). Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: experience in Dravet syndrome. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 8(6):328-338. doi:[10.1177/1756285615607726](https://doi.org/10.1177/1756285615607726)
77. Serrand, C. (2024). Epilepsie et Mortalité: étude des facteurs de risque des morts subites Inattendues dans l'épilepsie (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay)
78. Shibata, M., Ishii, A., Goto, A. et al. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy. *J Hum Genet* 66, 569–578 (2021). <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00880-z>
79. Shorvon, S. (2023). L'idée de l'épilepsie : Une histoire médicale et sociale de l'épilepsie à l'époque moderne (1860-2020). Cambridge University Press.

80. Shorvon, S. (2023). L'idée de l'épilepsie : Une histoire médicale et sociale de l'épilepsie à l'époque moderne (1860-2020). Cambridge University Press.
81. Sirven J. I. (2015). Epilepsy: A Spectrum Disorder. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 5(9), a022848. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022848>
82. Smith, E.D., Radtke, K., Rossi, M., Shinde, D.N., Darabi, S., El-Khechen, D., Powis, Z., Helbig, K., Waller, K., Grange, D.K., Tang, S. and Farwell Hagman, K.D. (2017), Classification of Genes: Standardized Clinical Validity Assessment of Gene–Disease Associations Aids Diagnostic Exome Analysis and Reclassifications. Human Mutation, 38: 600-608. <https://doi.org/10.1002/humu.23183> (séquençage de l'exome entier SEE)
83. Specchio ,N., Wirrell ,EC., Scheffer ,IE., Nabbout ,R., Riney ,K., Samia ,P., et al. (2022)International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. Epilepsia,63(6): 1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
84. Stefanski, A., Serratosa, J. M., & Lal, D. (2020). Genetics of epilepsy—Coming of age in the precision medicine era. Seminars in Neurology, 40(3), 261–273. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702140>
85. Striano, P., et al. (2023). KCNQ2-related epilepsy: Clinical features and genetic insights. Epilepsy & Behavior, 135, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.02>
86. Striano, P., et al. (2023). KCNQ2-related epilepsy: Clinical features and genetic insights. Epilepsy & Behavior, 135, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.02>
87. Switon, K., Kotulska, K., Janusz-Kaminska, A., Zmorzynska, J., & Jaworski, J. (2017). Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*, 341, 112–153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.017>
88. Symonds ,JD., Elliott, KS., Shetty, J., Armstrong ,M., Brunklaus ,A., Cutcutache ,I., et al.(2021). Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*,144(9): 2879–2891. <https://doi.org/10.1093/brain/awab162>
89. Symonds, J. D., & Zuberi, S. M. (2017). Genetics of epilepsy. Handbook of Clinical Neurology, 145, 567–578. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00039-9>
90. Syrbe, S., Zhorov, BS, Bertsche, A., Bernhard, MK, Hornemann, F., Mütze, U ., et al. (2016). Variabilité phénotypique de l'épilepsie infantile bénigne au syndrome d'Ohtahara associée à une nouvelle mutation du gène SCN2A. *Syndromologie moléculaire* , 7 (4):182-188. <https://doi.org/10.1159/00047526>
91. Thompson, C. H., Potet, F., Abramova, T. V., DeKeyser, J. M., Ghabra, N. F., Vanoye, C. G., ... & George Jr, A. L. (2023). Epilepsy-associated SCN2A (NaV1. 2) variants exhibit diverse and complex functional properties. *Journal of General Physiology*, 155(10), e202313375.<https://doi.org/10.1085/jgp.202313375>
92. Tyagi, S., Ribera, B., & Bannister, A. (2020). Zebrafish as a model system for the study of severe CaV2. 1 (α1A) channelopathies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12:329. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00329>
93. Vanoye, C. G., Desai, R. R., Ji, Z., Adusumilli, S., Jairam, N., Ghabra, N., ... & George Jr, A. L. (2022). High-throughput evaluation of epilepsy-associated KCNQ2 variants reveals functional and pharmacological heterogeneity. *JCI insight*, 7(5), e156314. 10.1172/jci.insight.156314
94. Veerappa, M., et al. (2023). SCN1A mutations in Dravet syndrome: A comprehensive review. *Journal of Epilepsy Research*, 63 (6), 789-798. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1791.2023.04>

95. Verywell Health. (2022). *Epilepsy facts and statistics*. Retrieved from <https://www.verywellhealth.com/epilepsy-facts-5324280>
96. Vetri, L., Roccella, M., Parisi, L., Smirni, D., Costanza, C., Carotenuto, M., & Elia, M. (2023). Epilepsy: A multifaceted spectrum disorder. *Behavioral Sciences*, 13(2), 97. <https://doi.org/10.3390/bs13020097>
97. Wagner, M., Berecki, G., Fazeli, W. *et al.* Antisense oligonucleotide treatment in a preterm infant with early-onset SCN2A developmental and epileptic encephalopathy. *Nat Med* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03656-0>
98. Wang, J., Lin, Z. J., Liu, L., Xu, H. Q., Shi, Y. W., Yi, Y. H., ... & Liao, W. P. (2017). Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 44, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030>
99. Wang, Y., Niu, W., Shi, H., Bao, X., Liu, Y., Lu, M., & Sun, Y. (2024). A novel variation in DEPDC5 causing familial focal epilepsy with variable foci. *Frontiers in Genetics*, 15, 1414259. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1414259>
100. Wengert, E. R., Miralles, R. M., Wedgwood, K. C., Wagley, P. K., Strohm, S. M., Panchal, P. S., ... & Patel, M. K. (2021). Somatostatin-positive interneurons contribute to seizures in SCN8A epileptic encephalopathy. *Journal of Neuroscience*, 41(44), 9257–9273. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0718-21.2021>
101. Wikimedia Commons. (2017, 11 avril). Human chromosome 2 ideogram vertical [Image SVG]. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human\\_chromosome\\_2\\_ideogram\\_vertical.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_chromosome_2_ideogram_vertical.svg)
102. Wikimedia Commons. (2017, 11 avril). Human chromosome 2 ideogram vertical [Image SVG]. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human\\_chromosome\\_2\\_ideogram\\_vertical.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_chromosome_2_ideogram_vertical.svg)
103. Wirrell, C., Specchio, N., Nabbout, R., Pearl, L., Riney, K. (2025). Epilepsy syndromes classification. *Epilepsia open*. <https://doi.org/10.1002/epi4.70026>
104. Yacubian, E. M. T., Kakooza-Mwesige, A., Singh, G., Carpio, A., de Figueiredo, N. V., & Saute, R. L. (2022). Common infectious and parasitic diseases as a cause of seizures: Geographic distribution and contribution to the burden of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 24(6), 994–1019. <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1491>
105. Yu, W., Hill, S. F., Huang, Y., Zhu, L., Demetriou, Y., Ziobro, J., ... & Meisler, M. H. (2024). Allele-Specific Editing of a Dominant SCN8A Epilepsy Variant Protects against Seizures and Lethality in a Murine Model. *Annals of Neurology*, 96(5), 958–969. <https://doi.org/10.1002/ana.27053>
106. Zeng, Z., Xu, Y., Chen, C., Zhou, L., Wang, Y., Liu, M., ... & Chen, W. (2023). Automatic and quantitative electroencephalographic characterization of drug-resistant epilepsy in neonatal *kcnq2* epileptic encephalopathy. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 31, 3004–3014. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2023.3294909>
107. Zhang, D., Guo, J., Lin, Z. *et al.* Les variants du gène SLC2A1 provoquent une épilepsie tardive et la caractéristique génétique du stade. *Acta Epileptologica* 6 , 38 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42494-024-00177-0>
108. Zhang, M. W., Liang, X. Y., Wang, J., Gao, L. D., Liao, H. J., *et al.* (2024). Epilepsy-associated genes: an update. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 116, 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.09.021>
109. Zhang, M., Liang, X., Wang, J., Gao, L., Liao, H., He, Y., Yi, Y., Liao. (2024). Epilepsy-associated genes: an update, *Seizure: European*

110. Zhou, P., He, N., Lin, Z. J., Yan, L. M., Luo, S., Li, B., et al. (2023). Clinical concordance evaluation of the causality of sequence variants. Research Article, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3270536/v2>
111. Zou, S., Lan, Y. L., Gong, Y., Chen, Z., & Xu, C. (2023). The role of ATP1A3 gene in epilepsy: We need to know more. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1143956. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1143956>

# **Annexes**

## Annexe 1 : Questionnaire

### Questionnaire concernant l'Épilepsie

---

Dans le cadre de mon mémoire de Master 2 en génétique, ce questionnaire vise à recueillir des données sur l'épilepsie. L'objectif est d'explorer les liens génétiques potentiels associés à cette condition neurologique. Les informations collectées seront strictement confidentielles et utilisées uniquement pour cette recherche académique. Je vous remercie pour votre participation et votre contribution à cette étude.

---

#### Section 1 : Informations générales

**1. Âge :**

- ☐ Moins de 18 ans
- ☐ 18-30 ans
- ☐ 31-50 ans
- ☐ Plus de 50 ans

**2. Sexe :**

- ☐ Femme
- ☐ Homme

**3. Avez-vous des antécédents familiaux d'épilepsie ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

**4. L'épilepsie affecte-t-elle votre capacité à travailler ou à étudier ?**

- ☐ Pas du tout
- ☐ Modérément
- ☐ Légèrement
- ☐ Fortement

**5. À quelle fréquence les crises surviennent-elles ?**

- ☐ Quotidiennement
- ☐ Chaque semaine
- ☐ Chaque mois
- ☐ Rarement (moins d'une fois par ans)

**6.. Comment votre épilepsie est-elle diagnostiquée ?**

- ☐ EEG
- ☐ Diagnostic clinique
- ☐ IRM
- ☐ Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

**7. Quelle est la cause principale de votre épilepsie (si diagnostiquée) ?**

- ☐ Lésion cérébrale traumatique
- ☐ Infection du système nerveux central (ex. méningite, encéphalite)
- ☐ Malformation congénitale du cerveau
- ☐ AVC (Accident Vasculaire Cérébral)
- ☐ Tumeur cérébrale
- ☐ Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

**8. Quel type de crises épileptiques la personne présente-t-elle ?**

- ☐ Absences (pertes brèves de conscience)
- ☐ Crises tonico-cloniques généralisées (convulsions)
- ☐ Crises focales (touchant une partie du cerveau)
- ☐ Crises myocloniques (secousses musculaires brusques)
- ☐ Type inconnu

**9. Votre épilepsie est-elle associée à l'un des syndromes suivants ?**

- ☐ Autisme
- ☐ Syndrome de Rett
- ☐ Syndrome de Tourette
- ☐ Neurofibromatose
- ☐ Maladies Mitochondriales
- ☐ Syndrome de Phelan-McDermid

- ☐ Autre (précisez) : \_\_\_\_\_
- ☐ Syndrome de Dravet
- ☐ Aucun

## **Section 2 : Prise en charge et suivi médical**

### **10. Comment évaluez-vous la prise en charge médicale ?**

- ☐ Très bonne
- ☐ Bonne
- ☐ Moyenne
- ☐ Insuffisante

### **11. Quel traitement est le plus couramment utilisé pour contrôler l'épilepsie ?**

- ☐ Les médicaments antiépileptiques
- ☐ La chirurgie cérébrale
- ☐ La stimulation du nerf vague (SNV)
- ☐ Aucun traitement n'existe

## **Section 3: Personnel médical**

(À remplir par les professionnels de santé : médecins, infirmiers, psychologues, etc.)

### **12. Quel est le principal défi du diagnostic chez ces patients ?**

- ☐ Le manque de médicaments efficaces pour contrôler les crises
- ☐ La rareté des crises, rendant difficile leur observation
- ☐ La difficulté à réaliser des examens d'imagerie cérébrale
- ☐ La similitude des crises épileptiques avec d'autres affections non épileptiques

### **13. Quels conseils donneriez-vous aux familles ?**

- ☐ Bien suivre le traitement médical
- ☐ Identifier les déclencheurs des crises
- ☐ Favoriser un environnement stable et rassurant
- ☐ Toutes ces réponses

### **14. Quelles évolutions espérez-vous pour améliorer la prise en charge des patients ?**

- ☐ De nouveaux traitements médicamenteux
- ☐ Une meilleure formation du personnel
- ☐ Une meilleure sensibilisation du grand public
- ☐ Toutes ces réponses

**Merci pour votre participation !**

## **Annexe 2: Protocole de l'extraction de l'ADN**

### **A. Préparation des leucocytes :**

- Dans un tube Flacon de 50 ml mettre le sang total (7-10 ml) et compléter à 45 ml du TE 20 :5.
- Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE 20 :5 au culot jusqu'à 25-30 ml.
- Agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.
- (Si on s'arrête à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 15 ml avec du TE 10 :1 et conserver à -20°C dans un congélateur).

### **B. Extraction de l'ADN :**

- Décongeler les leucocytes.
- Centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm.
- Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et mettre dans un tube Flacon de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH8.2).
- Ajouter 200 µL de SDS à 10% (100g SDS +1000 ml H<sub>2</sub>O).
- Ajouter 100µL de protéinase K (PK) à 10 mg /ml.
- Dans l'étuve, agiter le tube sur une rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain, refroidir dans la glace.
- Ajouter 1ml de NaCl 4M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Flacon de 50 ml.
- Ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois (la formation de la méduse visible à l'œil nu).  
(Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).

Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et rincer 2fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc (eppendrof) stérile.

### **C. Solubilisation de l'ADN :**

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300-1000µL de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).
- Pour la réextraction de l'ADN dans le cas où il est contaminé (par des protéines ou par un ARN) :
  - Ajouter à la solution d'ADN, 200µL SDS et 200µL PK.
  - Agiter et laisser dans la roue à température de 37°C pendant 7 jours.
  - Puis, déterminer la DO de cette ADN

### **Annexe 3: Matériel utilisée pour la PCR et l'électrophorèse**



**Préparation des leucocytes**



**Centrifugeuse**



**Thermocycleur**



**Une quantité précise d'agarose est mesurée à l'aide d'une balance de précision**



**Appareil d'électrophorèse horizontal utilisé pour la migration des produits PCR sur gel d'agarose**

<b>Année universitaire : 2024-2025</b>	<b>Présenté par : Benmounah khadidja</b> Boucetta malak
<b>Étude épidémiologique et moléculaire de l'épilepsie dans la région de Constantine</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en</b> <b>Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière : Sciences biologiques Spécialité : Génétique.</b>	
<p>L'épilepsie est l'une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes dans le monde. En Algérie, malgré les efforts cliniques et scientifiques, les données épidémiologiques régionales restent limitées. Ce mémoire a pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension des formes génétiques d'épilepsie en étudiant le polymorphisme du gène SCN1A en lien avec les profils cliniques des patients dans l'Est algérien.</p> <p>Cette étude a concerné les patients présentant un phénotype épileptique, avec ou sans antécédents familiaux, consultant dans l'EPSP Ben M'hidi cité Boussouf Constantine et au Centre de psychologie et de psychothérapie pour enfants handicapés mentaux d'El Eulma, Sétif. Dans la période allant d'avril à mai 2025, nous avons interrogé les patients sur la base d'un questionnaire et avons effectué une étude moléculaire ciblant la mutation faux-sens c.4096G&gt;A dans l'exon 21 du gène SCN1A, à l'aide d'une PCR spécifique utilisant des amorces conçues pour cette région.</p> <p>Dans notre population de 120 patients, la tranche d'âge la plus touchée semble être celle des moins de 18 ans, avec un pourcentage de 50 %, et on note une prédominance masculine ainsi qu'une sex-ratio homme/femme de 1,4.</p> <p>Une notion d'antécédents familiaux a été rapportée dans 17 patients, ce qui représente 14,16 % des familles. Sur le plan phénotypique, l'ensemble des patients présentaient des crises épileptiques, dont 42 % de crises généralisées tonico-cloniques, suivies de crises focales (38,33 %). Une prévalence de 8,3 % de troubles du spectre autistique, 10 % de retard mental et 18,3 % d'autres syndromes associés a été observée chez les patients épileptiques.</p> <p>Cette étude met en évidence l'intérêt d'une approche intégrée combinant données cliniques et analyses génétiques pour une prise en charge plus ciblée de l'épilepsie. Elle pose également les bases d'une réflexion sur la mise en place future de stratégies de médecine personnalisée dans le contexte algérien.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> Les mots clés sont : Épilepsie, polymorphisme génétique, PCR, SCN1A.	
<b>Laboratoires de recherche :</b> laboratoire de Génétique Biochimie et Biotechnologies Végétales (GBBV) (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<b>Président :</b> Boudoukhane Ibtissem M (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<b>Encadrant :</b> Bechkri Sakina (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<b>Examineur(s) :</b> Bensouilah F. Zohra (MCB - U Constantine 1 Frères).	

