



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Sarra DIMASSI**

Titre de la thèse : « Identification de gènes responsables d'épilepsies de l'enfant »



### RÉSUMÉ DE THÈSE :

L'épilepsie est une affection neurologique chronique qui se définit par la répétition de crises épileptiques, signe de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones corticaux. Ces dernières années, plusieurs gènes responsables d'épilepsies monogéniques ont été mis en évidence. Notre travail avait pour objectif l'identification d'anomalies génétiques responsables ou favorisant certaines formes d'épilepsies de l'enfant. Ce travail est composé de quatre études complémentaires. La première était l'exploration pangénomique d'une cohorte de 47 patients porteurs d'épilepsie à paroxysme rolandique (EPR) par CGH array, à la recherche de variations de nombre de copies (CNV) récurrents. Nous avons ainsi pu mettre en évidence plusieurs CNVs emportant des gènes impliqués dans l'épilepsie, dont *PRRT2* et *GRIN2A*. La deuxième reposait sur la même approche appliquée à une cohorte de 8 patients Tunisiens présentant des spasmes infantiles. Elle a permis d'identifier une délétion 9q34.3 emportant le gène *EHMT1*, responsable du syndrome de Kleefstra et une duplication 15q13.1, région impliquée dans des troubles du neurodéveloppement. Pour la troisième étude, nous avons comparé deux techniques de capture par séquençage à haut débit d'un panel de gènes impliqués dans les épilepsies de l'enfant, à partir des échantillons de 24 patients épileptiques. Cette approche nous a permis de mettre au point un logiciel d'analyse de couverture, que nous avons nommé DeCovA. Lors de la dernière étude, nous avons appliqué une stratégie de séquençage d'exome en trio pour explorer 10 patients porteurs des spasmes infantiles. Nous avons ainsi pu mettre en évidence des variants pathogènes *de novo* chez quatre patients, impliquant les gènes *KCNQ2*, *SCN1A*, *NR2F1* et *ALG13*. Nos résultats confirment ainsi la place importante de la génétique et l'intérêt majeur des nouvelles technologies dans l'exploration étiologique des épilepsies de l'enfant.

## RESUME en Anglais

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by repeated epileptic seizures, a sign of cortical neurons paroxysmal hyperactivity. In recent years, several monogenic genes involved in epilepsy have been identified. The aim of our work is to identify new genetic abnormalities responsible for childhood epilepsies. This work is divided into four complementary studies. First, we searched copy number variation (CNV) by pangenomic exploration of a cohort of 47 patients with Rolandic epilepsy (RE) using CGH array. We identified several CNVs carrying genes involved in epilepsy, including *PRRT2* and *GRIN2A* genes. Secondly, the same approach was applied to a cohort of 8 Tunisian patients with infantile spasms. It allowed the identification of a 9q34.3 deletion including *EHMT1*, implicated in Kleefstra syndrome and a 15q13.1 duplication, known to be involved in neurodevelopment disorders. For the third study, we compared two library-building methods for a gene-targeted panel for the diagnosis of Monogenic childhood epilepsies, in a cohort of 24 epileptic patients. This approach allowed us to develop a coverage analysis software, which we named DeCovA. In the last study, we used a trio-based exome-sequencing approach to look for *de novo* mutations in 10 patients with infantile spasms. We found *de novo* pathogenic variants in four patients, involving *KCNQ2*, *SCN1A*, *NR2F1*, and *ALG13*. Our results confirm the increasing role of genetics and the major interest of new technologies in the etiological exploration of childhood epilepsy.