

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE III  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Biochimie*

Thème

Le polymorphisme C677T de la MTHFR dans les épilepsies

Encadré par:

Dr. SIFI Karima

Dr. K. SIFI  
F.U. de Cons.

Elaboré par :

M<sup>elle</sup> : BENSOUICI Naziha

M<sup>elle</sup> : CHELLOUF Ahlem

M<sup>elle</sup> : DJAAD Tinhinane

Année universitaire 2015-2016

Table des matières

Introduction : .....	1
Chapitre I : Epilepsie .....	4
I.1. Introduction : .....	5
I.2. Définitions : .....	5
I.2.1. L'épilepsie : .....	5
I.2.2. Les crises épileptiques : .....	5
I.3. Données épidémiologiques: .....	6
I.3.1. Incidence : .....	6
I.3.2. Prévalence : .....	6
I.3.3. Mortalité : .....	6
I.3.4. Variations sociales et démographiques : .....	7
I.3.4.1. Distribution suivant l'âge: .....	7
I.3.4.2. Distribution suivant le sexe: .....	7
I.3.4.3. Distribution démographique : .....	8
I.4. Physiopathologie: .....	8
I.5. Classification de l'épilepsie: .....	10
I.5.1. Classification des crises épileptiques: .....	10
I.5.1.1. Crises généralisées: .....	11
I.5.1.1.1. Les absences, ou petit mal : .....	11
I.5.1.1.2. Crises tonico-cloniques, ou grand mal : .....	11
I.5.1.1.3. Crises myocloniques: .....	12
I.5.1.1.4. Crises toniques: .....	12
I.5.1.1.5. Crises cloniques: .....	12
I.5.1.1.6. Crises atoniques: .....	12
I.5.1.2. Crises partielles (ou crises focales CF) : .....	12
I.5.1.2.1. Crises partielles simples: .....	13
I.5.1.2.2. Crises partielles complexes: .....	13
I.5.1.3. Crises non classées: .....	13
I.5.2. Classification syndromique des épilepsies: .....	14

I.5.2.1. Axe symptomatologique: .....	14
I.5.2.2. Axe étiopathogénique : .....	14
I.6. Exploration de l'épilepsie : .....	15
I.6.1. Prises de sang et ponctions lombaires : .....	16
I.6.2. Tomodensitométrie (TDM) : .....	16
I.6.3. L'Electroencéphalogramme (E.E.G) : .....	16
I.6.4. Bilan neuroradiologique : .....	16
I.6.5. Imagerie fonctionnelle : .....	16
I.7. Diagnostic différentiel des crises épileptiques : .....	17
I.7.1. En cas de crise généralisée tonico-clonique : .....	17
I.7.2. En cas de crise focale simple : .....	17
I.7.3. En cas de crise focale complexe : .....	17
I.8. Evolution de l'épilepsie : .....	17
I.9. Etiologie des épilepsies : .....	18
I.9.1. Facteurs génétiques : .....	18
I.9.2. Facteurs périnataux : .....	19
I.9.3. Traumatismes crâniens : .....	19
I.9.4. Maladies cérébro-vasculaires : .....	19
I.9.5. Tumeurs cérébrales : .....	20
I.9.6. Infections du système nerveux central : .....	20
I.9.6.1 Virales : .....	20
I.9.6.2. Bactériennes : .....	20
I.9.6.3. Parasitaires : .....	20
I.9.7. Causes toxiques : .....	21
I.9.7.1. Alcool éthylique : .....	21
I.9.7.2. Autres toxiques : .....	21
I.9.7.3. Causes médicamenteuses : .....	21
I.10. Traitement : .....	21
I.10.1. Médicaments antiépileptiques : .....	22
I.10.1.1. Mécanisme d'action : .....	22
I.10.1.2. Descriptions-indications : .....	22
I.10.1.3. classification des médicaments antiépileptiques (MAE) : .....	22

I.10.1.3.1. Antiépileptiques classiques : .....	22
I.10.1.3.2. Antiépileptiques plus récents : .....	23
I.10.2. Traitement chirurgical: .....	24
Chapitre II : La génétique de l'épilepsie : .....	25
Gènes et facteurs génétiques de susceptibilité dans les épilepsies .....	25
II.1. Introduction : .....	26
II.1.1 Épilepsies idiopathiques à transmission simple (mendélienne) .....	27
II.1.2. Épilepsies idiopathiques à transmission complexe : .....	28
II.2. Les autres causes de susceptibilité génétique à l'épilepsie : La 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase.....	30
II.2.1. le gène de la MTHFR : .....	30
II.2.1.1. Localisation du gène de la MTHFR : .....	30
II.2.1.2 Structure du gène : .....	30
II.2.2. La protéine MTHFR : .....	31
II.2.2.1. Structure de la MTHFR : .....	31
II.2.2.2. Fonctions de la MTHFR : .....	32
II.2.3. Les polymorphismes de la MTHFR : .....	34
II.2.3.1. Polymorphisme C677T : .....	35
II.2.3.1.1. Fréquence du polymorphisme C677T de la MTHFR : .....	36
II.2.3.1.2. Effets métaboliques de la mutation MTHFR sur l'homocystéine et les folates : .....	37
II.2.3.1.2.1. Effet de la mutation sur l'Homocystéine : .....	37
II.2.3.1.2.2. Effet de la mutation sur les folates : .....	38
II.2.3.2. Les autres polymorphismes de la MTHFR : .....	38
II.2.3.2.1. Le polymorphisme 1298AC de la MTHFR : .....	38
II.2.3.2.2. autres variants du gène MTHFR : .....	39
Chapitre III : Homocystéine .....	40
III.1. Définition : .....	41
III.2. Structure : .....	41
III.3. Métabolisme : .....	41
III.4. Valeurs normales et pathologiques : .....	42
III.5. Hyperhomocystéinémie : .....	42
III.6. Facteurs déterminants de la concentration de l'homocystéine : .....	43

III.6.1. Les facteurs environnementaux :	43
III.6.1.1. Âge et sexe :	43
III.6.1.2. Habitudes de vie toxique :	43
III.6.1.2.1. Café :	43
III.6.1.2.2. Alcool :	43
III.6.1.2.3. Tabac :	43
III.6.2. Hormones :	44
III.6.3. Produits pharmaceutiques :	44
III.6.3.1. Drogues antiépileptiques :	44
III.6.3.2. Hormones de synthèse :	45
III.6.3.3. Autres drogues :	45
Chapitre IV : Relation entre le polymorphisme de la MTHFR, l'homocystéinémie et l'épilepsie.	46
Partie pratique	50
V. Patients et méthodes.	51
V.1. Patients :	52
V.1.1. Recrutement de la population d'étude :	52
V.1.1.1. Recrutement des patients :	52
V.1.1.1.1. Critères d'inclusion :	52
V.1.1.1.2. Critères d'exclusion :	52
V.1.1.2. Recrutement des témoins :	52
V.1.1.2.1. Critères d'inclusion :	52
V.1.1.2.2. Critères d'exclusion :	52
V.1.2. Questionnaires et enregistrement des patients :	53
V.1.3. Prélèvement sanguin :	53
V.1.4. Enregistrement des prélèvements :	54
V.2. Méthodes :	54
V.2.1. Dosage de l'homocystéine :	54
V.2.1.1. Recueil des échantillons :	54
V.2.1.2. Principe du test :	54
V.2.2. Etude moléculaire :	55
V.2.2.1. Extraction de l'ADN :	55
V.2.2.2. Détermination de la pureté de l'ADN :	56

V.2.2.3. Détermination de la concentration de l'ADN :	56
V.2.2.4. Conservation de l'ADN :	57
V.2.2.5. Détermination du génotype de la MTHFR :	57
V.2.2.5.1. PCR ou amplification de l'exon 4 du gène de la MTHFR :	57
V.2.2.5.1.1. Principe :	57
V.2.2.5.1.2. Préparation du milieu réactionnel :	58
V.2.2.5.1.3. Déroulement des cycles de la PCR :	58
V.2.2.5.1.4. Contrôle des produits de la PCR :	60
V.2.2.5.2. Digestion des produits de la PCR :	62
V.2.2.5.3. Electrophorèse des produits de la digestion :	62
V.3. Les paramètres statistiques :	64
V.3.1. Calcul des Moyennes :	64
V.3.2. Ecart-type et variance :	65
V.3.3. Calcul de l'odds ratio :	65
V.3.4. Les intervalles de confiance:	66
V.3.5. P value :	66
VI. Résultats.....	67
VI.1. Répartition des témoins :	68
VI.1.1. Répartition des témoins selon l'âge et le sexe :	68
VI.1.1.1. selon le sexe :	68
VI.1.1.2. Selon l'âge :	69
VI.1.2. Homocystéine :	70
VI.1.2.1. Moyennes et écarts types du taux d'homocystéine selon le sexe :	70
VI.1.2.2. Moyenne set écarts types du taux d'homocystéine selon l'âge :	71
VI.1.3. Fréquence génotypique et allélique de la MTHFR chez les témoins :	71
VI.1.3.1. Fréquence génotypique de la MTHFR:	71
VI.1.3.2. Fréquence allélique de la MTHFR:	72
VI.1.4. Moyennes et écarts types de l'homocystéine en fonction du génotype.....	73
VI.2. Répartition des malades :	74
VI.2.1. Répartition des malades selon l'âge et le sexe :	74
VI.2.1.1 Selon le sexe :	74
VI.2.1.2. Selon l'âge :	74

VI.2.1.3. Selon l'âge et le sexe : .....	76
VI.2.2. Répartition des malades selon le type d'épilepsie : .....	77
VI.2.2.1. Relation entre le type d'épilepsie et les antécédents familiaux : .....	79
VI.2.2.2. Mariage consanguin et épilepsie : .....	80
VI.2.3. Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie : .....	80
VI.2.4. Relation entre le type d'épilepsie et l'âge du début de la maladie : .....	82
VI.2.5. Répartition des patients selon le type de crises : .....	84
VI.2.6. Répartition des patients épileptiques selon le traitement : .....	85
VI.2.7. Homocystéine : .....	86
VI.2.7.1. Effet de l'âge et du sexe sur l'homocystéine : .....	86
VI.2.7.2. Hyperhomocystéinémie et épilepsie : .....	88
VI.2.7.3. Relation entre l'homocystéinémie et le type d'épilepsie : .....	89
VI.2.7.4. Relation entre le type de médication et l'homocystéinémie : .....	90
VI.2.7.5. Comparaison de la moyenne d'homocystéinémie des témoins et des patients : .....	91
VI.2.8. Fréquences génotypiques et alléliques de la MTHFR chez les malades : .....	91
VI.2.8.1. Fréquences génotypiques de la MTHFR: .....	91
VI.2.8.2. Fréquences alléliques de la MTHFR: .....	92
VI.2.9. Répartition des génotypes selon le sexe : .....	93
VI.2.10. Relation en le génotype et le type d'épilepsie : .....	94
VI.2.11. Relation entre le génotype de la MTHFR et l'homocystéinémie : .....	95
VI.2.12. Les odds ratios témoins VS patients : .....	96
VII. Discussion .....	97
VIII. Conclusion.....	109
Bibliographie .....	
Annexes .....	
Résumé .....	

## Résumé

L'épilepsie est une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde, elle se manifeste par des épisodes de crises qui varient selon l'intensité, la fréquence et le type.

La cause de l'épilepsie est essentiellement génétique, il existe des gènes qui modulent la susceptibilité à cette maladie, et parmi ceux-ci le gène de la MTHFR dont la mutation C677T de ce gène semble associée à une augmentation modérée de l'homocystéine plasmatique totale.

Notre objectif d'étude est de rechercher si l'hyperhomocystéinémie et/ou la mutation C677T de la MTHFR sont associées à un risque de la survenue de crises épileptiques chez des patients sous anticonvulsivants de notre population et déterminer la corrélation entre la mutation du gène MTHFR ( C677T ) et les taux de l'homocystéine .

Nous avons mené une étude cas-témoins composée de 100 patients atteints d'épilepsie et 101 témoins .Nous avons fait un recueil de données cliniques pour chaque patient, en plus d'un prélèvement sanguin pour le dosage de l'homocystéine et pour une étude du polymorphisme C677T de la MTHFR .

Dans notre étude nous avons observé une moyenne d'homocystéinémie modérément élevée ( $16,58 \pm 9,79 \mu\text{mol/l}$ ) chez les patients et une fréquence élevée de l'hyperhomocystéinémie chez les patients épileptiques recevant des anticonvulsivants que chez les témoins (51%).

Les résultats obtenus n'ont pas révélé une augmentation de l'Hcy associée aux génotypes mutés de polymorphisme C677T de la MTHFR, P-value =0.111.

Les résultats de notre étude ont montré aussi qu'il n'y a pas une association entre le polymorphisme C677T et la susceptibilité de l'épilepsie, aussi bien pour les mutants hétérozygotes CT que pour les homozygotes TT.

### Mots clés :

Epilepsie - Homocystéine - Mutation C677T du gène de la MTHFR - Facteurs susceptibilité génétique .

Laboratoire de biologie et génétique moléculaire, faculté de médecine, université Constantine 3.